

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3763565号  
(P3763565)

(45) 発行日 平成18年4月5日(2006.4.5)

(24) 登録日 平成18年1月27日(2006.1.27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 253/06 (2006.01)  
 C O 7 D 401/12 (2006.01)  
 C O 7 D 401/14 (2006.01)  
 C O 7 D 403/06 (2006.01)  
 C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 253/06 F  
 C O 7 D 401/12  
 C O 7 D 401/14  
 C O 7 D 403/06  
 C O 7 D 403/12

請求項の数 9 (全 150 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-282882 (P2000-282882)  
 (22) 出願日 平成12年9月19日(2000.9.19)  
 (65) 公開番号 特開2001-114768 (P2001-114768A)  
 (43) 公開日 平成13年4月24日(2001.4.24)  
 審査請求日 平成12年9月19日(2000.9.19)  
 (31) 優先権主張番号 60/156842  
 (32) 優先日 平成11年9月30日(1999.9.30)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 397067152  
 ファイザー・プロダクツ・インク  
 アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市  
 イースタン・ポイント・ロード  
 (74) 代理人 100096666  
 弁理士 室伏 良信  
 (72) 発明者 ロバート リー ドゥ  
 アメリカ合衆国 06340 コネチカッ  
 ト州 グロトン市 イースタン・ポイント  
 ・ロード (番地なし) ファイザー・セ  
 ントラル・リサーチ内

最終頁に続く

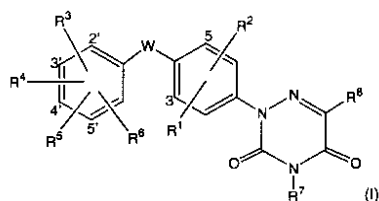
(54) 【発明の名称】 甲状腺受容体リガンドとしての6-アザウラシル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I の化合物

【化1】



または当該化合物の薬学的に許容することのできる塩

[ここで、Wは-O-であり；

$R^1$  および  $R^2$  は、独立に、(a) 水素、(b) ハロゲン、(c)  $-(C_1-C_6)$  アルキル、(d)  $-CN$ 、(e)  $-OR^{1,2}$  または (f)  $-トリフルオロメチル$  であり；  
 $R^3$  は、(a) 水素、(b) ハロゲン、(c) ハロゲン、 $-OCF_3$  および  $-CF_3$  から成る群から独立に選ばれる1個から3個の置換基で任意に置換されても良い  $-(C_1-C_6)$  アルキル、(d)  $-CN$ 、(e)  $-OR^{1,2}$ 、(f)  $-トリフルオロメチル$ 、(g)  $-NO_2$ 、(h)  $-SO_2-R^{1,3}$ 、(i)  $-C(O)_2R^9$ 、(j)  $-C(O)NR^{1,9}R^{2,0}$ 、(k)  $-C(O)R^{1,6}$ 、(l)  $-NR^{2,1}C(O)-NR^{2,1}R^{2,2}$ 、(m)  $-NR^{1,9}-C(O)R^{2,0}$  または (n)  $-NR^{1,7}R^{1,8}$  であり；

$R^4$  は、(a)  $-C(R^{14})(R^{15})(R^{16})$ 、(b)  $-(C_0-C_3)$  アルキル  
 $-NR^{17}R^{18}$ 、(c)  $-C(O)NR^{19}R^{20}$ 、(d)  $-NR^{19}-C(O)-R^{20}$ 、(e)  $-(C_0-C_3)$  アルキル  $-NR^{21}-C(O)-NR^{21}R^{22}$ 、(f)  
 $-S(O)_m-R^{22}$ 、(g)  $-S(O)_2-NR^{21}R^{22}$ 、(h)  $-NR^{21}-S(O)_2-R^{22}$ 、(i)  $-$ アリール、(j)  $-het$ 、(k)  $-OR^{33}$  または (l) ハ  
 ロゲンであるが、但し、置換基 (f) および (h) における  $R^{22}$  は  $-OR^{34}$  以外であ  
 り、但し、置換基 (b) が  $-(C_0)$  アルキル  $-NR^{17}R^{18}$  である場合、 $R^{18}$  は、  
 $-C(O)-R^{28}$  または  $-S(O)_2-R^{29}$  以外であり；

または  $R^3$  および  $R^4$  は、共に結合し、一般式  $-(CH_2)_b-$  または  $-Q-(CH_2)_c-$  および  $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$  から成る群から選ばれても良く {ここで  
 、Qは、O、Sもしくは $NR^{25}$ である}、ここで、当該炭素環式環は、基Vから独立に  
 選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良く、そして当該複素環式環は、基Zから  
 独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良く；

$R^5$  は、 $-OR^{23}$  であり；

または  $R^4$  および  $R^5$  は、共に結合し  $-CR^{31}=CR^{32}-NH-$ 、 $-N=CR^{31}-NH-$ 、 $-CR^{31}=CR^{32}-O-$  および  $-CR^{31}=CR^{32}-S-$  から成る群から  
 選ばれても良く；

$R^6$  は、(a) 水素、(b) ハロゲン、(c) ハロゲン、 $-OCF_3$  および  $-CF_3$  から  
 成る群から独立に選ばれる1個から3個の置換基で任意に置換されても良い  $-(C_1-C_6)$   
 アルキル、(d)  $-CN$ 、(e)  $-OR^{12}$ 、(f)  $-$ トリフルオロメチル、(g)  $-NO_2$ 、(h)  $-SO_2-R^{13}$ 、(i)  $-C(O)_2R^9$ 、(j)  $-C(O)NR^{19}R^{20}$ 、(k)  $-C(O)R^{16}$ 、(l)  $-NR^{21}C(O)-NR^{21}R^{22}$ 、(m)  
 $-NR^{19}-C(O)R^{20}$  または (n)  $-NR^{17}R^{18}$  であり；

$R^7$  は、(a) 水素、(b) 各炭素原子が1個から3個のハロ原子で任意に置換されても  
 良い  $-(C_1-C_4)$  アルキルまたは (c)  $-C(CH_2)_nCOOR^9$  であり；

$R^8$  は、(a) 水素、(b)  $-(C_1-C_6)$  アルキル、(c)  $-C(O)-OR^9$ 、(d)  $-C(O)NR^{10}R^{11}$  または (e)  $-CN$  であるが、但し、置換基 (c) におけ  
 る  $R^9$  は、メチルまたはエチル以外であり、但し、置換基 (d) における  $R^{10}$  および  $R^{11}$   
 は、両方とも水素ではなく；

$R^9$  は、(a) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い  $-(C_1-C_{12})$   
 アルキル、(b) フェニルで任意に置換されても良い  $-(C_2-C_{12})$  アルケニル、(c)  $-(C_2-C_{12})$  ジアルケニル、(d)  $-(C_3-C_{10})$  シクロ  
 アルキル、(e)  $-$ アリールまたは (f)  $-het$  であり；

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は、独立に、(a) 水素、(b) 基Vから独立に選ばれる1個以上の  
 置換基で任意に置換されても良い  $-(C_1-C_{12})$  アルキル、(c) 基Vから独立に選  
 ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い  $-(C_3-C_{10})$  シクロアルキル、  
 (d)  $-(C_2-C_{12})$  アルケニルまたは (e)  $-het$  であり；

または、いずれの例の  $R^{10}$  および  $R^{11}$  も、それらが結合している窒素原子と共に  $het$   
 を形成することができ；

$R^{12}$  は、(a) 水素または (b) 各炭素原子が1個から3個のフルオロ原子で任意に置  
 換されても良い  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり；

$R^{13}$  は、(a) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い  $-(C_1-C_{12})$   
 アルキル、(b)  $-(C_2-C_{12})$  アルケニル、(c)  $-(C_3-C_{10})$  シクロアルキル、(d)  $-NR^{17}R^{18}$ 、(e)  $-$ アリールまたは (f)  $-het$   
 であり；

$R^{14}$  は、(a) 水素、(b)  $-(C_1-C_6)$  アルキルまたは (c)  $-O-R^{34}$  であ  
 り；

$R^{15}$  は、(a) 水素または (b)  $-(C_1-C_6)$  アルキルであり；

または  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、それらが結合している炭素原子と共にカルボニル基を形成  
 し；

10

20

30

40

50

$R^{1\ 6}$  は、(a) 水素、(b) 各炭素原子が1個から3個のフルオロ原子で任意に置換されても良い— $(C_1 - C_6)$  アルキル、(c) — $(C_0 - C_6)$  アルキル— $(C_3 - C_{10})$  シクロアルキル、(d) — $(C_0 - C_6)$  アルキル—アリールまたは(e) — $(C_0 - C_6)$  アルキル—h e tであり；

$R^{1\ 7}$  は、(a) 水素、(b) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い— $(C_1 - C_{12})$  アルキル、(c) —アリール、(d) —h e t、(e) — $OR^{3\ 4}$  または(f) — $(C_3 - C_{10})$  シクロアルキルであり；

$R^{1\ 8}$  は、(a) 水素、(b) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い— $(C_1 - C_{12})$  アルキル、(c) —アリール、(d) —h e t、(e) — $C(O) - R^{2\ 8}$  (f) — $S(O)_2 - R^{2\ 9}$ 、(g) — $OR^{3\ 4}$  または(h) — $(C_3 - C_{10})$  シクロアルキルであり；

10

又はいずれの例の $R^{1\ 7}$  および $R^{1\ 8}$  も、それらが結合している窒素原子と共にh e tを形成し；

各例の $R^{1\ 9}$  および $R^{2\ 0}$  は、独立に、(a) 水素、(b) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い— $(C_1 - C_{12})$  アルキル、(c) — $(C_0 - C_6)$  アルキル—アリール、(d) — $(C_0 - C_6)$  アルキル—h e t、(e) — $C(O) - NR^{2\ 6} R^{2\ 7}$ 、(f) — $C(O) - R^{2\ 8}$ 、(g) — $S(O)_2 - R^{2\ 9}$ 、(h) — $OR^{3\ 4}$  または(i) — $(C_3 - C_{10})$  シクロアルキルであり；

又はいずれの例の $R^{1\ 9}$  および $R^{2\ 0}$  も、それらが結合している窒素原子と共にh e tを形成し；

20

各例の $R^{2\ 1}$  および $R^{2\ 2}$  は、独立に、(a) 水素、(b) 基Vから独立に選ばれる1個から3個の置換基で任意に置換されても良い— $(C_1 - C_{12})$  アルキル、(c) —アリール、(d) —h e t、(e) — $(C_3 - C_{10})$  シクロアルキルまたは(f) — $OR^{3\ 4}$  であり；

または $R^{2\ 1}$  および $R^{2\ 2}$  は、それらが結合している窒素原子と共にh e tを形成し；

$R^{2\ 3}$  は、(a) 水素、(b) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い— $(C_1 - C_4)$  アルキルまたは(c) — $C(O) - R^{2\ 4}$  であり；

$R^{2\ 4}$  は、(a) 水素、(b) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い— $(C_1 - C_{12})$  アルキル、(c) — $(C_2 - C_{12})$  アルケニル、(d) — $(C_3 - C_{10})$  シクロアルキル、(e) —アリールまたは(f) —h e tであり；

30

各例の $R^{2\ 5}$  は、独立に(a) 水素、(b) — $(C_1 - C_6)$  アルキル、(c) — $COR^{2\ 9}$  または(d) — $SO_2 R^{2\ 9}$  であり；

各例の $R^{2\ 6}$  および $R^{2\ 7}$  は、独立に、(a) 水素、(b) — $(C_1 - C_6)$  アルキル、(c) — $(C_3 - C_{10})$  シクロアルキル、(d) — $(C_0 - C_6)$  アルキル—アリール、または(e) — $(C_0 - C_6)$  アルキル—h e tであり；

$R^{2\ 8}$  は、(a) 水素、(b) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い— $(C_1 - C_{12})$  アルキル、(c) — $(C_2 - C_{12})$  アルケニル、(d) — $(C_3 - C_{10})$  シクロアルキル、(e) —アリールまたは(f) —h e tであり；

$R^{2\ 9}$  は、(a) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い— $(C_1 - C_{12})$  アルキル、(b) — $(C_2 - C_{12})$  アルケニル、(c) — $(C_3 - C_{10})$  シクロアルキル、(d) —アリールまたは(e) —h e tであり；

40

$R^{3\ 0}$  は、(a) 水素、(b) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い— $(C_1 - C_{12})$  アルキル、(c) — $(C_1 - C_{12})$  アルケニル、(d) — $(C_3 - C_{10})$  シクロアルキル、(e) — $C(O) - R^{3\ 1}$  または(f) — $S(O)_m - R^{3\ 2}$  であり；

$R^{3\ 1}$  は、(a) 水素、(b) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い— $(C_1 - C_{12})$  アルキル、(c) — $(C_2 - C_{12})$  アルケニル、(d) — $(C_3 - C_{10})$  シクロアルキル、(e) —アリール、(f) —h e tまたは(g) — $OR^{3\ 4}$  であり；

$R^{3\ 2}$  は、(a) 水素、(b) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換さ

50

れても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>12</sub>)アルキル、(c)—(C<sub>2</sub>—C<sub>12</sub>)アルケニル、(d)—(C<sub>3</sub>—C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(e)—アリールまたは(f)—h e tであり；

R<sup>3 3</sup>は、(a)—(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—アリール、(b)—(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—h e t、(c)基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い—(C<sub>7</sub>—C<sub>12</sub>)アルキル、(d)少なくとも1個の炭素原子が1個から3個のフルオロ原子で置換される—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、(e)—(C<sub>2</sub>—C<sub>12</sub>)アルケニルまたは(f)—(C<sub>3</sub>—C<sub>10</sub>)シクロアルキルであり；

R<sup>3 4</sup>は、(a)—アリール、(b)—h e t、(c)基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>12</sub>)アルキル、(d)—(C<sub>2</sub>—C<sub>12</sub>)アルケニルまたは(e)—(C<sub>3</sub>—C<sub>10</sub>)シクロアルキルであり；

各例の—(C<sub>3</sub>—C<sub>10</sub>)シクロアルキルは、3個から10個の炭素原子を含有する完全に又は部分的に飽和した単、二または三環式環であり；ここで、二環式環において、単環式シクロアルキル環は、別のシクロアルキル環に縮合したスピロであるか、又は、2個の炭素原子を介してベンゼン環もしくは別のシクロアルキル環に縮合しており；ここで、三環式環において、二環式環は、シクロアルキル環に縮合したスピロであるか、又は、2個の原子を介してベンゼン環もしくは別のシクロアルキル環に縮合しており；

当該—(C<sub>3</sub>—C<sub>10</sub>)シクロアルキルは、炭素、酸素、硫黄および窒素から独立に選ばれる1個から3個の架橋原子を任意に含有しても良く；当該架橋原子は、環内の2個の炭素原子に結合しており；当該架橋原子は、—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキルおよびヒドロキシから独立に選ばれる1個から3個の基で任意に置換されても良く；

当該シクロアルキル環は、その部分が単環式であれば1個の環、その部分が二環式であれば1個もしくは両方の環、又はその部分が三環式であれば1個、2個もしくは3個の環上で、基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良く；

基Vは、(a)1個もしくは2個のヒドロキシで任意に置換されても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、(b)—(C<sub>2</sub>—C<sub>5</sub>)アルキニル、(c)—ハロゲン、(d)—NR<sup>3 5</sup>R<sup>3 6</sup>、(e)—NO<sub>2</sub>、(f)—OCF<sub>3</sub>、(g)—OR<sup>3 7</sup>、(h)—SR<sup>3 7</sup>、(i)—オキソ、(j)—トリフルオロメチル、(k)—CN、(l)—C(O)NR<sup>3 5</sup>—OH、(m)—COOR<sup>3 5</sup>、(n)—O—C(O)—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、(o)CNで任意に置換されても良い—(C<sub>3</sub>—C<sub>10</sub>)シクロアルキル(p)—(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—アリール、(q)—(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—h e t、(r)—C(O)—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキルまたは(s)—C(O)—アリールであり；

各例のR<sup>3 5</sup>およびR<sup>3 6</sup>は、独立に、(a)水素、(b)—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキルまたは(c)—(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—アリールであり；

R<sup>3 7</sup>は、(a)水素、(b)1個以上のハロ、ヒドロキシもしくはメトキシで任意に置換されても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、(c)—(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—アリールまたは(d)—(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—h e tであり；

アリールは、(a)基Zから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良いフェニル、(b)基Zから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良いナフチルまたは(c)基Zから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良いビフェニルであり；

各例のh e tは、酸素、硫黄および窒素から成る群から独立に選ばれる1個から4個のヘテロ原子を含有する4—、5—、6—、7—および8—員の完全に飽和した、部分的に飽和した又は完全に未飽和の単、二または三環式複素環式環であり；ここで、二環式環において、単環式複素環式環は、—(C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>)シクロアルキル環もしくは完全に若しくは部分的に飽和した別の複素環式環に縮合したスピロであるか、または、2個の原子を介してベンゼン環、—(C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>)シクロアルキル環もしくは別の複素環式環に縮合しており；ここで、三環式環において、二環式環は、—(C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>)シクロアルキル環もしくは完全に若しくは部分的に飽和した別の複素環式環に縮合したスピロであるか、または、2個の原子を介してベンゼン環、(C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>)シクロアルキル環もしくは別の複素環式環に縮合しており；

10

20

30

40

50

当該h e tは、酸素、硫黄および窒素から独立に選ばれる1個から3個の架橋原子を任意に含有しても良く；当該架橋原子は、環内の2個の別の原子に結合しており；当該架橋原子は、 $-(C_1-C_6)$ アルキルおよびヒドロキシから独立に選ばれる1個から3個の基で任意に置換されても良く；

当該h e tは、炭素上で置換された1個もしくは2個のオキシ基または硫黄上で置換された1個もしくは2個のオキシ基を任意に有しても良く；

当該h e tは、その部分が単環式であれば1個の環、その部分が二環式であれば1個もしくは両方の環、又はその部分が三環式であれば1個、2個もしくは3個の環上の炭素もしくは窒素上で、基Zから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良く；

各例の基Zは、独立に、(a)水素、(b)ハロゲン、(c)トリフルオロメチル、(d)ヒドロキシ、(e) $-OCF_3$ 、(f) $-CN$ 、(g) $-NO_2$ 、(h)ヒドロキシ、ハロゲン、 $-OCF_3$ および $-CF_3$ から成る群から独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル、(i)フェニルで任意に置換されても良い $-(C_2-C_6)$ アルケニル、(j) $-(C_2-C_5)$ アルキニル、(k) $-(C_1-C_6)$ アルコキシ、(l)ハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_1-C_4)$ アルコキシおよび $-C(O)CH_3$ から成る群から独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い $-(C_0-C_6)$ アルキル-フェニル、(m)ハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-(C_1-C_4)$ アルキル、 $-(C_1-C_4)$ アルコキシおよび $-C(O)CH_3$ から成る群から独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い $-(C_0-C_6)$ アルキル-ナフチル、(n) $-C(O)_2R^{3\ 5}$ 、(o) $-(C_0-C_6)$ アルキル- $C(O)NR^{3\ 5}R^{3\ 6}$ 、(p) $-(C_0-C_6)$ アルキル- $C(O)R^{3\ 8}$ 、(q) $-NR^{3\ 5}R^{3\ 6}$ 、(r) $-NR^{3\ 5}-C(O)NR^{3\ 5}R^{3\ 6}$ 、(s) $-NR^{3\ 5}-C(O)R^{3\ 6}$ 、(t) $-OR^{3\ 7}$ 、(u) $-SR^{3\ 7}$ 、(v) $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、(w)ヒドロキシおよびハロから成る群から独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い1個以上の $-(C_1-C_6)$ アルキルで任意に置換されても良い $-(C_0-C_6)$ アルキル-ピリジニル、(x)ヒドロキシおよびハロから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い1個以上の $-(C_1-C_6)$ アルキルで任意に置換されても良い $-(C_0-C_6)$ アルキル-ペリジニル、(y) $-SO_2-R^{3\ 7}$ 、(z) $-SO_2-NR^{3\ 5}R^{3\ 6}$ または(a1) $-S$ -フェニル- $CH_2OH$ であり；

$R^{3\ 8}$ は、(a) $-(C_1-C_6)$ アルキル、(b) $-(C_0-C_6)$ アルキル-フェニル、(c)1個から3個の $CF_3$ で任意に置換されても良い $-(C_0-C_6)$ アルキル-フェナントレニル、(d) $-(C_0-C_6)$ アルキル-ピロリジニルまたは(e) $-(C_0-C_6)$ アルキル-モルホリニルであり；

または、同じ可変因子内のいずれかの例のいずれかの2つのZ基は、共に結合し、(a)一般式 $-(CH_2)_e$ または(b) $-O(CH_2)_fO-$ 、 $-(CH_2)_gNH-$ および $-CH=CHNH-$ から成る群から選ばれても良く；

mは、0、1または2であり；

nは、0、1、2または3であり；

bは、3、4、5、6または7であり；

c、f、g、jおよびkは、それぞれ独立に2、3、4、5または6であり；そして

eは、3、4、5、6または7であり；

但し、一般式Iの化合物において、1) $R^4$ の置換基 $-C(R^{1\ 4})(R^{1\ 5})(R^{1\ 6})$ は、 $(C_1-C_4)$ アルキル以外であり；そして2) $R^8$ が、 $-C(O)-OR^9$ または $-C(O)NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ である場合、 $R^4$ は、ハロのみである」。

#### 【請求項2】

Wが酸素である、請求項1で明確にした通りの化合物、またはその薬学的に許容することのできる塩。

#### 【請求項3】

$R^1$ が3の位置にあり、 $R^2$ が5の位置にあり、 $R^3$ が2'の位置にあり、 $R^4$ が3' 50

の位置にあり、 $R^5$  が 4' の位置にあり、そして  $R^6$  が 5' の位置にある、請求項 2 で明確にした通りの化合物またはその薬学的に許容することのできる塩。

【請求項 4】

$R^3$  が水素であり、 $R^5$  がヒドロキシまたはメトキシであり、 $R^6$  が水素であり、 $R^7$  が水素であり、そして  $R^8$  が水素である、請求項 3 で明確にした通りの化合物、またはその薬学的に許容することのできる塩。

【請求項 5】

$R^1$  および  $R^2$  が、それぞれ独立にメチル、ブromoまたはクロロであり、 $R^5$  がヒドロキシである、請求項 4 で明確にした通りの化合物、またはその薬学的に許容することのできる塩。

【請求項 6】

$R^4$  が  $S(O)_2NR^{2.1}R^{2.2}$  であり； $R^{2.1}$  が、水素またはメチルであり；そして  $R^{2.2}$  が、(a)  $-(C_5-C_8)$  アルキル、(b) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプチ-2-イル、(c) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、(d) シクロブチル、(e) シクロペンチル、(f) シクロヘキシルまたは (g) 1 個以上のフルオロで任意に置換されても良いフェニルであり；

または、 $R^{2.1}$  および  $R^{2.2}$  は、それらが結合している窒素原子と共に h e t を形成し；h e t は、(a) メチルおよびフェニルから成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良いピペリジニル、(b) ピロリジニル、(c) 1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、(d) インドリニル、(e) スピロ [8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 2'- (3'-H) -ジヒドロフラン]、(f) スピロ [8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 2'- [1, 3] ジオキソラン] または (g) オキソおよびヒドロキシから成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良い 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルである、請求項 5 で明確にした通りの化合物または薬学的に許容することのできる塩。

【請求項 7】

$R^4$  が  $-C(O)NR^{1.9}R^{2.0}$  であり； $R^{1.9}$  が水素であり；そして  $R^{2.0}$  が、(a) 1 個以上の  $-CH_2OH$  で任意に置換されても良いシクロペンチル、(b)  $-CH_2OH$  およびメチルから成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良いビシクロ [2. 2. 1] ヘプチ-2-イル、または (c) 1 個以上のメチルで任意に置換されても良いビシクロ [3. 1. 1] ヘプチ-3-イルであり；

または  $R^{1.9}$  および  $R^{2.0}$  は、N と共に h e t を形成し；h e t は、(a) メチルおよびフェニルから成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良いピペリジニル、(b) ピロリジニル、(c) アゼパニル、(d) インドリニルまたは (e) 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリニルである、請求項 5 で明確にした通りの化合物または薬学的に許容することのできる塩。

【請求項 8】

$R^4$  が、 $-S(O)_2R^{2.2}$  であり；そして  $R^{2.2}$  が、(a) メチルおよびエチルから成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良いフェニル、(b) インダニルまたは (c)  $-(CH_2)-(C_4-C_6)$  シクロアルキルである、請求項 5 で明確にした通りの化合物または薬学的に許容することのできる塩。

【請求項 9】

2- {4- [3- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルフェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオンまたは薬学的許容することのできるその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規な甲状腺受容体リガンドに関し、更に詳しくは、肥満、過体重状態、高脂質血症、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌ならびに糖尿病、アテローム動脈硬化

10

20

30

40

50

症、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、うつ病、骨粗鬆症、心不整脈、緑内障およびうっ血性心不全のような関連の障害および疾患の治療に有用である新規な 6-アザウラシル及びその誘導体に関する。やはり提供されるものは、このような疾患および障害を治療するための方法、医薬組成物およびキットである。

#### 【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

甲状腺ホルモン、特に、生物学的に活性なヨードチロニン、正常な発育、代謝性恒常性を維持するのに重要であることが、一般に受け入れられている。甲状腺ホルモンは、コレステロールの胆汁酸への代謝を刺激し、他のホルモンに対する脂肪細胞の脂肪分解応答を増大させる。

10

#### 【0003】

また、甲状腺ホルモンは、直接および間接的にの両方で、例えば、代謝率を増加させることにより心機能に影響する。例えば、瀕脈、増加した心拍出量、増加した心係数、心肥大、減少した末梢血管抵抗および増加した脈圧が、甲状腺機能亢進症の患者において観察される。

#### 【0004】

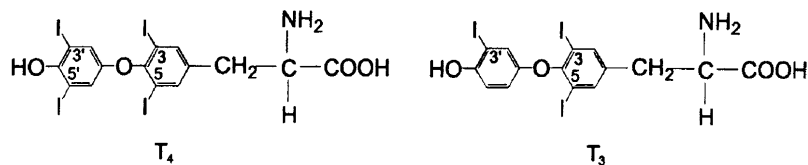
甲状腺の疾患は、一般に、天然に存在する甲状腺ホルモンまたは甲状腺ホルモンの作用を模倣する甲状腺ホルモン模倣類似体のいずれかを投与することによるホルモン置換で治療する。

#### 【0005】

2種の天然に存在する甲状腺ホルモン、即ち、チロキシン即ち 3, 5, 3', 5'-テトラヨード-L-チロニン（普通、 $T_4$  と呼ばれる）および 3, 5, 3'-トリヨード-L-チロニン（普通、 $T_3$  と呼ばれる）を、下記に示す：

20

#### 【化2】



$T_3$  は、2種の内より生物学的に活性であり、上記で提供された構造式から分かることであるが、5'の沃素が無いことにより $T_4$ と異なる。 $T_3$ は、甲状腺から直接、または末梢組織でデヨージナーゼ (deiodinase) 酵素による5'の沃素の除去により生成される。甲状腺ホルモン模倣類似体は、しばしば、構造的に $T_3$ に似ているように設計される。更に、 $T_3$ の天然に存在する代謝物が、知られている。

30

#### 【0006】

上記で考察したように、甲状腺ホルモンは、例えば、心拍数の増加、よって酸素消費の増加を引き起こすことにより心機能に影響する。酸素の消費の増加は、特定の所望の代謝作用に帰するかもしれないが、ある状況では、有害な副作用を起こしかねない心臓に対する余分な負荷がかかる。従って、ネイチャー (Nature), Vol. 324: pp. 425-429 (1986)に公開された論文でA. H. アンダーウッド (A. H. Underwood)等により述べられたように当業界で公知であるが、上記で言及した不利な心臓の作用を起こすことなく脂質および血清コレステロールを低下させるよう機能する甲状腺ホルモン類似体を合成する努力が為されてきた。

40

#### 【0007】

特定の6-アザウラシル及びその誘導体が、当業界で公知である。米国特許第3, 905, 971号および第3, 912, 723号は、特定の2-フェニル-a-スートリアジン-3, 5 (2H, 4H) ジオン類および特定の2-置換-フェニル-a-スートリアジン-3, 5 (2H, 4H) ジオン類ならびにコキシジウム症の制御のための薬物としてのそれらの使用法を開示している。

#### 【0008】

50

米国特許第3, 883, 527号および第3, 883, 528号は、コクシジウム抑制薬として有用である特定の2-アリール-アストリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン類を製造する方法を開示している。

【0009】

カナダ国特許第979457号および第992538号は、それらの化合物がコクシジウム症を制御するのに有用である特定の2-フェニル-アストリアジン-3, 5(2H, 4H)ジオン類、その誘導体、この化合物を含有する組成物およびこの化合物を調製する方法を開示している。

【0010】

米国特許第3, 896, 172号および第3, 852, 289号は、それらの化合物がコクシジウム症抑制薬として有用である、p-クロロフェニルチオ置換2-アリール部分を有する特定の1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)ジオン類を調製する方法を開示している。

10

【0011】

米国特許第3, 882, 115号および第3, 883, 525号は、例えば2-クロロフェノキシおよび2-クロロ-4-(N-メチル-N-エチルスルファモイル)フェノキシで置換される2-アリール部分を有する特定の1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)ジオン類を調製する方法を開示している。

【0012】

米国特許第5, 256, 631号および南アフリカ共和国特許第91/7390は、特定の置換1, 2, 4-トリアジンジオン類、それらの調製法および抗原虫薬としての使用法を開示している。ドイツ特許第25 32 363号は、4-アミノフェノキシ置換2-フェニル基を有する特定の1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン化合物を開示している。南アフリカ共和国特許第73/9126は、特定の2-アリール-6-カルボキシ-1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン類を調製する方法を開示している。

20

【0013】

米国特許第4, 640, 917は、原虫疾患を制御するのに有用である置換2-フェニル-ヘキサヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3, 5-ジオン類を開示している。米国特許第4, 198, 407は、特定の置換2-フェニル-1, 2, 4-トリアジン-3, 5(2H, 4H)-ジオン類及びそれらを含有するコクシジウム抑制薬を開示している。

30

【0014】

公開されたヨーロッパ特許出願第0 737 672号は、2の位置に置換基を有する1, 2, 4-トリアジン-3-オン誘導体の製造方法を開示している。米国特許第4, 239, 888号は、特定の1-フェニルウラシル類およびコクシジウム抑制薬としてのそれらの効用を開示している。

【0015】

B. L. ミラリ(B. L. Mylari)等, J. Med. Chem. 1977, 20, 475-483; M. W. ミラー等, J. Med. Chem. 1979, 22, 1483-1487; およびM. W. ミラー等, J. Med. Chem. 1980, 23, 1083-1087は、6-アザウラシルの特定の抗コクシジウム誘導体を開示している。

40

【0016】

M. W. ミラー等, J. Med. Chem. 1981, 24, 1337-1342は、硫化フェニルおよびフェニルスルホン側鎖を有する6-アザウラシルの特定の抗コクシジウム誘導体を開示している。

【0017】

R. D. キャロル(R. D. Carroll)等, J. Med. Chem. 1983, 26, 96-100は、p-ベンゾフェノン側鎖を有する6-アザウラシルの特定の抗コクシジウム誘導体を開示している。

【0018】

K. -B. リュー(K. B. Rhyu)等, J. Chem. Inf. Comput. Sci. (1996), 36 (3), 620; K. -B. リュー等, J. Chem. Inf. Comput. Sci. (1995), 35 (4), 771-8; A. C.

50



グッド(A. C. Good)等, J. Med. Chem. (1993), 36 (20), 2929-37; J. W. マクファーランド(J. W. McFarland), J. Med. Chem. (1992), 35 (14), 2543-50; および J. W. マクファーランド等, J. Med. Chem. (1991), 34 (6), 1908-11は、特定の抗コクシジウム2-（置換フェニル）-1, 2, 4-トリアジン-3, 5-（2H, 4H）-ジオン類の中の量的構造と活性の関係を研究するための種々の技法を開示している。

#### 【0019】

A. N. チェクロブ(A.N.Chekhlov)等, Dokl. Akad. Nauk (1993), 329 (5), 603-7は、2-[3, 5-ジクロロ-4-(m-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]-1, 2, 4-トリアジン-3, 5-（2H, 4H）-ジオンの分子および結晶構造を開示している。

10

#### 【0020】

N. S. ゼフィロブ(N.S.Zefirov)等, Dokl. Akad. Nauk (1992), 327 (4-6), 504-8は、2-置換1, 2, 4-トリアジン-3, 5（2H, 4H）-ジオン類の構造と抗コクシジウム活性間の量的関係を開示している。

#### 【0021】

A. P. リケッツ(A. P. Ricketts)等, Antimicrob. Agents Chemother. (1992), 36 (10), 2338-41は、アリールトリアジン化合物、即ち3-クロロ-4-[2-クロロ-4-(4, 5-ジヒドロ-3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-トリアジン-2（3H）-イル)-6-メチルフェノキシ]-N-エチル-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのような化合物のインビトロ抗コクシジウム活性とインビボ効能との関係の研究を開示している。

20

#### 【0022】

M. J. リンチ(M. J. Lynch)およびS. K. フィグダー(S. K. Figdor), J. Agric. Food Chem. (1977), 25 (6), 1344-53は、ニワトリ、ラット、イヌおよびサルにおけるチアズリル、即ち2-[3, 5-ジメチル-4-(4-クロロフェニルチオ)フェニル]-1, 2, 4-トリアジン-3, 5（2H, 4H）-ジオンに関する組織残分および比較代謝研究を開示している。

#### 【0023】

J. F. リレー(J. F. Ryley)等, Parasitology (1974), 68 (Pt. 1), 69-79は、アザウラシル誘導体、即ち2-[3, 5-ジクロロ-4-(4-クロロフェニルチオ)フェニル]-1, 2, 4-トリアジン-3, 5（2H, 4H）-ジオンの抗コクシジウム活性を開示している。

30

#### 【0024】

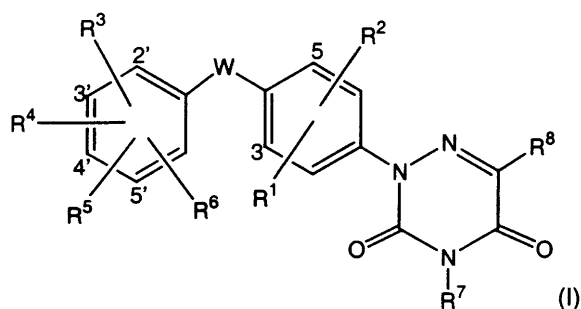
前述のものを含む本明細書で引用した参考文献の全てを、参照により本明細書にそれらの全体を含めるものとする。

#### 【0025】

#### 【課題を解決するための手段】

本発明は、一般式 I の化合物

#### 【化3】



40

その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、またはこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩を提供する

[ここで、Wは、(a) -O-、(b) -S(O)<sub>m</sub>-、(c) -NR<sup>30</sup>-、(d) -

50

C(O)－、(e)－HC=CH－、(f)－CH<sub>2</sub>－、(g)－CHF－、(h)－CF<sub>2</sub>－または(i)－CH(OH)－であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立に、(a) 水素、(b) ハロゲン、(c)－(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>) アルキル、(d)－CN、(e)－OR<sup>1 2</sup> または (f)－トリフルオロメチルであり；

R<sup>3</sup> は、(a) 水素、(b) ハロゲン、(c) ハロゲン、－OCF<sub>3</sub> および－CF<sub>3</sub> から成る群から独立に選ばれる 1 個から 3 個の置換基で任意に置換されても良い－(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>) アルキル、(d)－CN、(e)－OR<sup>1 2</sup>、(f)－トリフルオロメチル、(g)－NO<sub>2</sub>、(h)－SO<sub>2</sub>－R<sup>1 3</sup>、(i)－C(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、(j)－C(O)NR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>、(k)－C(O)R<sup>1 6</sup>、(l)－NR<sup>2 1</sup>C(O)－NR<sup>2 1</sup>R<sup>2 2</sup>、(m)－NR<sup>1 9</sup>－C(O)R<sup>2 0</sup> または (n)－NR<sup>1 7</sup>R<sup>1 8</sup> であり；

10

R<sup>4</sup> は、(a)－C(R<sup>1 4</sup>)(R<sup>1 5</sup>)(R<sup>1 6</sup>)、(b)－(C<sub>0</sub>－C<sub>3</sub>) アルキル－NR<sup>1 7</sup>R<sup>1 8</sup>、(c)－C(O)NR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>、(d)－NR<sup>1 9</sup>－C(O)－R<sup>2 0</sup>、(e)－(C<sub>0</sub>－C<sub>3</sub>) アルキル－NR<sup>2 1</sup>－C(O)－NR<sup>2 1</sup>R<sup>2 2</sup>、(f)－S(O)<sub>m</sub>－R<sup>2 2</sup>、(g)－S(O)<sub>2</sub>－NR<sup>2 1</sup>R<sup>2 2</sup>、(h)－NR<sup>2 1</sup>－S(O)<sub>2</sub>－R<sup>2 2</sup>、(i)－アリール、(j)－het、(k)－OR<sup>3 3</sup> または (l) ハロゲンであるが、但し、置換基 (f) および (h) における R<sup>2 2</sup> は－OR<sup>3 4</sup> 以外であり、但し、置換基 (b) が－(C<sub>0</sub>) アルキル－NR<sup>1 7</sup>R<sup>1 8</sup> である場合、R<sup>1 8</sup> は、－C(O)－R<sup>2 8</sup> または－S(O)<sub>2</sub>－R<sup>2 9</sup> 以外であり；

または R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、共に一般式－(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>－の炭素環式環または－Q－(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>－および－(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>－Q－(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>－から成る群から選ばれる複素環式環を形成し {ここで、Q は、O、S もしくは NR<sup>2 5</sup> である}、ここで、この炭素環式環は、基 V から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良く、そしてこの複素環式環は、基 Z から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良く；

20

R<sup>5</sup> は、－OR<sup>2 3</sup> であり；

または R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、共に－CR<sup>3 1</sup>＝CR<sup>3 2</sup>－NH－、－N＝CR<sup>3 1</sup>－NH－、－CR<sup>3 1</sup>＝CR<sup>3 2</sup>－O－および－CR<sup>3 1</sup>＝CR<sup>3 2</sup>－S－から成る群から選ばれる複素環式環を形成しても良く；

R<sup>6</sup> は、(a) 水素、(b) ハロゲン、(c) ハロゲン、－OCF<sub>3</sub> および－CF<sub>3</sub> から成る群から独立に選ばれる 1 個から 3 個の置換基で任意に置換されても良い－(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>) アルキル、(d)－CN、(e)－OR<sup>1 2</sup>、(f)－トリフルオロメチル、(g)－NO<sub>2</sub>、(h)－SO<sub>2</sub>－R<sup>1 3</sup>、(i)－C(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、(j)－C(O)NR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>、(k)－C(O)R<sup>1 6</sup>、(l)－NR<sup>2 1</sup>C(O)－NR<sup>2 1</sup>R<sup>2 2</sup>、(m)－NR<sup>1 9</sup>－C(O)R<sup>2 0</sup> または (n)－NR<sup>1 7</sup>R<sup>1 8</sup> であり；

30

R<sup>7</sup> は、(a) 水素、(b) 各炭素原子が 1 個から 3 個のハロ原子で任意に置換されても良い－(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>) アルキルまたは (c)－C(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>9</sup> であり；

R<sup>8</sup> は、(a) 水素、(b)－(C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>) アルキル、(c)－C(O)－OR<sup>9</sup>、(d)－C(O)NR<sup>1 0</sup>R<sup>1 1</sup> または (e)－CN であるが、但し、置換基 (c) における R<sup>9</sup> は、メチルまたはエチル以外であり、但し、置換基 (d) における R<sup>1 0</sup> および R<sup>1 1</sup> は、両方とも水素ではなく；

R<sup>9</sup> は、(a) 基 V から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良い－(C<sub>1</sub>－C<sub>1 2</sub>) アルキル、(b) フェニルで任意に置換されても良い－(C<sub>2</sub>－C<sub>1 2</sub>) アルケニル、(c)－(C<sub>2</sub>－C<sub>1 2</sub>) ジアルケニル、(d)－(C<sub>3</sub>－C<sub>1 0</sub>) シクロアルキル、(e)－アリールまたは (f)－het であり；

40

R<sup>1 0</sup> および R<sup>1 1</sup> は、独立に、(a) 水素、(b) 基 V から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良い－(C<sub>1</sub>－C<sub>1 2</sub>) アルキル、(c) 基 V から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良い－(C<sub>3</sub>－C<sub>1 0</sub>) シクロアルキル、(d)－(C<sub>2</sub>－C<sub>1 2</sub>) アルケニルまたは (e)－het であり；

または、いずれの例の R<sup>1 0</sup> および R<sup>1 1</sup> も、それらが結合している窒素原子と共に het を形成することができ；

R<sup>1 2</sup> は、(a) 水素または (b) 各炭素原子が 1 個から 3 個のフルオロ原子で任意に置

50

換されても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキルであり；

R<sup>1 3</sup>は、(a)基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>1 2</sub>)アルキル、(b)—(C<sub>2</sub>—C<sub>1 2</sub>)アルケニル、(c)—(C<sub>3</sub>—C<sub>1 0</sub>)シクロアルキル、(d)—NR<sup>1 7</sup>R<sup>1 8</sup>、(e)—アリールまたは(f)—h e tであり；

R<sup>1 4</sup>は、(a)水素、(b)—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキルまたは(c)—O—R<sup>3 4</sup>であり；

R<sup>1 5</sup>は、(a)水素または(b)—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキルであり；

またはR<sup>1 4</sup>およびR<sup>1 5</sup>は、それらが結合している炭素原子と共にカルボニル基を形成し；

R<sup>1 6</sup>は、(a)水素、(b)各炭素原子が1個から3個のフルオロ原子で任意に置換されても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、(c)—(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—(C<sub>3</sub>—C<sub>1 0</sub>)シクロアルキル、(d)—(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—アリールまたは(e)—(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—h e tであり；

R<sup>1 7</sup>は、(a)水素、(b)基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>1 2</sub>)アルキル、(c)—アリール、(d)—h e t、(e)—OR<sup>3 4</sup>または(f)—(C<sub>3</sub>—C<sub>1 0</sub>)シクロアルキルであり；

R<sup>1 8</sup>は、(a)水素、(b)基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>1 2</sub>)アルキル、(c)—アリール、(d)—h e t、(e)—C(O)—R<sup>2 8</sup>(f)—S(O)<sub>2</sub>—R<sup>2 9</sup>、(g)—OR<sup>3 4</sup>または(h)—(C<sub>3</sub>—C<sub>1 0</sub>)シクロアルキルであり；

又はいずれの例のR<sup>1 7</sup>およびR<sup>1 8</sup>も、それらが結合している窒素原子と共にh e tを形成し；

各例のR<sup>1 9</sup>およびR<sup>2 0</sup>は、独立に、(a)水素、(b)基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>1 2</sub>)アルキル、(c)—(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—アリール、(d)—(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—h e t、(e)—C(O)—NR<sup>2 6</sup>R<sup>2 7</sup>、(f)—C(O)—R<sup>2 8</sup>、(g)—S(O)<sub>2</sub>—R<sup>2 9</sup>、(h)—OR<sup>3 4</sup>または(i)—(C<sub>3</sub>—C<sub>1 0</sub>)シクロアルキルであり；

又はいずれの例のR<sup>1 9</sup>およびR<sup>2 0</sup>も、それらが結合している窒素原子と共にh e tを形成し；

各例のR<sup>2 1</sup>およびR<sup>2 2</sup>は、独立に、(a)水素、(b)基Vから独立に選ばれる1個から3個の置換基で任意に置換されても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>1 2</sub>)アルキル、(c)—アリール、(d)—h e t、(e)—(C<sub>3</sub>—C<sub>1 0</sub>)シクロアルキルまたは(f)—OR<sup>3 4</sup>であり；

またはR<sup>2 1</sup>およびR<sup>2 2</sup>は、それらが結合している窒素原子と共にh e tを形成し；

R<sup>2 3</sup>は、(a)水素、(b)基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)アルキルまたは(c)—C(O)—R<sup>2 4</sup>であり；

R<sup>2 4</sup>は、(a)水素、(b)基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>1 2</sub>)アルキル、(c)—(C<sub>2</sub>—C<sub>1 2</sub>)アルケニル、(d)—(C<sub>3</sub>—C<sub>1 0</sub>)シクロアルキル、(e)—アリールまたは(f)—h e tであり；

各例のR<sup>2 5</sup>は、独立に(a)水素、(b)—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、(c)—COR<sup>2 9</sup>または(d)—SO<sub>2</sub>R<sup>2 9</sup>であり；

各例のR<sup>2 6</sup>およびR<sup>2 7</sup>は、独立に、(a)水素、(b)—(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、(c)—(C<sub>3</sub>—C<sub>1 0</sub>)シクロアルキル、(d)—(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—アリール、または(e)—(C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル—h e tであり；

R<sup>2 8</sup>は、(a)水素、(b)基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>1 2</sub>)アルキル、(c)—(C<sub>2</sub>—C<sub>1 2</sub>)アルケニル、(d)—(C<sub>3</sub>—C<sub>1 0</sub>)シクロアルキル、(e)—アリールまたは(f)—h e tであり；

R<sup>2 9</sup>は、(a)基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い—(C<sub>1</sub>—C<sub>1 2</sub>)アルキル、(b)—(C<sub>2</sub>—C<sub>1 2</sub>)アルケニル、(c)—(C<sub>3</sub>—C

10

20

30

40

50

$C_{10}$  シクロアルキル、(d) -アリールまたは (e) -hetであり；

$R^{30}$  は、(a) 水素、(b) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い - ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、(c) - ( $C_1 - C_{12}$ ) アルケニル、(d) - ( $C_3 - C_{10}$ ) シクロアルキル、(e) - C(O) -  $R^{31}$  または (f) - S(O)<sub>m</sub> -  $R^{32}$  であり；

$R^{31}$  は、(a) 水素、(b) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い - ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、(c) - ( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、(d) - ( $C_3 - C_{10}$ ) シクロアルキル、(e) -アリール、(f) - het または (g) - OR<sup>34</sup> であり；

$R^{32}$  は、(a) 水素、(b) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い - ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、(c) - ( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、(d) - ( $C_3 - C_{10}$ ) シクロアルキル、(e) -アリールまたは (f) - het であり；

$R^{33}$  は、(a) - ( $C_0 - C_6$ ) アルキル-アリール、(b) - ( $C_0 - C_6$ ) アルキル-het、(c) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い - ( $C_7 - C_{12}$ ) アルキル、(d) 少なくとも1個の炭素原子が1個から3個のフルオロ原子で置換される - ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、(e) - ( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニルまたは (f) - ( $C_3 - C_{10}$ ) シクロアルキルであり；

$R^{34}$  は、(a) -アリール、(b) - het、(c) 基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良い - ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、(d) - ( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニルまたは (e) - ( $C_3 - C_{10}$ ) シクロアルキルであり；

各例の - ( $C_3 - C_{10}$ ) シクロアルキルは、3個から10個の炭素原子を含有する完全に又は部分的に飽和した単、二または三環式環であり；ここで、二環式環において、単環式シクロアルキル環は、別のシクロアルキル環に縮合したスピロであるか、又は、2個の炭素原子を介してベンゼン環もしくは別のシクロアルキル環に縮合しており；ここで、三環式環において、二環式環は、シクロアルキル環に縮合したスピロであるか、又は、2個の原子を介してベンゼン環もしくは別のシクロアルキル環に縮合しており；

この - ( $C_3 - C_{10}$ ) シクロアルキルは、炭素、酸素、硫黄および窒素から独立に選ばれる1個から3個の架橋原子を任意に含有しても良く；これらの架橋原子は、環内の2個の炭素原子に結合しており；これらの架橋原子は、- ( $C_1 - C_6$ ) アルキルおよびヒドロキシから独立に選ばれる1個から3個の基で任意に置換されても良く；

このシクロアルキル環は、その部分が単環式であれば1個の環、その部分が二環式であれば1個もしくは両方の環、又はその部分が三環式であれば1個、2個もしくは3個の環上で、基Vから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良く；

基Vは、(a) 1個もしくは2個のヒドロキシで任意に置換されても良い - ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、(b) - ( $C_2 - C_5$ ) アルキニル、(c) -ハロゲン、(d) -NR<sup>35</sup><sub>2</sub>、(e) -NO<sub>2</sub>、(f) -OCF<sub>3</sub>、(g) -OR<sup>37</sup>、(h) -SR<sup>37</sup>、(i) -オキソ、(j) -トリフルオロメチル、(k) -CN、(l) -C(O)NR<sup>35</sup>、(m) -COOR<sup>35</sup>、(n) -O-C(O)- ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、(o) CNで任意に置換されても良い - ( $C_3 - C_{10}$ ) シクロアルキル (p) - ( $C_0 - C_6$ ) アルキル-アリール、(q) - ( $C_0 - C_6$ ) アルキル-het、(r) - C(O) - ( $C_1 - C_6$ ) アルキルまたは (s) - C(O) -アリールであり；

各例の  $R^{35}$  および  $R^{36}$  は、独立に、(a) 水素、(b) - ( $C_1 - C_6$ ) アルキルまたは (c) - ( $C_0 - C_6$ ) アルキル-アリールであり；

$R^{37}$  は、(a) 水素、(b) 1個以上のハロ、ヒドロキシもしくはメトキシで任意に置換されても良い - ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、(c) - ( $C_0 - C_6$ ) アルキル-アリールまたは (d) - ( $C_0 - C_6$ ) アルキル-het であり；

アリールは、(a) 基Zから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良いフェニル、(b) 基Zから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良いナフチルまたは (c) 基Zから独立に選ばれる1個以上の置換基で任意に置換されても良いビフェニルであり；

10

20

30

40

50

各例の  $h e t$  は、酸素、硫黄および窒素から成る群から独立に選ばれる 1 個から 4 個のヘテロ原子を含有する 4-、5-、6-、7-および 8-員の完全に飽和した、部分的に飽和した又は完全に未飽和の単、二または三環式複素環式環であり；ここで、二環式環において、単環式複素環式環は、 $-(C_3 - C_8)$  シクロアルキル環もしくは完全に若しくは部分的に飽和した別の複素環式環に縮合したスピロであるか、または、2 個の原子を介してベンゼン環、 $-(C_3 - C_8)$  シクロアルキル環もしくは別の複素環式環に縮合しており；ここで、三環式環において、二環式環は、 $-(C_3 - C_8)$  シクロアルキル環もしくは完全に若しくは部分的に飽和した別の複素環式環に縮合したスピロであるか、または、2 個の原子を介してベンゼン環、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル環もしくは別の複素環式環に縮合しており；

10

この  $h e t$  は、酸素、硫黄および窒素から独立に選ばれる 1 個から 3 個の架橋原子を任意に含有しても良く；これらの架橋原子は、環内の 2 個の別の原子に結合しており；これらの架橋原子は、 $-(C_1 - C_6)$  アルキルおよびヒドロキシから独立に選ばれる 1 個から 3 個の基で任意に置換されても良く；

この  $h e t$  は、炭素上で置換された 1 個もしくは 2 個のオキシ基または硫黄上で置換された 1 個もしくは 2 個のオキシ基を任意に有しても良く；

この  $h e t$  は、その部分が単環式であれば 1 個の環、その部分が二環式であれば 1 個もしくは両方の環、又はその部分が三環式であれば 1 個、2 個もしくは 3 個の環上の炭素もしくは窒素上で、基  $Z$  から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良く；

各例の基  $Z$  は、独立に、(a) 水素、(b) ハロゲン、(c) トリフルオロメチル、(d) ヒドロキシ、(e)  $-OCF_3$ 、(f)  $-CN$ 、(g)  $-NO_2$ 、(h) ヒドロキシ、ハロゲン、 $-OCF_3$  および  $-CF_3$  から成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良い  $-(C_1 - C_6)$  アルキル、(i) フェニルで任意に置換されても良い  $-(C_2 - C_6)$  アルケニル、(j)  $-(C_2 - C_5)$  アルキニル、(k)  $-(C_1 - C_6)$  アルコキシ、(l) ハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルコキシおよび  $-C(O)CH_3$  から成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良い  $-(C_0 - C_6)$  アルキル-フェニル、(m) ハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-(C_1 - C_4)$  アルコキシおよび  $-C(O)CH_3$  から成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良い  $-(C_0 - C_6)$  アルキル-ナフチル、(n)  $-C(O)_2 R^{35}$ 、(o)  $-(C_0 - C_6)$  アルキル- $C(O)NR^{35}R^{36}$ 、(p)  $-(C_0 - C_6)$  アルキル- $C(O)R^{38}$ 、(q)  $-NR^{35}R^{36}$ 、(r)  $-NR^{35}-C(O)NR^{35}R^{36}$ 、(s)  $-NR^{35}-C(O)R^{36}$ 、(t)  $-OR^{37}$ 、(u)  $-SR^{37}$ 、(v)  $-(C_3 - C_{10})$  シクロアルキル、(w) ヒドロキシおよびハロから成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良い 1 個以上の  $-(C_1 - C_6)$  アルキルで任意に置換されても良い  $-(C_0 - C_6)$  アルキル-ピリジニル、(x) ヒドロキシおよびハロから独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良い 1 個以上の  $-(C_1 - C_6)$  アルキルで任意に置換されても良い  $-(C_0 - C_6)$  アルキル-ペリジニル、(y)  $-SO_2 - R^{37}$ 、(z)  $-SO_2 - NR^{35}R^{36}$  または (a1)  $-S$ -フェニル- $CH_2OH$  であり；

20

30

40

$R^{38}$  は、(a)  $-(C_1 - C_6)$  アルキル、(b)  $-(C_0 - C_6)$  アルキル-フェニル、(c) 1 個から 3 個の  $CF_3$  で任意に置換されても良い  $-(C_0 - C_6)$  アルキル-フェナントレニル、(d)  $-(C_0 - C_6)$  アルキル-ピロリジニルまたは (e)  $-(C_0 - C_6)$  アルキル-モルホリニルであり；

または、同じ可変因子内のいずれかの例のいずれかの 2 つの  $Z$  基は、共に、(a) 一般式  $-(CH_2)_e-$  の炭素環式環または (b)  $-O(CH_2)_fO-$ 、 $-(CH_2)_gNH-$  および  $-CH=CHNH-$  から成る群から選ばれる複素環式環を形成し；

$m$  は、0、1 または 2 であり；

$n$  は、0、1、2 または 3 であり；

$b$  は、3、4、5、6 または 7 であり；

50

c、f、g、j および k は、それぞれ独立に 2、3、4、5 または 6 であり；そして e は、3、4、5、6 または 7 であり；  
但し、一般式 I の化合物において、1)  $R^4$  の置換基  $-C(R^{14})(R^{15})(R^{16})$  は、 $(C_1 - C_4)$  アルキル以外であり；そして 2)  $R^8$  が、 $-C(O)-OR^9$  または  $-C(O)NR^{10}R^{11}$  である場合、 $R^4$  は、ハロのみである】。

**【0026】**

更に詳しくは、本発明は、W が酸素である、一般式 I の化合物、及びそのプロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩を提供する。

**【0027】**

更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  が 3 の位置にあり、 $R^2$  が 5 の位置にあり、 $R^3$  が 2' の位置にあり、 $R^4$  が 3' の位置にあり、 $R^5$  が 4' の位置にあり、そして  $R^6$  が 5' の位置にある、一般式 I の化合物、及びそのプロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩を提供する。 10

**【0028】**

更に詳しくは、本発明は、 $R^3$  が水素であり、 $R^5$  がヒドロキシまたはメトキシであり、 $R^6$  が水素であり、 $R^7$  が水素であり、そして  $R^8$  が水素である、一般式 I の化合物、及びそのプロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩を提供する。

**【0029】**

更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  および  $R^2$  が、それぞれ独立にメチル、プロモまたはクロロである、一般式 I の化合物、及びそのプロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩を提供する。 20

**【0030】**

更に詳しくは、本発明は、 $R^4$  が  $S(O)_2NR^{21}R^{22}$  であり； $R^{21}$  が、水素またはメチルであり；そして  $R^{22}$  が、(a)  $-(C_5 - C_8)$  アルキル、(b) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプチ-2-イル、(c) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、(d) シクロブチル、(e) シクロペンチル、(f) シクロヘキシルまたは (g) 1 個以上のフルオロで任意に置換されても良いフェニルである、一般式 I の化合物、及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。尚更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  がメチルまたはクロロであり、 $R^2$  がメチルまたはクロロであり、 $R^5$  がヒドロキシであり、そして  $R^{21}$  が水素であるような、化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。 30

**【0031】**

加えて、更に詳しくは、本発明は、 $R^4$  が  $S(O)_2NR^{21}R^{22}$  であり； $R^{21}$  および  $R^{22}$  が、それらが結合している窒素原子と共に h e t を形成し；そして h e t が、(a) メチルおよびフェニルから成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良いピペリジニル、(b) ピロリジニル、(c) 1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、(d) インドリニル、(e) スピロ [8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 2'- (3' H) -ジヒドロフラン]、(f) スピロ [8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 2'- [1, 3] ジオキソラン] または (g) オキソおよびヒドロキシから成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良い 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルである、一般式 I の化合物、及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。尚更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  がメチルまたはクロロであり、 $R^2$  がメチルまたはクロロであり、そして  $R^5$  がヒドロキシであるような、化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。 40

**【0032】**

加えて、更に詳しくは、本発明は、 $R^4$  が  $-C(O)NR^{19}R^{20}$  であり； $R^{19}$  が水素であり；そして  $R^{20}$  が、(a) 1 個以上の  $-CH_2OH$  で任意に置換されても良いシクロペンチル、(b)  $-CH_2OH$  およびメチルから成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良いビシクロ [2. 2. 1] ヘプチ-2-イル、または ( 50

c) 1 個以上のメチルで任意に置換されても良いピシクロ [3. 1. 1] ヘプチ-3-イルである、一般式 I の化合物、及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。尚更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  及び  $R^2$  が、それぞれクロロまたはジブromoであり、そして  $R^5$  がヒドロキシであるような、化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。

#### 【0033】

加えて、更に詳しくは、本発明は、 $R^4$  が、 $C(O)NR^{19}R^{20}$  であり； $R^{19}$  および  $R^{20}$  が、Nと共にhetを形成し；hetが、(a) メチルおよびフェニルから成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良いピペリジニル、(b) ピロリジニル、(c) アゼパニル、(d) インドリニルまたは (e) 3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリニルである、一般式 I の化合物、及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。尚更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  および  $R^2$  が、それぞれクロロであり、そして  $R^5$  がヒドロキシであるような、化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。

10

#### 【0034】

加えて、更に詳しくは、本発明は、 $R^4$  が  $-CH_2-NR^{17}R^{18}$  であり； $R^{17}$  が水素であり；そして  $R^{18}$  が、(a) メチルおよびフルオロから独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良いフェニル、(b) ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルまたは (c) インダニルである、一般式 I の化合物、及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。尚更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  および  $R^2$  が、それぞれクロロまたはブromoであり、そして  $R^5$  がヒドロキシであるような、化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。

20

#### 【0035】

加えて、更に詳しくは、本発明は、 $R^4$  が  $-CH_2-NR^{17}R^{18}$  であり； $R^{17}$  および  $R^{18}$  が、それらが結合している窒素原子と共にhetを形成し；そしてhetが、1 個以上のメチルで任意に置換されても良いピペリジニルである、一般式 I の化合物、及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。尚更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  および  $R^2$  が、それぞれクロロであり、そして  $R^5$  がヒドロキシであるような、化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。

#### 【0036】

加えて、更に詳しくは、本発明は、 $R^4$  が  $-NR^{19}-C(O)-R^{20}$  であり； $R^{19}$  が水素であり；そして  $R^{20}$  が、(a) シクロヘキシル、(b)  $-OCF_3$ 、 $-フルオロ$  および  $-CF_3$  から成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良いフェニル、(c) メチルで任意に置換されても良い-イソオキサゾリルまたは (d)  $-(C_3-C_5)$  アルキルである、一般式 I の化合物、及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。尚更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  および  $R^2$  が、それぞれクロロであり、そして  $R^5$  がヒドロキシであるような、化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。

30

#### 【0037】

加えて、更に詳しくは、本発明は、 $R^4$  が、 $-S(O)_2R^{22}$  であり；そして  $R^{22}$  が、(a) メチルおよびエチルから成る群から独立に選ばれる 1 個以上の置換基で任意に置換されても良いフェニルまたは (b) インダニルである、一般式 I の化合物、及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。尚更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  および  $R^2$  が、それぞれクロロであり、そして  $R^5$  がヒドロキシであるような、化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。

40

#### 【0038】

加えて、更に詳しくは、本発明は、 $R^4$  が、 $-C(R^{14})(R^{15})(R^{16})$  であり； $R^{14}$  がヒドロキシであり； $R^{15}$  が水素であり；そして  $R^{16}$  が、(a) 1 個以上のフルオロで任意に置換されても良いフェニルまたは (b)  $-(C_1-C_5)$  アルキルである、一般式 I の化合物、及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。尚更に詳

50

しくは、本発明は、 $R^1$  が、メチル、クロロまたはブロモであり；そして  $R^2$  が、メチル、クロロまたはブロモであるような、化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。

【0039】

加えて、更に詳しくは、本発明は、 $R^4$  が、 $-C(R^{14})(R^{15})(R^{16})$  であり； $R^{14}$  が水素またはメチルであり； $R^{15}$  が水素であり；そして  $R^{16}$  が、(a) 1 個以上のフルオロで任意に置換されても良いフェニルまたは (b)  $-(C_1-C_5)$  アルキルである、一般式 I の化合物、及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。尚更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  が、メチル、クロロまたはブロモであり； $R^2$  が、メチル、クロロまたはブロモであり；そして  $R^5$  がヒドロキシであるような、化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。

10

【0040】

加えて、更に詳しくは、本発明は、 $R^4$  が、 $-C(R^{14})(R^{15})(R^{16})$  であり； $R^{14}$  および  $R^{15}$  が、それらが結合している炭素原子と共にカルボニル基を形成し；そして  $R^{16}$  が、(a) 1 個以上のフルオロで任意に置換されても良いフェニルまたは (b)  $-(C_1-C_5)$  アルキルである、一般式 I の化合物、及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。尚更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  が、メチル、クロロまたはブロモであり； $R^2$  が、メチル、クロロまたはブロモであり；そして  $R^5$  がヒドロキシであるような、化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。

【0041】

加えて、更に詳しくは、本発明は、 $R^4$  が、 $-NR^{21}-C(O)-NR^{21}R^{22}$  であり；各  $R^{21}$  が、水素であり；そして  $R^{22}$  が、1 個以上のクロロで任意に置換されても良いフェニルである、一般式 I の化合物、及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。尚更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  および  $R^2$  が、それぞれ、メチルまたはクロロであり；そして  $R^5$  がヒドロキシであるような、化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。

20

【0042】

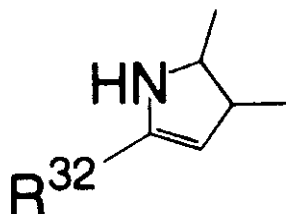
加えて、更に詳しくは、本発明は、 $R^4$  が、 $NR^{21}-S(O)_2-R^{22}$  であり； $R^{21}$  が水素であり；そして  $R^{22}$  が、1 個以上のフルオロで任意に置換されても良い  $-(C_0-C_2)$  アルキルフェニルである、一般式 I の化合物、及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。尚更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  が、クロロ、メチルまたはブロモであり； $R^2$  が、クロロ、メチルまたはブロモであり；そして  $R^5$  がヒドロキシであるような、化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。

30

【0043】

別の態様において、本発明は、 $R^1$  および  $R^2$  が、それぞれ独立にクロロまたはメチルであり； $R^3$  が水素であり； $R^4$  および  $R^5$  が、共に

【化 4】



40

を形成し； $R^6$  が水素であり；そして  $R^{32}$  が水素またはメチルである、一般式 I の化合物並びにそのプロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩を提供する。

【0044】

別の態様において、本発明は、 $R^3$  が水素であり； $R^4$  が Br であり； $R^5$  が、ヒドロキシまたはメトキシであり； $R^6$  が水素であり；そして  $R^7$  が水素である、一般式 I の化合

50



物並びにそのプロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩を提供する。更に詳しくは、本発明は、 $R^1$  および  $R^2$  が、それぞれメチルであるような、化合物および薬学的に許容することのできるその塩を提供する。尚更に詳しくは、本発明は、 $R^8$  が、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$  であり； $R^{10}$  が水素であり；そして  $R^{11}$  が、(a)  $-CH_2$  - フラニル、(b) 1 個以上の  $CF_3$  で任意に置換されても良い  $-CH_2$  - フェニル、(c) 1 個以上の  $CN$  で任意に置換されても良い  $-CH_2$  - シクロヘキシル、(d)  $-CH_2$  - ピリジニル、(e)  $-(CH_2)_3$  - イミダゾリルまたは (f)  $-(CH_2)_2$  -  $N(CH_3)_2$  であるような、化合物および薬学的に許容することのできるその塩を提供する。

#### 【0045】

10

加えて、更に詳しくは、本発明は、 $R^8$  が、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$  であり； $R^{10}$  および  $R^{11}$  が、それらが結合している窒素原子と共に、het を形成し；そして het が、(a) チアゾリジニルまたは (b) 1 個以上のカルボン酸メチルエステルで任意に置換されても良い 4-オキソ-ピペリジニルである、一般式 I の化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。

#### 【0046】

加えて、更に詳しくは、本発明は、 $R^8$  が、 $-C(O)OR^9$  であり；そして  $R^9$  が、1 個以上の 4-アセチル-フェニルで任意に置換されても良い  $-(CH_2)_2$  - ピペラジニルである、一般式 I の化合物及びその薬学的に許容することのできる塩を提供する。

#### 【0047】

20

特に断らない限り、本明細書で、

“アルキル” は、場合によっては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルおよび n-ブチル等を含む、直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味する。

#### 【0048】

“アルケニル” は、直鎖または分枝鎖の未飽和の一価の脂肪族基を意味する。

#### 【0049】

“アルコキシ” は、場合によっては、例えば、メトキシを含む、酸素により残りの分子に結合しているアルキル基を意味する。

#### 【0050】

“アルキニル” は、場合によっては、例えば、アセチレンを含む、1 つの三重結合を有する直鎖または分枝鎖の非環式炭化水素基を意味する。

30

#### 【0051】

“炭素環式” (炭素環) は、場合によっては、アリール (1 個の原子の除去により芳香族炭化水素から誘導される有機基、例えば、ベンゼンからフェニル、例えば、やはりナフチルも含まれる) を含む、その核内に炭素原子のみを有する未飽和、または部分的に若しくは完全に飽和した環を意味する。

#### 【0052】

“シクロアルカン” は、場合によっては、例えば、シクロヘキサンを含む、飽和した単環式炭化水素を意味する。

#### 【0053】

40

“シクロアルキル” は、場合によっては、例えば、シクロヘキシルを含む、シクロアルカンから誘導される単環式または多環式基を意味する。

#### 【0054】

“アリール” は、1 個の原子の除去により芳香族炭化水素から誘導される有機基、例えば、ベンゼンからフェニルを意味する。他のアリール基としては、例えば、ナフチルおよびビフェニルが挙げられる。

#### 【0055】

“ハロ” または “ハロゲン” は、フッ素、塩素、臭素または沃素元素から誘導される基を意味する。

#### 【0056】

50

特に断らない限り、本明細書で用いる場合、`複素環式`（`複素環`または`h e t`）としては、それぞれO、SおよびNから選ばれる1個以上のヘテロ原子、通常1個から4個のヘテロ原子を含有する芳香族および非芳香族複素環式基が含まれ、ここで、各複素環式基は、その環系内に4-10個の原子を有する。非芳香族複素環式基には、その環系内にたった4個の原子しか持たない基が含まれるが、芳香族複素環式基は、その環系内に少なくとも5個の原子を持たねばならない。複素環式基には、ベンゾ縮合した環系および1つ以上のオキソ部分で置換された環系が含まれる。4員の複素環式基の一例は、アゼチジニル（アゼチジンから誘導される）である。5員の複素環式基の一例は、チアゾリルであり、10員の複素環式基の一例は、キノリニルである。非芳香族複素環式基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジノ、ピペリジル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、3H-インドリルおよびキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基は、そのようなものが可能である場合、Cに結合またはNに結合しても良い。例えば、ピロールから誘導される基は、ピロール-1-イル（Nに結合）またはピロール-3-イル（Cに結合）であっても良い。

#### 【0057】

複素環式基が、一般式Iの化合物の置換基として特に列挙される又は扱われる場合、特に断らない限り、このような複素環式基の全ての適切な異性体を意図しているということである。

#### 【0058】

`水和物`は、1つ以上の結晶の水分子を含有する化合物又はその塩の結晶形態、即ち、分子形態で結合した水を含有する一般式Iの化合物又はその塩である。

#### 【0059】

`薬学的に許容することのできる`とは、担体、希釈剤、賦形剤医薬品添加物および/または塩が、処方物の他の成分と調和せねばならず、その受領者に有害でないことを意味する。

#### 【0060】

本発明の化合物の`薬学的に許容することのできる塩`は、化合物自体、プロドラッグ、例えばエステル類、および異性体等から形成することができ、製薬化学で最もしばしば用いられる全ての薬学的に許容することのできる塩が含まれ、例えば、塩は、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、カルボン酸、ナフタレンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、メタンスルホン酸（`メシラート`）、ベンゼンスルホン酸（`ベシラート`）およびトルエンスルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸（`トシラート`）のような物質を含むスルホン酸、硫酸、硝酸、燐酸、酒石酸、ピロ硫酸、メタ燐酸、コハク酸、蟻酸、フタル酸、リンゴ酸、マレイン酸、乳酸、アスコルビン酸、グリコール酸

、グルコン酸、マンデル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、フマル酸、ピルビン酸、フェニル酢酸、パモ酸およびニコチン酸等のような無機または有機酸と共に形成しても良い。また、薬学的に許容することのできる好適な塩としては、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、マグネシウム、カルシウム塩）、アミン塩（例えば、アンモニウム、アルキルアンモニウム、ジアルキルアンモニウム、トリアルキルアンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、ジエタノールアンモニウム、トリーエタノールアンモニウムおよびグアニジニウム塩）が挙げられる。好ましい塩としては、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸またはトルエンスルホン酸から選ばれる有機酸の塩；塩酸、臭化水素酸、硫酸または燐酸から選ばれる無機酸の塩；アスパラギン酸およびグルタミン酸から選ばれるアミノ酸の塩；ならびにナトリウムおよびカリウムの塩が挙げられる。

10

#### 【0061】

ゝ多形相ゝは、2つ以上の形態で存在する一般式 I の化合物又はその塩のような化合物又はその塩である。

#### 【0062】

ゝプロドラッグゝは、投与後、インビボでいくつかの化学的または生理学的プロセスを経て薬物を放出する薬物前駆体であり（例えば、生理学的 pH をもたらしことにより又は酵素作用を介してプロドラッグが、所望の薬物形態に変換される）；例示的プロドラッグは、分解後、相当する遊離酸を放出するが、一般式 I の化合物のこのような加水分解することのできるエステルを形成する残基としては、それらに限定される訳ではないが、遊離の水素が、 $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $(C_2 - C_7)$  アルカノイルオキシメチル、4 個から 9 個の炭素原子を有する 1-（アルカノイルオキシ）エチル、5 個から 10 個の炭素原子を有する 1-メチル-1-（アルカノイルオキシ）-エチル、3 個から 6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4 個から 7 個の炭素原子を有する 1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、5 個から 8 個の炭素原子を有する 1-メチル-1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、3 個から 9 個の炭素原子を有する N-（アルコキシカルボニル）アミノメチル、4 個から 10 個の炭素原子を有する 1-（N-（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマーブチロラクトン-4-イル、ジ-N，N- $(C_1 - C_2)$  アルキルアミノ  $(C_2 - C_3)$  アルキル（例えば、b-ジメチルアミノエチル）、カルバモイル- $(C_1 - C_2)$  アルキル、N，N-ジ  $(C_1 - C_2)$  アルキルカルバモイル- $(C_1 - C_2)$  アルキルおよびピペリジノー、ピロリジノーまたはモルホリノ  $(C_2 - C_3)$  アルキルにより置換されるカルボキシル部分を有するものが挙げられる。

20

30

#### 【0063】

ゝ基ゝは、化学反応において単一の原子として振る舞う一群の原子であり、例えば、有機基は、それを含有する化合物に特徴的性質を付与するか又は一連の反応中変わらないままである一群の原子である。

#### 【0064】

ゝ溶媒和物ゝは、溶質と溶媒の分子または分子のイオン錯体またはイオンが引き付けられたものであり、溶媒が水であるゝ溶媒和物ゝは、ゝ水和物ゝまたは水和したイオンを形成する。

40

#### 【0065】

ゝスピロシクロアルキルゝは、スピロ結合（環の唯一の共通の構成員である単一の原子により形成される結合）を有するシクロアルキルを意味する。

#### 【0066】

ゝ治療しているゝ、ゝ治療するゝまたはゝ治療ゝには、とりわけ、予防（例えば、予防法）、緩和および治癒治療が含まれる。

#### 【0067】

ゝ治療上効果的な量ゝは、特定の疾患または症状の 1 つ以上の症候を改善、緩和または排

50

除するか又は特定の疾患もしくは症状の1つ以上の症候の発症を遅らせる化合物の量を意味する。

【0068】

ゝ患者ゝは、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジおよびヒトのような動物を意味する。特に好ましい患者は、雄性および雌性の両方を含む哺乳類である。

【0069】

本発明は、哺乳類（ヒトを含む）に治療上効果的な量の上述のような一般式Iの化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩を投与することを含む、この哺乳類における肥満、過体重状態、高脂質血症、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、糖尿病、アテローム動脈硬化症、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、うつ病、骨粗鬆症、心不整脈、緑内障およびうっ血性心不全から選ばれる症状を治療する方法を提供する。特に好ましいのは、この症状が肥満であるような方法である。このような方法は、更に、食欲低下薬またはリパーゼ阻害物質の投与を含む。

10

【0070】

別の態様において、本発明は、哺乳類（ヒトを含む）に治療上効果的な量の上述のような一般式Iの化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩、および食欲低下薬を投与することを含む、この哺乳類における肥満、過体重状態、高脂質血症、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、糖尿病、アテローム動脈硬化症、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、うつ病、骨粗鬆症、心不整脈、緑内障およびうっ血性心不全から選ばれる症状を治療する方法を提供する。

20

【0071】

別の態様において、本発明は、哺乳類（ヒトを含む）に治療上効果的な量の上述のような一般式Iの化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩、およびリパーゼ阻害物質を投与することを含む、この哺乳類における肥満、過体重状態、高脂質血症、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、糖尿病、アテローム動脈硬化症、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、うつ病、骨粗鬆症、心不整脈、緑内障およびうっ血性心不全から選ばれる症状を治療する方法を提供する。

30

【0072】

好ましい態様において、本発明は、哺乳類（ヒトを含む）に肥満を治療するのに効果的な量の上述のような一般式Iの化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩を投与することを含む、この哺乳類における肥満を治療する方法を提供する。更に別の好ましい態様において、本発明は、哺乳類に治療上効果的な量の一般式Iの化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩を投与することを含む、この哺乳類における体重減少を誘導する方法を提供する。

【0073】

別の態様において、本発明は、哺乳類（ヒトを含む）に肥満を治療するのに効果的な量の上述のような一般式Iの化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩、および食欲低下薬を投与することを含む、この哺乳類における肥満を治療する方法を提供する。

40

【0074】

別の態様において、本発明は、哺乳類（ヒトを含む）に肥満を治療するのに効果的な量の上述のような一般式Iの化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩、およびリパーゼ阻害物質を投与することを含む、この哺乳類における肥満を治療する方法を

50

提供する。

【0075】

別の態様において、本発明は、一定量の上述のような一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩、および薬学的に許容することのできる賦形剤、希釈剤または担体を含む、医薬組成物を提供する。

【0076】

別の態様において、本発明は、上述のような一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩、および食欲低下薬ならびに薬学的に許容することのできる賦形剤、希釈剤または担体を含む、医薬組成物を提供する。

10

【0077】

別の態様において、本発明は、上述のような一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩、およびリパーゼ阻害物質ならびに薬学的に許容することのできる賦形剤、希釈剤または担体を含む、医薬組成物を提供する。

【0078】

別の態様において、本発明は、一定量の上述のような一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩、および薬学的に許容することのできる賦形剤、希釈剤または担体を含む、哺乳類（ヒトを含む）における肥満、過体重状態、高脂質血症、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、糖尿病、アテローム動脈硬化症、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、うつ病、骨粗鬆症、心不整脈、緑内障およびうつ血性心不全から選ばれる症状を治療するための医薬組成物を提供する。

20

【0079】

別の態様において、本発明は、上述のような一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩；食欲低下薬および薬学的に許容することのできる賦形剤、希釈剤または担体を含む、哺乳類（ヒトを含む）における肥満、過体重状態、高脂質血症、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、糖尿病、アテローム動脈硬化症、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、うつ病、骨粗鬆症、心不整脈、緑内障およびうつ血性心不全から選ばれる症状を治療するための医薬組成物を提供する。

30

【0080】

別の態様において、本発明は、上述のような一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩；リパーゼ阻害物質および薬学的に許容することのできる賦形剤、希釈剤または担体を含む、哺乳類（ヒトを含む）における肥満、過体重状態、高脂質血症、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、糖尿病、アテローム動脈硬化症、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、うつ病、骨粗鬆症、心不整脈、緑内障およびうつ血性心不全から選ばれる症状を治療するための医薬組成物を提供する。

40

【0081】

別の態様において、本発明は、上述のような一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩、および薬学的に許容することのできる賦形剤、希釈剤または担体を含む、哺乳類（ヒトを含む）における肥満を治療するための医薬組成物を提供する。更に別の好ましい態様において、本発明は、体重減少を誘導する量の一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩；および薬学的に許容することのできる担体、賦形剤または希釈剤を含む、体重減少を誘導するための医薬組成物を提供する。

50

## 【0082】

好ましい態様において、本発明は、上述のような一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩；食欲低下薬および薬学的に許容することのできる賦形剤、希釈剤または担体を含む、哺乳類（ヒトを含む）における肥満を治療するための医薬組成物を提供する。

## 【0083】

更に別の態様において、本発明は、上述のような一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩；リパーゼ阻害物質および薬学的に許容することのできる賦形剤、希釈剤または担体を含む、哺乳類（ヒトを含む）における肥満を治療するための医薬組成物を提供する。

10

## 【0084】

別の態様において、本発明は、肥満、過体重状態、高脂質血症、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、糖尿病、アテローム動脈硬化症、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、うつ病、骨粗鬆症、心不整脈、緑内障およびうつ血性心不全から選ばれる症状の治療のためのキットであって、第一の単位剤形中に、その第一の化合物が、上述のような一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩である第一の化合物、および薬学的に許容することのできる賦形剤、担体または希釈剤；第二の単位剤形中に、その第二の化合物が、食欲低下薬またはリパーゼ阻害物質である第二の化合物、および薬学的に許容することのできる賦形剤、担体または希釈剤；並びにこれらの第一および第二の剤形を入れるための容器を含み、ここで、所定量のこれらの第一および第二の化合物が、一定の治療効果に帰する、前記のキットを提供する。

20

## 【0085】

別の態様において、本発明は、第一の単位剤形中に、その第一の化合物が、上述のような一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩である第一の化合物、および薬学的に許容することのできる賦形剤、担体または希釈剤；第二の単位剤形中に、その第二の化合物が、食欲低下薬またはリパーゼ阻害物質である第二の化合物、および薬学的に許容することのできる賦形剤、担体または希釈剤；並びに容器を含む、肥満の治療のためのキットを提供する。

30

## 【0086】

別の態様において、本発明は、肥満、過体重状態、高脂質血症、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、糖尿病、アテローム動脈硬化症、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、うつ病、骨粗鬆症、心不整脈、緑内障およびうつ血性心不全から選ばれる症状の治療のためのキットであって、

第一の単位剤形中に、その第一の化合物が、一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩である第一の化合物、および薬学的に許容することのできる担体、賦形剤または希釈剤；

40

第二の単位剤形中に、その第二の化合物が、肥満、過体重状態、高脂質血症、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、糖尿病、アテローム動脈硬化症、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、うつ病、骨粗鬆症、心不整脈、緑内障およびうつ血性心不全から選ばれる症状の治療に有用である第二の化合物、および薬学的に許容することのできる担体、賦形剤または希釈剤；並びに

これらの第一および第二の剤形を入れるための容器を含み、

ここで、所定量のこれらの第一および第二の化合物が、一定の治療効果に帰する、前記のキットを提供する。

## 【0087】

50

別の態様において、本発明は、肥満、過体重状態、高脂質血症、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、糖尿病、アテローム動脈硬化症、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、うつ病、骨粗鬆症、心不整脈、緑内障およびうつ血性心不全から成る群から選ばれる症状を治療するのに有用である少なくとも1種の更なる化合物と組み合わせた、治療上効果的な量の一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩を哺乳類に投与することを含む、この哺乳類における肥満、過体重状態、高脂質血症、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、糖尿病、アテローム動脈硬化症、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、うつ病、骨粗鬆症、心不整脈、緑内障およびうつ血性心不全から成る群から選ばれる症状を治療する方法を提供する。

10

**【0088】**

別の態様において、本発明は、一定量の一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、又はこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩；哺乳類における肥満、過体重状態、高脂質血症、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、糖尿病、アテローム動脈硬化症、高血圧、冠動脈性心疾患、高コレステロール血症、うつ病、骨粗鬆症、心不整脈、緑内障およびうつ血性心不全から成る群から選ばれる症状を治療するのに有用である少なくとも1種の更なる化合物；ならびに薬学的に許容することのできる担体、賦形剤または希釈剤を含む、医薬組成物を提供する。

**【0089】**

20

特に断らない限り、この書類を通して、℃は、摂氏度であり；％は、パーセントであり；Calc. は、理論上のデータであり；cmは、センチメートルであり；DEEは、ジエチルエーテルであり；DMEは、ジメチルエーテルであり；DMFは、ジメチルホルムアミドであり；DMSOは、ジメチルスルホキシドであり；DTTは、ジチオトレイトールであり；EtOAcは、酢酸エチルであり；EtOHは、エタノールであり；Foundは、測定されたデータであり；gは、グラムであり；hは、時間であり；kgは、キログラムであり；KOHは、水酸化カリウムであり；Lは、リットルであり；Mは、モル（濃度）であり；MeOHは、メタノールであり；mgは、ミリグラムであり；minは、分であり；mLは、ミリリットルであり；mmは、ミリモルであり；mMは、ミリモル（濃度）であり；MSは、質量スペクトルであり；Nは、規定（濃度）であり；NaOHは、水酸化ナトリウムであり；nMは、ナノモル（濃度）であり；NMRは、プロトン核磁気共鳴スペクトルであり；psiは、1平方インチ当たりのポンドであり；RTは、室温であり；TEAは、トリエチルアミンであり；TFAは、トリフルオロ酢酸であり；THFは、テトラヒドロフランであり；μgは、マイクログラムであり；そしてμLは、マイクロリットルである。

30

**【0090】**

本明細書で開示するように、一般式 I の範囲内にある化合物には、常に、例えば、その遊離の形態、例えば、遊離酸または塩基形態、やはり全てのプロドラッグ、多形相、水和物、溶媒和物、立体異性体、例えば、ジアステレオマーおよび鏡像異性体等、ならびに上述のような全ての薬学的に許容することのできる塩を含むこのような化合物の全ての活性な形態が含まれることは、当然のことである。また、いずれの適切な形態の一般式 I の範囲内にある化合物の適切な活性な代謝物もこの中に含まれることは、分かるはずである。

40

**【0091】**

更に詳しくは、例えば、一般式 I の特定の化合物のような本発明の用途に適した特定の化合物は、不斉中心を持っていても良く、従って、異なる鏡像異性形態で存在する。このような化合物の全ての好適な光学異性体、幾何異性体および立体異性体、並びにその混合物は、本発明の範囲内にあると考えられる。このような化合物に関して、本発明は、適切な場合、ラセミ体、単一の鏡像異性体形態、単一のジアステレオマー形態、又はその混合物の使用を含む。更には、このような化合物は、エノール型、ケト型及びその混合物を含むいくつかの互変異性体形態で存在しても良い。全てのこのような互変異性体形態及びその

50

混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

#### 【0092】

更に、当業者等は、利用できるヒドロキシ基を有する生理学的に活性な化合物が、薬学的に許容することのできるエステル形態でしばしば投与されることを容易に認めるであろう。本発明の化合物は、ヒドロキシ基上に形成されたエステルとして投与することができる。メカニズムは、まだ調査されておらず、理論により拘束されるように望まれていないが、このようなエステルは、体内で代謝により分解され、実際の薬物は、ヒドロキシ化合物それ自体であると考えられる。製薬化学において長い間知られてきたように、エステルの適切な選択により化合物の作用の速度または時間を調整することが可能である。

#### 【0093】

また、本発明は、1個以上の原子が、普通天然に見い出される原子の質量または質量数と異なる原子の質量または質量数を有する原子により置き換えられているという事実を除いては一般式Iでのべたものと同じである同位体標識した化合物を含む。本発明の化合物に含めることのできる同位体の例としては、それぞれ、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ および $^{36}\text{Cl}$ のような水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が挙げられる。前述の同位体および／または他の原子の他の同位体を含む、本発明の化合物、そのプロドラッグ、及びこの化合物又はこのプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩は、本発明の範囲内にある。本発明の特定の同位体標識した化合物、例えば、 $^3\text{H}$ および $^{14}\text{C}$ のような放射性同位体が含まれるものは、薬物および／または基質組織分布測定に有用である。トリチウム化、即ち、 $^3\text{H}$ 、および炭素-14、即ち $^{14}\text{C}$ 同位体は、調製の容易さおよび検出能力から特に好ましい。更に、ジュウテリウム、即ち $^2\text{H}$ のようなより重い同位体での置換は、より大きい代謝安定性に起因する特定の治療上の有利性、例えば、増大したインビボ半減期または減少した必要量を得ることができ、従って、ある場合には好ましいかもしれない。本発明の一般式Iの同位体標識した化合物及びそのプロドラッグは、通常、同位体標識していない試薬を容易に入手可能な同位体標識した試薬に置き換えることにより、模式図および／または下記の実施例で開示された手法を実施することにより調製することができる。

#### 【0094】

当業者等は、いずれかの適切な公知の方法を用い本発明の化合物を調製する方法が、この開示物から分かるはずである。更に、反応模式図のこの説明は、本発明の化合物の調製を具体的に説明しており、特に断らない限り、反応模式図の可変因子は、上述の通りである。加えて、本明細書で提供される実施例は、本発明の化合物の調製を具体的に説明している。

#### 【0095】

各合成模式図およびこの説明により提供される実施例の出発物質は、商業的に入手可能であるか、または、例えば、参照により本明細書に含めるものとする以下の文献：M. W. ミラー(M. W. Miller)等, J. Med. Chem. 1981, 24, 1337-1342、好ましくは1339-1340頁の模式図IIIで述べられたような手法；およびM. W. ミラー等, J. Med. Chem. 1979, 22, 1483-1487のような当業者等に公知の方法により調製されるかのいずれかである。

#### 【0096】

更に詳しくは、当業者等は、これらの参考文献および本開示物に基づいて、Wが、例えば、酸素または $-(\text{SO}_2)_m$ であり、他の可変因子が上述の通りである以下の模式図の中間体を調製する方法が分かるはずである。Wが酸素であるものが、特に好ましい。Wが、例えば、 $-\text{C}(\text{O})-$ であり、他の可変因子が上述の通りである以下の模式図の中間体は、上述のもののような文献、例えば、カナダ特許第979457号および992538号ならびにR. D. キャロル(R. D. Carroll)等, J. Med. Chem. 1983, 26, 96-100の手法により調製することができる。Wが、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CF}_2-$ または $-\text{CH}(\text{OH})-$ であり、他の可変因子が上述の通りである以下の模式図の中間体は、



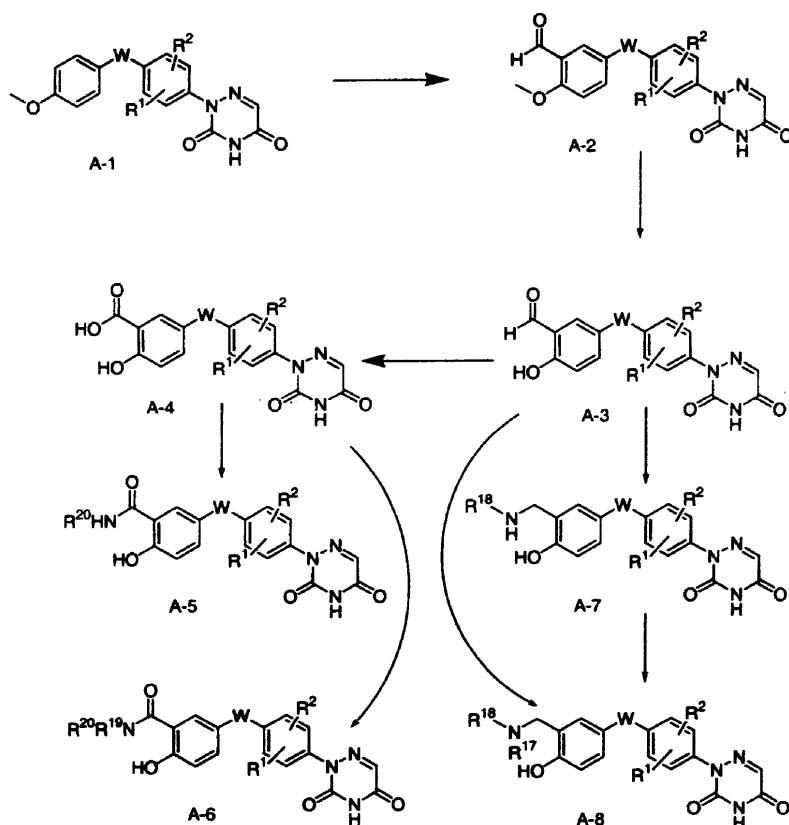
当業界で公知の手法により、Wが、 $-C(O)-$ であり、他の可変因子が上述の通りである中間体から調製することができる。Wが、例えば、 $-NR^{30}-$ であり、他の可変因子が上述の通りである以下の模式図の中間体は、上述のもののような文献、例えば、カナダ特許第979457号および992538号の手法により調製することができる。Wが、例えば、 $-HC=CH-$ であり、他の可変因子が上述の通りである以下の模式図の中間体は、デール(Dale)等, J. Amer. Chem. Soc. 1959, 81, 2143-2145のような文献に記載のものと同様の手法により調製することができる。

#### 【0097】

以下の模式図は、単に具体的な説明目的のためだけに提供するものであり、特許請求の範囲により明確にされる本発明を制限するものではないことは、当然のことである。

模式図A

#### 【化5】



模式図A

#### 【0098】

一般式A-1の化合物は、例えば、TFAのような適切な酸性試薬中で約65℃でそれとヘキサメチレンテトラミンとを反応させることによりホルミル化して一般式A-2の化合物を得る。一般式A-2の化合物は、1,2-ジクロロエタンまたはジクロロメタンのような適切な有機溶媒中で、三塩化硼素または三臭化硼素のような三ハロゲン化硼素を用いて脱メチル化して一般式A-3の化合物を得る。一般式A-3のアルデヒドを、当業界で周知の方法、例えば、ジョーンズ酸化を用いて酸化して一般式A-4のカルボン酸を得る。好ましい酸化方法としては、ジョーンズ酸化(クロム酸/水性硫酸)および次亜塩素酸ナトリウム(NaClO、THF中のt-ブタノール)を用いるものが挙げられる。

#### 【0099】

一般式A-4のカルボン酸を、当業界で公知の方法により一般式A-5のカルボキサミド化合物に変換する。例えば、TEA、ジメチルアミノピリジン(DMAP)またはピリジンのような塩基の存在下、例えば、ジクロロメタン、THF、DMEまたはDEEのような適切な乾燥した非プロトン性溶媒中で一般式A-4の化合物の酸塩化物または無水物(対称の又は混合した)と一般式R<sup>20</sup>NH<sub>2</sub>の一級アミンとを用いることにより、一般式

A-5の化合物を得る。また、一般式A-4のカルボン酸を、当業界で公知の方法により一般式A-6のカルボキサミド化合物に変換する。例えば、一般式A-4のカルボン酸を、1, 2-ジメトキシエタンのような適切な溶媒中のN-ヒドロキシスクシンイミドおよびジシクロヘキシルカルボジミド、ならびにジメトキシエタンのような適切な溶媒中のトリエチルアミンのような適切な塩基と一般式 $R^{1\ 9} R^{2\ 0} NH$ の二級アミンとを反応させて一般式A-6のカルボキサミドを得る。あるいは、一般式A-4のカルボン酸の酸塩化物または無水物（対称の又は混合した）を、上述のような適切な塩基の存在下、適切な溶媒中の一般式 $R^{1\ 9} R^{2\ 0} NH$ の二級アミンと反応させて一般式A-6のカルボキサミドを得る。

#### 【0100】

10

一般式A-3のアルデヒドを、当業界で公知の方法により一般式A-7およびA-8のアミノメチル誘導体に変換する。好ましい方法は、適切な溶媒中の一般式A-3のアルデヒドと一般式 $R^{1\ 8} NH_2$ の一級アミンまたは一般式 $R^{1\ 8} R^{1\ 7} NH$ の二級アミンおよび還元剤との反応により達成される還元的アミノ化を用いて、それぞれ一般式A-7およびA-8の化合物を得る。この反応は、好ましくは3オームストロング分子ふるいの存在下で行う。好ましい還元剤は、水素化シアノ硼素ナトリウム、水素化トリアセトキシ硼素ナトリウムおよび水素化硼素ナトリウムである。好ましい有機溶媒としては、EtOH、MeOHおよび1, 2-ジクロロエタンが挙げられる。

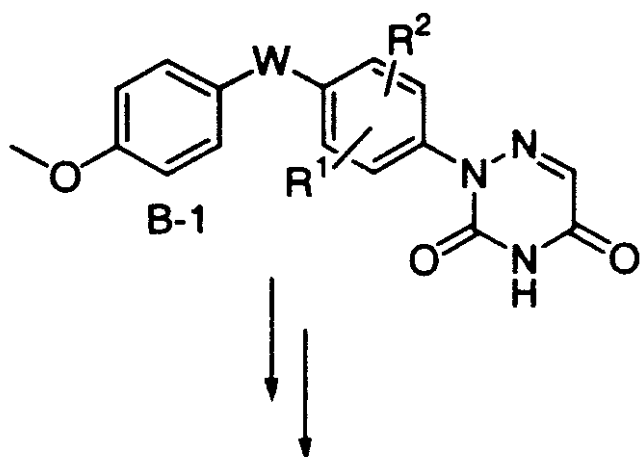
#### 【0101】

あるいは、一般式A-8の化合物は、還元的アルキル化により一般式A-7の化合物から調製することができる。例えば、メタノール、エタノールおよび1, 2-ジクロロエタンのような適切な有機溶媒中の3オームストロング分子ふるいの存在下アルデヒドおよび還元剤での一般式A-7の化合物の処理。好ましい還元剤は、水素化シアノ硼素ナトリウム、水素化トリアセトキシ硼素ナトリウムおよび水素化硼素ナトリウムである。

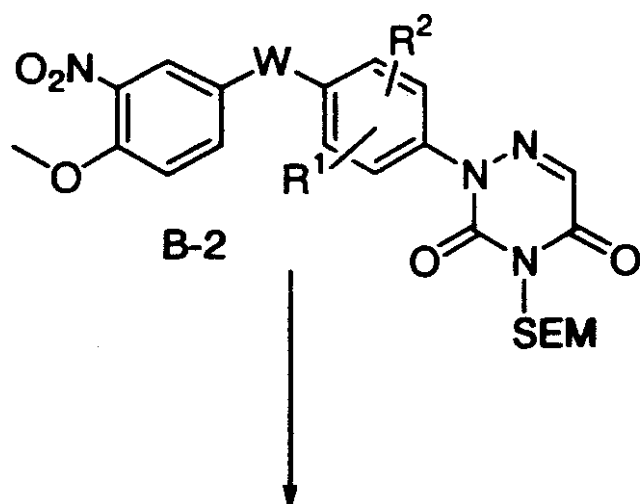
20

模式図B

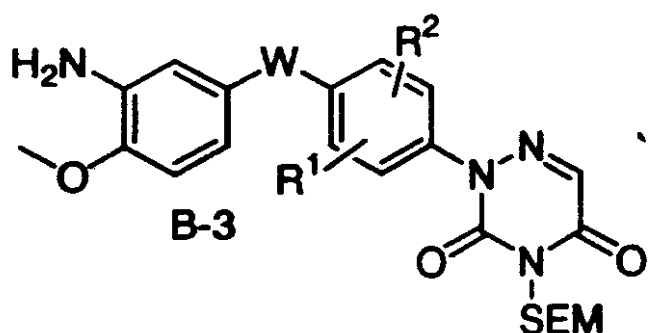
#### 【化6】



10



20



30

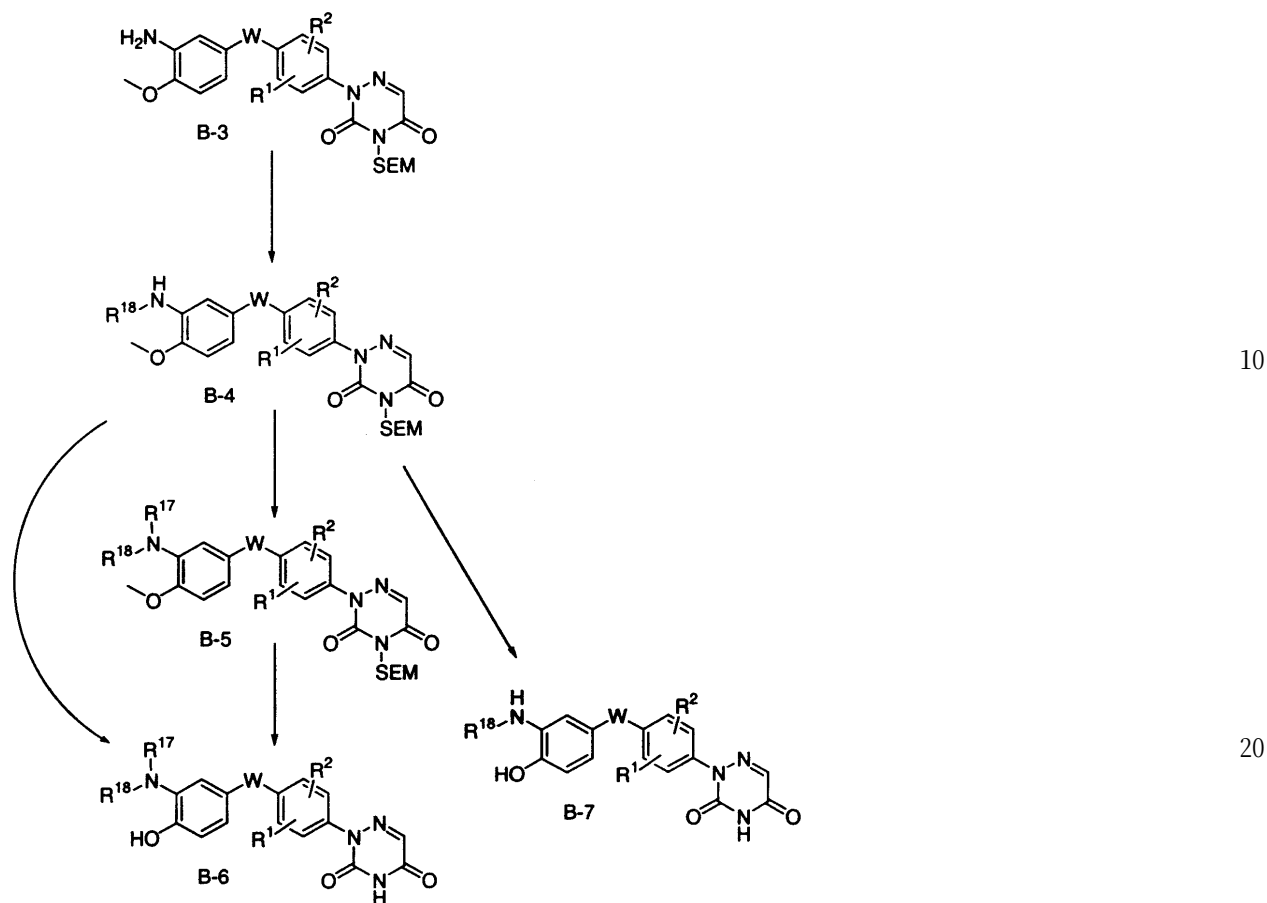
模式図 B

【0102】

一般式 B-1 の化合物は、酢酸中の硝酸を用いて一般式 B-2 のニトロ化合物に変換される。6-アザウラシル環窒素上の水素は、それと DMF 中の水素化ナトリウムおよび塩化 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEM) とを反応させることにより保護される。この化合物は、次いで、例えば、接触水素化 (酢酸エチル中のパラジウム/炭素触媒) または亜鉛末もしくは塩化錫 (II) を用いる化学的還元により一般式 B-3 の相当するアニリンに還元される。一般式 B-3 のアニリンは、模式図 B-1 から B-5 の出発物質として用いられる。模式図 B-1

40

【化 7】



模式図 B-1

## 【0103】

一般式 B-3 の化合物は、当業界で公知の方法により、 $R^{17}$  および  $R^{18}$  が上記で定義した通りである一般式 B-4 および B-5 の化合物に変換する。好ましい方法は、適切な溶媒中の適切なアルデヒドまたは適切なケトンと一般式 B-3 の化合物および還元剤との反応により達成される還元的アミノ化を用いて一般式 B-4 の化合物を得る。この反応は、好ましくは 3 オームストロング分子ふるいの存在下で行う。好ましい還元剤は、水素化シアノ硼素ナトリウム、水素化トリアセトキシ硼素ナトリウムおよび水素化硼素ナトリウムである。好ましい有機溶媒としては、EtOH、MeOH および 1, 2-ジクロロエタンが挙げられる。同様に、一般式 B-4 の化合物を、上述の条件を用い還元的アミノ化により一般式 B-5 の化合物に変換する。

30

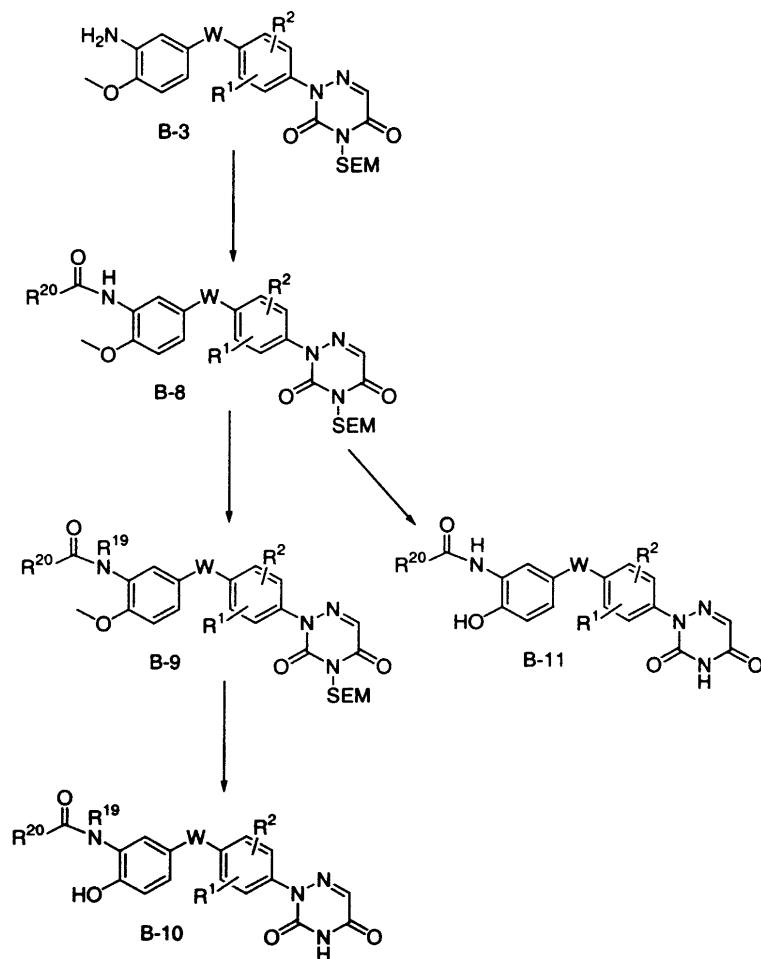
## 【0104】

一般式 B-4 の化合物を、1, 2-ジクロロエタンまたは 1, 2-ジクロロメタンのような適切な有機溶媒中で、三塩化硼素または三臭化硼素のような適切な三ハロゲン化硼素を用いて脱メチル化および脱保護して一般式 B-7 の化合物を得る。同様に、一般式 B-5 の化合物を、類似の条件を用い脱メチル化および脱保護して一般式 B-6 の化合物を得る。

40

模式図 B-2

## 【化 8】



10

20

模式図 B-2

## 【0105】

一般式 B-3 の化合物を、トリエチルアミン (TEA) または N, N-ジイソプロピルエチルアミンのような適切な塩基の存在下、塩化カルボニル (酸塩化物) でアシル化して一般式 B-8 の化合物を得る。一般式 B-8 の化合物を、当業界で公知の上述したような条件下、例えば、ハロゲン化アルキルのような適切なアルキル化剤を用い、 $\text{R}^{19}$  が、例えばアルキルである一般式 B-9 の化合物を得る。例えば、好ましいアルキル化法は、例えば、アセトン、THF、DMSO、2-プロパノールまたは水性 MeOH 溶液のような適切な有機溶媒中で、例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウム t-ブトキシド、NaOH または KOH のような適切な塩基の存在下、例えば、ハロゲン化アルキルのような適切なアルキル化剤を用いる。

30

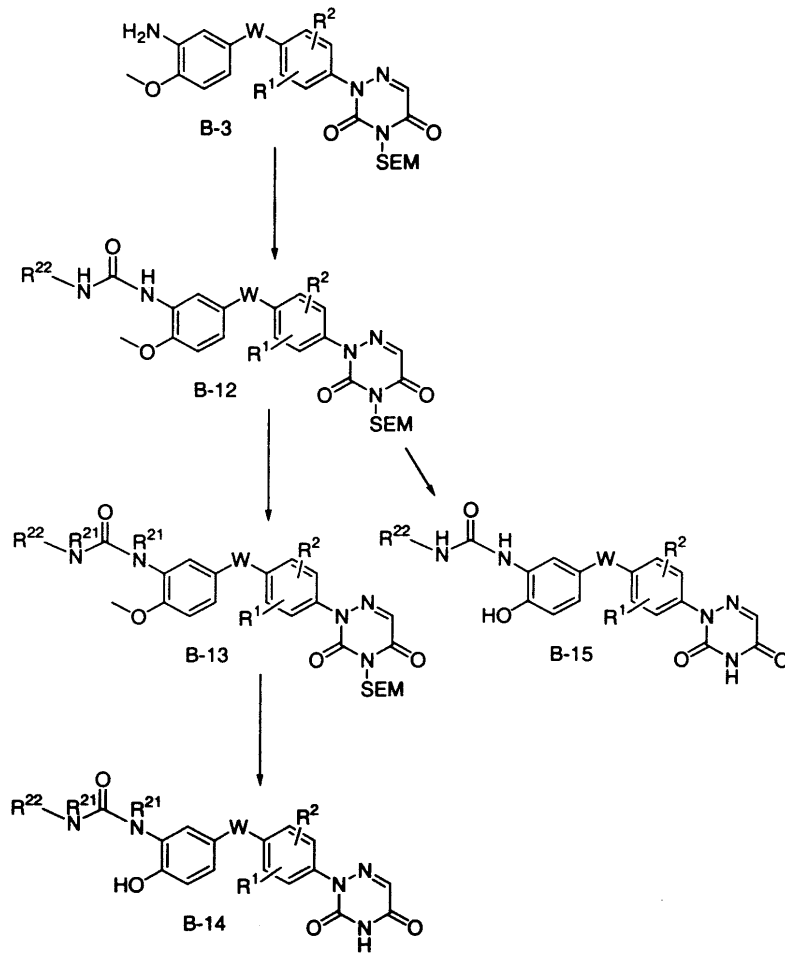
## 【0106】

一般式 B-9 の化合物を、1, 2-ジクロロエタンまたは 1, 2-ジクロロメタンのような適切な有機溶媒中で、三塩化硼素または三臭化硼素のような適切な三ハロゲン化硼素を用いて脱メチル化および脱保護して一般式 B-10 の化合物を得る。同様に、一般式 B-8 の化合物を、類似の条件を用い脱メチル化および脱保護して一般式 B-11 の化合物を得る。

40

模式図 B-3

## 【化 9】



10

20

模式図 B-3

## 【0107】

一般式 B-3 の化合物を、塩化メチレン中で R<sup>21</sup> NCO およびトリエチルアミンまたは N, N-ジイソプロピルエチルアミンのような塩基と反応させて一般式 B-12 の尿素化合物を得る。一般式 B-12 の化合物を、当業界で公知の上述したような条件下、例えば、ハロゲン化アルキルのような適切なアルキル化剤を用い、一般式 B-13 の化合物を得る。

30

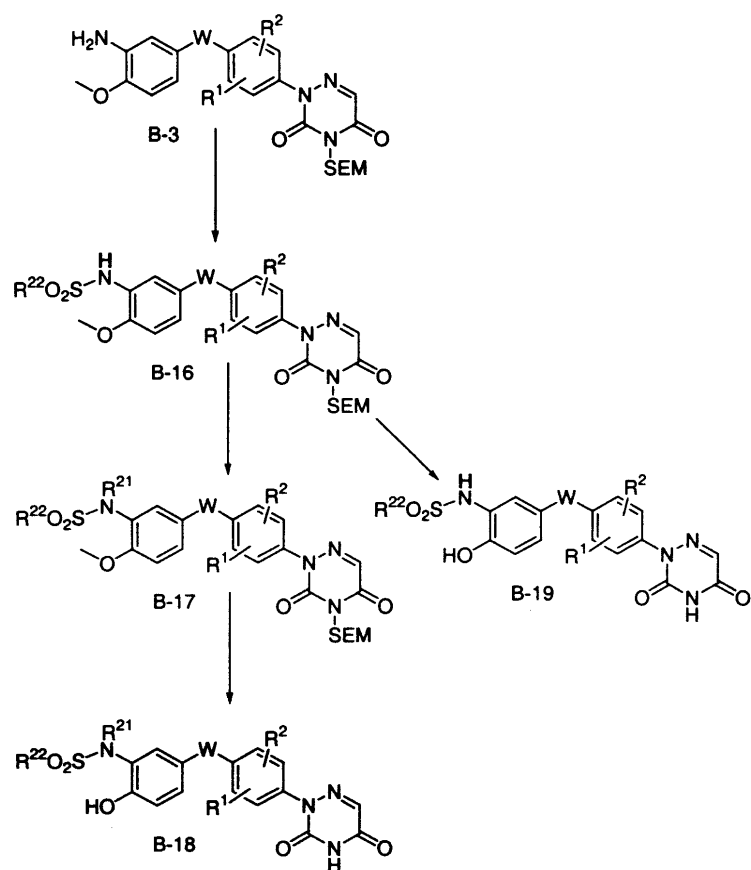
## 【0108】

一般式 B-13 の化合物を、1, 2-ジクロロエタンまたは 1, 2-ジクロロメタンのような適切な有機溶媒中で、三塩化硼素または三臭化硼素のような適切な三ハロゲン化硼素を用いて脱メチル化および脱保護して一般式 B-14 の化合物を得る。同様に、一般式 B-12 の化合物を、類似の条件を用い脱メチル化および脱保護して一般式 B-15 の化合物を得る。

模式図 B-4

40

## 【化10】



10

20

模式図 B-4

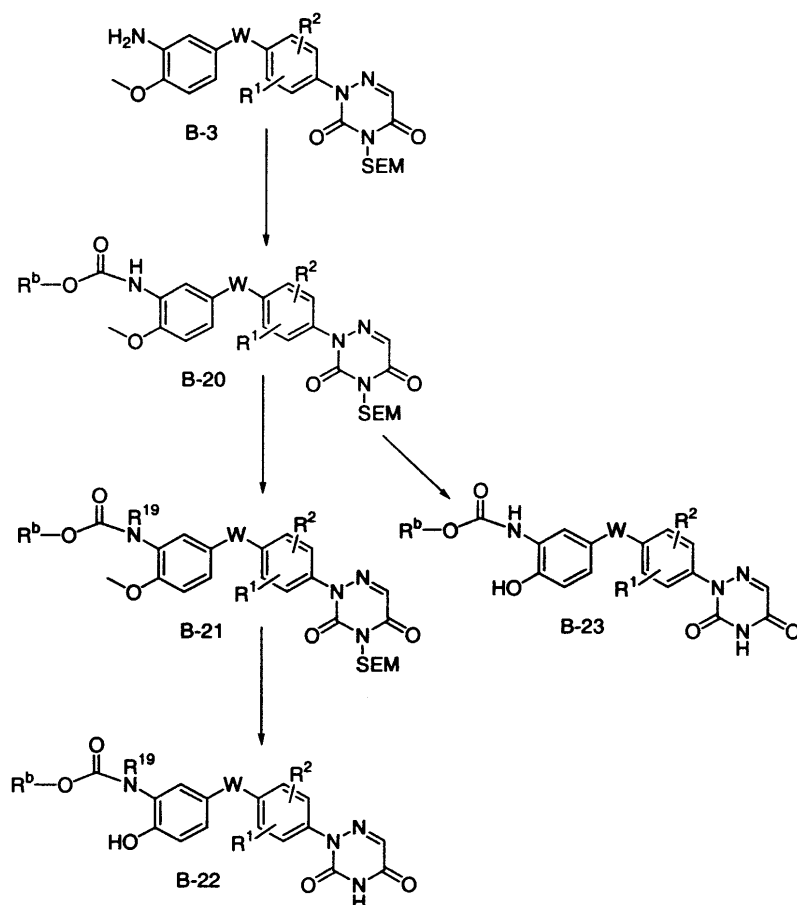
【0109】

一般式 B-3 の化合物を、トリエチルアミン (TEA) または N, N-ジイソプロピルエチルアミンのような適切な塩基の存在下、塩化スルホニルでスルホニル化して一般式 B-16 の化合物を得る。一般式 B-16 の化合物を、当業界で公知の上述したような条件下、例えば、ハロゲン化アルキルのような適切なアルキル化剤を用い、一般式 B-17 の化合物を得る。一般式 B-17 の化合物を、1, 2-ジクロロエタンまたはジクロロメタンのような適切な有機溶媒中で、三塩化硼素または三臭化硼素のような適切な三ハロゲン化硼素を用いて脱メチル化および脱保護して一般式 B-18 の化合物を得る。同様に、一般式 B-16 の化合物を、類似の条件を用い脱メチル化および脱保護して一般式 B-19 の化合物を得る。

30

模式図 B-5

【化11】



10

20

模式図 B-5

## 【0110】

一般式 B-3 の化合物を、トリエチルアミン (TEA) または N, N-ジイソプロピルエチルアミンのような適切な塩基の存在下、R<sup>b</sup> が、例えば、アルキルまたはアリールである R<sup>b</sup>-O-C(=O)-Cl と反応させて一般式 B-20 の化合物を得る。一般式 B-20 の

30

## 【0111】

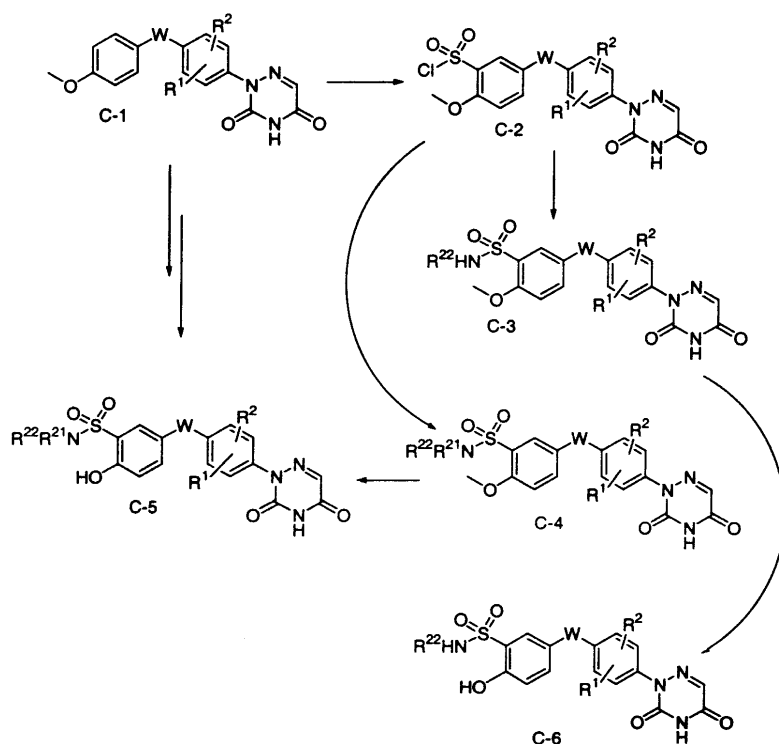
一般式 B-21 の化合物を、1, 2-ジクロロエタンまたはジクロロメタンのような適切な有機溶媒中で、三塩化硼素または三臭化硼素のような適切な三ハロゲン化硼素を用いて脱メチル化および脱保護して一般式 B-22 の化合物を得る。同様に、一般式 B-20 の化合物を、類似の条件を用いて脱メチル化および脱保護して一般式 B-23 の化合物を得る。

模式図 C

## 【化12】

40





模式図 C

## 【0112】

一般式 C-1 の化合物を、0℃から室温でクロルスルホン酸と反応させて一般式 C-2 のクロルスルホニル化合物を得る。一般式 C-2 の化合物を、例えば、TEA またはジイソプロピルエチルアミンのような適切な塩基の存在下、例えば、ジクロロメタン、THF、MeOH、EtOH またはアセトニトリルのような適切な溶媒中で一般式  $R^{22}NH_2$  の一級アミンと反応させて一般式 C-3 の化合物を得る。同様に、一般式 C-2 の化合物を、類似の条件下で、一般式  $R^{22}R^{21}NH$  の二級アミンと反応させて一般式 C-4 の化合物を得る。

## 【0113】

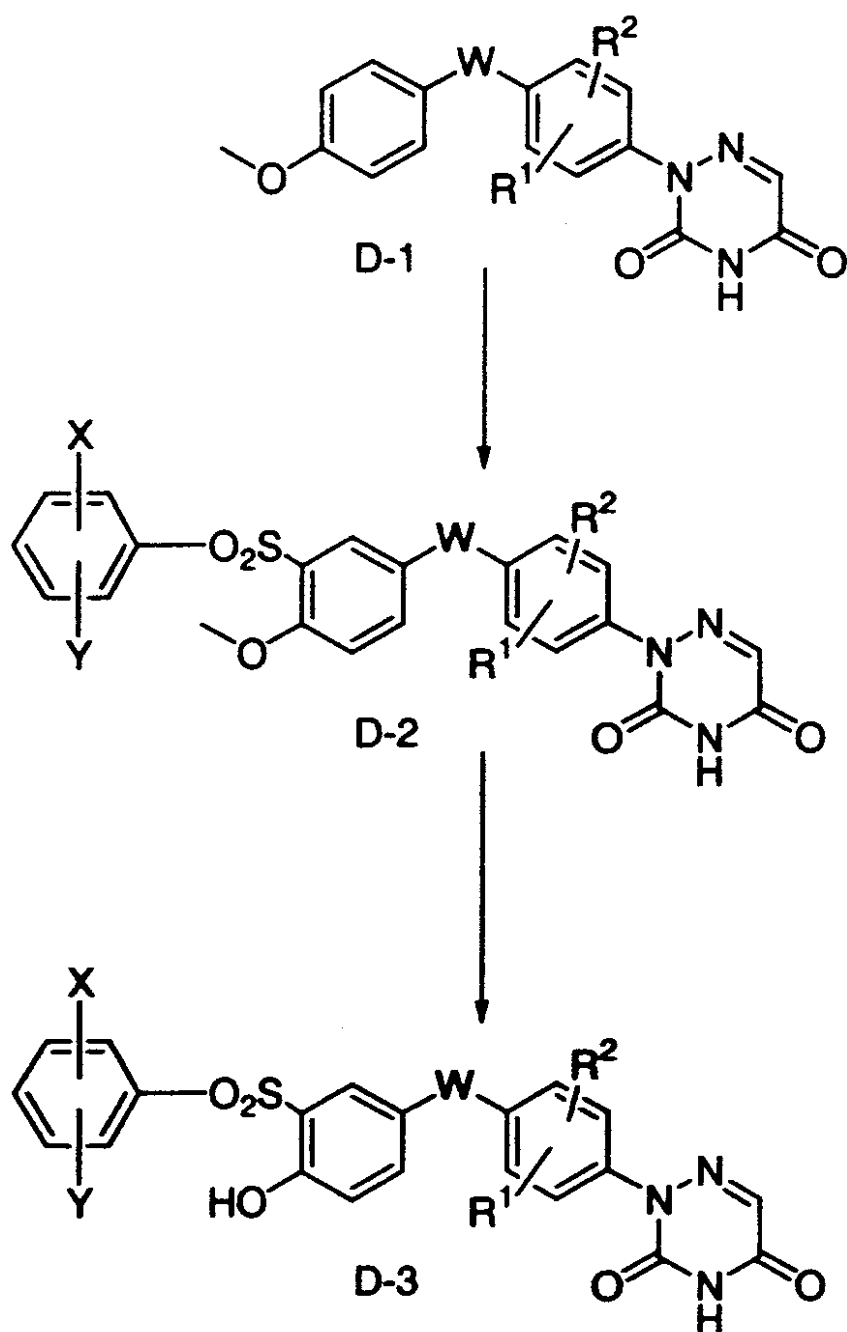
一般式 C-3 の化合物を、1,2-ジクロロエタンまたはジクロロメタンのような適切な有機溶媒中で、三塩化硼素または三臭化硼素のような適切な三ハロゲン化硼素を用いて脱メチル化して一般式 C-6 の化合物を得る。同様に、一般式 C-4 の化合物を、類似の条件を用いて脱メチル化して一般式 C-5 の化合物を得る。

## 【0114】

あるいは、一般式 C-1 の化合物は、上述のように、それを脱メチル化し、次いでそれとクロルスルホン酸および二級アミンとを反応させることにより一般式 C-5 の化合物に直接変換する。

模式図 D

## 【化13】



模式図 D

【0115】

一般式 D-1 の化合物を、高温でメタンスルホン酸またはポリリン酸中で脱水剤、好ましくは  $P_2O_5$  の存在下、アリールスルホン酸（ここで、アリールは、上記で定義した通りである基  $Z$  から独立に選ばれる基である  $X$  および  $Y$  で任意に置換されても良い）と反応させて一般式 D-2 の化合物を得る。この一般式 D-2 の化合物を、1, 2-ジクロロエタンまたはジクロロメタンのような適切な有機溶媒中で、三塩化硼素または三臭化硼素のような適切な三ハロゲン化硼素を用いて脱メチル化して一般式 D-3 の化合物を得る。

模式図 D-1

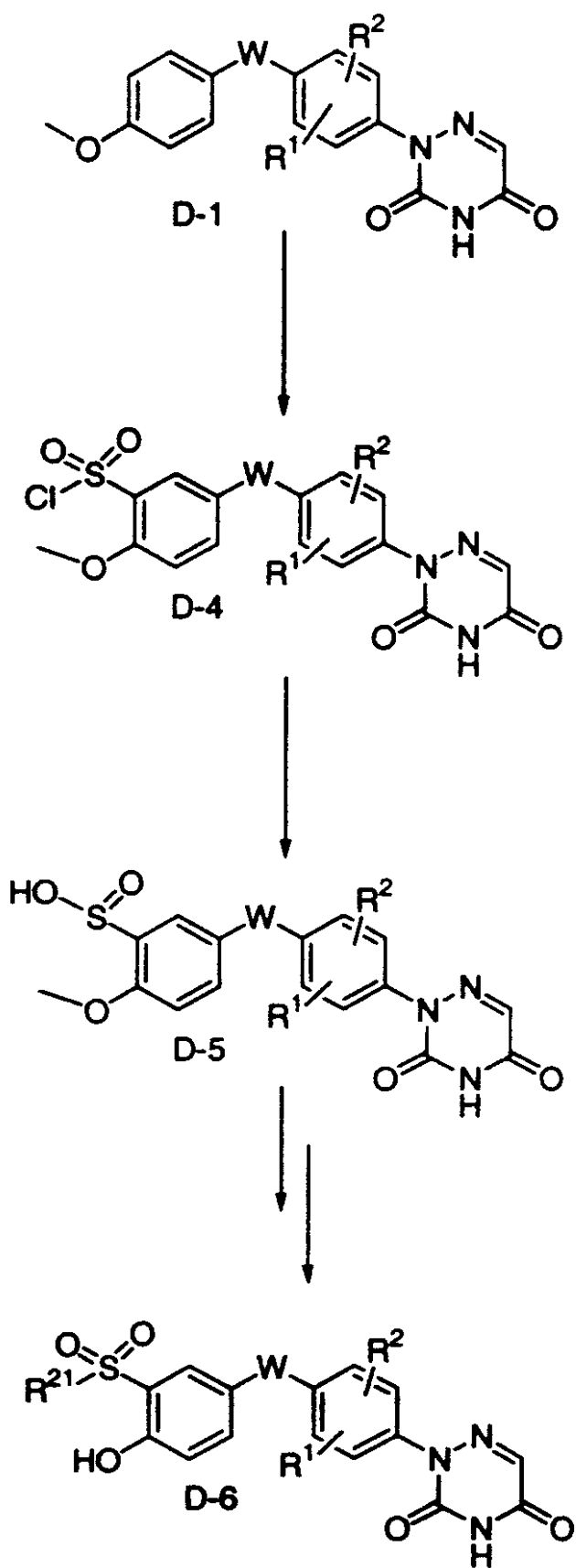
【化14】

10

20

30

40



模式図 D-1

【0116】

一般式 D-1 の化合物をクロルスルホン酸と反応させて一般式 D-4 のクロルスルホン化合物を得る。一般式 D-4 の化合物を、重炭酸ナトリウムまたは水酸化ナトリウムのよ

10

20

30

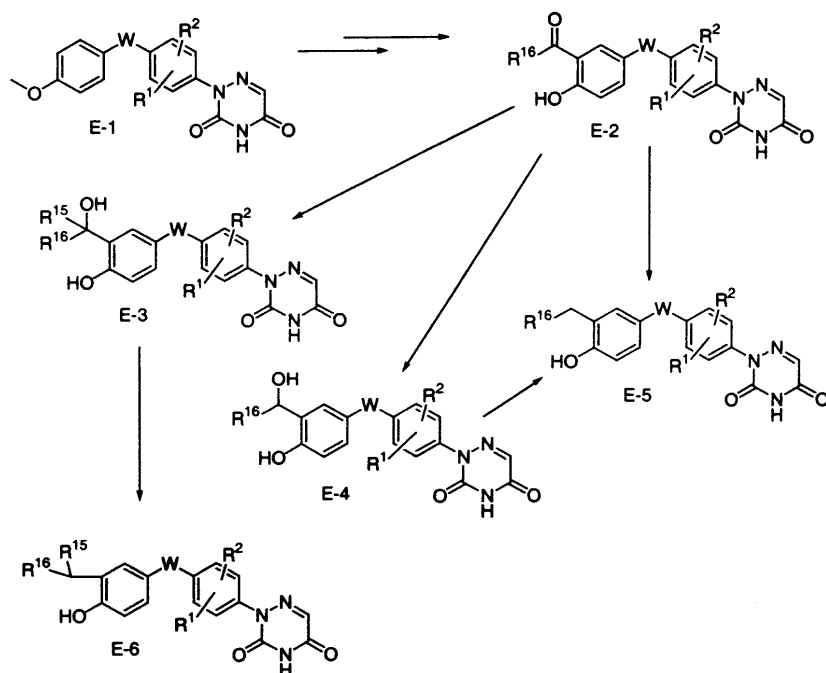
40

50

うな塩基の存在下、亜硫酸ナトリウムのような適切な還元剤を用い一般式 D-5 のスルフィン酸に還元する。例えば、NaOH、KOH、カリウム *t*-ブトキシド、水素化ナトリウムまたはナトリウムメトキシドのような塩基の存在下、一般式 D-5 のスルフィン酸のハロゲン化アルキルでの処理、次いで上述のような当業界で公知の標準法を用いた脱メチル化により、 $R^{21}$  が、例えば、アルキルである一般式 D-6 のスルホンを得る。

模式図 E

【化 15】



模式図 E

【0117】

一般式 E-1 の化合物を、高温で五酸化燐およびメタンスルホン酸またはポリ燐酸と共にカルボン酸と反応させる。次いで、上述のような当業界で公知の標準法を用いた脱メチル化して、一般式 E-2 の化合物を得る。

【0118】

一般式 E-2 の化合物を、ジクロロメタンまたは THF のような非プロトン性溶媒中で X がハロである  $R^{15}MgX$  または  $R^{15}Li$  と反応させて一般式 E-3 のアルコールを得る。一般式 E-3 のアルコールを、0℃から 25℃で、酸、例えばトリフルオロ酢酸の存在下、還元剤、例えばトリエチルシランと反応させて一般式 E-6 の化合物を得る。

【0119】

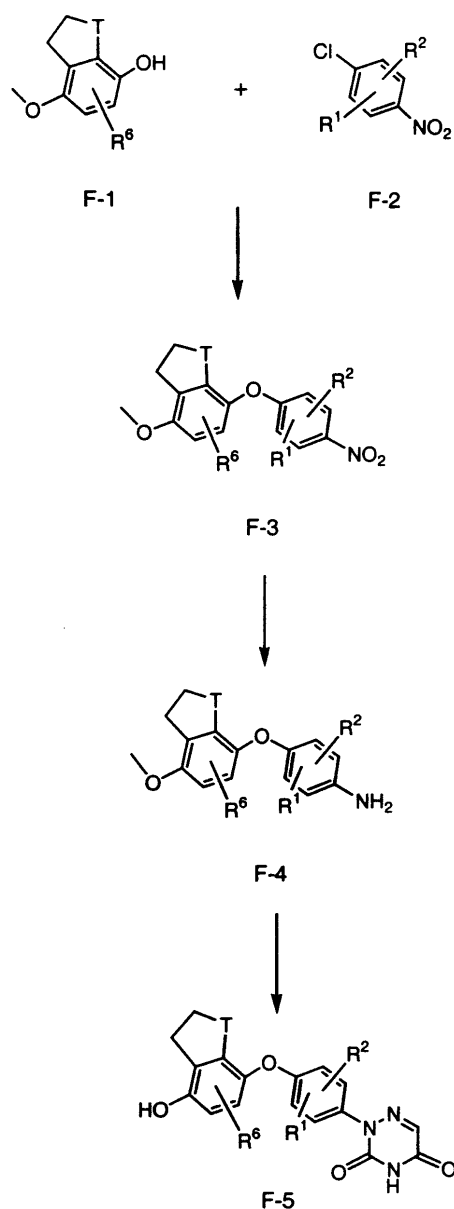
一般式 E-2 の化合物を、メタノール中の水素化硼素ナトリウムと反応させて一般式 E-4 のアルコールを得る。一般式 E-2 の化合物を、トリフルオロ酢酸中のトリエチルシランと反応させて一般式 E-5 の化合物を得る。同様に、一般式 E-4 の化合物を、類似の条件を用いて一般式 E-5 の化合物に変換する。

【0120】

模式図 F および G は、一般式 I の化合物（ここで、 $R^4$  は、3' の位置にあり、 $R^3$  は、2' の位置にあり、そして  $R^4$  および  $R^3$  は、フェニル環と共に、例えば、インダニルまたはテトラヒドロナフタリルを形成する）の調製を説明している。更に、模式図 H は、一般式 I の化合物（ここで、 $R^4$  は、3' の位置にあり、 $R^5$  は、4' の位置にあり、そして  $R^4$  および  $R^5$  は、共に、例えば、ピロリルを形成する）の調製を説明している。ピロリル環は、フェニル環と共に、インドリルを形成する。

模式図 F

【化 16】



10

20

30

模式図 F

## 【0121】

一般式 F-1 から F-4 の化合物は、当業界で周知の方法により、上述したものと類似の手法により調製する。例えば、文献の手法により調製される一般式 F-1 の化合物を、60-80℃で DMSO 中でカリウム t-ブトキシドを用い一般式 F-2 の化合物に結合させて一般式 F-3 の化合物を得る。あるいは、このカップリングを、還流温度で炭酸カリウムおよびメチルエチルケトンを用いて達成する。

## 【0122】

一般式 F-3 の化合物を、例えば、接触水素化（酢酸エチル中のパラジウム／炭素触媒）を用いて一般式 F-4 の相当するアニリン化合物に還元する。一般式 F-4 のアニリンを、上述したような M. W. ミラー等, J. Med. Chem. 1981, 24, 1337-1342 のような文献の手法を用い一般式 F-5 の相当する 6-アザウラシル化合物に変換する。

## 【0123】

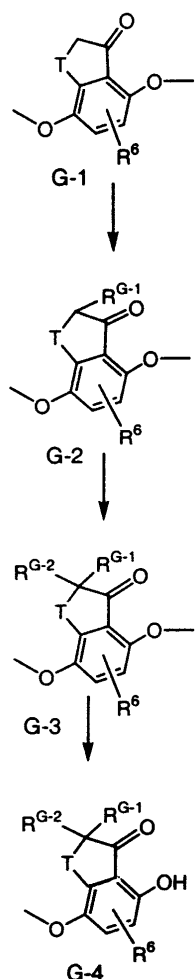
模式図 F において、T は、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が結合する場合上記で考察したように、一般式  $-(CH_2)_b-$  の炭素環式環 A または  $-Q-(CH_2)_c-$  および  $-(CH_2)_j-Q-(CH_2)_k-$  から成る群から選ばれる複素環式環 A {ここで、b、Q、c、j および k は、上述の通りであり、この炭素環式環 A およびこの複素環式環 A は、例えば、やはり上述したような  $-(C_1-C_4)$  アルキル、ハロゲンまたはオキソから独立に選ばれる 1

50

個以上の置換基でそれぞれ独立に任意に置換されても良い} を完成する。

模式図 G

【化 17】



10

20

30

模式図 G

【0124】

非プロトン性溶媒、例えば、THF中で、例えば、リチウムヘキサメチルジシリザン、リチウムジイソプロピルアミドまたはカリウムt-ブトキシドのような強塩基および適切なハロゲン化アルキルでの一般式G-1およびG-2の化合物の処理により、一般式G-3のビス-アルキル化中間体を得る。この方法は、R<sup>G-1</sup>およびR<sup>G-2</sup>が異なる場合、段階的様式で、そしてR<sup>G-1</sup>およびR<sup>G-2</sup>が同じ場合、一つの反応フラスコ内で行う。

【0125】

一般式G-3の化合物に存在するメチルエーテルの一つは、非プロトン性溶媒、例えば、ジクロロメタンまたはトルエン中の三塩化硼素または塩化アルミニウムを用いることにより選択的に脱保護されて一般式G-4の主たる生成物を得る。

【0126】

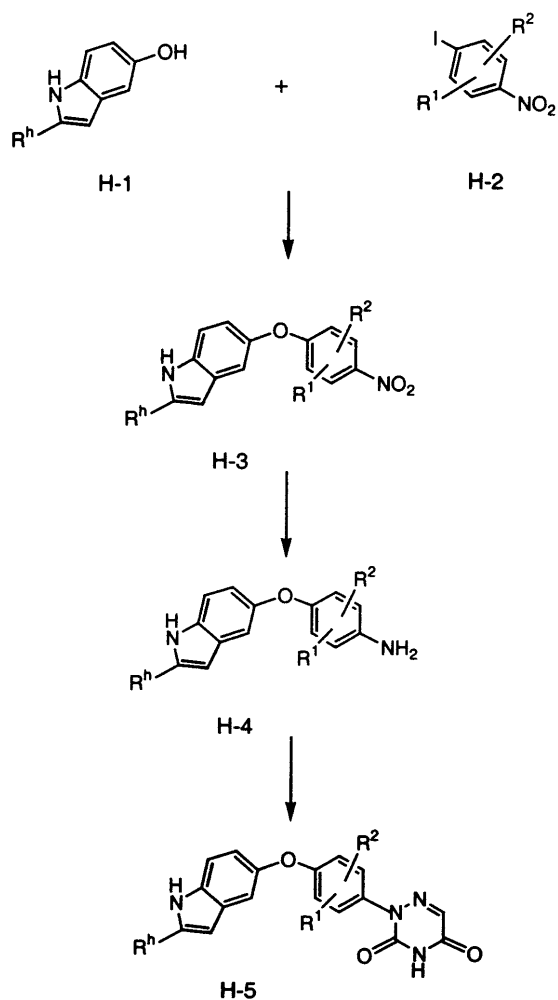
一般式G-4の化合物に存在するケトン官能性の還元は、溶媒の存在下または非存在下で、酸、例えば、メタンスルホン酸またはTFAの存在下、ヒドロシラン、好ましくはトリエチルシランでの処理により達成される。溶媒は、プロトン性または非プロトン性のいずれかであり、ジクロロメタンが好ましい。その結果できた還元化合物を上記のような本発明の標的6-アザ-ウラシル誘導体に変換する方法が、当業者等は本開示物から分かるはずである。模式図Gにおいて、Tは、模式図Fのために上述した通りである。

模式図 H

40

50

## 【化 1 8】



10

20

## 模式図 H

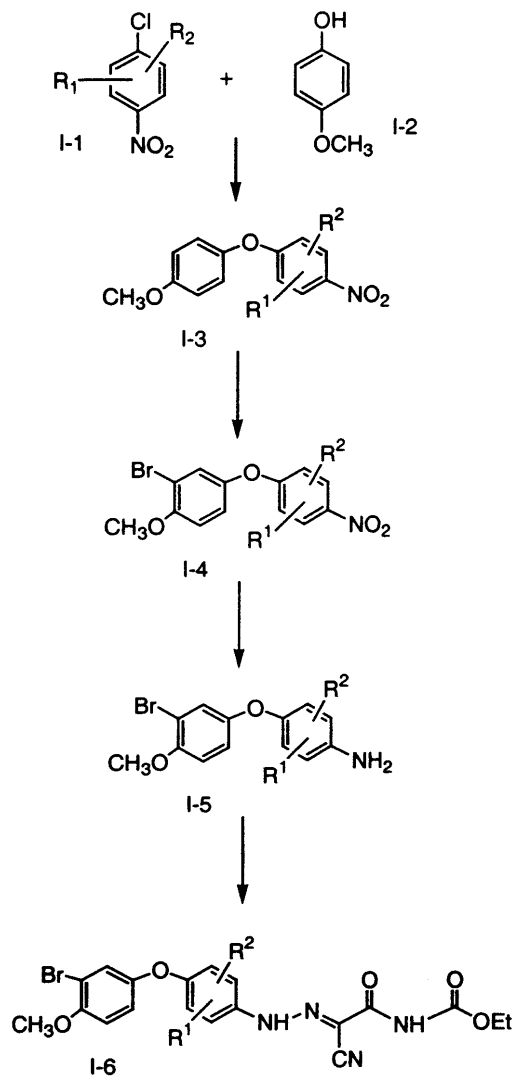
## 【0127】

$R^h$ が、例えば、水素またはアルキルである一般式H-3のインドールは、商業的に入手可能であるか又は当業界で公知の方法により調製することのできる一般式H-1の5-ヒドロキシインドールと一般式H-2の4-ヨードニトロベンゼンとを、約125℃で、炭酸カリウムの存在下で約3時間カップリングすることにより調製する。一般式H-3の化合物を、例えば、接触水素化（エタノール中のパラジウム／炭素触媒）を用い一般式H-4の相当するアニリン化合物に還元する。一般式H-4のアニリンを、上述のような文献の手法を用い、一般式H-5の相当する6-アザウラシル化合物に変換する。

## 模式図 I

## 【化 1 9】

30



10

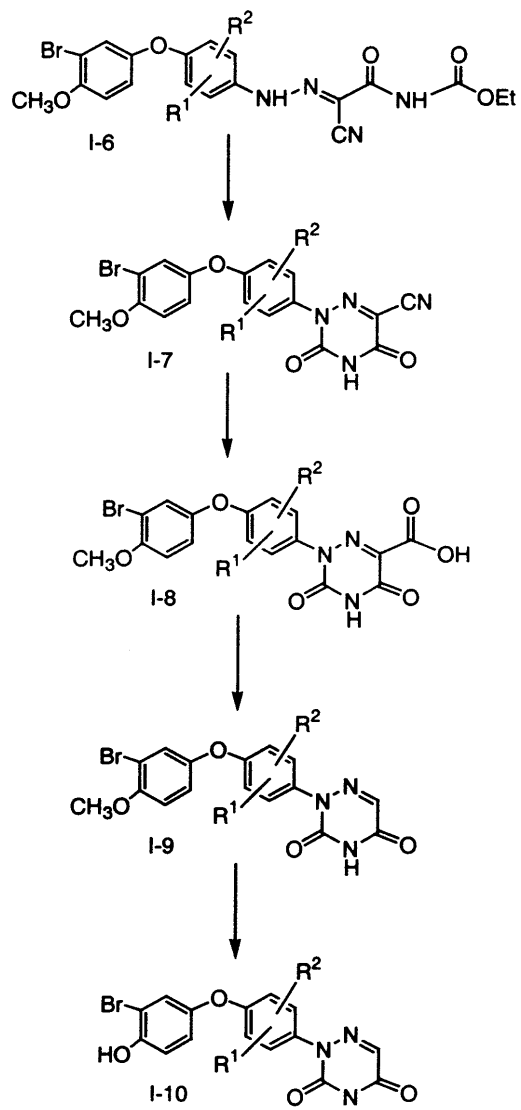
20

模式図 I - 続き

【化 20】

30





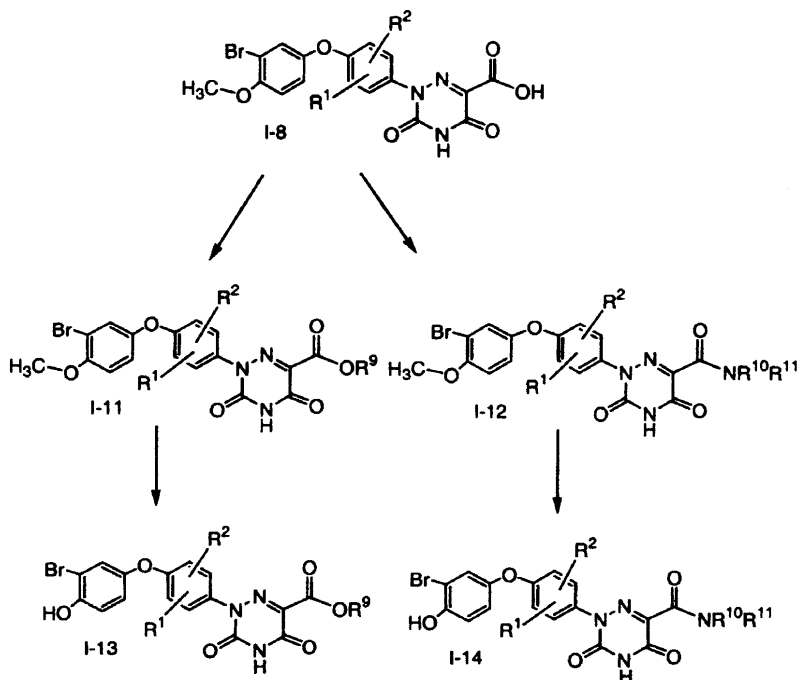
10

20

30

模式図 I - 続き

【化 2 1】



10

模式図 I

20

## 【0128】

模式図 I の化合物は、当業界で周知の方法により上述したものと同様の手法により調製する。例えば、一般式 I-2 の 4-メトキシフェノールを、80-100℃で DMSO 中でカリウム t-ブトキシドを用い一般式 I-1 の化合物に結合させて一般式 I-3 の化合物を得る。

## 【0129】

一般式 I-3 の化合物を、例えば、還流でクロロホルム中で N-ブロモスクシンイミドおよびトリフルオロ酢酸を用い臭素化して一般式 I-4 の化合物を得る。一般式 I-4 の化合物を、例えば、接触水素化（酢酸エチル中のパラジウム／炭素触媒）を用い、一般式 I-5 の相当するアニリン化合物に還元する。一般式 I-5 のアニリンを、例えば、0℃で塩酸中の亜硝酸ナトリウムを用いてジアゾ化し、その結果できたジアゾニウム塩を、ピリジン中のエチルシアノアセチルウレタンで処理して一般式 I-6 の化合物を得る。

30

## 【0130】

一般式 I-6 の化合物を、高温で酢酸カリウム／酢酸を用いて環化して一般式 I-7 の化合物を得る。その結果できた一般式 I-7 のシアノ化合物を、高温で塩酸／酢酸を用い、一般式 I-8 のカルボキシ化合物に変換する。一般式 I-8 のカルボキシ化合物を、例えば、高温でチオ酢酸を用い脱カルボキシル化して一般式 I-9 の化合物を得る。一般式 I-9 の化合物を、1, 2-ジクロロエタンまたはジクロロメタンのような適切な有機溶媒中の三塩化硼素または三臭化硼素のような適切な三ハロゲン化硼素を用いて脱メチル化して一般式 I-10 の化合物を得る。

40

## 【0131】

適切な溶媒中の一般式  $R^9OH$  の各アルコールに、一般式 I-8 の化合物、1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) および 4-ジメチルアミノピリジン (DMAPI) の溶液を連続して加えて、 $R^9$  が上記で定義した通りである一般式 I-11 のエステルを得る。適切な溶媒は、例えば、DMF である。

## 【0132】

適切な溶媒中の一般式  $HNR^{10}R^{11}$  の各アミンに、一般式 I-8 の化合物、N-メチルモルホリン (NMM) およびヘキサフルオロリン酸 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 (HBTU) の溶液を連続して加えて  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が上記で定義した通りである一般式 I-12 のアミドを得る。適切な溶媒

50

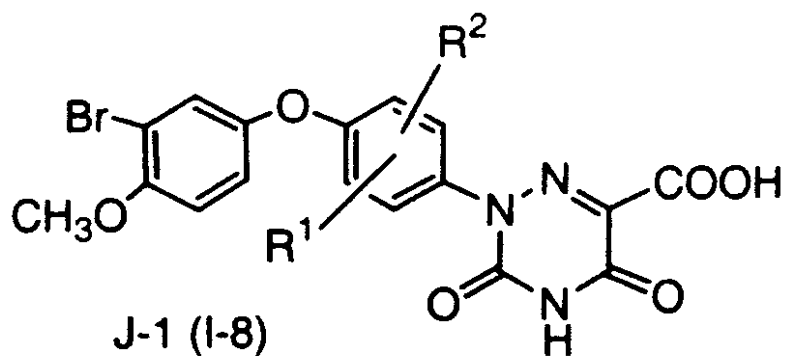
は、例えば、10%DMF／DCEである。

【0133】

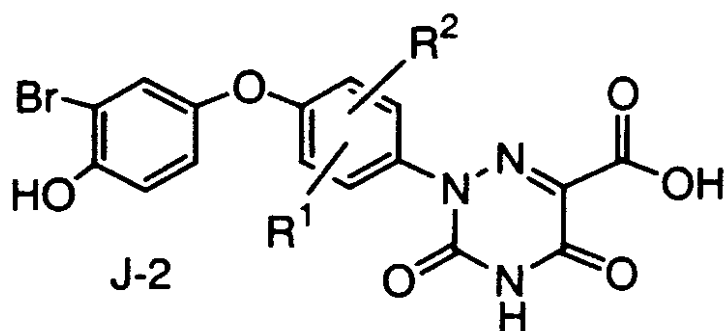
一般式I-11およびI-12の化合物を、1,2-ジクロロエタンまたはジクロロメタンのような適切な有機溶媒中の三塩化硼素または三臭化硼素のような適切な三ハロゲン化硼素を用いて脱メチル化して、それぞれ一般式I-13およびI-14の相当する化合物を得る。

模式図J

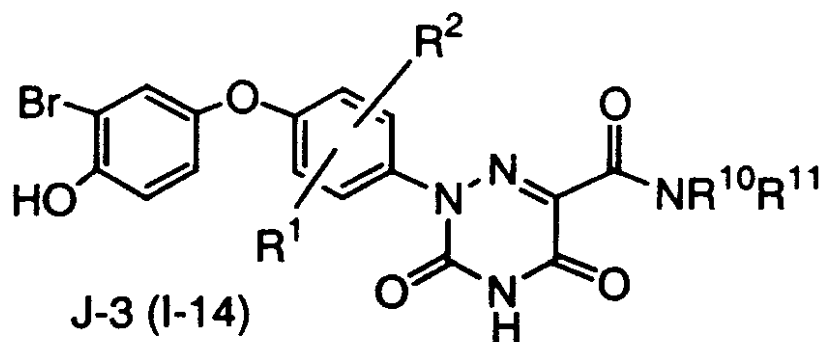
【化22】



10



20



30

40

模式図 J

【0134】

模式図 J は、模式図 I の一般式 I-14 の脱メチル化アミドを製造する代替計画を示す。模式図 I の一般式 I-8 の化合物として調製される一般式 J-1 の化合物を、1, 2-ジクロロエタンまたはジクロロメタンのような適切な有機溶媒中の三塩化硼素または三臭化硼素のような適切な三ハロゲン化硼素を用いて脱メチル化して、一般式 J-2 の化合物を

50

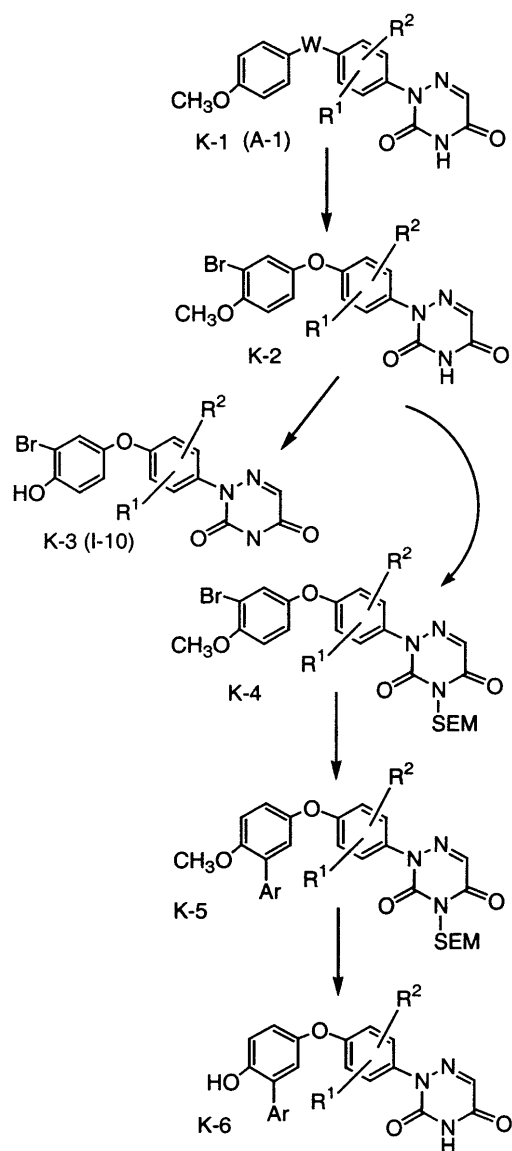
得る。

【0135】

適切な溶媒中の一般式  $\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$  の各アミンに、一般式 J-2 の化合物、HBTU およびヒューニグ (Hunig) の塩基 (N, N-ジイソプロピルエチルアミン) の溶液を連続して加えて一般式 J-3 のアミドを得る。適切な溶媒は、例えば、DMF である。

模式図 K

【化23】



模式図 K

【0136】

模式図 K は、模式図 I の一般式 I-10 の化合物を製造する代替法を示す。模式図 A の一般式 A-1 の化合物である一般式 K-1 の化合物を、クロロホルムのような適切な有機溶媒中の N-ブロモスクシンイミドおよびトリフルオロ酢酸のような当業界で公知の条件を用いて臭素化して一般式 K-2 の化合物を得る。

【0137】

一般式 K-2 の化合物を、1, 2-ジクロロエタンまたはジクロロメタンのような適切な有機溶媒中の三塩化硼素または三臭化硼素のような適切な三ハロゲン化硼素を用いて脱メチル化して、一般式 K-3 (I-10) の化合物を得る。一般式 K-2 の化合物を、それと、例えば、DMF 中の水素化ナトリウム、塩化 SEM、および沃化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムとを反応させることにより保護して一般式 K-4 の化合物を得る。この化合

10

20

30

40

50

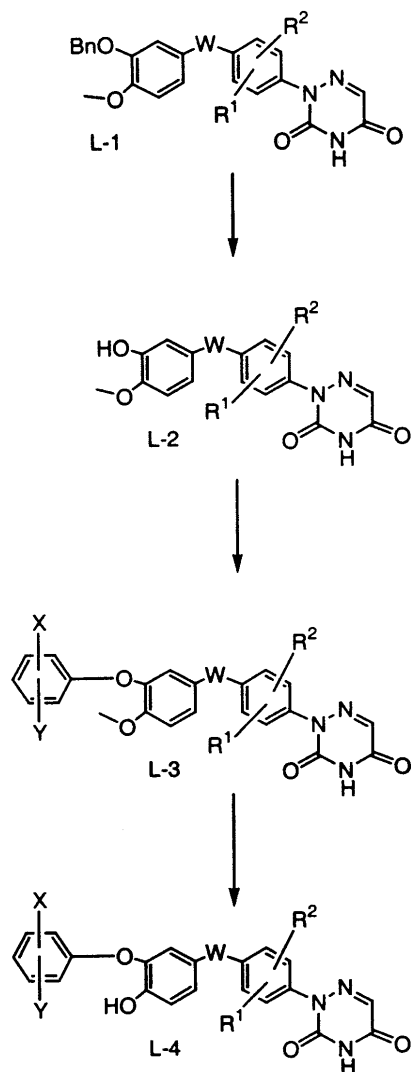
物を、DMFまたは1, 2-ジクロロエタンのような適切な有機溶媒中でテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）のようなパラジウム触媒および水性炭酸ナトリウムのような塩基の存在下、フェニルボロン酸のような有機ボロン酸に結合させてArがアリール基を表す一般式K-5の化合物を得る。

【0138】

一般式K-5の化合物を、1, 2-ジクロロエタンまたはジクロロメタンのような適切な有機溶媒中の三塩化硼素または三臭化硼素のような適切な三ハロゲン化硼素を用いて脱メチル化および脱保護して、Arがアリール基を表す一般式K-6の化合物を得る。

模式図L

【化24】



模式図L

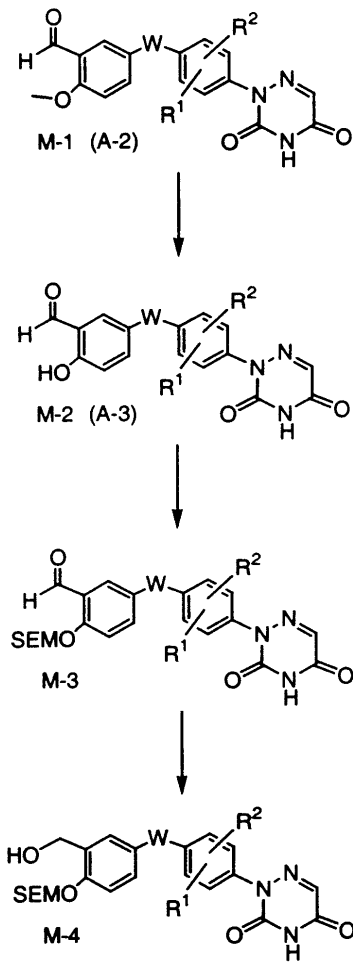
【0139】

一般式L-1のベンジルエーテルを、脱ベンジル化により一般式L-2のフェノールに変換する。室温でTFA中のチオアニソールでの一般式L-1のベンジルエーテルの処理により、一般式L-2のフェノールを得る。一般式L-2のフェノールの一般式L-3のフェニルエーテルへの変換は、ジクロロメタン中のトリエチルアミンの存在下、一般式L-2のフェノールとテトラフルオロ硼酸アリールヨードニウムおよび銅青銅とのカップリング、または、例えば、TEA、ピリジンもしくはTEAとピリジンの混合物のような適切な塩基の存在下、一般式L-2のフェノールとアリールボロン酸および酢酸銅（II）とのカップリングにより達成される。一般式L-3のフェニルエーテルの一般式L-4の化合物への変換は、上述したものと同様の手法による脱メチル化により達成される。部分X

および Y は、上記で定義した通りである基 Z から独立に選ばれる基である。

模式図 M

【化 2 5】



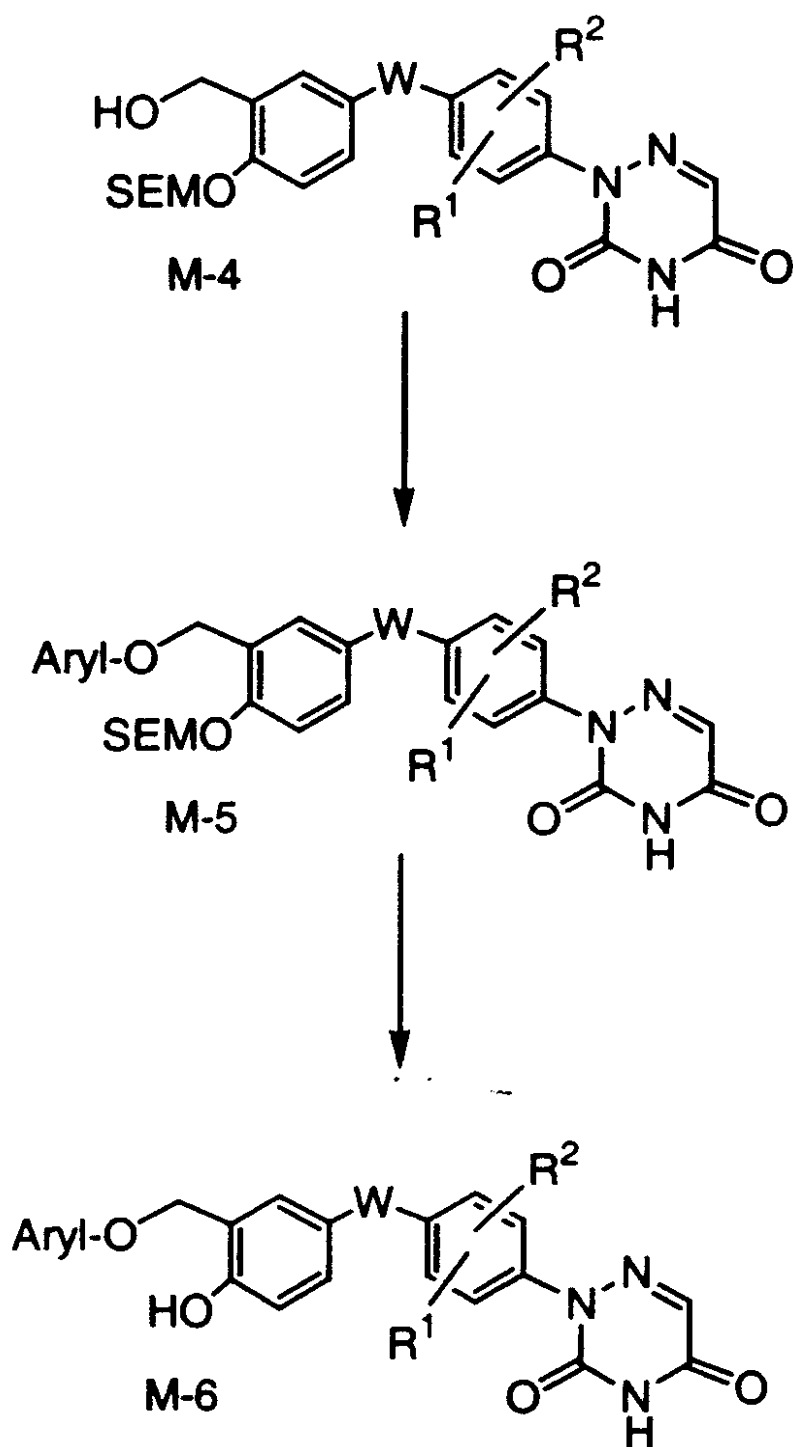
10

20

模式図 M—続き

【化 2 6】

30



模式図M

【0140】

一般式M-1のメチルエーテルおよび一般式M-2のフェノールは、模式図Aに記載の通りに調製する、詳しくは、模式図Aのそれぞれ一般式A-2およびA-3の化合物として調製する。一般式M-2のフェノールを、非プロトン性溶媒、例えば、THF中で、例えば、水素化ナトリウムまたはカリウムt-ブトキシドのような強塩基での処理、続いて塩化トリメチルシリルエトキシメチル（ $\text{SEMCI}^\circ$ ）での処理により一般式M-3のトリメチルシリルエトキシメチルエーテルとして保護する。

【0141】

非プロトン性溶媒、例えば、ジクロロメタンまたはTHF中で、例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム（ $\text{DIBALH}^\circ$ ）のような還元剤での一般式M-3のアルデヒドの



処理により、一般式M-4のアルコールを得る。非プロトン性溶媒、例えば、THFまたはトルエン中で、アゾジカルボニル化合物、例えば、1, 1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジンまたはジエチルアゾジカルボキシレート、および、例えば、トリフェニルまたはトリブチルホスフィンのようなホスフィンを用い、一般式M-4のアルコールと適切なフェノールとの反応により、一般式M-5のエーテルを得る。アルコール性溶媒、例えば、MeOHもしくはEtOH中の、例えば、硫酸もしくは鉍酸のような酸性条件下、又はその代わりに、フッ化物が仲介する条件下（フッ化テトラブチルアンモニウム/THF、フッ化水素/アセトニトリル）、一般式M-5の化合物に存在する`SEM`保護基の除去により、一般式M-6のフェノールを得る。

#### 【0142】

一般式Iの化合物の調製において、当業者等により認められる処ではあるが、上記で考察したようなこのような化合物の調製に有用ないくつかの方法は、例えば、分子内の別の部位での反応におけるこのような官能性による妨害を防ぐため、又はこのような官能性の完全さを保存するため、特定の官能性の保護を必要としても良いを指摘する。このような保護の必要性及びその型は、当業者により容易に決定されるし、例えば、官能性の性質および選択した調製法の条件に依存して変わる。例えば、T. W. グリーン(T.W. Greene)等, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons社, ニューヨーク 1991参照。特定の官能性に好適な保護基としては、記載の反応条件下で実質的に化学的に反応性ではなく、一般式Iの化合物の所定の間体または一般式Iの化合物自体の他の官能性を実質的に化学的に変えることなく除去されるものが挙げられる。保護基は、所定の調製法で、例えば、次の工程でそのように所望される通りに除去することができる。

#### 【0143】

本発明の一般式Iの化合物のいくつかは、酸性であり、薬学的に許容することのできるカチオンと塩を形成する。本発明の一般式Iの化合物のいくつかは、塩基性であり、薬学的に許容することのできるアニオンと塩を形成する。このような塩の全てが、本発明の範囲内にあり、適宜、水性、非水性または部分的に水性媒体のいずれか中で、通常、化学量論の比率で酸性および塩基性物質を混合するような従来法により調製することができる。塩は、適宜、濾過、非溶媒を用いる沈殿に続く濾過、溶媒の蒸発、または水溶液の場合凍結乾燥のいずれかにより回収する。化合物は、エタノール、ヘキサン類または水/エタノール混合物のような適切な溶媒への溶解によるような当業界で公知の手法により結晶形態で得られる。

#### 【0144】

アテローム動脈硬化症になる危険のある患者の特徴は、当業者等に周知であり、それとしては、高血圧およびアテローム動脈硬化症を含む心血管疾患の家族歴を有する患者、肥満患者、あまり運動をしない患者、高コレステロール血症、高脂質血症および/または高トリグリセリド血症の患者、高水準のLDLまたはLP(a)を有する患者、ならびに低水準のHDLを有する患者が挙げられる。

#### 【0145】

糖尿病を発病する危険のある患者としては、糖尿病の家族歴を有する患者、肥満患者、あまり運動をしない患者、多嚢胞性卵巣症候群、耐糖能障害を有する又はインスリン抵抗を示す患者、および妊娠性糖尿病である又はであった患者が挙げられる。本発明の化合物により治療される糖尿病の好ましい型は、II型糖尿病またはNIDDMとしても知られるインスリン非依存型糖尿病である。また、糖尿病に関連した合併症も、本明細書で開示される方法を通じて治療または予防することができる。

#### 【0146】

一つの態様において、本発明は、耐糖能障害、インスリン抵抗、インスリン依存型糖尿病（I型）およびインスリン非依存型糖尿病（NIDDMまたはII型）を含む糖尿病の治療に関する。糖尿病の治療にやはり含まれるものは、ニューロパシー、腎症、網膜症または白内障のような糖尿病性合併症である。

#### 【0147】

10

20

30

40

50

糖尿病は、糖尿病（I型もしくはII型）、インスリン抵抗、耐糖能障害またはニューロパシー、腎症、網膜症または白内障のような糖尿病性合併症のいずれかを有する患者に治療上効果的な量の本発明の化合物を投与することにより治療することができる。また、糖尿病を治療するのに用いることのできる他の薬物と共に本発明の化合物を投与することにより、糖尿病を治療することも考えられる。

#### 【0148】

糖尿病を治療するのに本発明の化合物と組み合わせて用いることのできる代表的薬物としては、インスリンおよびインスリン類似体（例えば、LysProインスリン）；GLP-1（7-37）（インスリノトロピン）およびGLP-1（7-36）-NH<sub>2</sub>；スルホニル尿素類および類似体：クロロプロパミド、グリベンクラミド、トルブタミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリピジド（Glypizide）（登録商標）、グリメピリド、レパグリニド、メグリチニド；ビグアニド類：メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン； $\alpha$ 2-アンタゴニスト類およびイミダゾリン類：ミダグリゾール、イサグリドール、デリグリドール、イダゾキサン、エファロキサン、フルパロキサン；他のインスリン分泌促進薬：リノグリリド、A-4166；グリタゾン類：シグリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、トログリタゾン、ダルグリタゾン、BRL49653；脂肪酸酸化阻害剤：クロモキシル、エトモキシル； $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤：アカルボース、ミグリトール、エミグリタート、ボグリボース、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945； $\beta$ -アゴニスト類：BRL35135、BRL37344、RO16-8714、ICID7114、CL316, 243；ホスホジエステラーゼ阻害剤：L-386, 398；脂質低下薬：ベンフルオレックス；抗肥満薬：フェンフルラミン；バナダートおよびバナジウム複合体（例えば、ナグリバン（Naglivan）（登録商標））ならびにパーオキシバナジウム複合体；アミリン アンタゴニスト；グルカゴン アンタゴニスト；糖新生阻害剤；ソマトスタチン類似体；抗脂肪分解剤：ニコチン酸、アシピモックス、WAG994が挙げられる。やはり本発明の化合物と組み合わせて用いることが考えられるものは、プラムリンチド（シムリン（symlin）（商標））、AC2993およびナテグリニドである。薬物のいずれの組み合わせも、上述のように投与することができる。

#### 【0149】

更に、本発明の化合物は、アルドースレダクターゼ阻害物質、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害物質、ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害物質、NHE-1阻害物質およびグルココルチコイド受容体アンタゴニストと組み合わせて用いることができる。

#### 【0150】

本発明の化合物は、アルドースレダクターゼ阻害物質と組み合わせて用いることができる。アルドースレダクターゼ阻害物質は、糖尿病性ニューロパシーおよび腎症のような糖尿病の合併症に由来する症状の予防および治療におけるその有用性で広く知られるようになった化合物のクラスを構成する。このような化合物は、当業者等に周知であり、標準生物学的検査により容易に同定される。例えば、アルドースレダクターゼ阻害物質であるゾボルレスタット、即ち1-フタラジン酢酸, 3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ベンゾチアゾリル]メチル]-および関連化合物は、ラルソン(Larson)等の米国特許第4, 939, 140号に述べられている。

#### 【0151】

アルドースレダクターゼ阻害物質は、哺乳類の脂質水準を低下させる使用法について教示されてきた。例えば、カライーサンファコン(Kallai-Sanfacon)の米国特許第4, 492, 706号およびEP 0 310 931 A2（エチル コーポレーション）参照。

#### 【0152】

ゴーイング(Going)の米国特許第5, 064, 830号は、血中尿酸水準を低下させるためのゾボルレスタットを含む特定のオキシフタラジニル酢酸アルドースレダクターゼ阻害物質の使用法を開示している。

#### 【0153】

10

20

30

40

50

普通に譲渡された米国特許第 5, 391, 551 号は、ヒトにおける血中脂質水準を低下させるためのゾポルレスタットを含む特定のアルドースレダクターゼ阻害物質の使用法を開示している。この開示物は、血中の増加した水準のトリグリセリドにより引き起こされる疾患の治療から治療上の有用性が引き出されることを教示しており、このような疾患としては、血栓症、動脈硬化症、心筋梗塞、および狭心症のような心血管疾患が挙げられる。好ましいアルドースレダクターゼ阻害物質は、1-フタラジン酢酸であるゾポルレスタットとしても知られている 3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ベンゾチアゾリル]メチル]-である。

【0154】

【0155】

アルドースレダクターゼ阻害物質という用語は、酵素アルドースレダクターゼにより触媒されるグルコースのソルビトールへの生体変換を阻害する化合物を指す。いずれのアルドースレダクターゼ阻害物質も、本発明の化合物と組み合わせて用いることができる。アルドースレダクターゼ阻害は、標準測定法 (J. マロン (J. Malone), Diabetes, 29:861-864 (1980) "赤血球ソルビトール、糖尿病の制御の指標") により当業者等によって容易に測定される。種々のアルドースレダクターゼ阻害物質について、本明細書で述べているが、しかしながら、本発明の組成物および方法に有用な他のアルドースレダクターゼ阻害物質は、当業者等に公知である。

【0156】

組織におけるアルドースレダクターゼ阻害物質の活性は、組織のソルビトールを低下させる (即ち、アルドースレダクターゼを遮断する結果ソルビトールの更なる生成を阻害することにより) 又は組織のフルクトースを低下させる (アルドースレダクターゼを遮断する結果ソルビトールの生成を阻害、従ってフルクトースの生成を阻害することにより) のに必要とするアルドースレダクターゼ阻害物質の量を調べることにより測定することができる。

【0157】

よって、本発明の組成物、多剤併用薬および方法に有用なアルドースレダクターゼ阻害物質の更なる例としては以下のものが挙げられる：

1. 3-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フタラジン酢酸 (ポナルレスタット、米国特許第 4, 251, 528 号) ;
2. N[[ (5-トリフルオロメチル)-6-メトキシ-1-ナフタレニル] チオキソメチル]-N-メチルグリシン (トルレスタット、米国特許第 4, 600, 724 号) ;
3. 5-[(Z, E)- $\beta$ -メチルシンナミリデン]-4-オキソ-2-チオキソ-3-チアゾリデン酢酸 (エパルレスタット、米国特許第 4, 464, 382 号、米国特許第 4, 791, 126 号、米国特許第 4, 831, 045 号) ;
4. 3-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 4-ジオキソ-1 (2H)-キナゾリン酢酸 (ゼナレスタット、米国特許第 4, 734, 419 号および第 4, 883, 800 号) ;
5. 2R, 4R-6, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-2-メチルクロマン-4-酢酸 (米国特許第 4, 883, 410 号) ;
6. 2R, 4R-6, 7-ジクロロ-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メチルクロマン-4-酢酸 (米国特許第 4, 883, 410 号) ;
7. 3, 4-ジヒドロ-2, 8-ジイソプロピル-3-オキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-酢酸 (米国特許第 4, 771, 050 号) ;
8. 3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-4-[(4, 5, 7-トリフルオロ-2-ベンゾチアゾリル)メチル]-2H-1, 4-ベンゾチアジン-2-酢酸 (SPR-210、米国特許第 5, 252, 572 号) ;
9. N-[3, 5-ジメチル-4-[(ニトロメチル)スルホニル]フェニル]-2-メチル-ベンゼンアセトアミド (ZD5522、米国特許第 5, 270, 342 号および米国特許第 5, 430, 060 号) ;

10

20

30

40

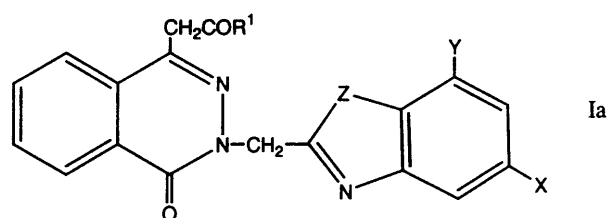
50

10. (S)-6-フルオロスピロ [クロマン-4, 4'-イミダゾリジン]-2, 5'-ジオン (ソルビニル、米国特許第4, 130, 714号) ;
11. d-2-メチル-6-フルオロースピロ (クロマン-4', 4'-イミダゾリジン)-2', 5'-ジオン (米国特許第4, 540, 704号) ;
12. 2-フルオロースピロ (9H-フルオレン-9, 4'-イミダゾリジン) 2', 5'-ジオン (米国特許第4, 438, 272号) ;
13. 2, 7-ジフルオロースピロ (9H-フルオレン-9, 4'-イミダゾリジン) 2', 5'-ジオン (米国特許第4, 436, 745号、米国特許第4, 438, 272号) ;
14. 2, 7-ジフルオロ-5-メトキシースピロ (9H-フルオレン-9, 4'-イミダゾリジン) 2', 5'-ジオン (米国特許第4, 436, 745号、米国特許第4, 438, 272号) ;
15. 7-フルオロースピロ (5H-インデノール [1, 2-b] ピリジン-5, 3'-ピロリジン) 2', 5'-ジオン (米国特許第4, 436, 745号、米国特許第4, 438, 272号) ;
16. d-シス-6'-クロロ-2', 3'-ジヒドロ-2'-メチルースピロ (イミダゾリジン-4, 4'-4'-H-ピラノ (2, 3-b) ピリジン-2, 5-ジオン (米国特許第4, 980, 357号) ;
17. スピロ [イミダゾリジン-4, 5' (6H)-キノリン] 2, 5-ジオン-3'-クロロ-7, '8'-ジヒドロ-7'-メチル (5'-シス) (米国特許第5, 066, 659号) ;
18. (2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ (クロマン-4, 4'-イミダゾリジン)-2-カルボキサミド (米国特許第5, 447, 946号) ; および
19. 2- [(4-ブromo-2-フルオロフェニル) メチル] -6-フルオロスピロ [イソキノリン-4 (1H), 3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5' (2H)-テトロン (ARI-509、米国特許第5, 037, 831号)。

## 【0158】

別のアルドースレダクターゼ阻害物質としては、下記の一般式を有する化合物ならびに薬学的に許容することのできるその塩およびプロドラッグが挙げられる

## 【化27】



(ここで、Zは、OまたはSであり；

R<sup>1</sup> は、ヒドロキシまたは、R<sup>1</sup> がOHである一般式 I の化合物を生成するためにインビボで除去することのできる基であり；そして

XおよびYは、同じか又は異なっており、水素、トリフルオロメチル、フルオロおよびクロロから選ばれる)。

## 【0159】

アルドースレダクターゼ阻害物質の上記の群内の好ましいサブグループとしては、番号をつけた化合物 1、2、3、4、5、6、9、10および17ならびに以下の一般式 Ia の化合物が挙げられる：

20. 3, 4-ジヒドロ-3- (5-フルオロベンゾチアゾール-2-イルメチル) -4-オキソフタラジン-1-イル-酢酸 [R<sup>1</sup> = ヒドロキシ；X = F；Y = H] ；

21. 3- (5, 7-ジフルオロベンゾチアゾール-2-イルメチル) -3, 4-ジヒ

- ドロー 4-オキソフタラジン-1-イル酢酸 [ $R^1 = \text{ヒドロキシ}$ ;  $X = Y = F$ ] ;
22. 3-(5-クロロベンゾチアゾール-2-イルメチル)-3, 4-ジヒドロ-4-オキソフタラジン-1-イル酢酸 [ $R^1 = \text{ヒドロキシ}$ ;  $X = Cl$ ;  $Y = H$ ] ;
23. 3-(5, 7-ジクロロベンゾチアゾール-2-イルメチル)-3, 4-ジヒドロ-4-オキソフタラジン-1-イル酢酸 [ $R^1 = \text{ヒドロキシ}$ ;  $X = Y = Cl$ ] ;
24. 3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-(5-トリフルオロメチルベンゾオキサゾール-2-イルメチル)フタラジン-1-イル酢酸 [ $R^1 = \text{ヒドロキシ}$ ;  $X = CF_3$ ;  $Y = H$ ] ;
25. 3, 4-ジヒドロ-3-(5-フルオロベンゾオキサゾール-2-イルメチル)-4-オキソフタラジン-1-イル酢酸 [ $R^1 = \text{ヒドロキシ}$ ;  $X = F$ ;  $Y = H$ ] ; 10
26. 3-(5, 7-ジフルオロベンゾオキサゾール-2-イルメチル)-3, 4-ジヒドロ-4-オキソフタラジン-1-イル酢酸 [ $R^1 = \text{ヒドロキシ}$ ;  $X = Y = F$ ] ;
27. 3-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イルメチル)-3, 4-ジヒドロ-4-オキソフタラジン-1-イル酢酸 [ $R^1 = \text{ヒドロキシ}$ ;  $X = Cl$ ;  $Y = H$ ] ;
28. 3-(5, 7-ジクロロベンゾオキサゾール-2-イルメチル)-3, 4-ジヒドロ-4-オキソフタラジン-1-イル酢酸 [ $R^1 = \text{ヒドロキシ}$ ;  $X = Y = Cl$ ] ; および
29. ゴボルレスタット; 1-フタラジン酢酸, 3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-[ [5-(トリフルオロメチル)-2-ベンゾチアゾリル] メチル ] - [ $R^1 = \text{ヒドロキシ}$ ;  $X = \text{トリフルオロメチル}$ ;  $Y = H$ ] 。 20

#### 【0160】

20-23 および 29 の化合物において、Z は S である。24-28 の化合物において、Z は O である。

#### 【0161】

上記のサブグループの中で、化合物 20-29 が更に好ましく、29 が特に好ましい。一般式 Ia のアルドースレダクターゼ阻害物質の製法は、PCT 公開番号 WO 99/26659 に見出すことができる。

#### 【0162】

また、本発明の化合物は、グルココルチコイド受容体モジュレーターと組み合わせて用いることができる。グルココルチコイド受容体 (GR) は、アゴニストにより刺激されるまで不活性な状態で細胞質ゾル中に存在するグルココルチコイド応答細胞に存在する。刺激後、グルココルチコイド受容体は、DNA および/または蛋白質と特異的に相互作用しグルココルチコイド応答様式で転写を制御する細胞核に移動する。グルココルチコイド受容体と相互作用する蛋白質の 2 つの例は、転写因子 API および NF $\kappa$ -B である。このような相互作用は、API および NF $\kappa$ -B が仲介する転写の阻害に帰し、内因的に投与されるグルココルチコイドの抗炎症活性に関与すると考えられている。更に、グルココルチコイドは、また、核転写と無関係に生理的作用を及ぼすかもしれない。生物学的に適切なグルココルチコイド受容体アゴニストとしては、コルチゾールおよびコルチコステロンが挙げられる。デキサメサゾン、プレドニゾンおよびプレドニシロンを含む多くの合成グルココルチコイド受容体アゴニストが存在する。定義により、グルココルチコイド受容体アンタゴニストは、受容体に結合し、グルココルチコイド受容体アゴニストが結合して転写を含む GR が仲介する事象を引き出すのを妨げる。RU486 は、非選択的グルココルチコイド受容体アンタゴニストの一例である。GR モジュレーターは、体内のグルココルチコイドの過剰または欠乏に関連する疾患の治療に用いることができる。そういうものとして、以下のものを治療するのに用いることができる：肥満、糖尿病、心血管疾患、高血圧、X 症候群、うつ病、不安、緑内障、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) または後天性免疫不全症候群 (AIDS)、神経変性 (例えば、アルツハイマー病およびパーキンソン病)、認識増大、クッシング症候群、アジソン病、骨粗鬆症、虚弱、炎症性疾患 (例えば、変形性関節症、慢性関節リウマチ、喘息および鼻炎)、副腎機能の検査、ウイルス感染症、免疫不全、免疫制御、自己免疫疾患、アレルギー、創傷治癒、強迫行動、多剤耐性、 30 40 50

嗜癇、精神病、食欲不振、悪液質、心的外傷後ストレス症候群、術後骨折、医学的異化作用ならびに筋肉衰弱の予防。本発明の化合物と組み合わせて用いることのできるGRモジュレーターの例としては、参照により本明細書に含めるものとする普通に譲渡された米国特許出願第60/132,130に開示された化合物が挙げられる。

#### 【0163】

また、本発明の化合物は、ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害物質と組み合わせて用いることもできる。ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害物質は、フラクトースの水準を低下させ、ニューロパシー、網膜症、腎症、心筋症、微小血管症のような糖尿病の合併症を治療または予防するのに用いられてきた。米国特許第5,728,704および5,866,578は、酵素ソルビトールデヒドロゲナーゼを阻害することにより糖尿病の合併症を治療または予防する化合物および方法を開示している。

10

#### 【0164】

更には、本発明の化合物は、他の薬物、例えば、コレステロール生合成阻害物質およびコレステロール吸収阻害物質、特に、HMG-CoAレダクターゼ阻害物質およびHMG-CoAシンターゼ阻害物質、HMG-CoAレダクターゼおよびシンターゼ遺伝子発現阻害物質、CEPT阻害物質、胆汁酸封鎖剤、フィブラート(fibrates)、ACAT阻害物質、スクアレンシンターゼ阻害物質、抗酸化剤およびナイアシンと組み合わせて投与することができる。本発明の化合物は、血漿コレステロール水準を低下させるように作用する天然に存在する化合物と組み合わせて投与することもできる。これらの天然に存在する化合物は、普通ニュートラシューティカル(nutraceuticals)と呼ばれ、それとしては、例えば、ニンニク抽出物およびナイアシンが挙げられる。

20

#### 【0165】

特異的コレステロール吸収阻害物質およびコレステロール生合成阻害物質は、下記に詳細に説明する。更なるコレステロール吸収阻害物質は、当業者等に公知であり、例えば、PCT WO 94/00480に述べられている。

#### 【0166】

いずれのHMG-CoAレダクターゼ阻害物質も、本発明の多剤併用療法の態様における更なる化合物として用いることができる。HMG-CoAレダクターゼ阻害物質とは、酵素HMG-CoAレダクターゼにより触媒されるようなヒドロキシメチルグルタリル補酵素Aのメバロン酸への生体内変換を阻害する化合物を指す。このような阻害は、標準測定法(例えば、Methods of Enzymology, 71: 455-509 (1981); 及びその中で引用された参考文献)により当業者によって容易に測定することができる。これらの種々の化合物は、下記に述べられ参照にされている。米国特許第4,231,938号は、ロバスタチンのようなアスペルギルス属に属する微生物の培養後単離された特定の化合物を開示している。また、米国特許第4,444,784号は、シムバスタチンのような前述の化合物の合成誘導体を開示している。加えて、米国特許第4,739,073号は、フルバスタチンのような特定の置換インドール類を開示している。更に、米国特許第4,346,227号は、プラバスタチンのようなML-236B誘導体を開示している。加えて、EP 491,226号は、リバスタチンのような特定のピリジジヒドロキシヘプテン酸を教示している。また、米国特許第4,647,576号は、アトルバスタチンのような特定の6-[2-(置換-ピロール-1-イル)-アルキル]-ピラン-2-オン類を開示している。他のHMG-CoAレダクターゼ阻害物質は、当業者等に公知である。HMG-CoAレダクターゼ阻害物質を含有する市販品の例としては、Baycol(登録商標)、Lescol(登録商標)、Lipitor(登録商標)、Mevacor(登録商標)、Pravachol(登録商標)およびZocor(登録商標)が挙げられる。

30

40

#### 【0167】

いずれのHMG-CoAシンターゼ阻害物質も、本発明の多剤併用療法の態様における第二の化合物として用いることができる。HMG-CoAシンターゼ阻害物質とは、酵素HMG-CoAシンターゼにより触媒されるアセチル補酵素Aおよびアセトアセチル補酵素Aからヒドロキシメチルグルタリル補酵素Aへの生合成を阻害する化合物を指す。

50

このような阻害は、標準測定法（例えば、Methods of Enzymology, 35: 155-160 (1975) ; および Methods of Enzymology, 110: 19-26 (1985); 並びにその中で引用された参考文献）により当業者によって容易に測定することができる。これらの種々の化合物は、下記に述べられ参照にされている。米国特許第 5, 120, 729 号は、特定のペーターラクタム誘導体を開示している。米国特許第 5, 064, 856 号は、微生物 MF 5253 を培養することにより調製される特定のスピローラクトン誘導体を開示している。米国特許第 4, 847, 271 号は、11- (3-ヒドロキシメチル-4-オキソ-2-オキセタイル)-3, 5, 7-トリメチル-2, 4-ウンデカジエン酸誘導体のような特定のオキセタン化合物を開示している。本発明の方法、組成物およびキットに有用な他の HMG-CoA シンターゼ阻害物質は、当業者等に公知である。

10

**【0168】**

HMG-CoA レダクターゼ遺伝子発現を減少させるいずれの化合物も、本発明の多剤併用療法の態様における第二の化合物として用いることができる。これらの物質は、DNA の転写を遮断する HMG-CoA レダクターゼ転写阻害物質、または HMG-CoA レダクターゼをコードする mRNA の蛋白質への翻訳を阻止する翻訳阻害物質であってもよい。このような阻害物質は、転写もしくは翻訳のいずれかに直接影響しても良いし、または、コレステロール生合成カスケードにおいて 1 種以上の酵素により前述の特性を有する化合物に生体内変換しても良いし、又は、前述の活性を有するイソプレネ代謝物の蓄積をもたらしても良い。このような制御は、標準測定法 (Methods of Enzymology, 110: 9-19 1985) により当業者等によって容易に測定される。このような化合物のいくつかは、下記で

20

**【0169】**

CETP 阻害物質としての活性を有するいずれの化合物も、本発明の多剤併用療法の態様における第二の化合物として役立つことができる。CETP 阻害物質とは、HDL から LDL および VLDL への種々のコレステロールエステルおよびトリグリセリドの輸送を仲介するコレステロールエステル輸送蛋白質を阻害する化合物を指す。これらの種々の化合物は、下記で述べられ、参照にされているが、しかしながら、別の CETP 阻害物質は、当業者等に公知である。米国特許第 5, 512, 548 号は、CETP 阻害物質としての活性を有する特定のポリペプチド誘導体を開示しており、一方、特定の CETP を阻害するロセノノラクトン誘導体およびコレステロールエステルの燐酸含有類似体は、それぞれ、J. Antibiot., 49 (8): 815-816 (1996) および Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6: 1951-1954 (1996) に開示されている。

30

**【0170】**

いずれの ACAT 阻害物質も、本発明の多剤併用療法の態様における第二の化合物として役立つことができる。ACAT 阻害物質とは、酵素アシル CoA: コレステロール アシルトランスフェラーゼによる食餌性コレステロールの細胞内エステル化を阻害する化合物を指す。このような阻害は、Journal of Lipid Research., 24: 1127 (1983) に述べられたヘイダー (Heider) 等の方法のような標準法により当業者によって容易に測定することができる。これらの種々の化合物は、下記で述べられ、参照にされているが、しかしながら、他の ACAT 阻害物質は、当業者等に公知である。米国特許第 5, 510, 379 号は、特定のカルボキシスルホナートを開示しており、一方、WO 96/26948 および WO 96/10559 は、両方とも、ACAT 阻害活性を有する尿素誘導体を開示している。

40

**【0171】**

スクアレンシンターゼ阻害物質としての活性を有するいずれの化合物も、本発明の多剤併

50

用療法の態様における更なる化合物として役立つことができる。スクアレンシンターゼ阻害物質とは、酵素スクアレンシンターゼにより触媒される反応であるスクアレンを形成するための2分子のファルネシルピロリン酸の縮合を阻害する化合物を指す。このような阻害は、標準方法論 (Methods of Enzymology, 15: 393-454 (1969); および Methods of Enzymology, 110: 359-373 (1985); 並びにその中で引用された参考文献) により当業者によって容易に測定される。スクアレンシンターゼ阻害物質の概要は、Curr. Op. Ther. Patents, 861-4, (1993)に従う。ヨーロッパ特許出願公開番号 0 5 6 7 0 2 6 A 1 は、スクアレンシンターゼ阻害物質としての特定の4, 1-ベンゾオキサゼピン誘導体および高コレステロール血症の治療における、または殺真菌剤としてのその使用法を開示している。ヨーロッパ特許出願公開番号 0 6 4 5 3 7 8 A 1 は、スクアレンシンターゼ阻害物質としての7-または8-員の複素環ならびに高コレステロール血症および真菌感染症の治療および予防におけるその使用法を開示している。ヨーロッパ特許出願公開番号 0 6 4 5 3 7 7 A 1 は、高コレステロール血症または冠状動脈硬化症の治療に有用なスクアレンシンターゼ阻害物質としての特定のベンゾオキサゼピン誘導体を開示している。ヨーロッパ特許出願公開番号 0 6 1 1 7 4 9 A 1 は、動脈硬化症の治療に有用な特定の置換したアミド酸 (amic acid) 誘導体を開示している。ヨーロッパ特許出願公開番号 0 7 0 5 6 0 7 A 2 は、抗高トリグリセリド血症薬として有用な特定の縮合した7-または8-員の複素環式化合物を開示している。PCT公開WO 96/09827は、ベンゾオキサゼピン誘導体およびベンゾチアゼピン誘導体を含むコレステロール吸収阻害物質およびコレステロール生合成阻害物質の特定の多剤併用薬を開示している。ヨーロッパ特許出願公開番号 0 7 0 1 7 2 5 A 1 は、血漿コレステロールおよびトリグリセリド低下活性を有するベンゾオキサゼピン誘導体を含む特定の光学的に活性な化合物を調製する方法を開示している。

10

20

#### 【0172】

アテローム動脈硬化症を予防または治療するのを助けるよう意図された高コレステロール血症を含む高脂質血症用に市販されている他の化合物としては、Colestid (登録商標)、LoCholest (登録商標) およびQuestran (登録商標) のような胆汁酸封鎖剤; ならびにAtromid (登録商標)、Lopid (登録商標) およびTricor (登録商標) のようなフィブル酸 (fibric acid) 誘導体が挙げられる。これらの化合物は、本発明の化合物と組み合わせて用いることもできる。

30

#### 【0173】

本発明の化合物は、とりわけ、肥満、高脂質血症、高リポ蛋白質血症およびX症候群等を含む、過剰のトリグリセリド、遊離の脂肪酸、コレステロール、コレステロールエステルまたはグルコースの存在に起因する症状の治療に典型的に用いられるリパーゼ阻害物質および/またはグルコシダーゼ阻害物質と共に投与することも考えられる。

#### 【0174】

本発明の化合物との組み合わせには、いずれのリパーゼ阻害物質またはグルコシダーゼ阻害物質も、用いることができる。好ましいリパーゼ阻害物質としては、胃または膵リパーゼ阻害物質が含まれる。好ましいグルコシダーゼ阻害物質としては、アミラーゼ阻害物質が含まれる。

40

#### 【0175】

リパーゼ阻害物質は、食餌性トリグリセリドの遊離の脂肪酸およびモノグリセリドへの代謝による分解を阻害する化合物である。正常な生理学的条件下で、リパーゼ酵素の活性化セリン部分のアシル化を含む2段階の過程を経て脂肪分解が起きる。これは、次に分解されてジグリセリドを放出する、脂肪酸-リパーゼヘミアセタール中間体の生成をもたらす。更なる脱アシル化後、リパーゼ-脂肪酸中間体は、分解され遊離のリパーゼ、モノグリセリドおよび脂肪酸に帰する。その結果できた遊離の脂肪酸およびモノグリセリドは、次に、小腸の刷子縁の水準で吸収される胆汁酸-磷脂質ミセルに包含される。ミセルは、最後にはキロミクロンとして末梢循環に入る。よって、摂取した脂肪前駆体の吸収を選択的に制限または阻害するリパーゼ阻害物質を含む化合物は、肥満、高脂質血症、高リポ蛋白

50



質血症およびX症候群等を含む症状の治療に有用である。

【0176】

腓リパーゼは、トリグリセリドから1-および3-の炭素の位置での脂肪酸の代謝分解を仲介する。上部小腸における脂肪の分解に必要な大過剰の量で通常分泌される腓リパーゼによる摂取した脂肪の代謝の主要な部位は、十二指腸および近位空腸内である。腓リパーゼが、食餌性トリグリセリドの吸収に必要とされる主たる酵素であることから、阻害物質は、肥満および他の関連症状の治療に有用である。

【0177】

胃のリパーゼは、食餌性脂肪の約10から40%の消化に関与する免疫学的に異なるリパーゼである。胃のリパーゼは、機械的刺激、食物の摂取、脂肪性食事の存在に応答して又は交感神経系により分泌される。摂取した脂肪の胃での脂肪分解は、腸での腓リパーゼ活性の引き金を引くのに必要とされる脂肪酸の供給のため生理学的に重要であり、種々の生理学的状態および腓機能不全と関係した病的状態における脂肪の吸収のためにもやはり重要である。例えば、C. K. アブラムス(C. K. Abrams)等, Gastroenterology, 92, 125 (1987)参照。

10

【0178】

種々のリパーゼ阻害物質が、当業者に公知である。しかしながら、本発明の方法、医薬組成物およびキットの実施に当たり、一般的に好ましいリパーゼ阻害物質は、リプスタチン、テトラヒドロリプスタチン(オルリスタト)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン、エステラスチン、エベラクトンA、エベラクトンBおよびRHC80267、その立体異性体、並びにこれらの化合物および立体異性体の薬学的に許容することのできる塩から成る群から選ばれる阻害物質である。化合物テトラヒドロリプスタチンが、特に好ましい。

20

【0179】

腓リパーゼ阻害物質リプスタチン、即ち(2S, 3S, 5S, 7Z, 10Z)-5-[(S)-2-ホルマミド-4-メチル-バレリルオキシ]-2-ヘキシル-3-ヒドロキシ-7, 10-ヘキサデカン酸ラクトン、およびテトラヒドロリプスタチン(オルリスタト)、即ち(2S, 3S, 5S)-5-[(S)-2-ホルマミド-4-メチル-バレリルオキシ]-2-ヘキシル-3-ヒドロキシ-ヘキサデカン1, 3酸ラクトン、及びさまざまに置換したN-ホルミルロイシン誘導体ならびにその立体異性体は、米国特許第4, 598, 089号に開示されている。例えば、テトラヒドロリプスタチンは、例えば、米国特許第5, 274, 143号; 5, 420, 305号; 5, 540, 917号および5, 643, 874号に記載された通りに調製する。

30

【0180】

腓リパーゼ阻害物質FL-386、即ち1-[4-(2-メチルプロピル)シクロヘキシル]-2-[(フェニルスルホニル)オキシ]-エタノン、及びそれに関連したさまざまに置換したスルホネート誘導体は、米国特許第4, 452, 813号に開示されている。

【0181】

腓リパーゼ阻害物質WAY-121898、即ち4-フェノキシフェニル-4-メチルペリジンを1-イルカルボキシレートおよび種々のカルバミン酸エステル類並びにそれに関連した薬学的に許容することのできる塩は、米国特許再5, 512, 565号; 5, 391, 571号および5, 602, 151号に開示されている。

40

【0182】

リパーゼ阻害物質Bay-N-3176、即ちN-3-トリフルオロメチルフェニル-N'-3-クロロ-4'-トリフルオロメチルフェニル尿素及びそれに関連した種々の尿素誘導体は、米国特許第4, 405, 644に開示されている。

【0183】

腓リパーゼ阻害物質バリラクトンおよび放線菌類菌株MG147-CF2の微生物培養によるその調製法は、キタハラ等, J. Antibiotics, 40 (11), 1647-1650 (1987)に開示されている。

50

## 【0184】

リパーゼ阻害物質エステラシンおよびストレプトマイセス属菌株ATCC 31336の微生物培養によるその特定の調製法は、米国特許第4, 189, 438号および4, 242, 453号に開示されている。

## 【0185】

腓リパーゼ阻害物質エベラクトンAおよびエベラクトンBならびに放線類属菌株MG 7-G 1の微生物の培養によるその調製法は、ウメザワ等, J. Antibiotics, 33, 1594-1596 (1980)に開示されている。モノグリセリド形成の抑制におけるエベラクトンAおよびBの使用法は、1996年6月4日に公開された特開平08-143457に開示されている。

10

## 【0186】

リパーゼ阻害物質RHC 80267、即ちシクロ-O, O'-[(1, 6-ヘキサンジール)-ビス-(イミノカルボニル)] ジオキシム及びそれに関連した種々のビス(イミノカルボニル) ジオキシムは、ペターセン(Petersen)等, Liebig's Annalen, 562, 205-229 (1949)に記載の通りに調製することができる。心筋リポ蛋白質リパーゼの活性を阻害するRHC 80267の能力は、キャロル(Carroll)等, Lipids, 27, pp. 305-307 (1992)およびチュアング(Chuang)等, J. Mol. Cell Cardiol., 22, 1009-1016 (1990)に開示されている。

## 【0187】

このような阻害物質を含む本発明の態様において、適切な量のリパーゼ阻害物質を用いる。リパーゼ阻害物質の量は、通常、1回または分割した量として投与して、1日当たり約0.01から約50mg/対象者の体重kgの範囲であり、好ましくは1日当たり約0.05から約10mg/対象者の体重kgである。例えば、リパーゼ阻害物質がテトラヒドロリプスタチンである場合、テトラヒドロリプスタチンの量は、好ましくは、1日当たり約0.05から2mg/対象者の体重kgである。実際には、医師が、個々の患者に最も適切であるリパーゼ阻害物質の実際の量を決定し、それは、例えば、年齢、体重および特定の患者の応答と共に変化する。リパーゼ阻害物質の上記の量は、例示的なものであるが、しかし、当然のことながら、それより高い又は低い量の範囲のこのようなリパーゼ阻害物質が、益する個々の場合があり得、このような量全てが、本発明の範囲内にある。

20

## 【0188】

グルコシダーゼ阻害物質は、生体内で利用可能な単純な糖、例えばグルコースへのグリコシドヒドロラーゼ、例えばアミラーゼまたはマルターゼによる複合炭水化物の酵素による加水分解を阻害する。特に高水準の炭水化物摂取後のグルコシダーゼの急激な代謝作用は、脂肪または糖尿病患者において、インスリンの増強した分泌、増大した脂肪合成および脂肪分解の減少をもたらす食餌性高血糖の状態に帰する。このような高血糖後、増大した水準のインスリンが存在するために低血糖がしばしば起こる。更に、低血糖および胃に残存するびじゅくの両方が、胃炎または十二指腸潰瘍の発生を開始する又は助ける胃液の産生を促すことが知られている。よって、グルコシダーゼ阻害物質は、炭水化物が胃を通過するのを促進し、グルコースの腸からの吸収を阻害するのに有用であることが知られている。更には、炭水化物の脂肪組織の脂質への変換および続いて起こる脂肪組織貯蔵庫への食餌性脂肪の取り込みは、よって、減少または遅れ、それに起因する有害な異常性を減少させる又は防ぐという付随する恩恵がある。

30

40

## 【0189】

本発明の化合物と組み合わせて、いずれのグルコシダーゼ阻害物質も用いることができるが、しかしながら、通常、好ましいグルコシダーゼ阻害物質は、アミラーゼ阻害物質から成る。アミラーゼ阻害物質は、デンプンまたはグリコーゲンのマルトースへの酵素分解を阻害するグルコシダーゼ阻害物質である。このような酵素分解の阻害は、グルコースおよびマルトースを含む生体内で利用可能な糖の量、及びそれに起因する付随する有害な症状を減少させるのに有益である。

## 【0190】

50

種々のグルコシダーゼおよびアミラーゼ阻害物質が、当業者に公知である。しかしながら、本発明の方法、医薬組成物およびキットの実施に当たり、通常好ましいグルコシダーゼ阻害物質は、アカルボース、アジポシン、ボグリボース、ミグリトール、エミグリタート、MDL-25637、カミグリボース、テンダミスタト、AI-3688、トレスタチン、プラジミシン-Qおよびサルボスタチンから成る群から選ばれる阻害物質である。

**【0191】**

グルコシダーゼ阻害物質アカルボース、即ちO-4, 6-ジデオキシ-4-[[ (1S, 4R, 5S, 6S)-4, 5, 6-トリヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-2-シクロヘキセン-1-イル] アミノ]- $\alpha$ -グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-D-グルコース、それに関連した種々のアミノ糖誘導体およびアクチノプラネス属菌株SE50 (CBS961.70)、SB18 (CBS957.70)、SE82 (CBS615.71)、SE50/13 (614.71) およびSE50/110 (674.73)の微生物培養によるその調製法は、それぞれ、米国特許第4,062,950号および第4,174,439号に開示されている。

10

**【0192】**

アジポシン1および2型から成るグルコシダーゼ阻害物質アジポシンは、米国特許第4,254,256に開示されている。更に、アジポシンの調製および精製法は、ナミキ等, J. Antibiotics, 35, 1234-1236 (1982)に開示されている。

**【0193】**

グルコシダーゼ阻害物質ボグリボース、即ち3, 4-ジデオキシ-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル] アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-D-エプイノシトール及びそれに関連したN-置換プソイド-アミノ糖は、米国特許第4,701,559号に開示されている。

20

**【0194】**

グルコシダーゼ阻害物質ミグリトール、即ち(2R, 3R, 4R, 5S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-(ヒドロキシメチル)-3, 4, 5-ピペリジントリオール及びそれに関連する種々の3, 4, 5-トリヒドロキシピペリジンは、米国特許第4,639,436号に開示されている。

**【0195】**

グルコシダーゼ阻害物質エミグリタート、即ちp-[[2-[(2R, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ] エトキシ]-安息香酸エチル、それに関連する種々の誘導体および薬学的に許容することのできるその酸付加塩は、米国特許第5,192,772号に開示されている。

30

**【0196】**

グルコシダーゼ阻害物質MDL-25637、即ち2, 6-ジデオキシ-7-O- $\beta$ -D-グルコピラノシル-2, 6-イミノ-D-グリセロール-グルコヘプチトール、それに関連する種々のホモ二糖類および薬学的に許容することのできるその酸付加塩は、米国特許第4,634,765号に開示されている。

**【0197】**

グルコシダーゼ阻害物質カミグリボース、即ちメチル6-デオキシ-6-[(2R, 3R, 4R, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ]- $\alpha$ -D-グルコピラノシド セスキ水和物、それに関連するデオキシーノジリマイシン誘導体、種々の薬学的に許容することのできるその塩及びその調製のための合成法は、米国特許第5,157,116号および5,504,078号に開示されている。

40

**【0198】**

アミラーゼ阻害物質テンダミスタト、それに関連する種々の環式ペプチドおよびストレプトマイセス・テンダエ(*Streptomyces tendae*)菌株4158またはHAG1226の微生物培養によるその調製法は、米国特許第4,451,455に開示されている。

**【0199】**

50

アミラーゼ阻害物質 A I - 3 6 8 8、それに関連した種々の環式ポリペプチド、およびストレプトマイセス・オーレオファシエンス (*Streptomyces aureofaciens*) 菌株 F H 1 6 5 6 の微生物培養によるその調製法は、米国特許第 4, 6 2 3, 7 1 4 号に開示されている。

#### 【0200】

アミラーゼ阻害物質トレスタチン A、トレスタチン B およびトレスタチン C の混合物から成るトレスタチン、それに関連した種々のトレハロース含有アミノ糖、ならびにストレプトマイセス・ジモルホゲネス (*Streptomyces dimorphogenes*) 菌株 N R - 3 2 0 - O M 7 H B および N R - 3 2 0 - O M 7 H B S の微生物培養によるその調製法は、米国特許第 4, 2 7 3, 7 6 5 号に開示されている。

10

#### 【0201】

グルコシダーゼ阻害物質プラジミシン-Q およびアクチノマツラ・ベルコスボラ (*Actinomyces verrucospora*) 菌株 R 1 0 3 - 3 または A 1 0 1 0 2 の微生物培養によるその調製法は、それぞれ米国特許第 5, 0 9 1, 4 1 8 号および第 5, 2 1 7, 8 7 7 号に開示されている。

#### 【0202】

グルコシダーゼ阻害物質サルボスタチン、それに関連した種々のプソイドサッカリド、種々の薬学的に許容することのできるその塩およびストレプトマイセス・アルブス (*Streptomyces albus*) 菌株 A T C C 2 1 8 3 8 の微生物培養によるその調製法は、米国特許第 5, 0 9 1, 5 2 4 号に開示されている。

20

#### 【0203】

好ましいグルコシダーゼ阻害物質は、アカルボース、アジポシン、ボグリボース、ミグリトール、エミグリタート、MD L - 2 5 6 3 7、カミグリボース、プラジミシン-Q およびサルボスタチンから成る群から選ばれる化合物から成る。特に好ましいグルコシダーゼ阻害物質は、アカルボースである。特に好ましいグルコシダーゼ阻害物質は、テンダミスター、A I - 3 6 8 8 およびトレスタチンから成る群から選ばれるアミラーゼ阻害物質から成る。

#### 【0204】

本発明の別の態様において、一般式 I の化合物は、他の抗肥満薬と組み合わせて用いることができる。更なる抗肥満薬は、好ましくは、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、プソイドエフェドリン、フェンタミン、ニューロペプチド Y アンタゴニスト、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、コレシストキニン-A アゴニスト、モノアミン再吸収阻害物質、交感神経作用模倣薬、セロトニン作用擬似薬、ドーパミンアゴニスト、メラニン細胞刺激ホルモン受容体アゴニストまたは模倣薬、メラニン細胞刺激ホルモン受容体類似体、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、メラニン濃縮ホルモンアンタゴニスト、レプチン (leptin)、OB 蛋白質、レプチン類似体、レプチン受容体アゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、リパーゼ阻害物質、ボンベシニアゴニスト、甲状腺ホルモン模倣薬、デヒドロエピアンドロステロンまたはその類似体、グルココルチコイド受容体モジュレーター、オレキシン (orexin) 受容体アンタゴニスト、ウロコルチン (urocortin) 結合蛋白質アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1 受容体アゴニスト、および毛様体神経向性因子から成る群から選ばれる。

30

40

#### 【0205】

特に好ましい抗肥満薬は、シブトラミン、フェンフルラミン、デキスフェンフルラミン、プロモクリプチン、フェンテルミン、エフェドリン、レプチン、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、{4-[2-(2-[6-アミノピリジン-3-イル]-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェニル}酢酸、{4-[2-(2-[6-アミノピリジン-3-イル]-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェニル}安息香酸、{4-[2-(2-[6-アミノピリジン-3-イル]-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェニル}プロピオン酸、および{4-[2-(2-[6-アミノピリジン-3-イル]-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フ

50

ェノキシ} 酢酸から成る群から選ばれる化合物から成る。

【0206】

本発明の組成物、方法およびキットに好適な食欲抑制薬は、当業者等に公知の方法を用いて調製することができ、例えば、フェンテルミンは、米国特許第2, 408, 345号に記載の通りに調製することができ；シブトラミンは、米国特許第4, 929, 629号に記載の通りに調製することができ；フェンフルラミンおよびデキスフェンフルラミンは、米国特許第3, 198, 834号に記載の通りに調製することができ；そしてプロモクリプチンは、米国特許第3, 752, 814号および第3, 752, 888号に記載の通りに調製することができ；

【0207】

食欲抑制薬のいずれの適切な用量も、このような薬物を含む本発明の態様に持ちいられる。食欲抑制薬の用量は、通常、1回または分割した量として投与して1日当たり約0.01から約50mg／対象者の体重kgの範囲であり、好ましくは1日当たり約0.1から約10mg／対象者の体重kgである。例えば、食欲抑制薬が、フェンテルミンである場合、フェンテルミンの用量は、1日当たり約0.01から約50mg／対象者の体重kgの範囲であり、好ましくは1日当たり約0.1から約1mg／対象者の体重kgである。更に、食欲抑制薬が、シブトラミンである場合、用量範囲は、1日当たり約0.01から約50mg／対象者の体重kgの範囲であり、好ましくは1日当たり約0.1から約1mg／対象者の体重kgであり；食欲抑制薬が、デキスフェンフルラミンまたはフェンフルラミンである場合、用量範囲は、1日当たり約0.01から約50mg／対象者の体重kgであり、好ましくは1日当たり約0.1から約1mg／対象者の体重kgであり；食欲抑制薬が、プロモクリプチンである場合、用量範囲は、1日当たり約0.01から約10mg／対象者の体重kgであり、好ましくは1日当たり約0.1から約10mg／対象者の体重kgである。実際には、医師が、個々の患者に最も適切である食欲抑制薬の実際の量を決定し、それは、例えば、年齢、体重および特定の患者の応答と共に変化する。食欲抑制薬の上記の量は、例示的なものであるが、しかし、当然のことながら、それより高い又は低い量の範囲のこのような食欲抑制薬が、益する個々の場合があり得、このような量全てが、本発明の範囲内にある。

【0208】

また、本発明の化合物は、他の抗高血圧薬と組み合わせて用いることができる。抗高血圧薬を含有する現在市販されている製品の例としては、カルジゼム（登録商標）、アダラト（登録商標）、カラン（登録商標）、カルデン（登録商標）、コベラ（登録商標）、ジラコル（登録商標）、ダイナシルク（登録商標）、プロカルジアXL（登録商標）、スラル（登録商標）、チアザク（登録商標）、バスコル（登録商標）、ベレラン（登録商標）、イソプチン（登録商標）、ニモトプ（登録商標）、およびプレンジル（登録商標）のようなカルシウムチャンネル遮断薬；アキュプリル（登録商標）、アルタス（登録商標）、カプトプリル（登録商標）、ロテンシン（登録商標）、マビク（登録商標）、モノプリル（登録商標）、プリンビル（登録商標）、ユニバスク（登録商標）、バソテク（登録商標）およびゼストリル（登録商標）のようなアンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害物質が挙げられる。更に、利尿剤および上記の抗高血圧薬の多剤併用薬が採用されており、本発明の化合物と組み合わせて用いることが考えられる。

【0209】

また、本発明の化合物は、抗うつ薬と組み合わせて用いることができる。本発明の化合物と組み合わせて用いることのできる市販されている抗うつ薬の例としては、ナルジル（登録商標）およびパルナート（登録商標）のようなモノアミンオキシダーゼ阻害物質；パキシル（登録商標）、プロザク（登録商標）、およびゾロフト（登録商標）のような選択的セロトニン再吸収阻害物質；アセンジン（登録商標）、エラビル（登録商標）、エトラホン（登録商標）、リムビトロール（登録商標）、ノルプラミン（登録商標）、パメロル（登録商標）、シネクアン（登録商標）スルモンチル（登録商標）、トフラニル（登録商標）、トリアビル（登録商標）、およびビバクチル（登録商標）のような三環系抗うつ薬が

10

20

30

40

50

挙げられる。うつ病を治療するのに用いる、そして本発明の化合物と組み合わせて用いることのできる更なる化合物としては、デシレル（登録商標）、エフェキソル（登録商標）、レメロン（登録商標）、セルゾン（登録商標）、およびウェルブトリン（登録商標）が挙げられる。

#### 【0210】

また、本発明の化合物は、骨粗鬆症を治療するのに用いる化合物と組み合わせて用いることができる。本発明の化合物と組み合わせて用いることのできる活性物質を含有する市販されている製品の例としては、ホサマックス（登録商標）のようなビホスホネート類およびカルシトニンおよびエストロゲン類のようなホルモン物質が挙げられる。更に、エビスタ（登録商標）を、本発明の化合物と組み合わせて用いることができる。

10

#### 【0211】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の化合物は、患者に治療上効果的な量で投与される。本化合物は、単独で、または薬学的に許容することのできる組成物の一部として投与することができる。更に、本化合物または組成物は、例えばボーラス注射によるように全部一度に、一連の錠剤によるように複数回で投与することができる、または例えば経皮供給を用い一定の期間にわたって実質的に均一に供給することができる。また、本化合物の量は、時間と共に変えることができる。

#### 【0212】

更に、本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物、または他の薬学的に活性な化合物と組み合わせて投与することができる。他の薬学的に活性な化合物は、本発明の化合物と同じ疾患もしくは症状または異なる疾患もしくは症状を治療することを意図することができる。患者が、複数の薬学的に活性な化合物を受領する予定または現在受領しているならば、本化合物を、同時にまたは連続して投与することができる。例えば、錠剤の場合、活性化合物は、一度に又は連続して投与することのできる1個の錠剤中に、または別々の錠剤中にあってもよい。加えて、本組成物は、異なる形態であってもよいことは認められる処である。例えば、1種以上の化合物を錠剤を通じて供給することができるし、そして、もう一方は、注射を通じて又はシロップ剤のように経口的に投与される。全ての多剤併用薬、送達方法および投与順序が考えられる。連続投与には、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩、および場合によっては他の活性化合物は、いずれの順序でも投与することができる。このような投与は、通常、経口であることが好ましい。投与は、経口で同時であることが、更に好ましい。しかしながら、例えば、治療しようとする対象者が飲み込むことができない、または経口吸収が他に害する若しくは望ましくない場合、非経口または経皮投与が、適切である。投与が連続する場合、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩、および場合によっては他の活性化合物の投与は、同じ方法または異なる方法によってもよい。

20

30

#### 【0213】

ヒトまたは動物に投与する本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩の量は、むしろ広く変えることができ、診療する医師または獣医の判断に委ねる。当業者等により理解されることではあるが、塩の形態で投与する場合、例えば、塩形成部分がかなりの分子量を有する場合、本発明の化合物、プロドラッグまたは異性体の量を調整する必要があるかもしれない。本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩の治療上効果的な量の通常範囲は、1日当たり約0.001mg/対象者の体重kgから約100mg/体重kgである。本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩の効果的な投与割合の好ましい範囲は、1日当たり約0.01mg/対象者の体重kgから約50mg/体重kgである。本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩の毎日の量を、1日の種々の時間に分けて投与するのが実際的であるかもしれないが、投与する化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩の量は、いずれにしろ、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる

40

50

塩の溶解度、用いる配合組成および投与経路（例えば、経口、経皮、非経口または局所）のような因子に依存する。

#### 【0214】

本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩の用量は、経口投与が好ましいがいずれの適切な経路によってもヒトに投与される。個々の錠剤またはカプセル剤は、通常、適切な薬学的に許容することのできる賦形剤、希釈剤または担体中に約0.1mgから約100mgの本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩を含有する。静脈投与のための用量は、通常、必要とされる場合1回量当たり約0.1mgから約10mgの範囲内である。鼻腔内または吸入投与には、用量は、通常、約0.1%から約1%（w/v）の溶液として処方される。実際には、医師が、個々の患者に最も適切である実際の量を決定し、それは、例えば、年齢、体重および特定の患者の応答と共に変化する。上記の量は、平均の場合の例であるが、しかし、当然のことながら、それより高い又は低い量の範囲が、益する個々の場合があり得、本発明の一般式Iの化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩のこのような量全てが、本発明の範囲内にある。

10

#### 【0215】

いずれの適切な投与経路も、本発明の一般式Iの化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩に用いることができる。便宜上の理由で、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩を経口的に投与することが、通常、好ましいが、しかしながら、ある場合に所望される場合、例えば、経皮的に、または直腸による吸収用坐剤として投与することができる。上述のように、投与は、適切な場合、1回または複数回量で行うことができる。

20

#### 【0216】

本発明の化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩は、薬学的に許容することのできる賦形剤、担体または希釈剤を含む医薬組成物として投与することができる。本発明の医薬組成物は、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩の適切な量、即ち、所望の容量を提供するのに十分な量を含む。

#### 【0217】

本発明の化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩は、種々の異なる剤形で投与する、即ち、いずれかの適切な形態で種々の薬学的に許容することのできる不活性な賦形剤、担体または希釈剤と混合することができる。このような担体としては、固形の希釈剤または賦形剤、滅菌水性媒体および種々の非毒性の有機溶媒が挙げられる。本医薬組成物は、単一の錠剤もしくはカプセル剤または都合の良い容量の液剤であってもよい用量単位中に毎日の用量または毎日の用量の便利な分割量を含有するよう処方される。

30

#### 【0218】

錠剤、トローチ剤(lozenges)、ハードキャンディー剤、チュワブル錠剤、顆粒剤、散剤、スプレー剤、カプセル剤、丸剤、マイクロカプセル剤、液剤、非経口液剤、トローチ剤(roches)、注射剤（例えば、静脈、腹腔内、筋肉内または皮下）、坐剤、エリキシル剤、シロップ剤および懸濁剤を含む、通常の型の医薬組成物の全てが、本発明に用いられる。

40

#### 【0219】

非経口投与には、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩は、ゴマもしくは落花生油中の液剤として、または水性液剤（例えば、水性プロピレングリコール）として用いられ、場合によっては、液体を等張にするのに十分な塩またはグルコース（液体のpHは、必要な場合、適切に調整され緩衝化される）、および表面活性剤、例えばヒドロキシプロピルセルロースのような他の物質を含有しても良い滅菌水性液剤の形態で最善に用いられる。このような油性液剤は、関節内、筋肉内および皮下注射目的に適している。このような水性液剤は、静脈注射目的に適している。

#### 【0220】

50

また、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩は、局所的に投与することができ、これは、標準製薬慣習により、例えばクリーム剤、ゼリー剤、軟膏剤(salves)、ローション剤、ゲル剤、パスタ剤および軟膏剤(ointments)等により行うことができる。本発明の化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩は、経皮的に（例えば、パッチ剤の使用を介して）投与することもできる。

#### 【0221】

本発明の化合物を含む経皮適用に好適ないずれの処方物も用いることができ、このような処方物は、通常、適切な経皮担体、例えば、対象者の皮膚を介した化合物の通過を促し助けるための吸収可能な薬学的に許容することのできる溶媒も含有するであろう。例えば、適切な経皮装置は、支持構成員を有する包帯またはパッチおよび本化合物を含有するレザバーの形態を含んでも良い。このような包帯型の経皮装置は、更に、適切な担体、速度を制御する障壁、および対象者の皮膚に経皮装置を確保するための部品を含んでも良い。

10

#### 【0222】

以下に詳細に述べるように、本発明の医薬組成物は、医薬品添加物（例えば、ショ糖、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タクル、磷酸カルシウムまたは炭酸カルシウム）結合剤（例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、ショ糖またはデンプン）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、重炭酸ナトリウム、磷酸カルシウムまたはクエン酸カルシウム）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水珪酸、タルクまたはラウリル硫酸ナトリウム）、着香料（例えば、クエン酸、メントール、グリシンまたはオレンジ粉末）、保存料（例えば、安息香酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メチルパラベンまたはプロピルパラベン）、安定化剤（例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウムまたは酢酸）、懸濁化剤（例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはステアリン酸アルミニウム）、分散剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、希釈剤（例えば、水）、着色剤、乳化剤および基剤ロウ（例えば、ココアバター、白色ワセリンまたはポリエチレングリコール）のような従来の有機または無機添加物を用いる普通により調製される。

20

30

#### 【0223】

本発明のいずれの化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩も、錠剤およびカプセル剤等として容易に処方することができる。これらの化合物の水溶性塩から液剤を調製するのが、好ましい。

#### 【0224】

概ね、本発明の全ての医薬組成物が、製薬化学の通常の方法により調製される。

#### 【0225】

カプセル剤は、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩と適切な希釈剤とを混合し適切な量の混合物をカプセルに充填することにより調製される。通常の希釈剤としては、多数の異なる種類のデンプン、粉末セルロース、特に結晶および微結晶セルロースのような不活性な粉末化物質、フルクトース、マンニトールおよびショ糖のような糖類、穀物粉ならびに類似した食用粉末が挙げられる。

40

#### 【0226】

錠剤は、直接の圧縮、湿潤顆粒化、または乾燥顆粒化により調製される。これらの処方物は、通常、希釈剤、結合剤、滑沢剤および崩壊剤ならびに本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩を包含する。普通の希釈剤としては、例えば、種々の型のデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、磷酸もしくは硫酸カルシウム、塩化ナトリウムのような無機塩および粉末糖が挙げられる。粉末セルロース誘導体も用いることができる。普通の錠剤結合剤としては、デンプン、ゼラチンおよび、ラクトース、フルクトース、グルコース等のような糖類が挙げられる。アラビアゴム、アル

50



ギン酸塩、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等を含む天然および合成ゴムも好都合である。ポリエチレングリコール、エチルセルロースおよびロウも、やはり結合剤として役立つことがある。

【0227】

滑沢剤は、通常、錠剤および杵が臼内で固着するのを防止するのに錠剤処方物中に必要とされる。滑沢剤は、滑りやすい固形物、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびカルシウム、ステアリン酸ならびに水素化植物油から選ばれる。

【0228】

錠剤崩壊剤としては、湿った場合に膨潤して錠剤を分解し、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩を放出する物質が挙げられる。それとしては、デンプン類、粘土類、セルロース類、アルギン類およびゴム類が挙げられる。更に詳しくは、例えば、トウモロコシおよびバレイショデンプン、メチルセルロース、寒天、ペントナイト、木材セルロース、粉末にした天然の海绵、カチオン交換樹脂、アルギン酸、グアーガム、柑橘類のパルプおよびカルボキシメチルセルロースを、ラウリル硫酸ナトリウム同様用いることができる。

10

【0229】

錠剤は、しばしば、着香剤およびシーラントとしての糖で、または錠剤の解離特性を変えるためフィルムを形成する保護剤で被覆される。また、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩は、現在当業界で充分確立されていることであるが、処方物中に大量のマニトールのような心地よい味覚の物質を用いることによりチュワブル錠剤として処方することもできる。

20

【0230】

本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩を坐剤として投与することを所望である場合、いずれの適切な基剤も用いることができる。ココアバターは、ロウ類の添加によりその融点を上昇させるよう変えることのできる従来の坐剤基剤である。特に種々の分子量のポリエチレングリコール類を含む、水混和性坐剤基剤が、広く用いられる。

【0231】

上記で考察したように、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩の作用を、適切な処方により遅らす又は延長することができる。例えば、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩の徐々に溶解するペレットを調製し、錠剤またはカプセル剤に包含させることができる。いくつかの異なる解離速度のペレットを製造しペレットの混合物をカプセルに充填することにより、この技法を改良することができる。錠剤またはカプセル剤は、予測可能な期間解離に耐えるフィルムで被覆することができる。また、非経口製剤は、場合によっては、それが血清中で非常にゆっくり分散するのを可能にする油性または乳化賦形剤中に本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩を溶解または懸濁することにより長期に作用するようにすることができる。

30

【0232】

また、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩は、ヒト以外の哺乳類にも投与される。このような哺乳類への投与方法および投与する用量は、例えば、動物種および治療しようとする疾患または障害に依存する。本発明の化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩は、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩とカルボワックスまたはカルナウバロウのような適切な希釈剤と滑沢剤とを共に混合することにより調製した、例えば、カプセル剤、大形丸剤、錠剤、ペレット剤、例えば、落花生油、ゴマ油もしくはトウモロコシ油のような薬学的に許容することのできる油中に本発明の化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩を分散させることにより調製した液体水薬剤またはペースト剤のような適切な形態で、適切な方法、例えば、経口的に、非経口的にまたは経皮的に動物に投与することができる。また、本発明の化合物、プロドラッグ、異性

40

50

体および薬学的に許容することのできる塩は、移植片として動物に投与することもできる。このような処方物は、標準獣医学慣習により従来の方法で調製される。代替法として、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩は、例えば、液体または水溶性濃縮物の形態で給水と共に投与することができる。加えて、本発明の化合物、プロドラッグ、異性体および薬学的に許容することのできる塩は、動物の飼料にいて投与することができ、例えば、濃縮した飼料添加物またはプレミックスを、通常それに適した担体と共に、普通の動物の飼料と混合するように調製することができる。担体は、例えば、プレミックスが混合される完成した飼料中での本発明の化合物、プロドラッグ、異性体または薬学的に許容することのできる塩の均質な分散を容易にする。適切な担体としては、それらに限定される訳ではないが、液体、例えば、水、油、例えばダイズ、トウモロコシ、綿実、または揮発性有機溶媒、および固形物、例えば、アルファルファ、ダイズ、綿実油、亜麻仁油、トウモロコシの穂軸、トウモロコシ、モラセス、尿素および骨、ならびにミネラルミックスを含む少量の飼料または種々の適切なひき割り粉が挙げられる。

10

### 【0233】

本発明は、有効成分の多剤併用薬を用いる本明細書で述べた疾患／症状の治療に関する態様を有する。多剤併用療法治療において、本発明の化合物および他の薬物治療薬は、両方とも、上述のように従来の処方物および方法により哺乳類（例えば、ヒト、雄性または雌性）に投与する。当業者により認められるように、多剤併用療法治療における患者に投与される本発明の化合物および他の薬物治療薬の治療上効果的な量は、それらに制限される訳ではないが、所望される生物学的活性、患者の症状および薬物の許容度を含む多数の因子に依存する。

20

### 【0234】

多剤併用療法治療における有効成分を別々に投与することができることから、本発明は、また、キット形態の合わせた別々の医薬組成物にも関係する。本キットは、2種の別々の医薬組成物：一般式Iの化合物、又はそのプロドラッグ、又はその幾何もしくは光学異性体、又はこのような化合物、プロドラッグ、もしくは異性体の薬学的に許容することのできる塩、および上述のような第二の化合物を含む。本キットは、分かれた瓶または分かれた箔パッケージのような別々の組成物を入れるための容器を含む。代表的には、本キットは、別々の成分の投与のための指示書を含む。本キット形態は、別々の成分が、異なる剤形（例えば、経口および非経口）で好ましく投与されるか、異なる用量間隔で投与される場合、または本多剤併用薬の個々の成分のタイターが、処方する医師により所望される場合、特に有利である。

30

### 【0235】

このようなキットの一例は、いわゆるプリスタパックである。プリスタパックは、包装産業界で周知であり、医薬単位剤形（錠剤およびカプセル剤等）の包装に広く用いられている。プリスタパックは、通常、好ましくは透明なプラスチック材料の箔で覆われた比較的固い材料のシートから成る。包装処理中、プラスチック箔に窪みが形成される。窪みは、包装しようとする錠剤またはカプセル剤の大きさと形状を有する。次に、錠剤またはカプセル剤を窪みに置き、比較的固い材料のシートを、窪みが形成された方向の反対側にある箔面でプラスチック箔に対して密封する。結果として、錠剤またはカプセル剤が、プラスチック箔とシートの間の窪みに密封される。好ましくは、シートの強度は、窪みに掛けられた手先の圧力によりシートの窪みの場所に開口が形成されることによりプリスタパックから錠剤またはカプセル剤を取り出すことができるほどのものである。錠剤またはカプセル剤は、次いで、この開口を通じて取り出すことができる。

40

### 【0236】

例えば、そのように指定された錠剤またはカプセル剤を取るべき養生計画の日と数が一致する錠剤またはカプセル剤の隣の数で、キット上に記憶の手助けとなるものを提供することが望ましいかもしれない。このような記憶の手助けになるものの別の例は、例えば、次のように、第1週、月曜日、火曜日、…等…第2週、月曜日、火曜日、…等のカ

50

ード上に印刷されたカレンダーである。記憶の手助けとなるものの他の変形例は、容易に明白である。` 毎日の用量` は、所定の日に取るべき只一つの錠剤もしくはカプセル剤または数剤の錠剤もしくはカプセル剤であってもよい。また、一般式 I の化合物、又はそのプロドラッグ、又はその異性体、又はこのような化合物、プロドラッグもしくは異性体の薬学的に許容することのできる塩の毎日の用量は、1 個の錠剤またはカプセル剤から成り、一方、第二の化合物の毎日の用量は、数錠の錠剤またはカプセル剤から成ってもよく、そして、その逆でも良い。記憶の手助けとなるものは、これを反映したほうがよい。

#### 【0237】

本発明の別の特定の態様において、意図された使用順に一度に一つ毎日の用量を調剤するように設計された調剤器が提供される。好ましくは、本調剤器は、養生計画の服薬遵守が更に容易になるように記憶の手助けとなるものを装備している。このような記憶の手助けとなるものの一例は、調合されている毎日の用量の数を示す機械的計数器である。このような記憶の手助けとなるものの別の例は、例えば、最後に毎日の用量をとった日を読み出す、および／または次の用量をいつとることになっているか思い出させる、液晶読み出し又は聞こえる思い出させるシグナルと結び付けた電池を動力とするマイクロチップメモリーである。

10

#### 【0238】

一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、またはこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩の有用性は、下記に述べる 1 つ以上の測定法における活性により示される。

20

#### 【0239】

##### 測定 1

##### 酸素消費量

当業者等には承知されていることではあるが、増大したエネルギー消費の間、動物は、通常、より多くの酸素を消費する。更に、例えば、グルコースおよび脂肪酸のような代謝燃料が、普通、当業界で熱産生性と呼ばれる熱の同時発生と共に  $\text{CO}_2$  および  $\text{H}_2\text{O}$  に酸化される。従って、ヒトおよびコンパニオン動物を含む動物の酸素消費量の測定は、熱産生性の間接的測定である。間接的熱量測定法は、このようなエネルギー消費量を測定するために当業者等によって、動物、例えばヒトに普通に用いられる。

#### 【0240】

30

熱の産生に帰する増大したエネルギー消費および代謝燃料の付随する燃焼が、例えば、肥満の治療に関して有効であり得ることは、当業者等の理解するところである。当業者等には周知のように、甲状腺ホルモンは、例えば、熱速度の増加、よって、熱産生を伴う酸素消費量の増加を引き起こすことにより心臓の機能に影響する。

#### 【0241】

熱産生応答を生じさせる本発明の化合物、異性体、プロドラッグ、および薬学的に許容することのできるその塩の能力は、以下のプロトコールによって示すことができる。

#### 【0242】

##### A. 実験の概要

このインビボのスクリーニングは、組織選択的甲状腺ホルモンアゴニストである化合物の効力および心臓への影響を評価するように設計されている。測定する効力の最終目的は、体全体の酸素消費量および肝臓のミトコンドリアのアルファグリセロホスフェートデヒドロゲナーゼ (`mGPDH`) の活性である。測定する心臓の最終目的は、心臓の重量および心臓の mGPDH 活性である。プロトコールは、(a) 6 日間脂肪過多の Zucker (Zucker) ラットに服用させ、(b) 酸素消費量を測定し、そして (c) ミトコンドリアの調製のため組織を回収し、次にそれにより酵素の活性を測定することを含む。

40

#### 【0243】

##### B. ラットの準備

約 400 g から約 500 g の範囲の体重を有する雄性的脂肪過多の Zucker ラットを、研究開始前に標準研究室条件下で個々のケージで約 3 から約 7 日間飼育する。

50

## 【0244】

一般式 I の化合物、異性体、プロドラッグまたは薬学的に許容することのできるその塩、および賦形剤、または  $T_3$  ナトリウム塩を、約 6 日間午後約 3 時から午後約 6 時の間に 1 日 1 回量として与える経口強制法により投与する。一般式 I の化合物、異性体、プロドラッグまたは薬学的に許容することのできるその塩、または  $T_3$  ナトリウム塩を、適切に約 1 N の少量の NaOH に溶解し、次に、約 0.25 % のメチルセルロースを含有する約 0.01 N の NaOH で適切な容量にする (10 : 1、0.01 N の NaOH / MC : 1 N の NaOH)。服用する容量は、約 1 ml である。

## 【0245】

## C. 酸素消費量

最後の量の化合物を服用した約 1 日後、酸素消費量を、開回路の間接熱量計 (オキシマックス (Oxymax)、コロンバスインストリュメント、コロンバス、OH43204) を用いて測定する。各実験前にオキシマックスガスセンサーを、 $N_2$  ガスおよびガスの混合物 (約 0.5 % の  $CO_2$ 、約 20.5 % の  $O_2$ 、約 79 % の  $N_2$ ) で検定する。

## 【0246】

問題のラットを、飼育しているケージから取り出し、体重を記録する。ラットをオキシマックスの密閉したチャンバー (43 x 43 x 10 cm) に入れ、チャンバーを活性モニターに入れ、チャンバーに通じる空気の流速を、次いで、約 1.6 L / 分から約 1.7 L / 分にセットする。

## 【0247】

オキシマックスソフトウェアは、次いで、チャンバーに通じる空気の流速ならびに入口および出口における酸素含有量の差異に基づいてラットによる酸素消費量 (mL / kg / h) を算定する。活性モニターは、各中心軸から約 1 インチ離して間隔をとった 15 個の赤外ライトビームを有し、2 つの連続する光線が中断した時に動き回る活性を記録し、結果をカウントとして記録する。

## 【0248】

酸素消費量および動き回る活性を、約 10 分毎に約 5 から約 6.5 時間測定する。安静時酸素消費量は、初めの 5 個の値および、動き回る活性が約 100 カウントを超える間に得られた値を除外した値を平均することにより個々のラットについて算定する。

## 【0249】

## 測定 2

## 甲状腺ホルモン受容体への結合

甲状腺ホルモン受容体に結合する一般式 I の化合物、その異性体、この化合物もしくは異性体のプロドラッグ、またはこの化合物、異性体もしくはプロドラッグの薬学的に許容することのできる塩 (° 甲状腺ホルモン模倣試験化合物°) の能力は、以下のプロトコールで示すことができる。

## 【0250】

## A. 昆虫細胞核抽出物の調製

ヒト TR $\alpha$  または TR $\beta$  のいずれか (リールのパスツール研究所、フランス) を発現するバキュロウィルス (ギブコ (Gibco) BRL (登録商標)、ガイザースバーグ (Gaithersburg)、メリーランド) での感染の約 48 時間後に得られるハイファイブ (High Five) 細胞ペレット (BTI-TN-5B1-4、カタログ番号 B855-02、インビトロゲン (Invitrogen) (登録商標)、カールスバッド (Carlsbad)、カリフォルニア) を、氷冷サンプリングバッファー (10 mM トリス、pH 8.0; 1 mM の  $MgCl_2$ ; 1 mM の DTT; 0.05 % ツィーン 20; 1 mM の 4-(2-アミノエチル)-ベンゼンスルホニルフルオリド; 25  $\mu$ g / mL のロイペプチン) に懸濁する。氷上で約 10 分インキュベーション後、懸濁液を、ダウンス (Dounce) ホモゲナイザー (VWR (登録商標) サイエントフィックプロダクツ (Scientific Products)、ウェストチェスター (West Chester)、ペンシルバニア) で 20 ストローク均質化し、4 °C で約 15 分間 800 x g で遠心分離する。ペレット (核) を、高張バッファー (0.4 M の KCl; 10 mM トリス、pH 8.0; 50

10

20

30

40

50

1 mMのMgCl<sub>2</sub> ; 1 mMのDTT ; 0.05%ツィーン20)に懸濁し、氷上で約30分間インキュベートする。懸濁液を4℃で約30分間100,000xgで遠心分離する。上澄(核抽出液)を、-80℃で0.5mLずつ貯蔵する。

#### 【0251】

#### B. 結合測定

甲状腺ホルモン模倣試験化合物と甲状腺ホルモン受容体α1およびβ1(TRαおよびTRβ)の相互作用を測定するための競合結合測定を、以下のプロトコールにより行う。

#### 【0252】

甲状腺ホルモン模倣試験化合物の溶液(20mMの最終化合物濃度)を、溶媒として100%DMSOを用いて調製する。各化合物を、0.4nM<sup>125</sup>I-T<sub>3</sub>(商業的に入手可能)(約220Ci/ミリモルの比活性)を含有する測定用バッファー(5mMトリス-HCl、pH8.0; 50mMのNaCl; 2mMのEDTA; 10%(v/v)グリセロール; 1mMのDTT、測定用バッファー)に連続して希釈して約10μMから約0.1nMの化合物濃度で変えている溶液を得る。

#### 【0253】

TRαまたはTRβのいずれかを含有するハイファイブ昆虫細胞核抽出物を、希釈液として測定用バッファーを用いて0.0075mg/mLの総蛋白質濃度に希釈する。

#### 【0254】

1容量(100μL)の各甲状腺ホルモン模倣化合物希釈物(0.4nM<sup>125</sup>I-T<sub>3</sub>を含有)を、等しい容量(100μL)のTRα1またはTRβ1含有希釈核抽出物と混合し、約90分間室温でインキュベートする。結合反応の150μLの試料を取り出し、氷冷測定用バッファーで予め洗浄しておいた96ウェルのフィルタープレート(ミリポア(Millipore)(登録商標)、ベッドフォード(Bedford)、マサチューセッツ)に入れる。プレートを、濾過マニホールド(ミリポア(登録商標))を用いる真空濾過に供する。各ウェルを、200μLの氷冷測定用バッファーの添加および次に真空濾過により5回洗浄する。プレートを、真空濾過マニホールドから取り出し、プレートの底を、ペーパータオル上で短時間乾燥し、次いで、25μLのワラク(Wallac)(登録商標)(EG&Gワラク(登録商標)、ガイザースバーグ、メリーランド)オブチフェーズスーパーミックス(Optiphase Supermix)シンチレーションカクテルを、各ウェルに加え、プレートの上部を、プラスチックの密封テープ(マイクロプレートプレスオンアドヘシブシーリングフィルム(Microplate Press-on Adhesive Sealing Film)、パッカー(Packard)(登録商標)インストリュメントCo., Inc., ダウナーズグローブ(Downers Grove)、イリノイ)で覆い、放射能を、ワラク(登録商標)マイクロベータ(Microbeta)96ウェルプレートシンチレーションカウンターを用いて定量する。

#### 【0255】

本発明の以下の化合物が好ましい:

8-[ [5-[2,6-ジクロロ-4-(4,5-ジヒドロ-3,5-ジオキソ-1,2,4-トリアジン-2(3H)-イル)フェノキシ]-2-ヒドロキシフェニル]スルホニル]スピロ[8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3,2'-(3'H)-ジヒドロフラン];

2-{3,5-ジクロロ-4-[3-(3,3-ジメチル-ピペリジン-1-スルホニル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン;

2-{3,5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3-メチル-3-フェニル-ピペリジン-1-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン;

N-シクロヘキシル-5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド;

N-ビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル-5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5

10

20

30

40

50

ージオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ]-2-ヒドロキシーベンズアミド;

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(3, 3-ジメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシーフェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3-メチル-3-フェニル-ピペリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ]-N-(6, 6-ジメチル-ビシクロ [3 . 1. 1] ヘプチ-2-イル) -2-ヒドロキシーベンズアミド;

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(3, 5-ジメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシーフェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン; および

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン。

#### 【0256】

本発明の以下の化合物もやはり好ましい:

2-[3-クロロ-4-(3-シクロブチルメタンスルホニル-4-ヒドロキシーフェノキシ)-5-メチル-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;

2-[3, 5-ジクロロ-4-(3-シクロブチルメタンスルホニル-4-ヒドロキシーフェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;

2-[3, 5-ジメチル-4-(3-シクロブチルメタンスルホニル-4-ヒドロキシーフェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;

2-[3-クロロ-4-(3-シクロペンチルメタンスルホニル-4-ヒドロキシーフェノキシ)-5-メチル-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;

2-[3, 5-ジクロロ-4-(3-シクロペンチルメタンスルホニル-4-ヒドロキシーフェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;

2-[3, 5-ジメチル-4-(3-シクロペンチルメタンスルホニル-4-ヒドロキシーフェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;

2-[3-クロロ-4-(3-シクロヘキシルメタンスルホニル-4-ヒドロキシーフェノキシ)-5-メチル-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;

2-[3, 5-ジクロロ-4-(3-シクロヘキシルメタンスルホニル-4-ヒドロキシーフェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン; および

2-[3, 5-ジメチル-4-(3-シクロヘキシルメタンスルホニル-4-ヒドロキシーフェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン。

#### 【0257】

##### 【一般的実施例手順】

以下の調製例および実施例は、単に具体的説明のみを目的として提供するものであり、特許請求の範囲により明確にされる本発明を制限するものではない。

##### 【実施例】

#### 【0258】

##### 調製例 1

4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルニトロベンゼンクロロホルム (150 ml) 中の 3, 5-ジメチル-4-(4'-メトキシフェノキシ)ニトロベンゼン (4.0 g) (J. Med. Chem. 1995, 38, 703) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (2.6 g) およびトリフルオロ酢酸 (1.1 ml) を加え、その結果できた

10

20

30

40

50

混合物を、90分間還流加熱した。更にN-ブロモスクシンイミド(2.6g)およびトリフルオロ酢酸(1.1ml)を加え、続いて更に18時間加熱した。反応物を、重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して標記化合物をオレンジ色の固形物(5.0g)として得た。質量スペクトル理論値: 351; 測定値: 352 (M+1)

### 【0259】

#### 調製例2

4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニルアミン酢酸エチル(100ml)中の調製例1の化合物(5.0g)および炭素担持10%パラジウム(0.6g)の混合物を、50psi(約3.4気圧)で3時間水素化した。反応物を、セライト(登録商標)を介して濾過し、濃縮して標記化合物を黄色固形物(4.3g)として得た。質量スペクトル理論値: 321; 測定値: 322 (M+1)。

### 【0260】

#### 調製例3

({[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-ヒドラゾノ}-シアノアセチル)-カルバミン酸エチルエステル  
0℃で6Nの塩酸(45ml)中の調製例2の4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニルアミン(2.0g)の懸濁液に、水(1.25ml)中の亜硝酸ナトリウム(560mg)の溶液を滴下した。0℃で30分間攪拌後、この溶液を、室温で水(150ml)中のエチルシアノアセチルウレタン(2.4g)およびピリジン(12ml)の混合物に小分けして加えた。その結果できた固形物を集め、水で洗浄し、乾燥して標記化合物をオレンジ色の固形物(1.5g)として得、直接用いた。

### 【0261】

#### 実施例1

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボニトリル

調製例3の({[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-ヒドラゾノ}-シアノアセチル)-カルバミン酸エチルエステル(1.0g)、酢酸カリウム(200mg)および酢酸(11ml)の溶液を、5時間120℃に加熱した。反応物を濃縮し、水を加え、その結果できた固形物を集め、乾燥して標記化合物を黄色固形物(895mg)として得た。理論値: 442.0; 測定値: 441.0 (M-1)。

### 【0262】

#### 実施例2

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸

実施例1の2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボニトリル(700mg)、塩酸(5ml)および酢酸(5ml)の溶液を3時間120℃に加熱した。その結果できた固形物を濾過し、すすぎ、乾燥して標記化合物を褐色固形物(593mg)として得た。質量スペクトル理論値: 461.0; 測定値 459.7 (M-1)。

### 【0263】

#### 実施例3

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

実施例2の2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリア

10

20

30

40

50

ジーン-6-カルボン酸 (0.3 g) およびチオ酢酸 (0.6 ml) の混合物を、4 時間 170 °C で加熱した。混合物を、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して粗製褐色油状物質 (0.6 g) を得た。酢酸エチルおよびヘキサン類で溶出するシリカゲルによるクロマトグラフィーにより、標記化合物 (160 mg) を黄色泡状物質として得た。質量スペクトル理論値: 417.0; 測定値: 416.1 (M-1)。

#### 【0264】

##### 実施例 4

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシーフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

10

実施例 3 の 2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン (25 mg) から下記の実施例 9 で述べるものと同様の方法で調製して標記生成物 (12 mg) を得た。質量スペクトル理論値: 403.0; 測定値: 401.9 (M-1)。

#### 【0265】

##### 実施例 5

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシーフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸

塩化メチレン (40 ml) 中の 2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 (800 mg) の溶液 (40 ml) に、三臭化硼素 (1.0 M 溶液を 5.2 ml) を加えた。18 時間攪拌後、反応混合物を氷上に注ぎ、室温で 3 時間攪拌した。反応物を、1 N の水酸化カリウムで 3 回抽出し、水層を合わせ、塩酸で pH 2 に酸性にし、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮してふわふわした黄色固形物 (408 mg) の標記化合物を得た。質量スペクトル理論値: 447; 測定値: 446 (M-1)。

20

#### 【0266】

##### 実施例 6

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-4-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

30

実施例 3 の 2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン (40 mg) から下記の実施例 10 の工程 A で述べるものと同様の方法で調製して標記生成物 (36 mg) を得た。質量スペクトル理論値: 547; 測定値: 546 (M-1)。

#### 【0267】

##### 実施例 7

2-[4-(6-メトキシビフェニル-3-イルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-4-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

40

脱気した DMF (1.1 ml) 中の実施例 6 の 2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-4-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン (36 mg) の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0) (7.5 mg)、フェニル硼酸 (24 mg) および 2 M の水性炭酸ナトリウム (0.13 ml) を連続して加えた。その結果できた混合物を、窒素下 80 °C で 45 時間加熱し、次いで、更なるテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0) (7.5 mg)、フェニル硼酸 (24 mg) および 2 M の水性炭酸ナトリウム (0.13 ml) を加え、続いて更に 18 時間加熱した。反応物を水 (4 ml) で希釈し、酢酸エチル、次いでクロロホルムで抽出した。

50



有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮して粗生成物（43 mg）を得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いる精製により標記化合物（30 mg）を得た。質量スペクトル理論値：546；測定値：545（M-1）。

# 【0268】

## 実施例 8

2-[4-(6-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルオキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

実施例 7 の 2-[4-(6-メトキシ-ビフェニル-3-イルオキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-4-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン（30 mg）から下記の実施例 10 の工程 D で述べるものと同様の方法で調製して標記生成物（3.4 mg）を得た。質量スペクトル理論値：401；測定値：402（M+1）。

10

# 【0269】

## 実施例 9

N-{5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル}-アセトアミド

## 工程 A

2-[3,5-ジクロロ-4-(4-メトキシ-3-ニトロ-フェノキシ)-フェニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

20

酢酸（65 mL）中の硝酸（20 mL）の冷却（0℃）攪拌溶液に、2-[3,5-ジクロロ-4-(4-メトキシ-フェノキシ)-フェニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン（5.0 g）を加え、その結果できた混合物を、室温で1.5時間攪拌した。その結果できた溶液を、400 mLの水に注ぎ入れ、その結果できた固形物を濾過し、乾燥して工程 A の標記化合物を黄色固形物 5.1 g として得た。質量スペクトル理論値：425.2；測定値：422.9。

# 【0270】

## 工程 B

2-[3,5-ジクロロ-4-(4-メトキシ-3-ニトロ-フェノキシ)-フェニル]-2H-4-[(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

30

DMF（50 mL）中の 2-[3,5-ジクロロ-4-(4-メトキシ-3-ニトロ-フェノキシ)-フェニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン（5.2 g）の冷却（0℃）溶液に、水素化ナトリウム（580 mg、油中に 60%）を加え、その結果できた混合物を室温で 30 分間攪拌した。塩化 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル（2.6 mL）を滴下し、その結果できた溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応物を、1:1の水：飽和塩化アンモニウムに入れて反応停止し、酢酸エチルで抽出した（2x）。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、乾燥し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（20%アセトン／ヘキサン類）により精製して工程 B の標記化合物を黄色固形物 5.3 g として得た。

40

# 【0271】

## 工程 C

2-[3,5-ジクロロ-4-(3-アミノ-4-メトキシ-フェノキシ)-フェニル]-2H-4-[(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

酢酸エチル（100 mL）中の 2-[3,5-ジクロロ-4-(4-メトキシ-3-ニトロ-フェノキシ)-フェニル]-2H-4-[(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン（5.3 g）の溶液を、6 時間炭素担持 10%パラジウム（1.6 g）上で水素化した（約 3.4 気圧である 50 psi の H<sub>2</sub>）。セライト（登録商標）を介した濾過および真空での濃縮により工程 C の標記化合物を

50

黄色泡状物質 4.9 g として得た。

【0272】

工程 D

N- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-4- [ (2- (トリメチルシリル) エトキシメチル] -3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-メトキシ-フェニル} -アセトアミド

ジクロロメタン (0.4 mL) 中の 2- [3, 5-ジクロロ-4- (3-アミノ-4-メトキシ-フェノキシ) -フェニル] -2H-4- [ (2- (トリメチルシリル) エトキシメチル] - [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (200 mg) の溶液に、トリエチルアミン (80 μL) および塩化アセチル (30 μL) を加えた。20 時間後、反応物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空で濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (30% アセトン/ヘキサン類) にかけて工程 D の標記化合物をオフホワイトの泡状物質 218 mg として得た。

10

【0273】

工程 E

N- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-フェニル} -アセトアミド

ジクロロメタン (4 mL) 中の N- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-4- [ (2- (トリメチルシリル) エトキシメチル] -3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-メトキシ-フェニル} -アセトアミド (215 mg) の冷却 (0 °C) 攪拌溶液に、三臭化硼素 (18 μL) を加え、その結果できた溶液を室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、0.5 時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空で濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (30-50% アセトン/ヘキサン類) にかけてこの実施例の標記化合物を無色の泡状物質 101 mg として得た。融点 = 101-109 °C。質量スペクトル理論値: 423.2; 測定値: 423.0。

20

【0274】

適切な出発物質を用い、実施例 9-1 から 9-11 を実施例 9 で述べたものと同様の方法で調製した。

30

【0275】

実施例 9-1

N- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-フェニル} -ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 485.3; 測定値: 485.0。

【0276】

実施例 9-2

N- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-フェニル} -イソブチルアミド

質量スペクトル理論値: 451.3; 測定値: 451.0。

40

【0277】

実施例 9-3

シクロヘキサンカルボン酸 {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-フェニル} -アミド

質量スペクトル理論値: 491.3; 測定値: 491.0。

【0278】

50

## 実施例 9-4

N- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-フェニル} -ニコチンアミド

質量スペクトル理論値: 486.3; 測定値: 486.0.

【0279】

## 実施例 9-5

5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸 {5- [4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -2, 6-ジメチル-フェノキシ] -2-ヒドロキシ-フェニル} -メチル-アミド

10

質量スペクトル理論値: 463.3; 測定値: 462.2 (M-1).

【0280】

## 実施例 9-6

5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸 {5- [4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -2, 6-ジメチル-フェノキシ] -2-ヒドロキシ-フェニル} -アミド

質量スペクトル理論値: 449.4; 測定値: 448.2 (M-1).

【0281】

## 実施例 9-7

N- {5- [4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -2, 6-ジメチル-フェノキシ] -2-ヒドロキシ-フェニル} -4-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド

20

質量スペクトル理論値: 528.5; 測定値: 527.1 (M-1).

【0282】

## 実施例 9-8

N- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-フェニル} -4-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 569.3; 測定値: 567.1 (M-1).

【0283】

30

## 実施例 9-9

N- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-フェニル} -4-フルオロ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 503.3; 測定値: 501.1 (M-1).

【0284】

## 実施例 9-10

N- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-フェニル} -4-トリフルオロメチル-ベンズアミド

40

質量スペクトル理論値: 553.3; 測定値: 551.1 (M-1).

【0285】

## 実施例 9-11

5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸 {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-フェニル} -アミド

質量スペクトル理論値: 490.3; 測定値: 488.2 (M-1).

【0286】

## 実施例 10

1- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-フェニル} -アミド

50

1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシフェニル}-3-  
-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-尿素

#### 工程 A

2-[3, 5-ジクロロ-4-(4-メトキシ-3-ニトロフェノキシ)-フェニル]-  
4-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-2H-[1, 2, 4] トリアジン-  
3, 5-ジオン

0℃で12 mLのDMF中の2-[3, 5-ジクロロ-4-(4-メトキシ-3-ニトロ  
フェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (1.  
32 g、3.1ミリモル)の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中の60%分散液、0.1  
5 g、3.7ミリモル)を加えた。0℃で5分間攪拌後、混合物を、透明な赤茶色の溶液 10  
として30分間室温で攪拌した。溶液に室温でSEMC1 (0.63 g、3.74ミリモ  
ル)を加えた。室温で20時間攪拌後、溶液を、H<sub>2</sub>O (30 mL)で希釈し、EtOAc  
で抽出した (2x50 mL)。合わせたEtOAc抽出液を、1NのHCl (100 mL)、  
H<sub>2</sub>O (3x50 mL)、食塩水 (100 mL)で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残  
分を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、続いてエーテルを加えて工程Aの標記化合物 (0.83 g  
)を薄茶色の結晶として得た。NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0.02 (m, 9  
H), 1.01 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 5.45 (s, 2H)。

【0287】

#### 工程 B

2-[3, 5-ジクロロ-4-(4-メトキシ-3-アミノフェノキシ)-フェニル]- 20  
4-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-2H-[1, 2, 4] トリアジン-  
3, 5-ジオン

EtOH/EtOAc (75 mL/50 mL)の混合液中の2-[3, 5-ジクロロ-4-  
(4-メトキシ-3-ニトロフェノキシ)-フェニル]-4-(2-トリメチルシ  
ラニルエトキシメチル)-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (0.8  
3 g、1.6ミリモル)の溶液に、10% Pd/C (0.25 g)を加えた。混合物を、  
室温で40 psi (約2.7気圧)の水素圧下、20時間水素化し、セライト (登録商標  
)を介して濾過した。濾液を濃縮して工程Bの標記化合物 (0.73 g)を褐色固形物と  
して得、精製することなく次の工程に用いた。質量スペクトル理論値: 525.5; 測定  
値: 524.1 (M-1)。

【0288】

#### 工程 C

1-{5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4-(2-トリメチルシラ  
ニルエトキシメチル)4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル  
)-フェノキシ]-2-メトキシフェニル}-3-(4-トリフルオロメトキシフェ  
ニル)-尿素

3 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の2-[3, 5-ジクロロ-4-(4-メトキシ-3-アミノ  
フェノキシ)-フェニル]-4-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-2H  
-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (100 mg、0.19ミリモル)の溶液  
に、ジイソプロピルエチルアミン (29.5 mg、0.23ミリモル)およびイソシアン 40  
酸4-トリフルオロメトキシフェニル (60 mg、0.29ミリモル)を加えた。その  
結果できた混合物を室温で20時間攪拌し、H<sub>2</sub>O (5 mL)で反応停止し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
で抽出した (3x10 mL)。合わせた抽出液を飽和NaHCO<sub>3</sub>、1NのHCl、水  
で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残分を、調製用TLC (ヘキサン類中の40% EtOAc  
)により精製して工程Cの標記化合物をオフホワイトの固形物として得た。質量スペクト  
ル理論値: 728.6; 測定値: 729.7 (M+1)。

【0289】

#### 工程 D

1-{5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[ 50  
1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシフェニル}-3

ー（４－トリフルオロメトキシ－フェニル）－尿素

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 1－{5－[2, 6－ジクロロ－4－（3, 5－ジオキソ－4－（2－トリメチルシラニル－エトキシ－メチル）4, 5－ジヒドロ－3H－[1, 2, 4] トリアジン－2－イル）－フェノキシ]－2－メトキシ－フェニル}－3－（４－トリフルオロメトキシ－フェニル）－尿素（72 mg、0.1 ミリモル）の溶液に、 $\text{BBr}_3$ （ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 1M、4.0 mL、0.4 ミリモル）を滴下した。混合物を室温で 18 時間攪拌し、水（10 mL）で反応停止した。室温で 1 時間攪拌後、反応停止した混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した（3 x 10 mL）。合わせた  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出液を乾燥し、濃縮した。残分を、調製用 T L C（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 10% MeOH）により精製してこの実施例の標記化合物（25.4 mg）を得た。質量スペクトル理論値：584.3；測定値：581.8（M－1）。 10

#### 【0290】

適切な出発物質を用い、実施例 10－1 から 10－4 を実施例 10 で述べたものと同様の方法で調製した。

#### 【0291】

実施例 10－1

1－（2, 4－ジフルオロ－フェニル）－3－{5－[4－（3, 5－ジオキソ－4, 5－ジヒドロ－3H－[1, 2, 4] トリアジン－2－イル）－2, 6－ジメチル－フェノキシ]－2－ヒドロキシ－フェニル}－尿素

質量スペクトル理論値：495.5；測定値：494.2（M－1）。 20

#### 【0292】

実施例 10－2

1－（3, 4－ジクロロ－フェニル）－3－{5－[4－（3, 5－ジオキソ－4, 5－ジヒドロ－3H－[1, 2, 4] トリアジン－2－イル）－2, 6－ジメチル－フェノキシ]－2－ヒドロキシ－フェニル}－尿素

質量スペクトル理論値：528.4；測定値：528.1（M－1）。 40

#### 【0293】

実施例 10－3

1－{5－[4－（3, 5－ジオキソ－4, 5－ジヒドロ－3H－[1, 2, 4] トリアジン－2－イル）－2, 6－ジメチル－フェノキシ]－2－ヒドロキシ－フェニル}－3－（４－トリフルオロメトキシ－フェニル）－尿素 30

質量スペクトル理論値：543.1；測定値：542.2（M－1）。 40

#### 【0294】

実施例 10－4

1－{5－[2, 6－ジクロロ－4－（3, 5－ジオキソ－4, 5－ジヒドロ－3H－[1, 2, 4] トリアジン－2－イル）－フェノキシ]－2－ヒドロキシ－フェニル}－3－（3, 4－ジクロロ－フェニル）－尿素

質量スペクトル理論値：569.1；測定値：567.8（M－1）。 40

#### 【0295】

実施例 11

2－[4－（4－ヒドロキシ－3－イソプロピル－フェノキシ）－3, 5－ジメチル－フェニル]－2H－[1, 2, 4]－トリアジン－3, 5－ジオン 40

2－[3, 5－ジクロロ－4－（4－ヒドロキシ－フェノキシ）－フェニル]－2H－[1, 2, 4] トリアジン－3, 5－ジオンのために述べた手法により、この実施例の標記化合物を調製した。質量スペクトル理論値：367.4；測定値：366.0（M－1）。

#### 【0296】

実施例 12

N－{5－[2, 6－ジクロロ－4－（3, 5－ジオキソ－4, 5－ジヒドロ－3H－[1, 2, 4] トリアジン－2－イル）－フェノキシ]－2－ヒドロキシ－フェニル}－4 50

ーフルオロベンゼンスルホンアミド

#### 工程 A

2- [3, 5-ジクロロ-4- (3-アミノ-4-メトキシフェノキシ) -フェニル] -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

エタノール (40 mL) および酢酸エチル (4 mL) 中の 2- [3, 5-ジクロロ-4- (4-メトキシ-3-ニトロフェノキシ) -フェニル] -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (1.1 g) の溶液を、炭素担持 10%パラジウム (300 mg) 上で 4 時間水素化した (約 3.1 気圧である 45 psi)。反応物を濾過し、真空中で濃縮して工程 A の標記化合物を薄黒い泡状物質 1.0 g として得た。

【0297】

10

#### 工程 B

N- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-メトキシフェニル} -4-フルオロベンゼンスルホンアミド

ピリジン (1 mL) 中の 2- [3, 5-ジクロロ-4- (3-アミノ-4-メトキシフェノキシ) -フェニル] -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (100 mg) の攪拌溶液に、塩化 4-フルオロベンゼンスルホニル (59 mg) を加え、その結果できた溶液を、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を、水の上に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を 1 N の塩酸、水、食塩水で洗浄し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空中で濃縮し、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (40%アセトン/ヘキサン類) にかけて工程 B の標記化合物を淡黄色固形物 115 mg として得た。融点 90-96 °C。質量スペクトル理論値: 553.4; 測定値: 550.9.

【0298】

20

#### 工程 C

N- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシフェニル} -4-フルオロベンゼンスルホンアミド

ジクロロメタン (5 mL) 中の N- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-メトキシフェニル} -4-フルオロベンゼンスルホンアミド (96 mg) の冷却 (0 °C) 攪拌溶液に、三臭化硼素 (64 µL) を加え、その結果できた溶液を、室温で 4 時間攪拌した。反応混合液を、氷上に注ぎ、0.5 時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空中で濃縮し、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (40%アセトン/ヘキサン類) にかけてこの実施例の標記化合物を無色泡状物質 68 mg として得た。融点 222-225 °C (分解)。質量スペクトル理論値: 539.2; 測定値: 536.8.

【0299】

30

適切な出発物質を用い、実施例 12-1 から 12-30 を、実施例 12 で述べたものと同様の方法で調製した。

【0300】

40

#### 実施例 12-1

N- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-メトキシフェニル} -C-フェニルメタンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 549.4; 測定値: 546.9.

【0301】

#### 実施例 12-2

N- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシフェニル} -C-フェニルメタンスルホンアミド

50

質量スペクトル理論値：535.4；測定値：533.0.

【0302】

実施例12-3

N-(4-{5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシーフェニルスルファモイル}-フェニル)-アセトアミド

質量スペクトル理論値：578.4；測定値：575.9.

【0303】

実施例12-4

ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-4-スルホン酸{5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシーフェニル}-アミド

質量スペクトル理論値：563.4；測定値：560.9.

【0304】

実施例12-5

1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホン酸{5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシーフェニル}-アミド

質量スペクトル理論値：525.3；測定値：522.9.

【0305】

実施例12-6

5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホン酸{5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシーフェニル}-アミド

質量スペクトル理論値：573.8；測定値：570.9.

【0306】

実施例12-7

3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-スルホン酸{5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシーフェニル}-アミド

質量スペクトル理論値：540.3；測定値：538.0.

【0307】

実施例12-8

2,4-ジメチル-チアゾール-5-スルホン酸{5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシーフェニル}-アミド

質量スペクトル理論値：556.4；測定値：553.9.

【0308】

実施例12-9

5-イソオキサゾール-3-イル-チオフェン-2-スルホン酸{5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-メトキシーフェニル}-アミド

質量スペクトル理論値：608.4；測定値：605.9.

【0309】

実施例12-10

5-(1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-チオフェン-2-スルホン酸{5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-メトキシーフェニル}-アミド

質量スペクトル理論値：689.4；測定値：687.0.

10

20

30

40

50

## 【0310】

## 実施例12-11

5-ベンゼンスルホニル-チオフェン-2-スルホン酸 {5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル}-アミド

質量スペクトル理論値：667.5；測定値：664.9.

## 【0311】

## 実施例12-12

5-(1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-チオフェン-2-スルホン酸 {5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル}-アミド

質量スペクトル理論値：675.4；測定値：672.9.

## 【0312】

## 実施例12-13

5-イソオキサゾール-3-イル-チオフェン-2-スルホン酸 {5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル}-アミド

質量スペクトル理論値：594.4；測定値：591.9.

## 【0313】

## 実施例12-14

N-{5-[2-クロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-6-メチル-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル}-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：500.9；測定値：499.1 (M-1).

## 【0314】

## 実施例12-15

N-{5-[2-クロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-6-メチル-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル}-4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：518.9；測定値：517.1.

## 【0315】

## 実施例12-16

4-クロロ-N-{5-[2-クロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-6-メチル-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル}-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：535.4；測定値：533.0.

## 【0316】

## 実施例12-17

N-{5-[2-クロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-6-メチル-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル}-3-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：568.9；測定値：567.0.

## 【0317】

## 実施例12-18

N-{5-[2-クロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-6-メチル-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル}-4-シアノ-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：525.9；測定値：524.1.

## 【0318】

10

20

30

40

50



## 実施例 12-19

N- {5- [2-クロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -6-メチル-フェノキシ] -2-ヒドロキシーフェニル} -C-フェニル-メタンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 515.0; 測定値: 513.1.

【0319】

## 実施例 12-20

2-クロロ-N- {5- [2-クロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -6-メチル-フェノキシ] -2-ヒドロキシーフェニル} -ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 535.4; 測定値: 533.0.

【0320】

## 実施例 12-21

N- {5- [2-クロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -6-メチル-フェノキシ] -2-ヒドロキシーフェニル} -4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 568.9; 測定値: 567.1.

【0321】

## 実施例 12-22

N- {5- [2, 6-ジブromo-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシーフェニル} -4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 628.2; 測定値: 626.9 (M-1).

【0322】

## 実施例 12-23

N- {5- [2, 6-ジブromo-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシーフェニル} -ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 610.2; 測定値: 608.8.

【0323】

## 実施例 12-24

N- {5- [2, 6-ジブromo-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシーフェニル} -フェニル-メタンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 624.3; 測定値: 622.9 (M-1).

【0324】

## 実施例 12-25

N- {5- [2-クロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -6-メチル-フェノキシ] -2-ヒドロキシーフェニル} -C- (4-フルオロ-フェニル) -メタンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 532.9; 測定値: 531.1.

【0325】

## 実施例 12-26

N- {5- [2-クロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -6-メチル-フェノキシ] -2-ヒドロキシーフェニル} -C-p-トリル-メタンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 529.0; 測定値: 527.1.

【0326】

## 実施例 12-27

N- {5- [2-クロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2

10

20

30

40

50

， 4] トリアジン-2-イル)-6-メチル-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル  
}-C-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-メタンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：583.0；測定値：581.1.

#### 【0327】

実施例12-28

N-{5-[2-クロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-6-メチル-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル}  
}-C-o-トリル-メタンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：529.0；測定値：527.1.

#### 【0328】

実施例12-29

N-{5-[2-クロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-6-メチル-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル}  
}-C-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-フェニル)-メタンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：604.9；測定値：603.0.

#### 【0329】

実施例12-30

N-{5-[2-クロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-6-メチル-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル}  
}-C-インダン-5-イル-メタンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：555.0；測定値：553.2.

#### 【0330】

実施例13

2-{3-クロロ-4-[3-(ベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-5-メチル-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

工程A

2-{3-クロロ-4-[3-(ベンゼンスルホニル)-4-メトキシ-フェノキシ]-5-メチル-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

イトンの試薬(5mL)中の2-{3-クロロ-4-[4-メトキシ-フェノキシ]-5-メチル-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(1.0g)およびベンゼンスルホン酸(0.9g)の混合物を、80℃で8時間加熱した。反応液を、氷上に注ぎ、30分間攪拌し、固形物を濾過し、乾燥し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(30-100%THF/ヘキサン類)にかけて工程Aの標記化合物0.66gを得た。

#### 【0331】

工程B

2-{3-クロロ-4-[3-(ベンゼンスルホニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-5-メチル-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

ジクロロメタン(12mL)中の2-{3-クロロ-4-[3-(ベンゼンスルホニル)-4-メトキシ-フェノキシ]-5-メチル-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(0.66g)の攪拌溶液に、三塩化硼素(8mL、ジクロロメタン中の1M)を加え、その結果できた溶液を4時間攪拌した。反応溶液を氷上に注ぎ、1時間攪拌し、相を分離し、水層をジクロロメタンで洗浄した。合わせた有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮してこの実施例の標記化合物を黄褐色の泡状物質0.52gとして得た。融点78-81℃。

#### 【0332】

適切な出発物質を用い、実施例13-1から13-8を、実施例13で述べたものと同様の方法で調製した。

#### 【0333】

実施例13-1

2- {3-クロロ-4- [3- (4-クロロ-ベンゼンスルホニル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 520.4; 測定値: 518.1.

【0334】

実施例13-2

2- {3-クロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (インダン-5-スルホニル) -フェノキシ] -5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 526.0; 測定値: 524.2.

【0335】

10

実施例13-3

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (4-クロロ-ベンゼンスルホニル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 540.8; 測定値: 539.9.

【0336】

実施例13-4

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (インダン-5-スルホニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 546.4; 測定値: 544.1.

【0337】

20

実施例13-5

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (ナフタレン-2-スルホニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 556.4; 測定値: 554.1.

【0338】

実施例13-6

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (4-エチル-ベンゼンスルホニル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 534.4; 測定値: 532.0.

【0339】

30

実施例13-7

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (4-オクチル-ベンゼンスルホニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 618.5; 測定値: 616.1.

【0340】

実施例13-8

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (ヘキサ-1-スルホニル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 514.4; 測定値: 512.1.

【0341】

40

実施例14

2- {3-クロロ-4- [3- (4-フルオロ-ベンジル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

工程A

2- {3-クロロ-4- [3- (4-フルオロ-ベンゾイル) -4-メトキシ-フェノキシ] -5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

イトンの酸 (5 mL) 中の 2- {3-クロロ-4- [4-メトキシ-フェノキシ] -5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (1.2 g) および p-フルオロ安息香酸 (0.8 g) の溶液を、60℃で4時間加熱した。その結果できた赤色溶液を0℃に冷却し、水 (30 mL) を加え、懸濁液を室温で30分間攪拌し

50

た。混合液を酢酸エチルで抽出し（2 x）、合わせた有機層を飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥し（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、真空で濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（25–40% THF／ヘキサン類）にかけて工程Aの標記化合物をオフホワイトの泡状物質1.1 gとして得た。

質量スペクトル理論値：481.9；測定値：481.8.

#### 【0342】

##### 工程B

2- {3-クロロ-4- [3- (4-フルオロ-ベンゾイル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオンジクロロメタン (30 mL) 中の2- {3-クロロ-4- [3- (4-フルオロ-ベンゾイル) -4-メトキシ-フェノキシ] -5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (1.1 g) の攪拌溶液に、ジクロロメタン中の1 Mの三塩化硼素の溶液 (11 mL) を加え、その結果できた懸濁液を4時間室温で攪拌した。反応液に氷を加え、その結果できた混合液を30分間攪拌し、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥し（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、真空で濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（30% THF／ヘキサン類）にかけて0.94 gの工程Bの標記化合物を得た。質量スペクトル理論値：467.8；測定値：467.8.

10

#### 【0343】

##### 工程C

2- (3-クロロ-4- {3- [ (4-フルオロ-フェニル) -ヒドロキシ-メチル] -4-ヒドロキシ-フェノキシ} -5-メチル-フェニル) -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオンメタノール (10 mL) 中の2- {3-クロロ-4- [3- (4-フルオロ-ベンゾイル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (0.4 g) の冷却 (0 °C) 攪拌溶液に、水素化硼素ナトリウム (32 mg) を加えた。30分後、反応溶液を真空で濃縮し、1 Nの塩酸および酢酸エチルに分配し、有機相を乾燥し（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、真空で濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（5% エタノール／ジクロロメタン）にかけて工程Cの標記化合物を無色泡状物質72 mgとして得た。質量スペクトル理論値：469.8；測定値：467.9.

20

30

#### 【0344】

##### 工程D

2- {3-クロロ-4- [3- (4-フルオロ-ベンジル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオンジクロロメタン (25 mL) 中の2- (3-クロロ-4- {3- [ (4-フルオロ-フェニル) -ヒドロキシ-メチル] -4-ヒドロキシ-フェノキシ} -5-メチル-フェニル) -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (0.4 g) の攪拌溶液に、メタンスルホン酸 (0.7 mL) およびトリエチルシラン (1.5 mL) を1時間にわたって少しずつ加えた。合計1.5時間後、水を加え、層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥し（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、真空で濃縮し、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー（10–50% THF／ヘキサン類）にかけてこの実施例の標記化合物を無色泡状物質56 mgとして得た。質量スペクトル理論値：453.9；測定値：452.

40

#### 【0345】

適切な出発物質を用い、実施例14-1から14-29を、実施例14で述べたものと同様の方法で調製した。

#### 【0346】

##### 実施例14-1

2- {4- [3- (4-フルオロ-ベンゾイル) -4-メトキシ-フェノキシ] -3, 5-ジメチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

50

質量スペクトル理論値：461.4；測定値：462.2.

【0347】

実施例14-2

2- {4- [3- (4-フルオロベンジル) -4-メトキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルフェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

融点57-60℃(分解)。

【0348】

実施例14-3

2- {4- [3- (4-フルオロベンゾイル) -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルフェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

10

融点68-72℃。

【0349】

実施例14-4

2- (4- {3- [(4-フルオロフェニル) -ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ} -3, 5-ジメチルフェニル) -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

融点95-110℃(分解)。

【0350】

実施例14-5

2- {4- [3- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルフェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

20

融点72-75℃(分解)。

【0351】

実施例14-6

2- {4- [3- (4-フルオロベンゾイル) -4-メトキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルフェニル} -4-メチル-2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：475.5；測定値：476.2.

【0352】

実施例14-7

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (4-フルオロベンゾイル) -4-ヒドロキシフェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

30

質量スペクトル理論値：488.3；測定値：487.9.

【0353】

実施例14-8

4- {5- [4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -2, 6-ジメチルフェノキシ] -2-メトキシベンゾイル} -ベンズアミド

質量スペクトル理論値：486.5；測定値：486.9.

【0354】

実施例14-9

2- (3, 5-ジクロロ-4- {3- [(4-フルオロフェニル) - (R, S) -ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ} -フェニル) -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

40

融点85-89℃(分解)。

【0355】

実施例14-10

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシフェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

融点85-91℃(分解)。

50

## 【0356】

実施例14-11

2- {4- [3- (4-ジメチルアミノ-ベンゾイル)-4-メトキシ-フェノキシ]-  
3, 5-ジメチル-フェニル}-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン  
質量スペクトル理論値: 486.5; 測定値: 486.9.

## 【0357】

実施例14-12

4- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[  
1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-メトキシ-ベンゾイル}-  
ベンズアミド

10

質量スペクトル理論値: 527.3; 測定値: 527.0.

## 【0358】

実施例14-13

4- {5- [4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリア  
ジン-2-イル)-2, 6-ジメチル-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンゾイル}-  
ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 472.5; 測定値: 472.9.

## 【0359】

実施例14-14

2- {4- [3- (4-ジメチルアミノ-ベンゾイル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-  
-3, 5-ジメチル-フェニル}-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン

20

質量スペクトル理論値: 472.5; 測定値: 472.9.

## 【0360】

実施例14-15

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (4-ジメチルアミノ-ベンゾイル)-4-メトキ  
シ-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン  
融点222-230℃.

## 【0361】

実施例14-16

4- {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[  
1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンゾイル}-  
ベンズアミド

30

融点140-145℃.

## 【0362】

実施例14-17

4- ( {5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-  
[1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル}-  
ヒドロキシ-メチル)-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 515.3; 測定値: 515.0.

## 【0363】

実施例14-18

2- [3, 5-ジクロロ-4- (4-ヒドロキシ-3-イソブチル-フェノキシ)-  
フェニル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン  
質量スペクトル理論値: 436.3; 測定値: 435.9.

40

## 【0364】

実施例14-19

4- ( {5- [4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリ  
アジン-2-イル)-2, 6-ジメチル-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-フェニル}-  
ヒドロキシ-メチル)-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 474.5; 測定値: 473 (M-1).

50

## 【0365】

実施例14-20

2- {4- [3- (4-ジメチルアミノ-ベンジル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -3, 5-ジメチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン  
 質量スペクトル理論値: 458.5; 測定値: 459.

## 【0366】

実施例14-21

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (4-ジメチルアミノ-ベンゾイル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン  
 質量スペクトル理論値: 513.3; 測定値: 513.

10

## 【0367】

実施例14-22

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (1-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン  
 融点 192-195℃。

## 【0368】

実施例14-23

2- {3, 5-ジクロロ-4- {3- [(4-ジメチルアミノ-フェニル) -ヒドロキシ-メチル] -4-ヒドロキシ-フェノキシ} -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン  
 質量スペクトル理論値: 515.4; 測定値: 515.0.

20

## 【0369】

実施例14-24

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (4-ジメチルアミノ-ベンジル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン  
 質量スペクトル理論値: 499.4; 測定値: 499.0.

## 【0370】

実施例14-25

2- [3, 5-ジクロロ-4- (4-ヒドロキシ-3-イソブチル-フェノキシ) -フェニル] -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン  
 質量スペクトル理論値: 422.3; 測定値: 420.0.

30

## 【0371】

実施例14-26

(2- {4- [3- (4-フルオロ-ベンゾイル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -3, 5-ジメチル-フェニル} -3, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) -酢酸  
 融点 112-116℃。

## 【0372】

実施例14-27

2- {3, 5-ジブromo-4- [3- (4-フルオロ-ベンゾイル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン  
 質量スペクトル理論値: 577.2; 測定値: 575.8.

40

## 【0373】

実施例14-28

2- (3, 5-ジブromo-4- {3- [(4-フルオロ-フェニル) -ヒドロキシ-メチル] -4-ヒドロキシ-フェノキシ} -フェニル) -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン  
 質量スペクトル理論値: 579.2; 測定値: 578.0.

## 【0374】

50

## 実施例 14-29

2- {3, 5-ジブromo-4- [3- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシフェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 563.2; 測定値: 562.0.

## 【0375】

## 実施例 15

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (ピペリジン-1-スルホニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

## 工程 A

2- [3, 5-ジクロロ-4- (3-クロロスルホニル-4-メトキシフェノキシ) -フェニル] -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン 10

クロロスルホン酸 (1 mL) の冷却 (0℃) 攪拌溶液に、2- [3, 5-ジクロロ-4- (4-メトキシフェノキシ) -フェニル] -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (0.6 g) を加えた。30分後、その結果できた褐色溶液を氷上に注ぎ、その結果できた混合液を室温で30分間攪拌し、固形物を濾過し、真空で乾燥して工程Aの標記化合物を無色固形物0.7 gとして得た。

## 【0376】

## 工程 B

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-メトキシ-3- (ピペリジン-1-スルホニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン 20

ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の2- [3, 5-ジクロロ-4- (3-クロロスルホニル-4-メトキシフェノキシ) -フェニル] -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (0.7 g) の攪拌溶液に、ピペリジン (0.4 mL) を加えた。1時間後、反応液を、ジエチルエーテル中に希釈し、1Nの塩酸、食塩水で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空で固形物へと濃縮した。ジエチルエーテル/石油エーテルからの再結晶化により工程Bの標記化合物0.5 gを得た。質量スペクトル理論値: 527.4; 測定値: 527.0.

## 【0377】

## 工程 C

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (ピペリジン-1-スルホニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン 30

ジクロロメタン (30 mL) 中の2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-メトキシ-3- (ピペリジン-1-スルホニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (0.5 g) の冷却 (0℃) 攪拌溶液に、三臭化硼素 (0.3 mL) を加え、その結果できた異成分から成る混合物を、室温で6時間攪拌した。水を混合物に加え、その結果できた二相溶液を1時間攪拌した。層を分離し、有機相を、水、食塩水で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空で濃縮して油状物質を得た。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (35% アセトン/ヘキサン類) により、この実施例の標記化合物を無色固形物0.4 gとして得た。質量スペクトル理論値: 513.4; 測定値: 512.9. 40

## 【0378】

適切な出発物質を用い、実施例 15-1 から 15-87 を、実施例 15 で述べたものと同様の方法で調製した。

## 【0379】

## 実施例 15-1

2- {4- [4-ヒドロキシ-3- (ピペリジン-1-スルホニル) -フェノキシ] -3, 5-ジメチルフェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 472.5; 測定値: 473.1.

## 【0380】

## 実施例 15-2



2- {3-クロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (ピペリジン-1-スルホニル) -フェノキシ] -5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン  
質量スペクトル理論値: 492.9; 測定値: 490.9 (M-1).

## 【0381】

実施例15-3

5- [4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -2, 6-ジメチル-フェノキシ] -2-ヒドロキシ-N-フェニル-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 480.5; 測定値: 479.0.

## 【0382】

10

実施例15-4

5- [2-クロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -6-メチル-フェノキシ] -2-ヒドロキシ-N-フェニル-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 500.9; 測定値: 498.9.

## 【0383】

実施例15-5

2- {4- [4-ヒドロキシ-3- (ピロリジン-1-スルホニル) -フェノキシ] -3, 5-ジメチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 458.5; 測定値: 458.9.

20

## 【0384】

実施例15-6

2- {3-クロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (ピロリジン-1-スルホニル) -フェノキシ] -5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 478.9; 測定値: 478.9.

## 【0385】

実施例15-7

2- {3-クロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル) -フェノキシ] -5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 507.9; 測定値: 505.9.

30

## 【0386】

実施例15-8

2- {3-クロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (モルホリン-4-スルホニル) -フェノキシ] -5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 494.9; 測定値: 494.9.

## 【0387】

実施例15-9

5- [2-クロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -6-メチル-フェノキシ] -2-ヒドロキシ-N-ピリミジン-4-イル-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 502.9; 測定値: 502.9.

40

## 【0388】

実施例15-10

2- {3-クロロ-4- [3- (3, 3-ジオキソ-1H-チアゾリジン-スルホニル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

融点 53-55℃。

## 【0389】

実施例15-11

50

5-[2-クロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-6-メチルフェノキシ]-N-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 507.0; 測定値: 506.8.

【0390】

実施例15-12

5-[2-クロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-6-メチルフェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 555.0; 測定値: 555.0.

10

【0391】

実施例15-13

5-[2-クロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-6-メチルフェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(2-メトキシエチル)-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 482.9; 測定値: 482.8.

【0392】

実施例15-14

2-{3,5-ジブromo-4-[4-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン  
融点181-183℃.

20

【0393】

実施例15-15

5-[2,6-ジブromo-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-N,N-ジエチル-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 590.2; 測定値: 588.9.

【0394】

実施例15-16

2-{3,5-ジブromo-4-[4-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 588.2; 測定値: 588.8.

30

【0395】

実施例15-17

5-[2-クロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-6-メチルフェノキシ]-N-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 518.9; 測定値: 516.8.

【0396】

実施例15-18

2-{3,5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(1,3,3-トリメチル-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 581.5; 測定値: 581.0.

40

【0397】

実施例15-19

5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-フェニル-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 521.3; 測定値: 519.0.

50

## 【0398】

実施例15-20

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-メチル-N-フェニル-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 535.4; 測定値: 533.0.

## 【0399】

実施例15-21

N-ベンジル-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド

10

質量スペクトル理論値: 549.4; 測定値: 547.1.

## 【0400】

実施例15-22

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(2, 3-ジヒドロインドール-1-スルホニル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 547.4; 測定値: 545.1.

## 【0401】

実施例15-23

20

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-インダン-1-イル-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 561.4; 測定値: 559.0.

## 【0402】

実施例15-24

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-N-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 539.3; 測定値: 537.0.

30

## 【0403】

実施例15-25

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 499.3; 測定値: 499.0.

## 【0404】

実施例15-26

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-p-トリル-ベンゼンスルホンアミド

40

質量スペクトル理論値: 535.4; 測定値: 533.1.

## 【0405】

実施例15-27

N-シクロヘキシル-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-N-エチル-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 555.4; 測定値: 553.2.

## 【0406】

実施例15-28

N-シクロプロピル-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒ

50

ドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 485.3; 測定値: 483.1.

【0407】

実施例15-29

N-シクロブチル-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 499.3; 測定値: 497.1.

【0408】

10

実施例15-30

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-N-フラン-2-イルメチル-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 525.3; 測定値: 523.0.

【0409】

実施例15-31

N-(2-クロロ-ベンジル)-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

20

質量スペクトル理論値: 569.8; 測定値: 567.0.

【0410】

実施例15-32

N-シクロヘキシル-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 541.4; 測定値: 539.1.

【0411】

実施例15-33

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(1-メチル-2-フェノキシ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド

30

質量スペクトル理論値: 579.4; 測定値: 577.1.

【0412】

実施例15-34

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3, 3, 5-トリメチル-アゼパン-1-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 569.5; 測定値: 567.2.

【0413】

40

実施例15-35

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-チオフエン-2-イルメチル-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 541.4; 測定値: 539.0.

【0414】

実施例15-36

N-シクロヘキシル-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

50

質量スペクトル理論値：527.4；測定値：525.0.

【0415】

実施例15-37

N-ベンジル-5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシーベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：535.4；測定値：533.0.

【0416】

実施例15-38

5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシー-N-オトリル-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：535.4；測定値：533.1.

【0417】

実施例15-39

2-{3,5-ジクロロ-4-[3-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-スルホニル)-4-ヒドロキシーフェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：561.4；測定値：559.0.

【0418】

実施例15-40

5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-N-(1,1-ジメチル-プロピル)-2-ヒドロキシーベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：515.4；測定値：513.1.

【0419】

実施例15-41

5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシー-N-(4-メチル-シクロヘキシル)-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：541.4；測定値：539.0.

【0420】

実施例15-42

2-{3,5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシー-3-(3-メチル-3-フェニル-ペリジン-1-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：603.5；測定値：603.0.

【0421】

実施例15-43

N-(1-シクロヘキシル-エチル)-5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシーベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：555.4；測定値：553.2.

【0422】

実施例15-44

N-シクロヘキシルメチル-5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシーベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：541.4；測定値：539.1.

【0423】

10

20

30

40

50

## 実施例 15-45

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(2-フェニルプロピル)-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 563.4; 測定値: 560.9.

【0424】

## 実施例 15-46

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(2-フェニルシクロプロピル)-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 561.4; 測定値: 558.9.

【0425】

## 実施例 15-47

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペリジン-1-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 527.4; 測定値: 525.0.

【0426】

## 実施例 15-48

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 529.4; 測定値: 527.0.

【0427】

## 実施例 15-49

N-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 556.8; 測定値: 555.8.

【0428】

## 実施例 15-50

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3-シクロヘキシルピペリジン-1-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 595.5; 測定値: 594.9.

【0429】

## 実施例 15-51

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3-フェニルピペリジン-1-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 589.5; 測定値: 588.9.

【0430】

## 実施例 15-52

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3-メチル-3-フェニルピペリジン-1-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 589.5; 測定値: 588.9.

【0431】

## 実施例 15-53

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ

10

20

30

40

50

ーインドールー1ースルホニル)ーフェノキシ]ーフェニル}ー2Hー[1, 2, 4] トリアジンー3, 5ージオン

質量スペクトル理論値: 561.4; 測定値: 560.9.

【0432】

実施例15ー54

2ー{3, 5ージクロロー4ー[3ー(2, 3ージメチルー2, 3ージヒドローインドールー1ースルホニル)ー4ーヒドロキシーフェノキシ]ーフェニル}ー2Hー[1, 2, 4] トリアジンー3, 5ージオン

質量スペクトル理論値: 575.4; 測定値: 574.9.

【0433】

10

実施例15ー55

5ー[2, 6ージクロロー4ー(3, 5ージオキソー4, 5ージヒドロー3Hー[1, 2, 4] トリアジンー2ーイル)ーフェノキシ]ーNー(2, 2ージフェニルーエチル)ー2ーヒドロキシーベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 625.5; 測定値: 623.0.

【0434】

実施例15ー56

5ー[2, 6ージクロロー4ー(3, 5ージオキソー4, 5ージヒドロー3Hー[1, 2, 4] トリアジンー2ーイル)ーフェノキシ]ーNー[2ー(2, 4ージクロローフェニル)ーエチル]ー2ーヒドロキシーベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 618.3; 測定値: 616.9.

【0435】

20

実施例15ー57

Nー[2ー(4ークロローフェニル)ー1ーメチルーエチル]ー5ー[2, 6ージクロロー4ー(3, 5ージオキソー4, 5ージヒドロー3Hー[1, 2, 4] トリアジンー2ーイル)ーフェノキシ]ー2ーヒドロキシーベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 597.9; 測定値: 596.9.

【0436】

実施例15ー58

5ー[2, 6ージクロロー4ー(3, 5ージオキソー4, 5ージヒドロー3Hー[1, 2, 4] トリアジンー2ーイル)ーフェノキシ]ー2ーヒドロキシーNー(3ーオキサゾールー5ーイルーフェニル)ーベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 588.4; 測定値: 587.8.

【0437】

30

実施例15ー59

5ー[2, 6ージクロロー4ー(3, 5ージオキソー4, 5ージヒドロー3Hー[1, 2, 4] トリアジンー2ーイル)ーフェノキシ]ーNー[2ー(4ーフルオローフェニル)ーエチル]ー2ーヒドロキシーベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 567.4; 測定値: 564.9.

【0438】

40

実施例15ー60

5ー[2, 6ージクロロー4ー(3, 5ージオキソー4, 5ージヒドロー3Hー[1, 2, 4] トリアジンー2ーイル)ーフェノキシ]ー2ーヒドロキシーNーメチルーNーフェネチルーベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 563.4; 測定値: 560.9.

【0439】

実施例15ー61

Nー[2ー(4ークロローフェニル)ー1ーメチルーエチル]ー5ー[2, 6ージクロロー4ー(3, 5ージオキソー4, 5ージヒドロー3Hー[1, 2, 4] トリアジンー2ーイル)ーフェノキシ]ー2ーヒドロキシーNーメチルーベンゼンスルホンアミド

50

質量スペクトル理論値：611.9；測定値：610.9.

【0440】

実施例15-62

5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-フェネチル-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：549.4；測定値：546.9.

【0441】

実施例15-63

2-{4-[3-(2-ベンジル-ピペリジン-1-スルホニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-3,5-ジクロロ-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン 10

質量スペクトル理論値：603.5；測定値：602.9.

【0442】

実施例15-64

5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：575.4；測定値：572.9.

【0443】

実施例15-65

N-[2-(4-クロロ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチル]-5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：611.9；測定値：608.9.

【0444】

実施例15-66

2-{3,5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(4-フェニル-ピペラジン-1-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン 30

質量スペクトル理論値：590.4；測定値：590.9.

【0445】

実施例15-67

2-{3,5-ジクロロ-4-[3-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-スルホニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：541.4；測定値：540.9.

【0446】

実施例15-68

5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-ベンゼンスルホンアミド 40

質量スペクトル理論値：575.4；測定値：573.2.

【0447】

実施例15-69

N-ビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル-5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：539.4；測定値：537.3.

【0448】

50



## 実施例 15-70

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(1, 7, 7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 581.5; 測定値: 579.3.

## 【0449】

## 実施例 15-71

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(3, 3-ジメチル-ピペリジン-1-スルホニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン

10

質量スペクトル理論値: 541.4; 測定値: 539.3.

## 【0451】

## 実施例 15-73

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(1(R)-フェニル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 549.4; 測定値: 547.2.

## 【0452】

## 実施例 15-74

N-(4-クロロ-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

20

質量スペクトル理論値: 621.8; 測定値: 621.1.

## 【0453】

## 実施例 15-75

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2, 1-b]ピリジン-1-スルホニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 601.5; 測定値: 601.1.

## 【0454】

30

## 実施例 15-76

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(1-フェニル-エチル)-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 549.4; 測定値: 546.8.

## 【0455】

## 実施例 15-77

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-エピアザノ-ナフタレン-9-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン

40

質量スペクトル理論値: 573.4; 測定値: 570.9.

## 【0456】

## 実施例 15-78

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-N-(6, 6-ジメチル-ビシクロ[3.1.1]ヘプチ-2-イル)-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値: 567.4; 測定値: 565.0.

## 【0457】

## 実施例 15-79

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2

50

， 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(3, 3, 5, 5-テトラメチル-シクロヘキシル)-ベンゼンスルホンアミド

質量スペクトル理論値：583.5；測定値：580.9.

【0458】

実施例15-80

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(1, 1a, 6, 6a-テトラヒドロシクロプロパ[a]インデン-1-イル)-ベンゼンスルホンアミド  
質量スペクトル理論値：573.4；測定値：570.9.

【0459】

10

実施例15-81

N-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド  
質量スペクトル理論値：579.4；測定値：576.9.

【0460】

実施例15-82

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(スピロ(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3, 2'-[1, 3]ジオキサラン))-ベンゼン  
質量スペクトル理論値：597.4；測定値：595.0.

20

【0461】

実施例15-83

N-クロマン-4-イルメチル-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド  
質量スペクトル理論値：605.5；測定値：602.9.

【0462】

実施例15-84

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(スピロ(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3, 2'-[3'H]-フラン))-ベンゼンスルホンアミド  
質量スペクトル理論値：595.5；測定値：592.8.

30

【0463】

実施例15-85

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン  
質量スペクトル理論値：555.4；測定値：552.9.

40

【0464】

実施例15-86

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-スルホニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン  
質量スペクトル理論値：553.4；測定値：550.8.

【0465】

実施例15-87

2-[4-クロロ-7-ヒドロキシ-6-(ピペリジン-1-スルホニル)-9H-キサ  
質量スペクトル理論値：553.4；測定値：550.8.

50

ンテン-2-イル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 490.9; 測定値: 490.9.

#### 【0466】

##### 実施例 16

2-[3, 5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルメチルフェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

##### 工程 A

2-[3, 5-ジクロロ-4-(3-ホルミル-4-メトキシフェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

トリフルオロ酢酸 (8 mL) 中の 2-[3, 5-ジクロロ-4-(4-メトキシフェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (1 g) およびヘキサメチレンテトラアミン (0.6 g) の溶液を、70℃で18時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を真空で除去し、水を加え、その結果できた混合物を30分間攪拌した。残分を酢酸エチルで抽出し、有機相を水、食塩水で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空で濃縮し、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (35% アセトン/ヘキサン類) にかけて工程 A の標記化合物をオフホワイトの固形物 1.0 g (融点 184-187℃) として得た。

#### 【0467】

##### 工程 B

2-[3, 5-ジクロロ-4-(3-ホルミル-4-ヒドロキシフェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

ジクロロメタン (10 mL) 中の 2-[3, 5-ジクロロ-4-(3-ホルミル-4-メトキシフェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (0.4 g) の冷却 (0℃) 攪拌溶液に、ジクロロメタン中の 1 M の三塩化硼素 (4 mL) を加えた。その結果できたオレンジ色のスラリーを、室温で5時間攪拌し、氷を加え、反応液を更に1時間攪拌した。二相溶液を酢酸エチル中に希釈し、水、食塩水で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空で濃縮して工程 B の標記化合物をオフホワイトの固形物 0.4 g (融点 146-150℃) として得た。

#### 【0468】

##### 工程 C

2-[3, 5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルメチルフェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

ジクロロメタン (3 mL) およびジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中の 2-[3, 5-ジクロロ-4-(3-ホルミル-4-ヒドロキシフェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (100 mg) の攪拌溶液に、酢酸 (20 μL)、ピペリジン (35 μL) および水素化トリアセトキシ硼素ナトリウム (81 mg) を加えた。6時間後、反応物を酢酸エチル中に希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、食塩水で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空で濃縮して固形の塊を得た。固形物を酢酸エチルおよびメタノールと共にこねることによりこの実施例の標記化合物を無色固形物 73 mg (融点 15-217℃) として得た。質量スペクトル理論値: 463.3; 測定値: 463.0.

#### 【0469】

適切な出発物質を用い、実施例 16-1 から 16-35 を、実施例 16 で述べたものと同様の方法で調製した。

#### 【0470】

##### 実施例 16-1

2-{4-[3-(ベンジルアミノ-メチル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジクロロフェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 485.3; 測定値: 485.0.

#### 【0471】

## 実施例 16-2

2-[3, 5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-フェニルアミノメチル-フェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 471.3; 測定値: 471.0.

【0472】

## 実施例 16-3

N-{5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンジル}-N-フェニル-メタン-スルホンアミド

質量スペクトル理論値: 549.4; 測定値: 549.2.

10

【0473】

## 実施例 16-4

2-[3, 5-ジブromo-4-(4-ヒドロキシ-3-フェニルアミノメチル-フェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 560.2; 測定値: 560.9.

【0474】

## 実施例 16-5

2-(3, 5-ジブromo-4-{3-[(4-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-4-ヒドロキシ-フェノキシ}-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン

20

質量スペクトル理論値: 578.2; 測定値: 578.9.

【0475】

## 実施例 16-6

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(o-トリルアミノ-メチル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 485.3; 測定値: 484.9.

【0476】

## 実施例 16-7

2-{4-[3-(ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルアミノメチル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-3, 5-ジクロロ-フェニル}-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン

30

質量スペクトル理論値: 515.3; 測定値: 514.9.

【0477】

## 実施例 16-8

2-(3, 5-ジクロロ-4-{4-ヒドロキシ-3-[(4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-メチル]-フェノキシ}-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 555.3; 測定値: 554.9.

【0478】

## 実施例 16-9

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(p-トリルアミノ-メチル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン

40

質量スペクトル理論値: 485.3; 測定値: 485.0.

【0479】

## 実施例 16-10

2-(3, 5-ジクロロ-4-{4-ヒドロキシ-3-[(2-イソプロピル-フェニルアミノ)-メチル]-フェノキシ}-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 513.4; 測定値: 513.1.

【0480】

50

## 実施例 16-11

2-(4-{3-[(3-ブロモフェニルアミノ)-メチル]-4-ヒドロキシフェノキシ}-3,5-ジクロロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 550.2; 測定値: 548.9.

【0481】

## 実施例 16-12

2-(3,5-ジクロロ-4-{4-ヒドロキシ-3-[(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ)-メチル]-フェノキシ}-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 525.4; 測定値: 523.1 (M-1).

【0482】

## 実施例 16-13

2-{3,5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(インダン-5-イルアミノメチル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 511.4; 測定値: 511.0.

【0483】

## 実施例 16-14

2-(3,5-ジクロロ-4-{3-[(4-フルオロフェニルアミノ)-メチル]-4-ヒドロキシフェノキシ}-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 489.3; 測定値: 489.0.

【0484】

## 実施例 16-15

2-(3,5-ジクロロ-4-{3-[(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-メチル]-4-ヒドロキシフェノキシ}-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 503.3; 測定値: 503.1.

【0485】

## 実施例 16-16

2-(4-{3-[(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-メチル]-4-ヒドロキシフェノキシ}-3,5-ジクロロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 607.3; 測定値: 605.1.

【0486】

## 実施例 16-17

2-(3,5-ジクロロ-4-{4-ヒドロキシ-3-[(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-メチル]-フェノキシ}-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 511.3; 測定値: 509.1.

【0487】

## 実施例 16-18

2-(3,5-ジクロロ-4-{4-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルアミノ)-メチル]-フェノキシ}-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 525.4; 測定値: 525.0.

【0488】

## 実施例 16-19

2-(4-{3-[(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-メチル]-4-ヒドロキシフェノキシ}-3,5-ジクロロフェニル)-

10

20

30

40

50

2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 531.4; 測定値: 529.1.

【0489】

実施例 16-20

2-[3, 5-ジクロロ-4-(3-{[(4-クロロフェニル)-メチル-アミノ]-メチル}-4-ヒドロキシフェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 519.8; 測定値: 519.0.

【0490】

実施例 16-21

2-(3, 5-ジクロロ-4-{4-ヒドロキシ-3-[(メチル-オトリル-アミノ)-メチル]-フェノキシ}-フェニル)-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 499.4; 測定値: 499.1.

【0491】

実施例 16-22

2-(3, 5-ジクロロ-4-{4-ヒドロキシ-3-[(メチル-フェニル-アミノ)-メチル]-フェノキシ}-フェニル)-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 485.3; 測定値: 485.1.

【0492】

実施例 16-23

2-[3, 5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-{[(チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェノキシ)-フェニル]-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 491.4; 測定値: 490.8.

【0493】

実施例 16-24

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(3, 3-ジメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 491.0; 測定値: 491.2.

【0494】

実施例 16-25

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 511; 測定値: 511.

【0495】

実施例 16-26

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3-メチル-3-フェニル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 555; 測定値: 555.

【0496】

実施例 16-27

2-{4-[3-(ピシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イルアミノメチル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジクロロフェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 489.4; 測定値: 489.3.

10

20

30

40

50

## 【0497】

実施例 16-28

2-〔4-(3-アゼパン-1-イルメチル-4-ヒドロキシフェノキシ)-3, 5-ジクロロフェニル〕-2H-〔1, 2, 4〕トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：477.4；測定値：477.3.

## 【0498】

実施例 16-29

2-(3, 5-ジクロロ-4-{3-〔(シクロヘキシルメチル-アミノ)-メチル]-4-ヒドロキシフェノキシ}-フェニル)-2H-〔1, 2, 4〕トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：491.4；測定値：491.3.

## 【0499】

実施例 16-30

2-(3, 5-ジクロロ-4-{4-ヒドロキシ-3-〔(メチルフェネチル-アミノ)-メチル]-フェノキシ}-フェニル)-2H-〔1, 2, 4〕トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：513.4；測定値：513.3.

## 【0500】

実施例 16-31

2-(4-{3-〔(ベンジル-メチル-アミノ)-メチル]-4-ヒドロキシフェノキシ}-3, 5-ジクロロフェニル)-2H-〔1, 2, 4〕トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：499.4；測定値：499.2.

## 【0501】

実施例 16-32

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(1, 4-ジオキサ-8-アザースピロ〔4.5〕デシ-8-イルメチル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-フェニル}-2H-〔1, 2, 4〕トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：521；測定値：521.

## 【0502】

実施例 16-33

2-(3, 5-ジクロロ-4-{4-ヒドロキシ-3-〔(1, 7, 7-トリメチル-ビシクロ〔2.2.1〕ヘプチ-2-イルアミノ)-メチル]-フェノキシ}-フェニル)-2H-〔1, 2, 4〕トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：531；測定値：531.

## 【0503】

実施例 16-34

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-フェニル}-2H-〔1, 2, 4〕トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：511.4；測定値：511.4.

## 【0504】

実施例 16-35

2-{4-[3-(ビシクロ〔2.2.1〕ヘプチ-2-イルアミノメチル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジクロロフェニル}-2H-〔1, 2, 4〕トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：489.4；測定値：489.2.

## 【0505】

実施例 17

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(シス-3, 5-ジメチル-ピペリジン-1-カル

10

20

30

40

50

ボニル) - 4 - ヒドロキシーフェノキシ] - フェニル} - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン

#### 工程 A

2 - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - カルボキシル - 4 - メトキシフェノキシ) - フェニル] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン

THF (90 mL) 中の 2 - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - ホルミル - 4 - メトキシフェノキシ) - フェニル] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (25 g) の溶液を、*t*-ブタノール (610 mL) 中の 2 - メチル - 2 - ブテン (98 mL) の溶液に加えた。10 分にわたって、0.6 M の水性ジヒドロリン酸カリウム (715 mL) 中の亜塩素酸ナトリウム (50 g) の溶液を加えて濁った黄色溶液を得た。1 時間後、反応液を酢酸エチル中に希釈し、層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した (2 x)。合わせた有機層を食塩で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮し、その結果できた黄色油状物質を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (2 - 5 % メタノール / ジクロロメタン) にかけて工程 A の標記化合物をオフホワイトの泡状物質 21 g として得た。

10

#### 【0506】

#### 工程 B

2 - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - カルボキシル - 4 - ヒドロキシーフェノキシ) - フェニル] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン

ジクロロメタン (400 mL) 中の 2 - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - カルボキシル - 4 - メトキシフェノキシ) - フェニル] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (21 g) の冷却 (-78 °C) 攪拌溶液に、ジクロロメタン (150 mL) 中の三塩化硼素の 1 M 溶液を加えた。反応液を室温で 4 時間攪拌し、再冷却 (-78 °C)、75 % メタノール / 水で反応停止した。室温で 1 時間後、溶媒を真空中で除去し、トルエンとの共沸により水を除去し、その結果できた油状物質を真空中 (-0.5 トル) で 24 時間濃縮した。その結果できた泡状物質をシリカゲルの充填物を通過させ (5 - 10 % メタノール / ジクロロメタン) 工程 B の標記化合物を黄褐色泡状物質 16 g として得た。

20

#### 【0507】

#### 工程 C

5 - [2, 6 - ジクロロ - 4 - (3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) - フェノキシ] - 2 - ヒドロキシー安息香酸 2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 1 - イル エステル

30

ジメトキシエタン (50 mL) 中の 2 - [3, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - カルボキシル - 4 - ヒドロキシーフェノキシ) - フェニル] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (5 g) および N - ヒドロキシスクシンイミド (1.5 g) の冷却 (0 °C) 攪拌溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド (2.8 g) を加えた。4 時間後、反応スラリーを、酢酸エチルで希釈し、固形物を濾過し、更なる量の酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで洗浄した。残った濾過ケーキ (6.6 g) は、工程 C の標記化合物および 0.4 当量のジシクロヘキシル尿素を示した。この物質を更に精製することなく用いた。

#### 【0508】

40

#### 工程 D

2 - {3, 5 - ジクロロ - 4 - [3 - (シス - 3, 5 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4 - ヒドロキシーフェノキシ] - フェニル} - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン

ジメトキシエタン (1.3 mL) 中の 5 - [2, 6 - ジクロロ - 4 - (3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) - フェノキシ] - 2 - ヒドロキシー安息香酸 2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 1 - イル エステル (320 mg) およびトリエチルアミン (265 μL) の溶液に、3, 5 - シス - ジメチルピペリジン (189 mg) を加えた。2 時間後、反応溶液を真空中で濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (50 % 酢酸エチル / ヘキサン類) にかけて、この実施例の標記

50



化合物を無色固形物 130mg として得た。質量スペクトル理論値：505.3；測定値：505.2.

【0509】

適切な出発物質を用い、実施例 17-1 から 17-113 を、実施例 17 で述べたものと同様の方法で調製した。

【0510】

実施例 17-1

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (ピペリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：477.3；測定値：477.0.

10

【0511】

実施例 17-2

2- {3-クロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (ピペリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：456.9；測定値：457.2.

【0512】

実施例 17-3

2- {3-クロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-5-メチル-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：443.8；測定値：443.1.

20

【0513】

実施例 17-4

5- [2-クロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-6-メチル-フェノキシ]-N-シクロヘキシル-2-ヒドロキシーベンズアミド

質量スペクトル理論値：470.9；測定値：471.2.

【0514】

実施例 17-5

5- [2-クロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-6-メチル-フェノキシ]-2-ヒドロキシー-N-フェニル-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：464.9；測定値：465.1.

30

【0515】

実施例 17-6

N-シクロヘキシル-5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-N-エチル-2-ヒドロキシーベンズアミド

質量スペクトル理論値：519.4；測定値：519.0.

【0516】

実施例 17-7

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：463.3；測定値：463.1.

40

【0517】

実施例 17-8

2- {4- [3- (アゼパン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシーフェノキシ]-3, 5-ジクロロ-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：491.3；測定値：491.1.

【0518】

実施例 17-9

50

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (4-メチル-ピペリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 491.3; 測定値: 491.1.

【0519】

実施例17-10

N-シクロヘキシル-5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 491.3; 測定値: 491.1.

10

【0520】

実施例17-11

N-シクロヘキシル-5- [2, 6-ジブromo-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 580.2; 測定値: 579.0 (M-1).

【0521】

実施例17-12

2- {3, 5-ジブromo-4- [4-ヒドロキシ-3- (ピペリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 580.2; 測定値: 581.1.

20

【0522】

実施例17-13

N-ベンジル-5- [2, 6-ジブromo-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 588.2; 測定値: 589.0.

【0523】

実施例17-14

5- [2, 6-ジブromo-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N- (1S-フェニル-エチル)-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 602.2; 測定値: 603.0.

30

【0524】

実施例17-15

5- [2, 6-ジブromo-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N- (1R-フェニル-エチル)-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 602.2; 測定値: 603.0.

【0525】

40

実施例17-16

5- [2, 6-ジブromo-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-N- (1, 2-ジメチル-プロピル)-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 568.2; 測定値: 569.0.

【0526】

実施例17-17

5- [2, 6-ジブromo-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-フェニル-ベンズアミド

50

質量スペクトル理論値：574.2；測定値：575.0.

【0527】

実施例17-18

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (1, 3, 3-トリメチル-6-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-カルボニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：545.4；測定値：545.2.

【0528】

実施例17-19

5- [2, 6-ジブromo-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -N- (1, 1-ジメチル-プロピル) -2-ヒドロキシーベンズアミド 10

質量スペクトル理論値：568.2；測定値：569.0.

【0529】

実施例17-20

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -N-フラン-2-イルメチル-2-ヒドロキシーベンズアミド

質量スペクトル理論値：489.3；測定値：487.1.

【0530】

実施例17-21

N- (2-クロロ-ベンジル) -5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシーベンズアミド

質量スペクトル理論値：533.8；測定値：533.1.

【0531】

実施例17-22

N-シクロブチル-5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシーベンズアミド 30

質量スペクトル理論値：463.2；測定値：461.0.

【0532】

実施例17-23

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシー-N-チオフェン-2-イルメチル-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：505.4；測定値：505.0.

【0533】

実施例17-24

N-シクロヘキシルメチル-5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシーベンズアミド 40

質量スペクトル理論値：505.4；測定値：505.1.

【0534】

実施例17-25

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシー-N- (1-メチル-2-フェノキシ-エチル) -ベンズアミド

質量スペクトル理論値：543.4；測定値：543.1.

【0535】

## 実施例 17-26

5-[2, 6-ジブロモ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-インダン-1-イル-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 614.3; 測定値: 615.0.

【0536】

## 実施例 17-27

N-ビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル-5-[2, 6-ジブロモ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 592.3; 測定値: 593.0.

【0537】

## 実施例 17-28

N-ビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル-5-[2, 6-ジブロモ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 592.3; 測定値: 593.1.

【0538】

## 実施例 17-29

5-[2, 6-ジブロモ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(2-メチル-シクロヘキシル)-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 594.3; 測定値: 595.0.

【0539】

## 実施例 17-30

N-シクロプロピル-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 449.3; 測定値: 447.1.

【0540】

## 実施例 17-31

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(4-メチル-シクロヘキシル)-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 505.4; 測定値: 503.1.

【0541】

## 実施例 17-32

N-ビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 503.4; 測定値: 503.1.

【0542】

## 実施例 17-33

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3, 3, 5-トリメチル-アゼパン-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 533.5; 測定値: 533.2.

【0543】

## 実施例 17-34

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2

10

20

30

40

50

， 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：539.4；測定値：539.1.

【0544】

実施例17-35

N-(1-シクロヘキシル-エチル)-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：519.4；測定値：519.1.

【0545】

10

実施例17-36

N-(1-シクロヘキシル-エチル)-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：519.4；測定値：519.1.

【0546】

実施例17-37

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(5-エチル-2-メチル-ピペリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：519.4；測定値：519.1.

【0547】

20

実施例17-38

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3-メチル-3-フェニル-ピペリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：567.4；測定値：567.1.

【0548】

実施例17-39

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(3, 3-ジメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：505.4；測定値：505.1.

【0549】

30

実施例17-40

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(2-フェニル-プロピル)-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：527.4；測定値：527.0.

【0550】

40

実施例17-41

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(2-フェニル-シクロプロピル)-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：525.3；測定値：525.0.

【0551】

実施例17-42

N-クロマン-4-イルメチル-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-メチル-ベンズアミド

50

質量スペクトル理論値：569.4；測定値：569.0.

【0552】

実施例17-43

5-[2,6-ジブプロモ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-インダン-2-イル-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：614.3；測定値：615.0.

【0553】

実施例17-44

N-ベンジル-5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-メチル-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：513.4；測定値：513.1.

【0554】

実施例17-45

N-ビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル-5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：503.5；測定値：503.0.

【0555】

実施例17-46

5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル)-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：545.4；測定値：545.2.

【0556】

実施例17-47

5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(1H-インドル-4-イルメチル)-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：538.4；測定値：536.0.

【0557】

実施例17-48

2-{3,5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-エピアザノ-ナフタレン-9-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：537.4；測定値：537.0.

【0558】

実施例17-49

5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-メチル-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：514.4；測定値：514.1.

【0559】

実施例17-50

2-{3,5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(4-フェニル-ピペリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：553.4；測定値：553.0.

【0560】

10

20

30

40

50

## 実施例 17-51

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 529.4; 測定値: 529.0.

【0561】

## 実施例 17-52

N-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 520.8; 測定値: 520.5.

【0562】

## 実施例 17-53

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(2, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-カルボニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 539.4; 測定値: 539.1.

【0563】

## 実施例 17-54

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-N-(1, 2-ジフェニル-エチル)-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 589.4; 測定値: 589.1.

【0564】

## 実施例 17-55

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-フェネチル-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 513.4; 測定値: 513.1.

【0565】

## 実施例 17-56

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(2, 3-ジヒドロ-インドール-1-カルボニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 511.3; 測定値: 511.0.

【0566】

## 実施例 17-57

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-N-(2, 2-ジフェニル-エチル)-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 589.4; 測定値: 589.1.

【0567】

## 実施例 17-58

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 525.4; 測定値: 525.1.

【0568】

## 実施例 17-59

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-N-(2, 2-ジフェニル-エチル)-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 589.4; 測定値: 589.1.

【0569】

10

20

30

40

50

， 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-N-[2-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-エチル]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：582.2；測定値：583.0.

【0569】

実施例17-60

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-N-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：531.3；測定値：531.1.

【0570】

10

実施例17-61

N-[2-(4-クロロ-フェニル)-1-メチル-エチル]-5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：561.8；測定値：561.1.

【0571】

実施例17-62

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3-メチル-3-フェニル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：553.4；測定値：551.2.

20

【0572】

実施例17-63

2-{3, 5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3-フェニル-ピペリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：553.4；測定値：553.0.

【0573】

実施例17-64

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(3-シクロヘキシル-ピペリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：559.4；測定値：559.0.

【0574】

実施例17-65

2-{4-[3-(2-ベンジル-ピペリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-3, 5-ジクロロ-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：567.4；測定値：567.0.

【0575】

40

実施例17-66

2-{3, 5-ジクロロ-4-[3-(3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値：525.4；測定値：525.0.

【0576】

実施例17-67

5-[2, 6-ジクロロ-4-(3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-メチル-N-フェネチル-ベンズアミド

50



質量スペクトル理論値：527.4；測定値：526.9.

【0577】

実施例17-68

N-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド

質量スペクトル理論値：575.8；測定値：574.9.

【0578】

実施例17-69

5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(1,1a,6,6a-テトラヒドロシクロプロパ[a]インデン-1-イル)-ベンズアミド 10

質量スペクトル理論値：537.4；測定値：535.1.

【0579】

実施例17-70

5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-ベンズアミド

質量スペクトル理論値：539.4；測定値：538.9.

【0580】

実施例17-71

N-(1-ベンジルシクロペンチル)-5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド

質量スペクトル理論値：581.5；測定値：580.9.

【0581】

実施例17-72

N-(1-ベンジルシクロヘキシル)-5-[2,6-ジクロロ-4-(3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド 30

質量スペクトル理論値：595.5；測定値：594.9.

【0582】

実施例17-73

2-{3,5-ジクロロ-4-[3-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：525.4；測定値：525.2.

【0583】

実施例17-74

2-{3,5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3R-メチル-3-フェニル-40  
ピペリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：567.5；測定値：567.3.

【0584】

実施例17-75

2-{3,5-ジクロロ-4-[4-ヒドロキシ-3-(3S-メチル-3-フェニル-  
ピペリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：567.5；測定値：567.1.

【0585】

## 実施例 17-76

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (2, 3-ジヒドロスピロ- [1H-インデン-1, 3'-ピペリジン]-1-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 579.4; 測定値: 579.1.

【0586】

## 実施例 17-77

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (2, 3, 4, 4a, 9.9a-ヘキサヒドロインデノ [2, 1-b] ピリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

10

質量スペクトル理論値: 565.4; 測定値: 565.2.

【0587】

## 実施例 17-78

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (3-シクロヘキシル-3-メチル-ピペリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 573.5; 測定値: 573.1.

【0588】

## 実施例 17-79

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (1-p-トリル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

20

質量スペクトル理論値: 565.4; 測定値: 565.1.

【0589】

## 実施例 17-80

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-メチル-N- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イルメチル)-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 567.4; 測定値: 567.3.

【0590】

30

## 実施例 17-81

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N-メチル-N- [1-メチル-2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イル)-エチル]-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 609.6; 測定値: 609.3.

【0591】

## 実施例 17-82

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N- (1, 7, 7-トリメチル-ビシクロ [2.2.1] ヘプチ-2-イル)-ベンズアミド

40

質量スペクトル理論値: 545.5; 測定値: 545.3.

【0592】

## 実施例 17-83

2- {4- [3- (11-アザトリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>] トリデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-11-カルボニル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジクロロフェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 565.4; 測定値: 565.1.

【0593】

## 実施例 17-84

50

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (3, 3-ジフェニル-ピペリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 629.5; 測定値: 629.1.

【0594】

実施例17-85

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (1, 3-ジヒドロ-スピロ- [1H-インデン-1, 3'-ピペリジン]-1-カルボニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 565.4; 測定値: 565.1.

10

【0595】

実施例17-86

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (3-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 539.4; 測定値: 539.1.

【0596】

実施例17-87

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (7, 8-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 585.4; 測定値: 585.1.

20

【0597】

実施例17-88

2- {4- [3- (7-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-3, 5-ジクロロ-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 604.2; 測定値: 605.2.

【0598】

実施例17-89

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (8-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 555.4; 測定値: 555.3.

30

【0599】

実施例17-90

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (6, 7-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ]-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 585.4; 測定値: 585.3.

40

【0600】

実施例17-91

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (3-ヒドロキシメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-フェノキシ]-フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 555.4; 測定値: 555.3.

【0601】

実施例17-92

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)-フェノキシ]-2-ヒドロキシ-N- (2, 6, 6-ト

50

リメチルービスクロ [3. 1. 1] ヘプチー 3-イル) -ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 545. 4; 測定値: 544. 9.

【0602】

実施例 17-93

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-N- (1-ヒドロキシメチルーシクロペンチル) -ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 507. 3; 測定値: 506. 9.

【0603】

実施例 17-94

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (4, 4-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 553. 4; 測定値: 552. 9.

【0604】

実施例 17-95

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (4-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 555. 3; 測定値: 554. 9.

【0605】

実施例 17-96

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (8, 8-ジメチル-9-オキサ-2-アザースピロ [5. 5] ウンデカン-2-カルボニル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 575. 4; 測定値: 574. 9.

【0606】

実施例 17-97

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (8-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル) -4-ヒドロキシ-フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 559. 8; 測定値: 558. 8.

【0607】

実施例 17-98

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (4-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 539. 4; 測定値: 538. 9.

【0608】

実施例 17-99

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-N- (3, 3, 5, 5-テトラメチルーシクロヘキシル) -ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 547. 4; 測定値: 546. 9.

【0609】

実施例 17-100

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (2S-ヒドロキシ-7-アザースピロ [4. 5] デカン-7-カルボニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 547. 4; 測定値: 547. 1.

10

20

30

40

50

## 【0610】

実施例17-101

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (2R-ヒドロキシ-7-アザ-スピロ [4. 5] デカン-7-カルボニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 547. 4; 測定値: 547. 1.

## 【0611】

実施例17-102

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -N- (6, 6-ジメチル-ビスクロ [3. 1. 1] ヘプチ-2R- (1a, 2b, 5a) -イル) -2-ヒドロキシ-ベンズアミド

10

質量スペクトル理論値: 531. 4; 測定値: 531. 1.

## 【0612】

実施例17-103

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -N- (スピロ (8-アザビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 2'-1, 3] ジオキソラン)) -2-ヒドロキシ-ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 561. 4; 測定値: 560. 9.

20

## 【0613】

実施例17-104

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (3-オキソ-8-アザ-ビスクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 517. 3; 測定値: 516. 9.

## 【0614】

実施例17-105

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (モルホリン-4-カルボニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

30

質量スペクトル理論値: 479. 3; 測定値: 478. 8.

## 【0615】

実施例17-106

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-N- (2R-ヒドロキシ- (R) -シクロヘキシル) -ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 507. 8; 測定値: 507. 0.

## 【0616】

実施例17-107

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-N- (2R-ヒドロキシ- (S) -シクロペンチル) -ベンズアミド

40

質量スペクトル理論値: 493. 3; 測定値: 493. 0.

## 【0617】

実施例17-108

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-N- (スピロ (8-アザビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3-エンド, 2' (3' H) -フラン)) -ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 559. 4; 測定値: 559. 0.

50

## 【0618】

実施例17-109

2- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (2S, 6R-ジメチル-モルホリン-4-カルボニル)-4-ヒドロキシ-フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 507.3; 測定値: 505.1.

## 【0619】

実施例17-110

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル) -ベンズアミド

10

質量スペクトル理論値: 481.3; 測定値: 481.1.

## 【0620】

実施例17-111

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-N- (2-ヒドロキシメチル-ビシクロ [2.2.1] ヘプチ-2-イル) -ベンズアミド

質量スペクトル理論値: 533.4; 測定値: 533.1.

## 【0621】

実施例17-112

5- [2, 6-ジクロロ-4- (3, 5-ジオキソ-4, 5-ジヒドロ-3H- [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) -フェノキシ] -2-ヒドロキシ-N- (1-ヒドロキシメチル-シクロヘキシル) -ベンズアミド

20

質量スペクトル理論値: 521.4; 測定値: 521.2.

## 【0622】

実施例17-113

2- {3, 5-ジクロロ-4- [4-ヒドロキシ-3- (3-ヒドロキシメチル-3-メチル-モルホリン-4-カルボニル) -フェノキシ] -フェニル} -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 523.3; 測定値: 522.9.

30

## 【0623】

実施例18

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ) -3, 5-ジメチル-フェニル] -3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸ベンジルアミド

工程A

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシー-フェノキシ) -3, 5-ジメチル-フェニル] -3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸ベンジルアミド

10% DMF / DCE中のベンジルアミン (6 μmol) の溶液に、2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシー-フェノキシ) -3, 5-ジメチル-フェニル] -3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 (5 μmol) およびN-メチルモルホリン (6 μmol) の10% DMF / DCE溶液を連続して加えた。ヘキサフルオロリン酸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 (7.5 μmol) のDMF溶液を加え、その結果できた溶液を室温で4時間震盪した。反応液を、一晚真空オブン内で60℃で濃縮した。HPLCおよびLCMSは、工程Aの標記化合物への完全な変換を示した。質量スペクトル理論値: 550.1; 測定値: 549.0 (M-1).

40

## 【0624】

工程B

50

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸ベンジルアミド

メチルエステルの分解を、実施例12の工程Cのような上記で詳細に述べたものと同様の手法を用いて達成して、この実施例の標記化合物を得た。質量スペクトル理論値：536.1；測定値：535.0 (M-1)。

【0625】

適切な出発物質を用い、実施例18-1から18-147を、実施例18で述べたものと同様の方法で調製した。

【0626】

10

実施例18-1

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸sec-ブチルアミド

質量スペクトル理論値：516.1；測定値：514.9 (M-1)。

【0627】

実施例18-2

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸(4-メチルシクロヘキシル)-アミド

20

質量スペクトル理論値：556.1；測定値：555.1 (M-1)。

【0628】

実施例18-3

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸(4-フェニルブチル)-アミド

質量スペクトル理論値：592.1；測定値：591.1 (M-1)。

【0629】

実施例18-4

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシプロピル)-アミド

30

質量スペクトル理論値：518.1；測定値：516.8 (M-1)。

【0630】

実施例18-5

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸シクロヘキシルアミド

質量スペクトル理論値：542.1；測定値：541.0 (M-1)。

【0631】

40

実施例18-6

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチル]-アミド

質量スペクトル理論値：548.1；測定値：553.8 (M+1)。

【0632】

実施例18-7

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸(ピリミジン-2-イルメチル)-アミド

50

質量スペクトル理論値：552.1；測定値：549.9 (M-1)。

【0633】

実施例18-8

—[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミド

質量スペクトル理論値：585.2；測定値：584.1 (M-1)。

【0634】

実施例18-9

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸ブチルアミド

10

質量スペクトル理論値：516.1；測定値：514.9 (M-1)。

【0635】

実施例18-10

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸ウンデシルアミド

質量スペクトル理論値：614.2；測定値：613.2 (M-1)。

【0636】

20

実施例18-11

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド

質量スペクトル理論値：540.1；測定値：538.9 (M-1)。

【0637】

実施例18-12

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(4-シアノ-シクロヘキシルメチル)-アミド

30

質量スペクトル理論値：581.1；測定値：580.1 (M-1)。

【0638】

実施例18-13

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-アミド

質量スペクトル理論値：600.2；測定値：599.1 (M-1)。

【0639】

実施例18-14

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミド

40

質量スペクトル理論値：544.1；測定値：543.0 (M-1)。

【0640】

実施例18-15

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸アリルアミド

質量スペクトル理論値：500.1；測定値：498.9 (M-1)。

【0641】

50



## 実施例 18-16

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(2-モルホリン-4-イルエチル)-アミド

質量スペクトル理論値: 573.1; 測定値: 571.9 (M-1).

【0642】

## 実施例 18-17

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(2-シクロヘキセ-1-エニルエチル)-アミド

質量スペクトル理論値: 568.1; 測定値: 566.9 (M-1).

【0643】

## 実施例 18-18

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-エチル]-アミド

質量スペクトル理論値: 626.1; 測定値: 624.9 (M-1).

【0644】

## 実施例 18-19

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(3-オキソ-イソオキサゾリジン-4-イル)-アミド

質量スペクトル理論値: 545.1; 測定値: 543.9 (M-1).

【0645】

## 実施例 18-20

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(3,3-ジフェニルプロピル)-アミド

質量スペクトル理論値: 654.1; 測定値: 653.1 (M-1).

【0646】

## 実施例 18-21

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(2-メトキシ-1-メチルエチル)-アミド

質量スペクトル理論値: 532.1; 測定値: 530.8 (M-1).

【0647】

## 実施例 18-22

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミド

質量スペクトル理論値: 578.1; 測定値: 576.8 (M-1).

【0648】

## 実施例 18-23

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド

質量スペクトル理論値: 551.1; 測定値: 549.9 (M-1).

【0649】

## 実施例 18-24

10

20

30

40

50

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 [2- (1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド  
質量スペクトル理論値: 603.1; 測定値: 602.1 (M-1).

## 【0650】

実施例18-25

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 (1-アザ-ビスクロ [2.2.2] オクチ-3-イル)-アミド  
質量スペクトル理論値: 569.1; 測定値: 568.1 (M-1).

10

## 【0651】

実施例18-26

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 [2- (2-イソプロピル-5-メチル-フェノキシ)-エチル]-アミド  
質量スペクトル理論値: 636.2; 測定値: 635.1 (M-1).

## 【0652】

実施例18-27

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 (ピリジン-4-イルメチル)-アミド  
質量スペクトル理論値: 551.1; 測定値: 550.0 (M-1).

20

## 【0653】

実施例18-28

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミド  
質量スペクトル理論値: 556.0; 測定値: 554.9 (M-1).

## 【0654】

実施例18-29

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-3-メチルスルファニル-プロピル)-アミド  
質量スペクトル理論値: 578.1; 測定値: 577.0 (M-1).

30

## 【0655】

実施例18-30

( {2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボニル} -アミノ)-酢酸メチルエステル  
質量スペクトル理論値: 518; 測定値: 517 (M-1).

40

## 【0656】

実施例18-31

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 [2- (3, 4-ビス-ベンジルオキシ-フェニル)-エチル]-アミド  
質量スペクトル理論値: 776.2; 測定値: 775.1 (M-1).

## 【0657】

実施例18-32

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-

50

カルボン酸チオクロマン-4-イルアミド

質量スペクトル理論値：608.1；測定値：606.9 (M-1)。

【0658】

実施例18-33

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(ピペリジン-1-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：528.1；測定値：526.9 (M-1)。

【0659】

実施例18-34

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(5-シアノペンチル)-アミド

質量スペクトル理論値：555.1；測定値：553.9 (M-1)。

【0660】

実施例18-35

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸プロピ-2-イルアミド

質量スペクトル理論値：498.1；測定値：496.9 (M-1)。

【0661】

実施例18-36

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1H-チオフェン-3-イル)-アミド

質量スペクトル理論値：578.0；測定値：576.9 (M-1)。

【0662】

実施例18-37

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：530.1；測定値：528.9 (M-1)。

【0663】

実施例18-38

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(チアゾリジン-3-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：532.0；測定値：530.8 (M-1)。

【0664】

実施例18-39

[2-( { 2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボニル } -アミノ)-チアゾール-4-イル]-酢酸エチルエステル

質量スペクトル理論値：629.1；測定値：627.9 (M-1)。

【0665】

実施例18-40

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(5-メチルチアゾール-2-イル)-アミド

質量スペクトル理論値：557.0；測定値：555.9 (M-1)。

10

20

30

40

50

## 【0666】

実施例18-41

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(2-エチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド

質量スペクトル理論値: 554.1; 測定値: 552.8 (M-1).

## 【0667】

実施例18-42

(4-{2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボニル}-ピペラジン-1-イル)-酢酸エチルエステル

質量スペクトル理論値: 615.1; 測定値: 614.1 (M-1).

## 【0668】

実施例18-43

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 576.1; 測定値: 574.8 (M-1).

## 【0669】

実施例18-44

6-(3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボニル)-2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 568.1; 測定値: 566.9 (M-1).

## 【0670】

実施例18-45

1-{2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボニル}-ピペリジン-3-カルボン酸アミド

質量スペクトル理論値: 571.1; 測定値: 569.9 (M-1).

## 【0671】

実施例18-46

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(6,6-ジメチル-ビシクロ[3.1.1]ヘプチ-2-イルメチル)-アミド

質量スペクトル理論値: 596.2; 測定値: 595.1 (M-1).

## 【0672】

実施例18-47

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(オクタヒドロ-イソキノリン-2-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 582.1; 測定値: 581.0 (M-1).

## 【0673】

実施例18-48

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 596.2; 測定値: 595.0 (M-1).

## 【0674】

10

20

30

40

50

## 実施例 18-49

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ) -3, 5-ジメチル-フェニル] -3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチ-2-イルアミド

質量スペクトル理論値: 554. 1; 測定値: 552. 9 (M-1).

【0675】

## 実施例 18-50

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ) -3, 5-ジメチル-フェニル] -3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 (2-ジメチルアミノ-エチル) -アミド

質量スペクトル理論値: 531. 1; 測定値: 529. 8 (M-1).

【0676】

## 実施例 18-51

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ) -3, 5-ジメチル-フェニル] -3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イル-プロピル) -アミド

質量スペクトル理論値: 568. 1; 測定値: 566. 8 (M-1).

【0677】

## 実施例 18-52

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ) -3, 5-ジメチル-フェニル] -3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 [2- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) -エチル] -アミド

質量スペクトル理論値: 567. 1; 測定値: 565. 9 (M-1).

【0678】

## 実施例 18-53

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ) -3, 5-ジメチル-フェニル] -6- (4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル) -2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 606. 1; 測定値: 605. 1 (M-1).

【0679】

## 実施例 18-54

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ) -3, 5-ジメチル-フェニル] -3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 3, 5-ジメトキシ-ベンジルアミド

質量スペクトル理論値: 610. 1; 測定値: 609. 1 (M-1).

【0680】

## 実施例 18-55

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ) -3, 5-ジメチル-フェニル] -3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 [3- (2-メトキシ-エトキシ) -プロピル] -アミド

質量スペクトル理論値: 576. 1; 測定値: 575. 0 (M-1).

【0681】

## 実施例 18-56

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ) -3, 5-ジメチル-フェニル] -3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 [2- (4-スルファモイル-フェニル) -エチル] -アミド

質量スペクトル理論値: 643. 1; 測定値: 641. 9 (M-1).

【0682】

## 実施例 18-57

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ) -3, 5-ジメチル-フェニル]

ー3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸[2-(3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル)-エチル]-アミド  
質量スペクトル理論値: 612.1; 測定値: 613.0 (M+1).

**【0683】**

実施例18-58

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸[2-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)-エチル]-アミド  
質量スペクトル理論値: 672.0; 測定値: 670.9 (M-1).

**【0684】**

10

実施例18-59

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸[2-(4-エトキシ-3-メトキシフェニル)-エチル]-アミド  
質量スペクトル理論値: 638.1; 測定値: 637.0 (M-1).

**【0685】**

実施例18-60

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸[2-(4-フルオロフェニル)-エチル]-アミド  
質量スペクトル理論値: 582.1; 測定値: 581.0 (M-1).

20

**【0686】**

実施例18-61

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸3-トリフルオロメトキシベンジルアミド  
質量スペクトル理論値: 634.1; 測定値: 633.0 (M-1).

**【0687】**

実施例18-62

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジルアミド  
質量スペクトル理論値: 618.1; 測定値: 617.0 (M-1).

30

**【0688】**

実施例18-63

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸(ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル)-アミド  
質量スペクトル理論値: 594.1; 測定値: 593.0 (M-1).

**【0689】**

40

実施例18-64

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸4-ジメチルアミノベンジルアミド  
質量スペクトル理論値: 593.1; 測定値: 592.0 (M-1).

**【0690】**

実施例18-65

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸(2, 5, 9-トリメチル-7-オキソ-7H-フロ[3, 2-g]クロメン

50

－４－イルメチル）－アミド

質量スペクトル理論値：７００．１；測定値：６９９．１（Ｍ－１）．

【０６９１】

実施例１８－６６

２－〔４－（３－ブロモ－４－メトキシ－フェノキシ）－３，５－ジメチル－フェニル〕－３，５－ジオキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－〔１，２，４〕トリアジン－６－カルボン酸２－（２－ヒドロキシメチル－フェニルスルファニル）－ベンジルアミド

質量スペクトル理論値：６８８．１；測定値：６８６．８（Ｍ－１）．

【０６９２】

実施例１８－６７

１－〔２－〔４－（３－ブロモ－４－メトキシ－フェノキシ）－３，５－ジメチル－フェニル〕－３，５－ジオキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－〔１，２，４〕トリアジン－６－カルボニル〕－ピペリジン－４－カルボン酸アミド

質量スペクトル理論値：５７１．１；測定値：５７０．０（Ｍ－１）．

【０６９３】

実施例１８－６８

２－〔４－（３－ブロモ－４－メトキシ－フェノキシ）－３，５－ジメチル－フェニル〕－６－（４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）－２Ｈ－〔１，２，４〕トリアジン－３，５－ジオン

質量スペクトル理論値：５４２．１；測定値：５４０．９（Ｍ－１）．

【０６９４】

実施例１８－６９

２－〔４－（３－ブロモ－４－メトキシ－フェノキシ）－３，５－ジメチル－フェニル〕－６－（４－〔３－〔１－（２－ヒドロキシ－エチル）－ピペリジン－４－イル〕－プロピル〕－ピペリジン－１－カルボニル）－２Ｈ－〔１，２，４〕トリアジン－３，５－ジオン

質量スペクトル理論値：６９７．２；測定値：６９６．２（Ｍ－１）．

【０６９５】

実施例１８－７０

１－〔２－〔４－（３－ブロモ－４－メトキシ－フェノキシ）－３，５－ジメチル－フェニル〕－３，５－ジオキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－〔１，２，４〕トリアジン－６－カルボニル〕－ピペリジン－３－カルボン酸ジエチルアミド

質量スペクトル理論値：６２７．２；測定値：６２６．２（Ｍ－１）．

【０６９６】

実施例１８－７１

２－〔４－（３－ブロモ－４－メトキシ－フェノキシ）－３，５－ジメチル－フェニル〕－６－〔４－フェニル－４－（ピロリジン－１－カルボニル）－ピペリジン－１－カルボニル〕－２Ｈ－〔１，２，４〕トリアジン－３，５－ジオン

質量スペクトル理論値：７０１．２；測定値：７００．０（Ｍ－１）．

【０６９７】

実施例１８－７２

２－〔４－（３－ブロモ－４－メトキシ－フェノキシ）－３，５－ジメチル－フェニル〕－６－（４－オキソ－１－フェニル－１，３，８－トリアザースピロ〔４．５〕デカン－８－カルボニル）－２Ｈ－〔１，２，４〕トリアジン－３，５－ジオン

質量スペクトル理論値：６７４．１；測定値：６７３．０（Ｍ－１）．

【０６９８】

実施例１８－７３

１－〔２－〔４－（３－ブロモ－４－メトキシ－フェノキシ）－３，５－ジメチル－フェニル〕－３，５－ジオキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－〔１，２，４〕トリアジン－６－カルボニル〕－４－オキソ－ピペリジン－３－カルボン酸メチルエステル

10

20

30

40

50

質量スペクトル理論値：600.1；測定値：598.9 (M-1)。

【0699】

実施例18-74

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-{4-[(4-クロロフェニル)-フェニルメチル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：729.1；測定値：727.9 (M-1)。

【0700】

実施例18-75

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：587.1；測定値：586.1 (M-1)。

【0701】

実施例18-76

4-{2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボニル}-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

質量スペクトル理論値：629.1；測定値：628.0 (M-1)。

【0702】

実施例18-77

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(4-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：605.1；測定値：604.1 (M-1)。

【0703】

実施例18-78

6-[4-(4-アセチルフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：647.1；測定値：646.0 (M-1)。

【0704】

実施例18-79

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-[4-(3-クロロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：639.1；測定値：638.0 (M-1)。

【0705】

実施例18-80

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(4-フェネチルピペラジン-1-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：633.2；測定値：632.1 (M-1)。

【0706】

実施例18-81

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(4-ナフタレン-1-イルピペラジン-1-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：655.1；測定値：654.1 (M-1)。

【0707】

10

20

30

40

50



## 実施例 18-82

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]  
-6- [4- (4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2H- [1,  
2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 623.1; 測定値: 622.1 (M-1).

【0708】

## 実施例 18-83

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]  
-6- [4- (2-トリフルオロメチルベンジル)-ピペラジン-1-カルボニル]-  
2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

質量スペクトル理論値: 687.1; 測定値: 685.8 (M-1).

【0709】

## 実施例 18-83A

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸ベンジルアミド

質量スペクトル理論値: 536.1; 測定値: 537.0 (M+1).

【0710】

## 実施例 18-84

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 sec-ブチルアミド

質量スペクトル理論値: 502.1; 測定値: 501.1 (M-1).

【0711】

## 実施例 18-85

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 (4-メチルシクロヘキシル)-アミド

質量スペクトル理論値: 542.1; 測定値: 541.1 (M-1).

【0712】

## 実施例 18-86

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 (4-フェニルブチル)-アミド

質量スペクトル理論値: 578.1; 測定値: 577.1 (M-1).

【0713】

## 実施例 18-87

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 (2-ヒドロキシプロピル)-アミド

質量スペクトル理論値: 504.1; 測定値: 502.9 (M-1).

【0714】

## 実施例 18-88

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸シクロヘキシルアミド

質量スペクトル理論値: 528.1; 測定値: 527.0 (M-1).

【0715】

## 実施例 18-89

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]

10

20

30

40

50

]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 [2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル]-アミド  
質量スペクトル理論値: 534.1; 測定値: 533.2 (M-1).

【0716】

実施例 18-90

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 (ピリミジン-2-イルメチル)-アミド  
質量スペクトル理論値: 538.1; 測定値: 534.1 (M-1).

【0717】

10

実施例 18-91

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 (3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミド  
質量スペクトル理論値: 571.1; 測定値: 570.1 (M-1).

【0718】

実施例 18-92

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 ブチルアミド  
質量スペクトル理論値: 502.1; 測定値: 501.0 (M-1).

20

【0719】

実施例 18-93

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 ウンデシルアミド  
質量スペクトル理論値: 600.2; 測定値: 599.2 (M-1).

【0720】

実施例 18-94

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド  
質量スペクトル理論値: 526.0; 測定値: 525.1 (M-1).

30

【0721】

実施例 18-95

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 (4-シアノーシクロヘキシルメチル)-アミド  
質量スペクトル理論値: 567.1; 測定値: 566.1 (M-1).

【0722】

40

実施例 18-96

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 [3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-アミド  
質量スペクトル理論値: 586.2; 測定値: 585.1 (M-1).

【0723】

実施例 18-97

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミド

50

質量スペクトル理論値：530.1；測定値：529.0 (M-1)。

【0724】

実施例18-98

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(2-モルホリン-4-イルエチル)-アミド

質量スペクトル理論値：559.1；測定値：559.9 (M-1)。

【0725】

実施例18-99

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(2-シクロヘキセ-1-エニルエチル)-アミド

質量スペクトル理論値：554.1；測定値：554.2。

【0726】

実施例18-100

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(3,3-ジフェニルプロピル)-アミド

質量スペクトル理論値：640.1；測定値：639.1 (M-1)。

【0727】

実施例18-101

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(2-オキソ-2-フェニルエチル)-アミド

質量スペクトル理論値：564.1；測定値：565.5 (M+1)。

【0728】

実施例18-102

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド

質量スペクトル理論値：537.1；測定値：535.9 (M-1)。

【0729】

実施例18-103

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド

質量スペクトル理論値：537.1；測定値：536.2 (M-1)。

【0730】

実施例18-104

({2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボニル}-アミノ)-酢酸メチルエステル

質量スペクトル理論値：518.0；測定値：517.0 (M-1)。

【0731】

実施例18-105

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(ピペリジン-1-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：514.1；測定値：513.1 (M-1)。

【0732】

10

20

30

40

50

## 実施例 18-106

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(5-シアノペンチル)-アミド

質量スペクトル理論値: 541.1; 測定値: 540.1 (M-1).

【0733】

## 実施例 18-107

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1&-チオフェン-3-イル)-アミド

10

質量スペクトル理論値: 564.0; 測定値: 563.0 (M-1).

【0734】

## 実施例 18-108

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 516.1; 測定値: 515.0 (M-1).

【0735】

## 実施例 18-109

20

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(チアゾリジン-3-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 518.0; 測定値: 517.1 (M-1).

【0736】

## 実施例 18-110

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(2-エチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド

質量スペクトル理論値: 540.1; 測定値: 539.0 (M-1).

30

【0737】

## 実施例 18-111

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 562.1; 測定値: 561.1 (M-1).

【0738】

## 実施例 18-112

6-(3-アザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボニル)-2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

40

質量スペクトル理論値: 554.1; 測定値: 553.1 (M-1).

【0739】

## 実施例 18-113

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(6,6-ジメチル-ビシクロ[3.1.1]ヘプチ-2-イルメチル)-アミド

質量スペクトル理論値: 582.1; 測定値: 581.1 (M-1).

【0740】

50

## 実施例 18-114

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(オクタヒドロイソキノリン-2-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 568.1; 測定値: 569.0 (M+1).

【0741】

## 実施例 18-115

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(1,3,3-トリメチル-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値: 582.1; 測定値: 581.1 (M-1).

【0742】

## 実施例 18-116

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸ビシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イルアミド

質量スペクトル理論値: 540.1; 測定値: 539.1 (M-1).

【0743】

## 実施例 18-117

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)-アミド

質量スペクトル理論値: 517.1; 測定値: 516.1 (M-1).

【0744】

## 実施例 18-118

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-アミド

質量スペクトル理論値: 554.1; 測定値: 553.0 (M-1).

【0745】

## 実施例 18-119

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸3,5-ジメトキシベンジルアミド

質量スペクトル理論値: 596.1; 測定値: 595.3 (M-1).

【0746】

## 実施例 18-120

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸[3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]-アミド

質量スペクトル理論値: 562.1; 測定値: 502.9 (M-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)

.

【0747】

## 実施例 18-121

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸[2-(3,4,5-トリヒドロキシフェニル)エチル]-アミド

質量スペクトル理論値: 598.1; 測定値: 473 (M-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>).

【0748】

## 実施例 18-122

10

20

30

40

50

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6  
-カルボン酸 [2- (5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-エチル]-アミド  
質量スペクトル理論値: 658.0; 測定値: 643.0 (M-CH<sub>3</sub>).

## 【0749】

実施例18-123

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6  
-カルボン酸 [2- (4-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド  
質量スペクトル理論値: 568.1; 測定値: 567.0 (M-1).

10

## 【0750】

実施例18-124

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6  
-カルボン酸 3-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミド  
質量スペクトル理論値: 620.1; 測定値: 618.8 (M-1).

## 【0751】

実施例18-125

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6  
-カルボン酸 4-トリフルオロメチル-ベンジルアミド  
質量スペクトル理論値: 604.1; 測定値: 602.9 (M-1).

20

## 【0752】

実施例18-126

1- {2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボニル}  
-ピペリジン-4-カルボン酸アミド  
質量スペクトル理論値: 557.1; 測定値: 569.0.

## 【0753】

実施例18-127

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-6- (4-メチル-ピペリジン-1-カルボニル)-2H- [1, 2, 4] トリアジン-3,  
5-ジオン  
質量スペクトル理論値: 528.1; 測定値: 527.0 (M-1).

30

## 【0754】

実施例18-128

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-6- (4- {3- [1- (2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-プロピル}  
-ピペリジン-1-カルボニル)-2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-  
ジオン  
質量スペクトル理論値: 683.2; 測定値: 682.3 (M-1).

40

## 【0755】

実施例18-129

1- {2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボニル}  
-ピペリジン-3-カルボン酸ジエチルアミド  
質量スペクトル理論値: 613.2; 測定値: 612.2 (M-1).

## 【0756】

実施例18-130

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]

50

]-6-[4-フェニル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン  
質量スペクトル理論値: 687.2; 測定値: 685.1 (M-1).

## 【0757】

実施例18-131

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-6-(4-フェニル-ピペラジン-1-カルボニル)-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン  
質量スペクトル理論値: 591.1; 測定値: 591.5 (M+1).

## 【0758】

10

実施例18-132

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-6-(4-フェネチル-ピペラジン-1-カルボニル)-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン  
質量スペクトル理論値: 619.1; 測定値: 618.1 (M-1).

## 【0759】

実施例18-133

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-6-[4-(3-クロロ-プロピル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン  
質量スペクトル理論値: 591.1; 測定値: 591.7 (M+1).

20

## 【0760】

実施例18-134

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-6-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン  
質量スペクトル理論値: 609.1; 測定値: 609.7 (M+1).

## 【0761】

実施例18-135

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-6-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン  
質量スペクトル理論値: 673.1; 測定値: 672.0 (M-1).

30

## 【0762】

実施例18-136

1-{2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボニル}-ピペリジン-3-カルボン酸アミド  
質量スペクトル理論値: 557.1; 測定値: 556.2 (M-1).

## 【0763】

40

実施例18-137

1-{2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボニル}-4-オキソ-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル  
質量スペクトル理論値: 586.1; 測定値: 585.2 (M-1).

## 【0764】

実施例18-138

6-(4-アセチル-ピペラジン-1-カルボニル)-2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン

50

質量スペクトル理論値：557.1；測定値：556.2 (M-1)。

【0765】

実施例18-139

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：529.1；測定値：528.2 (M-1)。

【0766】

実施例18-140

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-(4-エチル-3-ヒドロキシピペラジン-1-カルボニル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン 10

質量スペクトル理論値：559.1；測定値：558.2 (M-1)。

【0767】

実施例18-141

2-(4-{2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボニル}-ピペラジン-1-イル)-N-イソプロピルアセトアミド

質量スペクトル理論値：614.1；測定値：613.2 (M-1)。 20

【0768】

実施例18-142

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-[4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：626.1；測定値：625.2 (M-1)。

【0769】

実施例18-143

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-[4-(3-フェニルアリル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン 30

質量スペクトル理論値：631.1；測定値：630.2 (M-1)。

【0770】

実施例18-144

2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-6-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：642.1；測定値：641.2 (M-1)。

【0771】

実施例18-145

6-{4-[ビス-(4-フルオロフェニル)-メチル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン 40

質量スペクトル理論値：717.1；測定値：716.2 (M-1)。

【0772】

実施例18-146

6-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)-2-[4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：605.1；測定値：604.2 (M-1)。 50



## 【0773】

実施例18-147

2-[4-(6-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルオキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

質量スペクトル理論値：401.1；測定値：402.0 (M+1)。

## 【0774】

実施例19

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸シクロヘキシルメチルエステル

DMF中のシクロヘキシルメタノール(9μモル)の溶液に、2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸(5μモル)、ジイソプロピルカルボジイミド(10μモル)および4-ジメチルアミノピリジン(10μモル)の溶液を連続して加えた。その結果できた溶液を50℃で18時間震盪した。HPLCおよびLCMSは、出発物質が消費され所望の生成物が存在することを示した。質量スペクトル理論値：557.1；測定値：556.1 (M-1)。

## 【0775】

適切な出発物質を用い、実施例19-1から19-81を、実施例19で述べたものと同様の方法で調製した。

## 【0776】

実施例19-1

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸ビフェニル-2-イルメチルエステル

質量スペクトル理論値：627.1；測定値：626.1 (M-1)。

## 【0777】

実施例19-2

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸3-エトキシ-プロピルエステル

質量スペクトル理論値：547.1；測定値：545.9 (M-1)。

## 【0778】

実施例19-3

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸イソブチルエステル

質量スペクトル理論値：517.1；測定値：515.9 (M-1)。

## 【0779】

実施例19-4

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸デシルエステル

質量スペクトル理論値：601.2；測定値：600.1 (M-1)。

## 【0780】

実施例19-5

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸3,4-ジメトキシ-ベンジルエステル

質量スペクトル理論値：611.1；測定値：610.0 (M-1)。

## 【0781】

## 実施例19-6

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2-オキソ-2-フェニルエチルエステル

質量スペクトル理論値：579.1；測定値：578.0 (M-1)。

## 【0782】

## 実施例19-7

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2,2,2-トリフルオロエチルエステル

質量スペクトル理論値：543.0；測定値：541.9 (M-1)。

## 【0783】

## 実施例19-8

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2-シアノエチルエステル

質量スペクトル理論値：514.0；測定値：512.8 (M-1)。

## 【0784】

## 実施例19-9

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2-クロロベンジルエステル

質量スペクトル理論値：585.0；測定値：584.0 (M-1)。

## 【0785】

## 実施例19-10

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2-ジメチルアミノエチルエステル

質量スペクトル理論値：532.1；測定値：530.9 (M-1)。

## 【0786】

## 実施例19-11

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2-(エチルフェニルアミノ)エチルエステル

質量スペクトル理論値：608.1；測定値：606.9 (M-1)。

## 【0787】

## 実施例19-12

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2-フェノキシエチルエステル

質量スペクトル理論値：581.1；測定値：580.0 (M-1)。

## 【0788】

## 実施例19-13

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2-アセトキシエチルエステル

質量スペクトル理論値：547.1；測定値：545.9 (M-1)。

## 【0789】

## 実施例19-14

10

20

30

40

50

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 2- (2-クロロ-エトキシ)-エチルエステル  
質量スペクトル理論値: 567.0; 測定値: 566.0 (M-1).

## 【0790】

## 実施例 19-15

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 2- (2-メトキシ-エトキシ)-エチルエステル  
質量スペクトル理論値: 563.1; 測定値: 562.0 (M-1).

10

## 【0791】

## 実施例 19-16

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 3, 7-ジメチル-オクタ-2, 6-ジエニルエステル  
質量スペクトル理論値: 597.1; 測定値: 596.1 (M-1).

## 【0792】

## 実施例 19-17

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 アリルエステル  
質量スペクトル理論値: 501.1; 測定値: 500.0 (M-1).

20

## 【0793】

## 実施例 19-18

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 3-ジメチルアミノ-プロピルエステル  
質量スペクトル理論値: 546.1; 測定値: 545.0 (M-1).

## 【0794】

## 実施例 19-19

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 4-オキソ-ペンチルエステル  
質量スペクトル理論値: 545.1; 測定値: 543.9 (M-1).

30

## 【0795】

## 実施例 19-20

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 4-クロロ-ブチルエステル  
質量スペクトル理論値: 551.0; 測定値: 550.0 (M-1).

40

## 【0796】

## 実施例 19-21

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 テトラヒドロフラン-2-イルメチルエステル  
質量スペクトル理論値: 545.1; 測定値: 543.9 (M-1).

## 【0797】

## 実施例 19-22

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-

50

カルボン酸 4-ニトロベンジルエステル

質量スペクトル理論値：596.1；測定値：594.8 (M-1)。

【0798】

実施例 19-23

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 2-フェニルプロピルエステル

質量スペクトル理論値：579.1；測定値：578.0 (M-1)。

【0799】

実施例 19-24

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 2-(4-tert-ブチルフェノキシ)-エチルエステル

質量スペクトル理論値：637.1；測定値：636.1 (M-1)。

【0800】

実施例 19-25

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 2-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-オキソ-1-フェニルエチルエステル

質量スペクトル理論値：698.1；測定値：696.9 (M-1)。

【0801】

実施例 19-26

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-エチルエステル

質量スペクトル理論値：586.1；測定値：585.0 (M-1)。

【0802】

実施例 19-27

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 2-モルホリン-4-イルエチルエステル

質量スペクトル理論値：574.1；測定値：573.0 (M-1)。

【0803】

実施例 19-28

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 ピリジン-4-イルメチルエステル

質量スペクトル理論値：552.1；測定値：551.0 (M-1)。

【0804】

実施例 19-29

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 3-メチルイソオキサゾール-5-イルメチルエステル

質量スペクトル理論値：556.1；測定値：555.0 (M-1)。

【0805】

実施例 19-30

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 2-(6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプテ-2-エン-2-イ

10

20

30

40

50

ル)－エチルエステル

質量スペクトル理論値：609.1；測定値：608.0 (M-1)。

【0806】

実施例19-31

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸3,4,5-トリメトキシベンジルエステル

質量スペクトル理論値：641.1；測定値：640.0 (M-1)。

【0807】

実施例19-32

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸エトキシカルボニルメチルエステル

質量スペクトル理論値：547.1；測定値：546.1 (M-1)。

【0808】

実施例19-33

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2-オキソプロピルエステル

質量スペクトル理論値：517.0；測定値：515.8 (M-1)。

【0809】

実施例19-34

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸[1,3]ジオキサ-5-イルエステル

質量スペクトル理論値：547.1；測定値：546.1 (M-1)。

【0810】

実施例19-35

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸ピリジン-2-イルメチルエステル

質量スペクトル理論値：552.1；測定値：551.0 (M-1)。

【0811】

実施例19-36

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-2-イルメチルエステル

質量スペクトル理論値：609.1；測定値：608.0 (M-1)。

【0812】

実施例19-37

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸3-クロロベンジルエステル

質量スペクトル理論値：585.0；測定値：583.9 (M-1)。

【0813】

実施例19-38

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2-イソプロポキシエチルエステル

質量スペクトル理論値：547.1；測定値：545.9 (M-1)。

10

20

30

40

50

## 【0814】

実施例19-39

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2-フェニルスルファニル-エチルエステル

質量スペクトル理論値：597.1；測定値：595.9 (M-1)。

## 【0815】

実施例19-40

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2-ブチルスルファニル-エチルエステル

10

質量スペクトル理論値：577.1；測定値：576.0 (M-1)。

## 【0816】

実施例19-41

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2-メチル-アリルエステル

質量スペクトル理論値：515.1；測定値：514.0 (M-1)。

## 【0817】

実施例19-42

20

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸3-メトキシ-ブチルエステル

質量スペクトル理論値：547.1；測定値：545.9 (M-1)。

## 【0818】

実施例19-43

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸3-メチルスルファニル-プロピルエステル

質量スペクトル理論値：549.1；測定値：548.0 (M-1)。

30

## 【0819】

実施例19-44

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2-クロロ-4-ニトロベンジルエステル

質量スペクトル理論値：630.0；測定値：629.0 (M-1)。

## 【0820】

実施例19-45

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸3-ピリジン-2-イル-プロピルエステル

40

質量スペクトル理論値：580.1；測定値：579.0 (M-1)。

## 【0821】

実施例19-46

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチルエステル

質量スペクトル理論値：595.1；測定値：594.0 (M-1)。

## 【0822】

実施例19-47

50

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸ペンテ-4-エニルエステル

質量スペクトル理論値: 529.1; 測定値: 527.9 (M-1).

【0823】

実施例19-48

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸2- [4- (4-アセチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチルエステル

質量スペクトル理論値: 691.2; 測定値: 690.0 (M-1).

【0824】

実施例19-49

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸2- (2-メチルスルファニル-4, 5-ジヒドロ-イミダゾール-1-イル)-エチルエステル

質量スペクトル理論値: 603.1; 測定値: 605.4.

【0825】

実施例19-50

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸3, 3-ジメチル-ブチルエステル

質量スペクトル理論値: 545.1; 測定値: 544.0 (M-1).

【0826】

実施例19-51

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸2, 3-ジメトキシ-ベンジルエステル

質量スペクトル理論値: 611.1; 測定値: 609.9 (M-1).

【0827】

実施例19-52

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸ビフェニル-4-イルメチルエステル

質量スペクトル理論値: 627.1; 測定値: 626.1 (M-1).

【0828】

実施例19-53

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸2- (4-クロロ-フェノキシ)-エチルエステル

質量スペクトル理論値: 615.0; 測定値: 614.0 (M-1).

【0829】

実施例19-54

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸3-フェニル-アリルエステル

質量スペクトル理論値: 577.1; 測定値: 576.0 (M-1).

【0830】

実施例19-55

10

20

30

40

50

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸ピリジン-3-イルメチルエステル

質量スペクトル理論値: 552.1; 測定値: 551.0 (M-1).

【0831】

実施例 19-56

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 2-シクロヘキシル-エチルエステル

質量スペクトル理論値: 571.1; 測定値: 570.0 (M-1).

10

【0832】

実施例 19-57

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 2-チオフェン-2-イル-エチルエステル

質量スペクトル理論値: 571.0; 測定値: 570.0 (M-1).

【0833】

実施例 19-58

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 2-アダマンタン-1-イル-エチルエステル

質量スペクトル理論値: 623.2; 測定値: 622.1 (M-1).

20

【0834】

実施例 19-59

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 2-ブロモ-1-ブロモメチル-エチルエステル

質量スペクトル理論値: 658.9; 測定値: 659.9 (M-1).

【0835】

実施例 19-60

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸シクロヘプチルエステル

質量スペクトル理論値: 557.1; 測定値: 556.1 (M-1).

30

【0836】

実施例 19-61

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 1-メチル-ピペリジン-4-イルエステル

質量スペクトル理論値: 558.1; 測定値: 557.0 (M-1).

40

【0837】

実施例 19-62

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-  
カルボン酸 1, 2-ビス- (4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-エチルエステル

質量スペクトル理論値: 715.1; 測定値: 714.0 (M-1).

【0838】

実施例 19-63

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]  
-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-

50



カルボン酸 1-クロロメチル-2-イソプロポキシ-エチルエステル

質量スペクトル理論値：595.1；測定値：594.0 (M-1)。

【0839】

実施例 19-64

2-[4-(3-ブromo-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 4,4-ジメチル-2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルエステル

質量スペクトル理論値：573.1；測定値：571.9 (M-1)。

【0840】

実施例 19-65

2-[4-(3-ブromo-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 2-ブromo-インダン-1-イルエステル

質量スペクトル理論値：655.0；測定値：653.8 (M-1)。

【0841】

実施例 19-66

2-[4-(3-ブromo-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 2-クロロ-1-メチル-エチルエステル

質量スペクトル理論値：537.0；測定値：536.0 (M-1)。

【0842】

実施例 19-67

2-[4-(3-ブromo-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 1-エトキシカルボニル-エチルエステル

質量スペクトル理論値：561.1；測定値：559.9 (M-1)。

【0843】

実施例 19-68

2-[4-(3-ブromo-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 2-メトキシ-1-メチル-エチルエステル

質量スペクトル理論値：533.1；測定値：532.0 (M-1)。

【0844】

実施例 19-69

2-[4-(3-ブromo-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 1-エチル-プロピルエステル

質量スペクトル理論値：531.1；測定値：530.0 (M-1)。

【0845】

実施例 19-70

2-[4-(3-ブromo-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 テトラヒドロフラン-3-イルエステル

質量スペクトル理論値：531.1；測定値：530.0 (M-1)。

【0846】

実施例 19-71

2-[4-(3-ブromo-4-メトキシ-フェノキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 1-メチル-ヘキシルエステル

質量スペクトル理論値：559.1；測定値：557.9 (M-1)。

10

20

30

40

50

## 【0847】

実施例19-72

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸1-シクロペンチルエチルエステル

質量スペクトル理論値: 557.1; 測定値: 556.0 (M-1).

## 【0848】

実施例19-73

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2,5-ジメチルシクロヘキシルエステル

質量スペクトル理論値: 571.1; 測定値: 570.1 (M-1).

## 【0849】

実施例19-74

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸3,4-ジメチルシクロヘキシルエステル

質量スペクトル理論値: 571.1; 測定値: 570.1 (M-1).

## 【0850】

実施例19-75

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸3,5-ジメチルシクロヘキシルエステル

質量スペクトル理論値: 571.1; 測定値: 570.1 (M-1).

## 【0851】

実施例19-76

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸2-エトキシカルボニル-1-メチルエチルエステル

質量スペクトル理論値: 575.1; 測定値: 574.0 (M-1).

## 【0852】

実施例19-77

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸ビスクロヘキシル-4-イルエステル

質量スペクトル理論値: 625.2; 測定値: 624.1 (M-1).

## 【0853】

実施例19-78

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸9H-フルオレン-9-イルエステル

質量スペクトル理論値: 625.1; 測定値: 624.0 (M-1).

## 【0854】

実施例19-79

2-[4-(3-ブロモ-4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸1,7,7-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イルエステル

質量スペクトル理論値: 597.1; 測定値: 595.9 (M-1).

## 【0855】

実施例19-80

10

20

30

40

50

2- [4- (3-ブロモ-4-メトキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチ-2-イルエステル  
質量スペクトル理論値: 555. 1; 測定値: 554. 0 (M-1).

## 【0856】

## 実施例 19-81

2- [4- (3-ブロモ-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-3, 5-ジメチル-フェニル]-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-カルボン酸

質量スペクトル理論値: 447. 0; 測定値: 446. 1 (M-1).

10

## 【0857】

## 実施例 20

2- {4- [3- (4-フルオロ-ベンゾイル)-4-メトキシ-フェノキシ]-3, 5-ジメチル-フェニル}-4-メチル-2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

メタノール (2 mL) 中の 2- {4- [3- (4-フルオロ-ベンゾイル)-4-メトキシ-フェノキシ]-3, 5-ジメチル-フェニル}-2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (50 mg) および水酸化カリウム (12 mg) の攪拌溶液に、硫酸ジメチル (41 mg) を加えて濃厚なスラリーを得た。3時間後、反応混合液を、酢酸エチルに加えて希釈し、1 Nの水性水酸化ナトリウムで洗浄し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その結果できた油状物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (20%-35% 酢酸エチル/ヘキサン類) にかけてこの実施例の標記化合物を無色固形物 24 mg として得た。質量スペクトル理論値: 475. 5; 測定値: 476. 2 (M+1).

20

## 【0858】

適切な出発物質を用い、実施例 21-1 から 21-9 を、上記模式図 D-1 で述べた方法により調製した。

## 【0859】

## 実施例 21-1

2- [3-クロロ-4- (3-シクロブチルメタンスルホニル-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-5-メチル-フェニル]-2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

30

## 【0860】

## 実施例 21-2

2- [3, 5-ジクロロ-4- (3-シクロブチルメタンスルホニル-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-フェニル]-2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

## 【0861】

## 実施例 21-3

2- [3, 5-ジメチル-4- (3-シクロブチルメタンスルホニル-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-フェニル]-2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

## 【0862】

40

## 実施例 21-4

2- [3-クロロ-4- (3-シクロペンチルメタンスルホニル-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-5-メチル-フェニル]-2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

## 【0863】

## 実施例 21-5

2- [3, 5-ジクロロ-4- (3-シクロペンチルメタンスルホニル-4-ヒドロキシ-フェノキシ)-フェニル]-2H- [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン

## 【0864】

## 実施例 21-6

2- [3, 5-ジメチル-4- (3-シクロペンチルメタンスルホニル-4-ヒドロキシ

50

ーフェノキシ)ーフェニル]ー2Hー[1, 2, 4]トリアジンー3, 5ージオン

【0865】

実施例21ー7

2ー[3ークロロー4ー(3ーシクロヘキシルメタンスルホニルー4ーヒドロキシーフェノキシ)ー5ーメチルーフェニル]ー2Hー[1, 2, 4]トリアジンー3, 5ージオン

【0866】

実施例21ー8

2ー[3, 5ージクロロー4ー(3ーシクロヘキシルメタンスルホニルー4ーヒドロキシーフェノキシ)ーフェニル]ー2Hー[1, 2, 4]トリアジンー3, 5ージオン

【0867】

実施例21ー9

2ー[3, 5ージメチルー4ー(3ーシクロヘキシルメタンスルホニルー4ーヒドロキシーフェノキシ)ーフェニル]ー2Hー[1, 2, 4]トリアジンー3, 5ージオン

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

|                        |                  |                 |         |
|------------------------|------------------|-----------------|---------|
| <b>C 0 7 D 405/04</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 405/04  |         |
| <b>C 0 7 D 405/12</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 405/12  |         |
| <b>C 0 7 D 409/12</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 409/12  |         |
| <b>C 0 7 D 409/14</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 409/14  |         |
| <b>C 0 7 D 413/12</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 413/12  |         |
| <b>C 0 7 D 417/12</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 417/12  |         |
| <b>C 0 7 D 417/14</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 417/14  |         |
| <b>C 0 7 D 451/06</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 451/06  |         |
| <b>C 0 7 D 453/02</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 453/02  |         |
| <b>C 0 7 D 471/10</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 471/10  | 1 0 3   |
| <b>C 0 7 D 491/107</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 491/107 |         |
| <b>C 0 7 D 491/113</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 491/113 |         |
| <b>C 0 7 D 493/04</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 493/04  | 1 0 6 D |
| <b>A 6 1 K 31/53</b>   | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 31/53   |         |
| <b>A 6 1 K 31/5377</b> | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 31/5377 |         |
| <b>A 6 1 K 31/55</b>   | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 31/55   |         |
| <b>A 6 1 P 3/04</b>    | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 3/04    |         |
| <b>A 6 1 P 3/06</b>    | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 3/06    |         |
| <b>A 6 1 P 3/10</b>    | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 3/10    |         |
| <b>A 6 1 P 5/14</b>    | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 5/14    |         |
| <b>A 6 1 P 9/04</b>    | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 9/04    |         |
| <b>A 6 1 P 9/06</b>    | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 9/06    |         |
| <b>A 6 1 P 9/10</b>    | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 9/10    |         |
| <b>A 6 1 P 9/12</b>    | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 9/10    | 1 0 1   |
| <b>A 6 1 P 19/10</b>   | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 9/12    |         |
| <b>A 6 1 P 25/24</b>   | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 19/10   |         |
| <b>A 6 1 P 27/06</b>   | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 25/24   |         |
| <b>A 6 1 P 35/00</b>   | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 27/06   |         |
|                        |                  | A 6 1 P 35/00   |         |

(72)発明者 ユアンーチン フィービー チャン

アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・セントラル・リサーチ内

(72)発明者 キンバリー ゲイル エステップ

アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・セントラル・リサーチ内

審査官 榎本 佳予子

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

国際公開第 9 9 / 0 0 0 3 5 3 (WO, A 1)

国際公開第 9 4 / 0 1 8 2 2 9 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D253/06

C07D401/12

C07D401/14

C07D403/06  
C07D403/12  
C07D405/04  
C07D405/12  
C07D409/12  
C07D409/14  
C07D413/12  
C07D417/12  
C07D417/14  
C07D451/06  
C07D453/02  
C07D471/10  
C07D491/107  
C07D491/113  
C07D493/04  
A61K 31/53  
A61K 31/5377  
A61K 31/55  
CA(STN)  
CAOLD(STN)  
REGISTRY(STN)