

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5599788号
(P5599788)

(45) 発行日 平成26年10月1日 (2014. 10. 1)

(24) 登録日 平成26年8月22日 (2014. 8. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/54 (2006. 01)

C O 7 D 239/54 C S P B

C O 7 D 251/46 (2006. 01)

C O 7 D 251/46 A

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/53 (2006. 01)

A 6 1 K 31/53

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04

請求項の数 20 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-517863 (P2011-517863)
 (86) (22) 出願日 平成21年7月7日 (2009. 7. 7)
 (65) 公表番号 特表2011-528007 (P2011-528007A)
 (43) 公表日 平成23年11月10日 (2011. 11. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/058609
 (87) 国際公開番号 W02010/006962
 (87) 国際公開日 平成22年1月21日 (2010. 1. 21)
 審査請求日 平成24年7月9日 (2012. 7. 9)
 (31) 優先権主張番号 0854794
 (32) 優先日 平成20年7月15日 (2008. 7. 15)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 500033483
 ビエール、ファーブル、メディカマン
 フランス国ブローニュ、ビヤンクール、ブ
 ラス、アベル、ガンス、4 5
 (74) 代理人 100117787
 弁理士 勝沼 宏仁
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝
 (74) 代理人 100111730
 弁理士 伊藤 武泰
 (72) 発明者 イザベル、リロイ
 フランス国セ、アモ、ド、フェデビーユ、
 3 9

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリアジンおよびウラシルの誘導体、それらの調製、およびヒト治療薬におけるそれらの応用

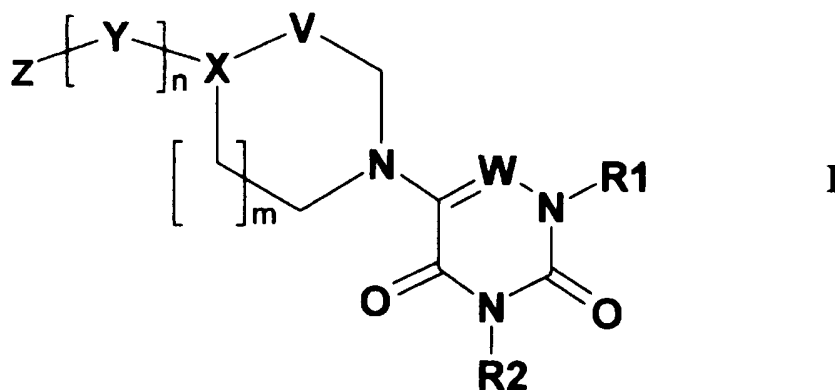
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I に対応する 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオンおよび H - ピリ
 ミジン - 2 , 4 - ジオンの誘導体、並びに

薬学上許容可能な塩基および酸との付加塩、および不斉炭素を有する化合物の様々な鏡像
 異性体、並びに特にラセミ混合物を包含する任意の比率でのそれらの混合物：

【化 1】



10

(上記式中、

20

Wは、窒素またはC Hを表し、

R₁ および R₂ は、互いに独立して

水素 (但し、R₁ 及び R₂ が同時に水素である場合を除く) または直鎖状もしくは分岐状の C₁ - C₇ アルキルもしくはアルケニル基、または

トリフルオロメチル、ニトリル、ヒドロキシ、C₁ - C₃ アルコキシ、C₃ - C₆ アルコキシアルコキシ、インドリル、チオフェニル、オキソメチルチオフェニル、C₁ - C₃ N - アルキルまたはN - ジアルキルカルバモイル基、または

フェニル、アロイル、ベンジルオキシまたはN - アリールカルバモイル基 (これについて、フェニル環は場合によっては直鎖状または分岐状の C₁ - C₄ アルキル、ニトロ基、ハロゲン原子から選択される 1 個以上の基で置換されている)

から選択される基で置換された C₁ - C₃ アルキル基、

場合によってはハロゲン原子、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチル、ビニル、メチルスルファニル、直鎖状または分岐状の C₁ - C₄ アルキル、直鎖状または分岐状の C₁ - C₃ アルコキシ、フェニル、C₁ - C₃ N - モノ - またはジ - アルキルカルバモイル、C₁ - C₄ アルキルカルボキサミド基から選択される 1 個以上の基で置換されたフェニル、ピリジル、ナフチル、またはチオフェニル基、

場合によってはフェニル基と融合した C₅ - C₆ 2 - オキソシクロアルキル基を表し、

m は、0 または 1 であり、

n は、0 または 1 であり、

V は、C H₂、C H C H₃ または C = O を表し、

n = 1 であるときには、

X - Y は、- N - (C = O) -、- N - C H₂ -、- C H - C H₂ -、- C H - O -、- C H - (C = O) - を表し、

Z は、場合によっては 1 個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、直鎖状または分岐状の C₁ - C₄ アルキル、直鎖状または分岐状の C₁ - C₃ アルコキシ基で置換されたフェニル基を表し、

n = 0 であるときには、

X は N であり、

Z は、フェニル、シンナミル、アリールオキシカルボニルまたは 2 - フェニルアセチル (この基の 2 位は、場合によっては直鎖状または分岐状の C₁ - C₄ アルキルで置換されている) 基であって、芳香族基が、場合によっては 1 個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、直鎖状または分岐状の C₁ - C₄ アルキル、直鎖状または分岐状の C₁ - C₃ アルコキシ、ニトロ基で置換されているものを表す)。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の一般式 I に対応する 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオンおよび H - ピリミジン - 2 , 4 - ジオンの誘導体、並びに薬学上許容可能な塩基および酸との付加塩、および不斉炭素を有する化合物の様々な鏡像異性体、並びに特にラセミ混合物を包含する任意の比率でのそれらの混合物：

(ここで、式 I 中、

Wは、窒素またはC Hを表し、

R₁ および R₂ は、

水素 (但し、R₁ 及び R₂ が同時に水素である場合を除く) または直鎖状もしくは分岐状の C₁ - C₇ アルキルもしくはアルケニル基、または

トリフルオロメチル、ニトリル、ヒドロキシ、C₁ - C₃ アルコキシ、C₃ - C₆ アルコキシアルコキシ、インドリル、チオフェニル、オキソメチルチオフェニル、C₁ - C₃ N - アルキルまたはN - ジアルキルカルバモイル基、または

フェニル、アロイル、ベンジルオキシまたはN - アリールカルバモイル基 (これについて、フェニル環は直鎖状または分岐状の C₁ - C₄ アルキル、ニトロ基、ハロゲン原子から選択される 1 個以上の基で置換されていることがある)

から選択される基で置換された $C_1 - C_3$ アルキル基、

ハロゲン原子、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチル、ビニル、メチルスルファニル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_3$ アルコキシ、フェニル、 $C_1 - C_3$ N - モノ - またはジ - アルキルカルバモイル、 $C_1 - C_4$ アルキルカルボキサミド基から選択される 1 個以上の基で置換されていることがあるフェニルまたはピリジルまたはナフチルまたはチオフェニル基、

場合によってはフェニル基と融合した $C_5 - C_6$ 2 - オキソシクロアルキル基を表し、

m は、0 または 1 であり、

n は、0 または 1 であり、

V は、 CH_2 、 $CHCH_3$ または $C=O$ を表し、

n = 1 であるときには、

X - Y は、 $-N-(C=O)-$ 、 $-N-CH_2-$ 、 $-CH-CH_2-$ 、 $-CH-O-$ 、 $-CH-(C=O)-$ を表し、

Z は、化合物 6 - [4 - (4 - イソプロピル - ベンジル) - ピペラジン - 1 -] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオンおよび 2 , 4 - ジメチル - 6 - [4 - (3 - トリフルオロ - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオンを除き、1 個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_3$ アルコキシ基で置換されたフェニル基を表し、

n = 0 であるときには、

X は、N を表し、

Z は、フェニルまたはシンナミルまたはアリールオキシカルボニルまたは 2 - フェニルアセチル基（この基の 2 位は、場合によっては直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキルで置換されている）であって、芳香族基が、1 個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル、直鎖状または分岐状の C_1 または C_3 アルコキシ、ニトロ基で置換されているものを表し、下記の化合物：

6 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (2 - クロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン
を除く）。

【請求項 3】

一般式 I に対応する請求項 2 に記載の 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオンおよび H - ピリミジン - 2 , 4 - ジオンの誘導体：

（ここで、式 I 中、

W は、窒素または CH を表し、

R_1 および R_2 は、

水素（但し、 R_1 及び R_2 が同時に水素である場合を除く）または直鎖状もしくは分岐状の $C_1 - C_7$ アルキルもしくはアルケニル基、または

トリフルオロメチル、ニトリル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ アルコキシアルコキシ、インドリル、チオフェニル、オキソメチルチオフェニル、 $C_1 - C_3$ N - アルキルまたは N - ジアルキルカルバモイル基、または

フェニル、アロイル、ベンジルオキシまたは N - アリールカルバモイル基（これについて、フェニル環は、場合によっては直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル、ニトロ基、ハロゲン原子から選択される 1 個以上の基で置換されている）

から選択される基で置換された $C_1 - C_3$ アルキル基、

場合によってはハロゲン原子、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチル、ビニル、メ

10

20

30

40

50

チルスルファニル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_3$ アルコキシ、フェニル、 $C_1 - C_3$ N - モノ - またはジ - アルキルカルバモイル、 $C_1 - C_4$ アルキルカルボキサミド基から選択される 1 個以上の基で置換されているフェニル、ピリジル、ナフチルまたはチオフェニル基、

場合によってはフェニル基と融合した $C_5 - C_6$ 2 - オキソシクロアルキル基を表し

、

m、n は、1 であり、

V は、 CH_2 を表し、

X - Y は、 $-N-(C=O)-$ 、 $-CH-CH_2-$ 、 $-CH-O-$ 、 $-CH-(C=O)-$ を表し、

10

Z は、1 個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_3$ アルコキシ基で置換されたフェニル基を表す)。

【請求項 4】

一般式 I に対応する請求項 2 に記載の 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオンおよび H - ピリミジン - 2 , 4 - ジオンの誘導体：

(ここで、式 I 中、

W は、窒素または CH を表し、

R_1 および R_2 は、

水素 (但し、 R_1 及び R_2 が同時に水素である場合を除く) または直鎖状もしくは分岐状の $C_1 - C_7$ アルキル基、または

20

トリフルオロメチル、ニトリル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ アルコキシアルコキシ、インドリル、オキソメチルチオフェニル、 $C_1 - C_3$ N - アルキルまたは N - ジアルキルカルバモイル基から選択される基で置換された $C_1 - C_3$ アルキル基、

場合によってはハロゲン原子、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチル、ビニル、メチルスルファニル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ N - モノ - またはジ - アルキルカルバモイル、 $C_1 - C_4$ アルキルカルボキサミド基から選択される 1 個以上の基で置換されたフェニル、ピリジル、ナフチルまたはチオフェニル基、

30

場合によってはフェニル基と融合した $C_5 - C_6$ 2 - オキソシクロアルキル基を表し

、

m、n は 1 であり、

V は、 CH_2 を表し、

X - Y は、 $-N-(C=O)-$ 、 $-CH-O-$ を表し、

Z は、1 個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル基で置換されたフェニル基を表す)。

【請求項 5】

一般式 I に対応する請求項 2 に記載の 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオンの誘導体：

40

(ここで、式 I 中、

W は、窒素を表し、

R_1 は、

水素または直鎖状もしくは分岐状の $C_1 - C_5$ アルキル基、または

トリフルオロメチル、ニトリル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ アルコキシアルコキシ、インドリル、オキソメチルチオフェニル、 $C_1 - C_3$ N - アルキルカルバモイル基から選択される基で置換された $C_1 - C_3$ アルキル基、

場合によってはハロゲン原子、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチル、ビニル、メチルスルファニル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_3$ アルコキシ、フェニル、 $C_1 - C_3$ N - モノ - またはジ - アルキルカルバモイル

50

、 $C_1 - C_4$ アルキルカルボキサミド基から選択される 1 個以上の基で置換されたフェニル、ピリジル、ナフチルまたはチオフェニル基、

$C_5 - C_6$ 2 - オキソシクロアルキル基を表し、

R_2 は、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_7$ アルキル基を表し、

m 、 n は、1 であり、

V は、 CH_2 を表し、

$X - Y$ は、 $-N - (C=O) -$ 、 $-CH - O -$ を表し、

Z は、1 個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、または直鎖状 $C_1 - C_4$ アルキル基で置換されたフェニル基を表す)。 10

【請求項 6】

R_2 はメチル基を表す、請求項 5 に記載の誘導体。

【請求項 7】

一般式 I に対応する請求項 2 に記載の $2H - [1, 2, 4]$ トリアジン - 3, 5 - ジオンの誘導体：

(ここで、式 I 中、

W は、窒素であり、

R_1 は、

水素または直鎖状もしくは分岐状の $C_1 - C_5$ アルキル基、または

トリフルオロメチル、ニトリル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ アルコキシアルコキシ、インドリル、オキソメチルチオフェニル、 $C_1 - C_3$ N - アルキルカルバモイル基から選択される基で置換された $C_1 - C_3$ アルキル基、 20

ハロゲン原子、ニトリル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_3$ アルコキシ基から選択される 1 個以上の基で置換されることがあるフェニル、ピリジルまたはチオフェニル基、

C_6 2 - オキソシクロアルキル基を表し、

R_2 は、メチルまたはヘプチルを表し、

m 、 n は、1 であり、

V は、 CH_2 を表し、 30

$X - Y$ は、 $-N - (C=O) -$ 、 $-CH - O -$ を表し、

Z は、1 個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子または直鎖状 $C_1 - C_4$ アルキル基で置換されたフェニル基を表す)。

【請求項 8】

下記から選択されることを特徴とする請求項 2 に記載の一般式 I の誘導体：

4 - ヘプチル - 2 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - $2H - [1, 2, 4]$ トリアジン - 3, 5 - ジオン、

2 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - $2H - [1, 2, 4]$ トリアジン - 3, 5 - ジオン、

4 - メチル - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - $2H - [1, 2, 4]$ トリアジン - 3, 5 - ジオン、 40

4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - $2H - [1, 2, 4]$ トリアジン - 3, 5 - ジオン、

2, 4 - ジメチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - $2H - [1, 2, 4]$ トリアジン - 3, 5 - ジオン、

2, 4 - ジメチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - $2H - [1, 2, 4]$ トリアジン - 3, 5 - ジオン、

3 - {4 - ヘプチル - 3, 5 - ジオキソ - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - [1, 2, 4] トリアジ 50

ン - 2 - イル} - プロピオニトリル、

2 - ブチル - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

N - メチル - 2 - { 4 - メチル - 3 , 5 - ジオキソ - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル } - アセタミド、

2 - (2 - エトキシ - エチル) - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

2 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

4 - メチル - 2 - (4 - オキソ - 4 - チオフェン - 2 - イル - ブチル) - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

3 - { 6 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル } - プロピオニトリル、

6 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

2 , 4 - ジメチル - 6 - (4 - o - トリルオキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 - (3 - メチル - ブチル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

2 , 4 - ジメチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

4 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル) - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

10

20

30

40

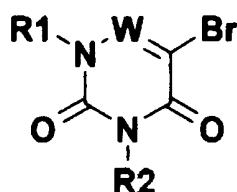
50

6 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 6 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 2 - ブチル - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 6 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ヘプチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 4 - メチル - 2 - o - トリル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 4 - メチル - 2 - チオフェン - 3 - イル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 、
 4 - { 4 - メチル - 3 , 5 - ジオキソ - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル } - ベンゾニトリル、
 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 4 - メチル - 2 - (2 - オキソ - シクロヘキシル) - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 2 - [2 - (2 - エトキシ - エトキシ) - エチル] - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン。

【請求項 9】

一般式 I I

【化 2】



II

(上記式中、

W、R₁ および R₂ は、式 I で上記した通りの基を表す)
 の誘導体を、一般式 I I I

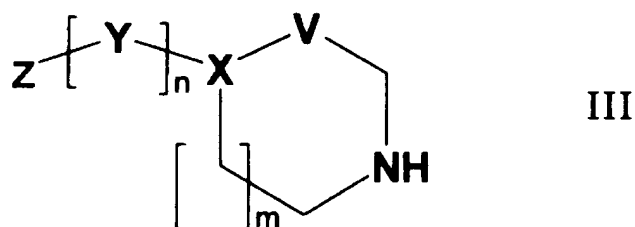
10

20

30

40

【化 3】



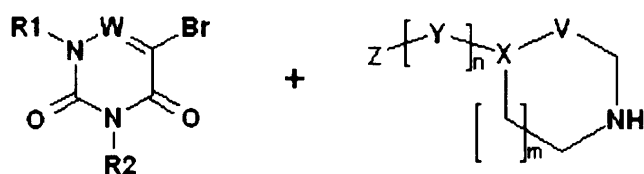
(上記式中、

m、n、X、Y、VおよびZは、式Iで上記した通りである)

10

の誘導体と融合させることを特徴とする(工程図1)、請求項2～7のいずれか一項に記載の化合物の調製方法。

【化 4】

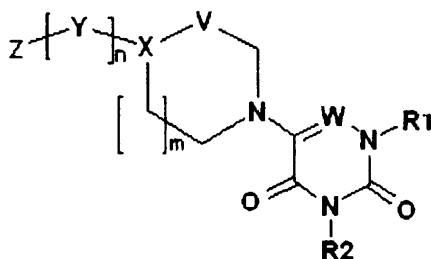


II

III

Et3N, nBuOH (またはトルエンもしくはDMF)

20



30

工程図 1

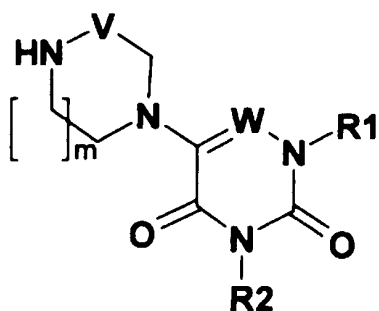
【請求項 10】

融合反応が、n-ブタノール、トルエンまたはジメチルホルムアミド中でトリエチルアミンから選択される塩基の存在下にて行われる、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

一般式IV

【化 5】



IV

40

(上記式中、

50

m、V、W、R₁ および R₂ は、式 I で上記した通りである) の誘導体を、一般式 V
【化 6】



(上記式中、

Hal は、Cl、Br または I から選択されるハロゲンを表し、

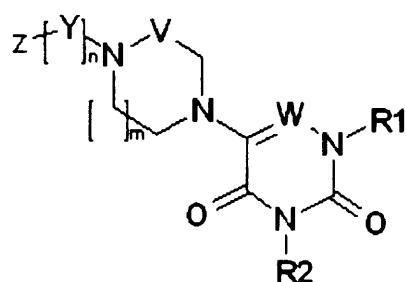
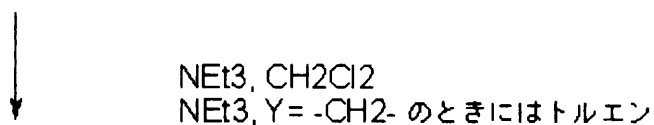
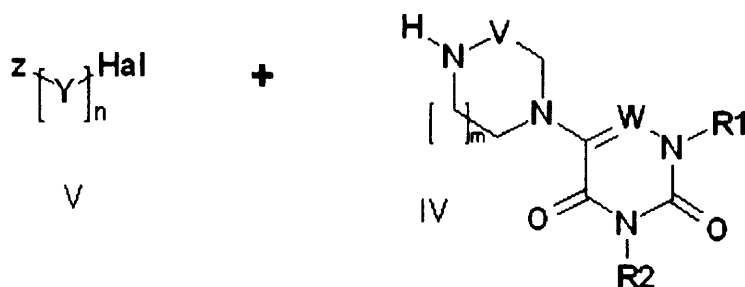
n = 1 であるときには、Y は、- (C = O) -、- CH₂ -、- O - (C = O) - を表し、

n = 0 であるときには、Y は、- CH = CH - (C = O) -、- C - (CH (CH₃)₂) - (C = O) - を表し、

Z は、式 I で上記した通りである)

の化合物と融合させることを特徴とする (工程図 2)、請求項 2 ~ 7 のいずれか一項に記載の一般式 I (式中、X は窒素を表す) の調製方法。

【化 7】



工程図 2

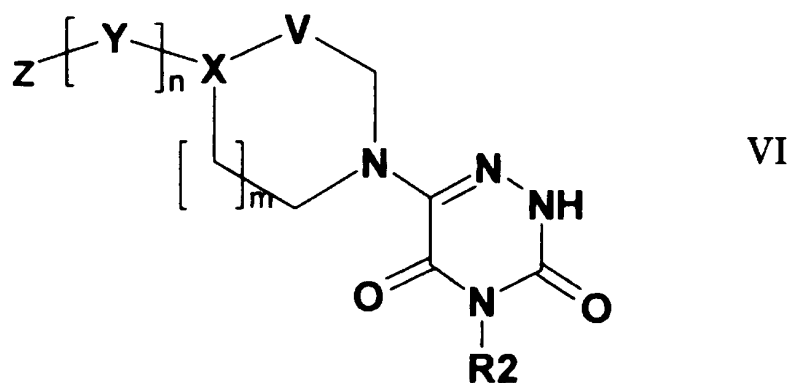
【請求項 1 2】

融合反応が、ジクロロメタンまたはトルエン (Y が - CH₂ - であるとき) 中でトリエチルアミンの存在下にて行われる、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

R₁ が水素を表す請求項 9 に記載の方法 (工程図 1) に従って得られた化合物 V I

【化 8】



10

(上記式中、

X、Y、V、Z、m、n および R₂ は、式 I で上記した通りである)
 の窒素を、一般式 R₁ Hal

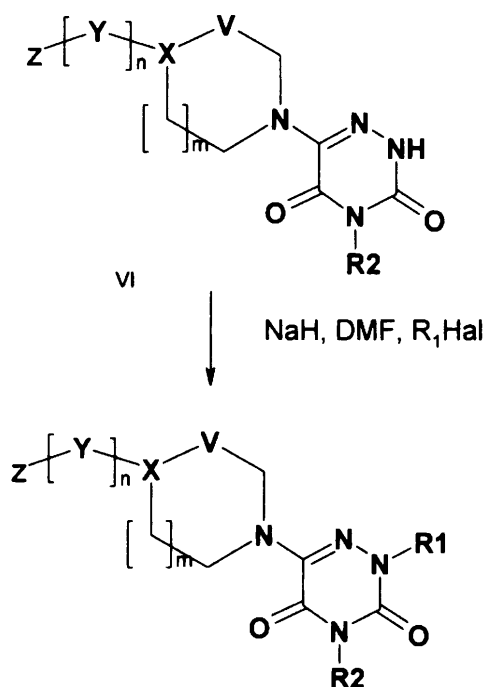
(上記式中、

Hal は、Cl、Br または I から選択されるハロゲンを表し、R₁ は、一般式 I で上記した通りである)

のハロゲン化誘導体によってジメチルホルムアミド中で NaH または t BuOK から選択される操作条件下にてアルキル化することの特徴とする、請求項 2 ~ 7 のいずれか一項に記載の一般式 I (式中、W は、窒素を表す) の化合物の調製方法。

20

【化 9】



30

40

工程図 3

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を活性成分として含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を任意の適当な賦形剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項 1 6】

50

S C D - 1 酵素活性の阻害剤を必要とする疾患の治療のための、請求項 1 4 または 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

肥満、糖尿病性脂質代謝異常、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、代謝異常症候群、アテローム性動脈硬化症、肝臓脂肪症、心血管系発症リスクから選択される疾患の治療のための、請求項 1 4 または 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

皮膚の脂質異常に関連した病状の治療のための、請求項 1 4 または 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

にきび、乾癬、多毛症から選択される疾患の治療のための、請求項 1 4 または 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の誘導体からなる S C D - 1 酵素活性阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明の目的は、S C D - 1 酵素の活性を阻害するトリアジンおよびウラシルの誘導体、およびヒト治療薬におけるそれらの応用である。

【背景技術】

【0 0 0 2】

代謝異常症候群は、インスリンに対する末梢血管抵抗が増加した結果であり、肥満、グルコース不耐性、動脈性高血圧および血管炎症と関連していることがある、ある種の脂質代謝異常を特徴としている。これらの複合危険因子が結合することによって、血栓エピソードの起点におけるアテローム病状の進展、および末梢、冠動脈、脳血管および動脈性疾患の進展が促進される(Grundy, S.M. 「代謝異常症候群の薬物療法: 多剤投与において発生するクリーゼの最小化(Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy)」. Nat Rev Drug Discov 5, 295-309(2006))。

【0 0 0 3】

9 - デサチュラーゼとも呼ばれるステアロイル - C o A デサチュラーゼ - 1 (S C D - 1) は、転写因子 S R E B P _{1c} の制御下にモノ不飽和脂肪酸の合成を制限する酵素である(Miyazaki, M., Kim, Y.C., Ntambi, J.M. 「ステアロイル-CoA デサチュラーゼ-1 遺伝子が崩壊したマウスに脂質生成食餌を投与することにより、トリグリセリド合成には内因性のモノ不飽和脂肪酸が緊急に必要なことを示している(A lipogenic diet in mice with a disruption of the stearoyl-CoA desaturase-1 gene reveals a stringent requirement of endogenous monounsaturated fatty acids for triglyceride synthesis)」. J Lipid Res 42, 1018-1024(2001))。マウスにおける S C D - 1 遺伝子を失効させると、遺伝性肥満または食餌によって誘発される肥満に耐性となり、エネルギー消費の増加、体重損失およびインスリン感受性に対するレプチンの末梢効果は S C D - 1 遺伝子の発現および酵素活性と逆相関している(Cohen, P., Miyazaki, M., Socci, N.D. et al. 「レプチン依存性体重損失におけるステアロイル-CoA デサチュラーゼ-1 の役割(Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss)」. Science 297, 240-243(2002), Ntambi, J.M., Miyazaki, M., Stoeckl, J.P. et al. 「ステアロイル-CoA デサチュラーゼ-1 機能の喪失は、マウスを肥満症から防御する(Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity)」. Proc Natl Acad Sci 99, 11482-11486(2002), Biddinger, S.B., Miyazaki, M., Boucher, J. et al. 「レプチンは、インスリンおよびステロール調節要素結合タンパク質-1c とは独立した機構によってステアロイル-CoA デサチュラーゼ-1 を抑制する(Leptin suppresses stearoyl-CoA desaturase-1 by mechanisms independent of insulin and sterol regulatory element-binding protei

10

20

30

40

50

n-1c)」。Diabetes 55, 2032-2041(2006))。

【 0 0 0 4 】

肥満の病因における S C D - 1 の関与は、小児におけるパルミトオレイン酸の血漿濃度と腹部脂肪の間の相関(Okada, T., Furuhashi, N., Kuromori, Y. et al. 「小児における血漿パルミトオレイン酸含量と肥満(Plasma palmitoleic acid content and obesity in children)」. Am J Clin Nutr 82, 747-750(2005))、肥満成人の骨格筋におけるSCD-1の過剰発現と肝臓での ω -酸化を阻害する脂肪酸の有害な分布との関係(Hulver, M.W., Berggren, J.R., Carper, M.J. et al. 「骨格筋におけるステアロイル-CoAデサチュラーゼ-1発現の増加は、肥満したヒトにおける異常脂肪酸分配を促進する(Elevated stearoyl-CoA desaturase-1 expression in skeletal muscle contributes to abnormal fatty acid partitioning in obese humans)」. Cell Metab 2, 251-261(2005))によって強化される。「酸素飽和度低下指数(desaturation index)」とも呼ばれる血漿比 18 : 1 / 18 : 0 は、ヒトの S C D - 1 活性のバイオマーカーとして現れ、血漿トリグリセリド濃度と相関し、H D L 濃度とは反比例的に相関している(Attie, A.D., Krauss, R.M., Gray-Keller, M.P. et al. 「ヒトおよびマウスのトリグリセリド過剰血症におけるステアロイル-CoAデサチュラーゼ活性と血漿トリグリセリドの関係(Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse)」. J Lipid Res 43, 1899-1907(2002))。従って、S C D - 1 の阻害は、肥満、2 型糖尿病および代謝異常症候群に関係した脂質疾患の治療において選択される治療標的として現れる。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 5 】

本発明の化合物は、S C D - 1 酵素の活性を阻害する特性および薬理学的プロファイルを特徴とする。

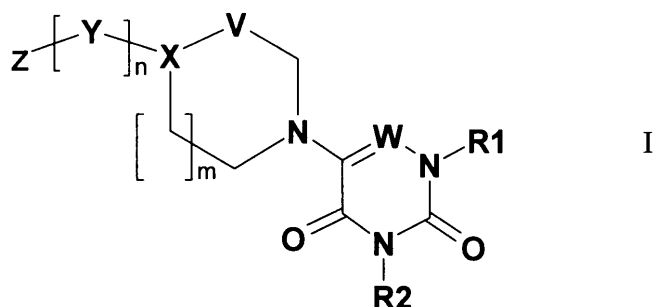
【 0 0 0 6 】

本発明の化合物は、一般式 I に対応する。

【 0 0 0 7 】

本発明は、下記一般式 I に対応する S C D - 1 酵素活性阻害薬として使用するための 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオンおよび H - ピリミジン - 2 , 4 - ジオンの誘導体、並びに薬学上許容可能な塩基および酸との付加塩、および不斉炭素を有する化合物の様々な鏡像異性体、並びに特にラセミ混合物を包含する任意の比率でのそれらの混合物に関する：

【 化 1 】



(上記式中、

W は、窒素または C H を表し、

R₁ および R₂ は、互いに独立して

水素、または

直鎖状または分岐状の C₁ - C₇ アルキルまたはアルケニル基、または

トリフルオロメチル、ニトリル、ヒドロキシ、C₁ - C₃ アルコキシ、C₃ - C₆ アルコキシアルコキシ、インドリル、チオフェニル、オキソチオフェニル、C₁ - C₃ N - アルキルまたは N - ジアルキルカルバモイル基、または

フェニル、アロイル、ベンジルオキシまたは N - アリールカルバモイル基(これについて、フェニル環は場合によっては直鎖状または分岐状の C₁ - C₄ アルキル、ニトロ基、ハロゲン原子のような 1 個以上の基で置換されている)のような基で置換された C₁ - C₃ アルキル基、

場合によってはハロゲン、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチル、ビニル、メチルスルファニル、直鎖状または分岐状の C₁ - C₄ アルキル、直鎖状または分岐状の C₁ - C₃ アルコキシ、フェニル、C₁ - C₃ N - モノ - またはジ - アルキルカルバモイルまたはジアルキルカルバモイル、C₁ - C₄ アルキルカルボキサミド基のような 1 個以上の基で置換されたフェニル、ピリジル、ナフチルまたはチオフェニル基、

場合によってはフェニル基と融合した C₅ - C₆ 2 - オキソシクロアルキル基を表し、

m は、0 または 1 であり、

V は、C H₂、C H C H₃ または C = O を表し、

n = 1 であるときには、

X - Y は、- N - (C = O) -、- N - C H₂ -、- C H - C H₂ -、- C H - O -、- C H - (C = O) - を表し、

Z は、場合によっては 1 個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン、直鎖状または分岐状の C₁ - C₄ アルキル、直鎖状または分岐状の C₁ - C₃ アルコキシ基で置換されたフェニル基を表し、

n = 0 であるときには、

X は N を表し、

Z は、フェニル、シンナミル、アリールオキシカルボニルまたは 2 - フェニルアセチル(この基の 2 位は、場合によっては直鎖状または分岐状の C₁ - C₄ アルキルで置換されている)基であって、芳香族基が、場合によっては 1 個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン、直鎖状または分岐状の C₁ - C₄ アルキル、直鎖状または分岐状の C₁ - C₃ アルコキシ、ニトロ基で置換されているものを表す)。

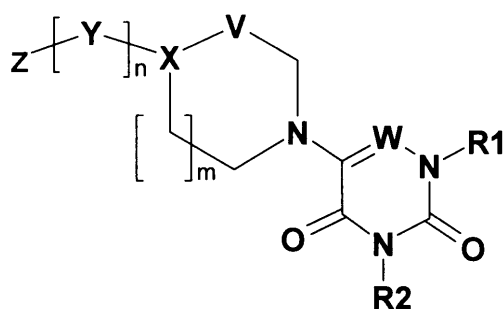
【0008】

本発明は、2 H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオンおよび H - ピリミジン - 2, 4 - ジオンの新規な誘導体、それらの調製、およびヒト治療薬におけるそれらの応用にも関する。

【0009】

これらの化合物は、下記一般式 I、並びに薬学上許容可能な塩基および酸との付加塩、および不斉炭素を有する化合物の様々な鏡像異性体、並びに特にラセミ混合物を包含する任意の比率でのそれらの混合物に対応する：

【化 2】



I

(上記式中、

W は、窒素または C H を表し、

R₁ および R₂ は、

水素(非同時的に)または直鎖状もしくは分岐状の C₁ - C₇ アルキルもしくはアルケニル基、または

トリフルオロメチル、ニトリル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ アルコキシアルコキシ、インドリル、チオフェニル、オキソチオフェニル、 $C_1 - C_3$ N - アルキルまたはN - ジアルキルカルバモイル基、または

フェニル、アロイル、ベンジルオキシまたはN - アリールカルバモイル基(これについて、フェニル環は直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル、ニトロ基、ハロゲン原子のような1個以上の基で置換されていることがある)

のような基で置換された $C_1 - C_3$ アルキル基、

ハロゲン原子、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチル、ビニル、メチルスルファニル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_3$ アルコキシ、フェニル、 $C_1 - C_3$ N - モノ - またはジ - アルキルカルバモイル、 $C_1 - C_4$ アルキルカルボキサミド基のような1個以上の基で置換されていることがあるフェニル、ピリジル、ナフチルまたはチオフェニル基、

場合によってはフェニル基と融合した $C_5 - C_6$ 2 - オキソシクロアルキル基を表し、

mは、0または1であり、

Vは、 CH_2 、 $CHCH_3$ または $C=O$ を表し、

n = 1であるときには、

X - Yは、 $-N-(C=O)-$ 、 $-N-CH_2-$ 、 $-CH-CH_2-$ 、 $-CH-O-$ 、 $-CH-(C=O)-$ を表し、

Zは、化合物6 - [4 - (4 - イソプロピル - ベンジル) - ピペラジン - 1 -] - 2, 4 - ジメチル - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオンおよび2, 4 - ジメチル - 6 - [4 - (3 - トリフルオロ - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオンを除き、1個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_3$ アルコキシ基で置換されたフェニル基を表し、

n = 0であるときには、

Xは、Nを表し、

Zは、フェニル、シンナミル、アリールオキシカルボニルまたは2 - フェニルアセチル基(この基の2位は、場合によっては直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキルで置換されている)であって、芳香族基が、1個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル、直鎖状または分岐状の C_1 または C_3 アルコキシ、ニトロ基で置換されているものを表し、下記の化合物

6 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン、

6 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン、

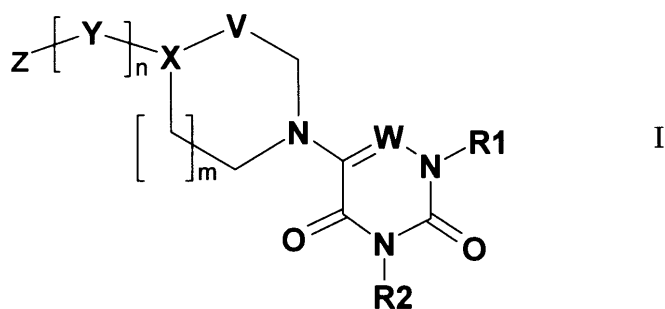
6 - [4 - (2 - クロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン

を除く)。

【0010】

本発明は、より詳細には、下記一般式Iに対応する2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオンおよびH - ピリミジン - 2, 4 - ジオンの誘導体に関する：

【化 3】



10

(上記式中、

Wは、窒素またはCHを表し、

R₁およびR₂は、

水素(非同時的に)または直鎖状もしくは分岐状のC₁-C₇アルキルもしくはアルケニル基、または

トリフルオロメチル、ニトリル、ヒドロキシ、C₁-C₃アルコキシ、C₃-C₆アルコキシアルコキシ、インドリル、チオフェニル、オキソチオフェニル、C₁-C₃N-アルキルまたはN-ジアルキルカルバモイル基、または

20

フェニル、アロイル、ベンジルオキシまたはN-アリアルカルバモイル(これについて、フェニル環は、場合によっては直鎖状または分岐状のC₁-C₄アルキル、ニトロ基、ハロゲン原子のような1個以上の基で置換されている)

のような基で置換されているC₁-C₃アルキル基、

場合によってはハロゲン原子、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチル、ビニル、メチルスルファニル、直鎖状または分岐状のC₁-C₄アルキル、直鎖状または分岐状のC₁-C₃アルコキシ、フェニル、C₁-C₃N-モノ-またはジ-アルキルカルバモイル、C₁-C₄アルキルカルボキサミド基のような1個以上の基で置換されたフェニル、ピリジル、ナフチルまたはチオフェニル基、

場合によってはフェニル基と融合したC₅-C₆2-オキソシクロアルキル基を表し、

30

m、nは、1であり、

Vは、CH₂を表し、

X-Yは、-N-(C=O)-、-CH-CH₂-、-CH-O-、-CH-(C=O)-を表し、

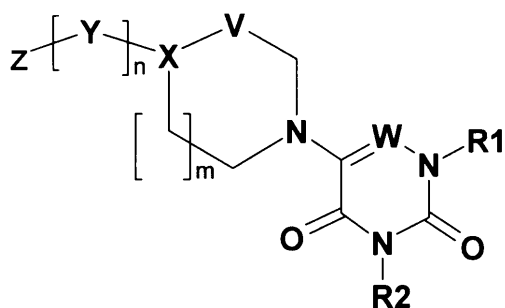
Zは、1個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、直鎖状または分岐状のC₁-C₄アルキル、直鎖状または分岐状のC₁-C₃アルコキシ基で置換されたフェニル基を表す)。

【0011】

本発明は、更により詳細には、下記一般式Iに対応する2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオンおよびH-ピリミジン-2,4-ジオンの誘導体に関する：

40

【化 4】



I

10

(上記式中、

Wは、窒素またはC Hを表し、

R₁ および R₂ は、

水素（非同時に）または直鎖状もしくは分岐状のC₁ - C₇ アルキル基、または
 トリフルオロメチル、ニトリル、ヒドロキシ、C₁ - C₃ アルコキシ、C₃ - C₆ アルコシアルコキシ、インドリル、オキソチオフェニル、C₁ - C₃ N - アルキルまたは
 N - ジアルキルカルバモイル基のような基で置換されたC₁ - C₃ アルキル基、

20

場合によってはハロゲン原子、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチル、ビニル、メチルスルファニル、直鎖状または分岐状のC₁ - C₄ アルキル、直鎖状または分岐状のC₁ - C₃ アルコキシ、C₁ - C₃ N - モノ - またはジ - アルキルカルバモイル、C₁ - C₄ アルキルカルボキサミド基のような1個以上の基で置換されたフェニル、ピリジル、ナフチルまたはチオフェニル基、

場合によってはフェニル基と融合したC₅ - C₆ 2 - オキソシクロアルキル基を表し、

m、nは1であり、

Vは、C H₂を表し、

X - Yは、- N - (C = O) -、- C H - O -を表し、

30

Zは、1個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、直鎖状または分岐状のC₁ - C₄ アルキル基で置換されたフェニル基を表す)。

【0012】

本発明は、詳細には、下記一般式 I に対応する2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオンの誘導体に関する：

(上記式中、

Wは、窒素であり、

R₁ は、水素または直鎖状もしくは分岐状のC₁ - C₅ アルキル基、または

トリフルオロメチル、ニトリル、ヒドロキシ、C₁ - C₃ アルコキシ、C₃ - C₆ アルコシアルコキシ、インドリル、オキソチオフェニル、C₁ - C₃ N - アルキルカルバモイル基のような基で置換されたC₁ - C₃ アルキル基、

40

場合によってはハロゲン原子、ニトロ、ニトリル、トリフルオロメチル、ビニル、メチルスルファニル、直鎖状または分岐状のC₁ - C₄ アルキル、直鎖状または分岐状のC₁ - C₃ アルコキシ、フェニル、C₁ - C₃ N - モノ - またはジ - アルキルカルバモイル、C₁ - C₄ アルキルカルボキサミド基のような1個以上の基で置換されたフェニル、ピリジル、ナフチルまたはチオフェニル基、

C₅ - C₆ 2 - オキソシクロアルキル基を表し、

R₂ は、直鎖状または分岐状のC₁ - C₇ アルキル基、好ましくはメチルを表し、

50

m、nは1であり、

Vは、 CH_2 を表し、

X - Yは、 $-\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}-\text{O}-$ を表し、

Zは、1個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、または直鎖状の C_1-C_4 アルキル基で置換されたフェニル基を表す)。

【0013】

本発明は、更により詳細には、下記一般式Iに対応する2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオンの誘導体に関する：

(上記式中、

Wは、窒素を表し、

R_1 は、

水素または直鎖状もしくは分岐状の C_1-C_5 アルキル基、または

トリフルオロメチル、ニトリル、ヒドロキシ、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_3-C_6 アルコキシアルコキシ、インドリル、オキソチオフェニル、 $\text{C}_1-\text{C}_3\text{N}$ -アルキルカルバモイル基のような基で置換された C_1-C_3 アルキル基、

ハロゲン原子、ニトリル、直鎖状または分岐状の C_1-C_4 アルキル、直鎖状または分岐状の C_1-C_3 アルコキシ基のような1個以上の基で置換されていることがある、フェニル、ピリジルまたはチオフェニル基、

C_6 -2-オキソシクロアルキル基

を表し、

R_2 は、メチルまたはヘプチルを表し、

m、nは、1であり、

Vは、 CH_2 を表し、

X - Yは、 $-\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}-\text{O}-$ を表し、

Zは、1個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子または直鎖状の C_1-C_4 アルキル基で置換されたフェニル基を表す)。

【0014】

本発明は、下記から選択されることを特徴とする、一般式Iの化合物に関する：

4-ヘプチル-2-メチル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン、

2-メチル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン、

4-メチル-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-6-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン、

4-メチル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン、

2, 4-ジメチル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン、

2, 4-ジメチル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン、

3-{4-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-6-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル}-プロピオニトリル、

2-ブチル-4-メチル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン、

N-メチル-2-{4-メチル-3, 5-ジオキソ-6-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-4, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4]トリアジン-2-イル}-アセタミド、

2-(2-エトキシ-エチル)-4-メチル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-

10

20

30

40

50

フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

2 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

4 - メチル - 2 - (4 - オキソ - 4 - チオフェン - 2 - イル - ブチル) - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

3 - { 6 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 3 , 5 - ジオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル } - プロピオニトリル、

6 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

2 , 4 - ジメチル - 6 - (4 - o - トリルオキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 - (3 - メチル - ブチル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

2 , 4 - ジメチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

4 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル) - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

2 - ブチル - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

6 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ヘブチル - 2

10

20

30

40

50

H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

4 - メチル - 2 - o - トリル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) -
ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル
- フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 -
ジオン、

4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノ
キシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

4 - メチル - 2 - チオフェン - 3 - イル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェ
ノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン

10

、
4 - { 4 - メチル - 3 , 5 - ジオキソ - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノ
キシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン
- 2 - イル } - ベンゾニトリル、

2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル
- フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 -
ジオン、

4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 -
イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、

4 - メチル - 2 - (2 - オキソ - シクロヘキシル) - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメ
チル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 ,
5 - ジオン、

20

2 - [2 - (2 - エトキシ - エトキシ) - エチル] - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - ト
リフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリ
アジン - 3 , 5 - ジオン、

2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル
- フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 -
ジオン。

【発明の具体的な説明】

【 0 0 1 5 】

30

合成

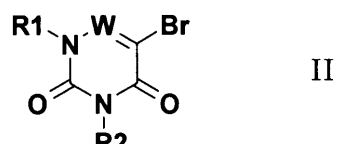
本発明の化合物は、下記の合成経路を用いることによって、または当業者に知られてい
る合成方法を用いることによって合成することができる。

【 0 0 1 6 】

方法 1

一般式 I の化合物の合成は、一般式 I I

【化 5】

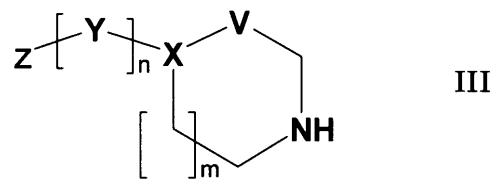


40

(上記式中、

W、R₁ および R₂ は、式 I で上記した通りの基を表す)
の誘導体を、一般式 I I I

【化 6】

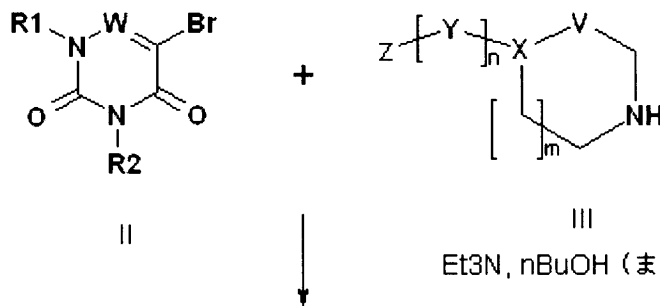


(上記式中、

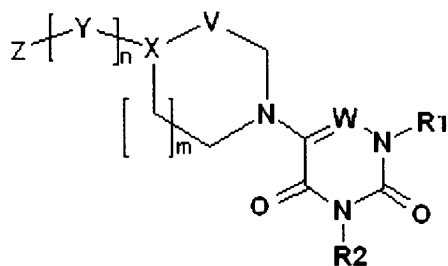
10

m、n、X、Y、VおよびZは、式Iで上記した通りである)
 の誘導体と融合させることを特徴とする(工程図1)。この反応は、n-ブタノールまたはトルエンまたはジメチルホルムアミド中でトリエチルアミンのような塩基の存在下にて行うことができる。

【化 7】



20

Et₃N, nBuOH (またはトルエンもしくはDMF)

30

工程図 1

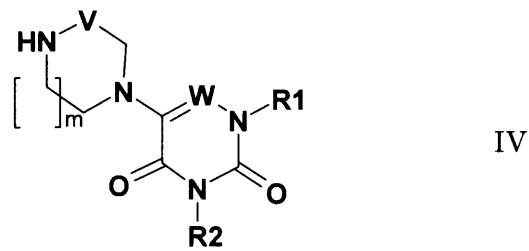
40

【0017】

方法 2

一般式I(工程図2)(式中、Xは窒素を表す)の化合物についてのこの合成方法は、
 一般式IV

【化 8】



(上記式中、

10

m 、 V 、 W 、 R_1 および R_2 は、式 I で上記した通りである)
 の誘導体を、一般式 V

【化 9】



(上記式中、

20

Hal は、 Cl 、 Br または I のようなハロゲンを表し、

$n = 1$ であるときには、 Y は、 $-(C=O)-$ 、 $-CH_2-$ を表し、

Z は、式 I で上記した通りであり、

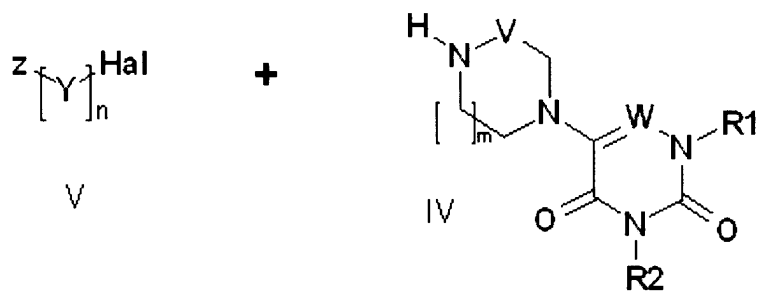
$n = 0$ であるときには、 Z は、シンナミルまたはアリールオキシカルボニルまたは 2 - フェニルエチル基 (その 2 位は、場合によっては直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキルで置換されている) を表し、それらについて、芳香族基は、1 個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_4$ アルキル、直鎖状または分岐状の $C_1 - C_3$ アルコキシ、ニトロ基で置換されている) の化合物と融合させることを特徴としている。

【0018】

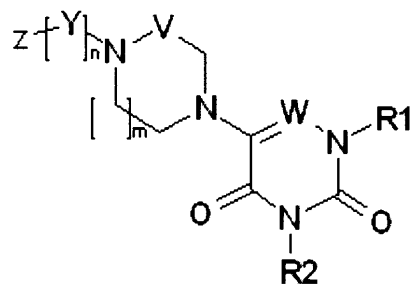
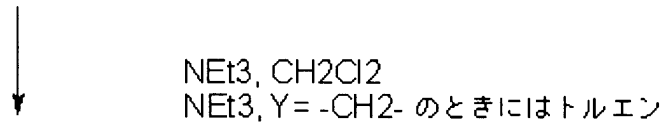
30

この反応は、ジクロロメタンまたはトルエン (Y が $-CH_2-$ であるとき) 中でトリエチルアミンの存在下にて行うことができる。

【化 1 0】



10



20

工程図 2

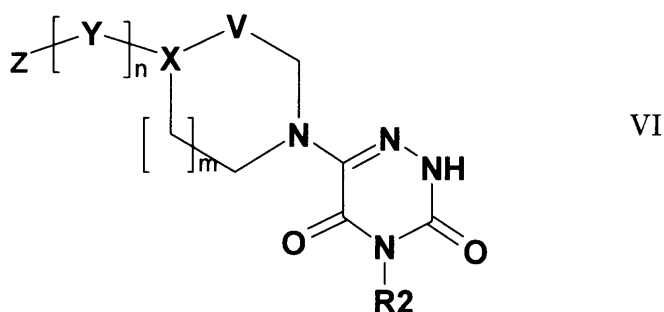
【 0 0 1 9】

方法 3

一般式 I (式中、Wは窒素を表す) の化合物のこの合成方法 (工程図 3) は、合成方法 1 (R_1 は水素である) に準じて得られた化合物 V I

【化 1 1】

30



40

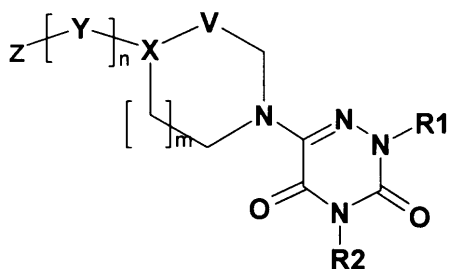
(上記式中、
 X 、 Y 、 V 、 Z 、 m 、 n および R_2 は、式 I で上記した通りである)
 の 2 位における窒素を、一般式 $\text{R}_1 \text{Hal}$

(上記式中、
 Hal は、 Cl 、 Br または I のようなハロゲンを表し、 R_1 は、一般式 I で上記した通りである)
 のハロゲン化誘導体によってジメチルホルムアミド中で NaH または tBuOK のような操作条件下にてアルキル化することの特徴とする。

$$Z-[Y]_n-X \begin{cases} V \\ []_m \end{cases} N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \begin{array}{c} NH \\ O \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} O \\ N \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \begin{array}{c} O \\ R2 \end{array}$$

VI

NaH, DMF, R₁Hal



工程图 3

中間体および最終化合物は、所望ならば、抽出、濾過、シリカゲルクロマトグラフィー、分取用順相または逆相 H P L C、結晶化から選択される 1 または数種類の精製方法によって精製することができる。

上記の方法に用いられる原料は、市販されているかまたは文献記載の方法に準じて当業者には容易に入手可能である。

下記の実施例により、本発明を説明するが、発明の範囲を制限するものではない。

元素分析並びに質量およびNMRスペクトルによって、化合物の構造を確かめる。

中間体 1 :

a) 6 - ブロモ - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (1 a)

O=C1NC(=O)C(=NN1)Br

2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(20g, 177mmol)を、ピリジニウムペルブロミドの存在下にて90℃の水200mlに4時間入れる。反応媒質を次に酢酸エチルで抽出し、有機相をMgSO₄上で乾燥する。濾過および乾燥濃縮の後、1aを白色固形生成物として単離する(27g、収率=80%)。

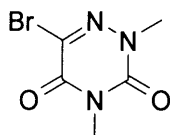
【 0 0 2 6 】

TLCシリカゲル 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 - MeOH : 90 - 10, $R_f = 0.32$ 。

【0027】

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

【化14】



10

【0028】

NaH (パラフィン中60%) 11.8 g (295 mmol) を、窒素下にて 0°C で DMF 250 ml に懸濁させる。DMF 150 ml で希釈した中間体 1a 25.80 g (135 mmol) を、滴加する。次いで、この溶液を室温に置いた後、ヨウ化メチル 18.4 ml (296 mmol) を滴加する。一晩攪拌して反応媒質を乾燥濃縮した後、得られた残渣を水に溶解し、酢酸エチルで抽出する。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、乾燥濃縮する。得られた残渣をエーテルに溶解し、結晶化し、結晶の第一画分を単離する。濾液を乾燥濃縮した後、シリカ (ヘプタン - AcOEt : 50 - 50) 上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。これによって、中間体 1b 2.4 g を、固形生成物として単離する (収率 81%)。

20

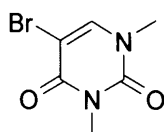
【0029】

TLCシリカゲル 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 - AcOEt : 80 - 20, $R_f = 0.59$ 。

【0030】

c) 5 - ブロモ - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン (1c)

【化15】



30

【0031】

中間体 1c の合成は、1b の合成について記載した操作手順に従って 5 - ブロモ - 1H - ピリミジン - 2, 4 - ジオンから行う (固形生成物, 収率 82%)。

【0032】

TLCシリカゲル 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 - MeOH : 90 - 10, $R_f = 0.8$ 。

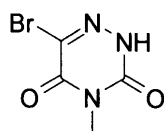
40

【0033】

中間体 2 :

a) 6 - ブロモ - 4 - メチル - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (2a)

【化16】



50

【 0 0 3 4 】

トリアジン 1 a 20.3 g (105.7 mmol) を、還流下にて無水酢酸 150 ml 中に 4.5 時間入れる。反応媒質を乾燥濃縮した後、沈殿物を単離し、次いでエーテルから再結晶させ、結晶生成物 24.3 g を単離する (収率 = 98%)。NaH (パラフィン中 60%) 4.5 g (114.2 mmol) を、窒素下にて DMF 50 ml に加える。上記で単離した結晶生成物 24.3 g (103.8 mmol) を DMF 150 ml に溶解したものを、滴加する。反応媒質を室温で 45 分間攪拌した後、ヨウ化メチル 7 ml (114.2 mmol) を加え、攪拌を室温でその後 21 時間継続する。乾燥濃縮の後、得られた残渣を H₂O に溶解し、酢酸エチルで抽出する。MgSO₄ 上で乾燥した後、有機相を蒸発させ、得られた透明な油状生成物をシリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (CH₂Cl₂ - AcOEt : 90 - 10)。結晶生成物 22.9 g (収率 = 89%) を単離し、これをパラトルエンスルホン酸 0.6 g の存在下にてエタノール 300 ml に加える。この混合物を 4.5 時間還流加熱した後、乾燥濃縮する。残渣を H₂O に溶解した後、酢酸エチルで抽出する。乾燥して、有機相を蒸発させた後、中間体 2 a 17 g を固形生成物として単離する (収率 = 89%)。

10

【 0 0 3 5 】

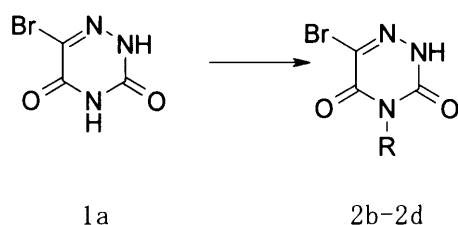
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt : 90 - 10, R_f = 0.29。

【 0 0 3 6 】

b) 中間体 2 b - 2 d

20

【 化 1 7 】



【 0 0 3 7 】

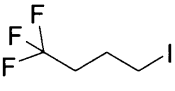
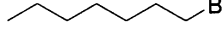
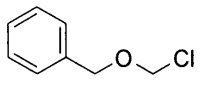
30

2 b - 2 d 中間体の合成は、様々なアルキル化剤 R X を用いることによって、2 a の合成について記載した操作手順に従って 1 a から行う。

【 0 0 3 8 】

【表 1】

表 1 中間体 2 b - 2 d

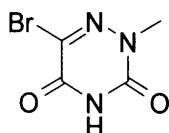
RX	総収率	TLC	状態	中間体 2b-2d
	76%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt :90-10 Rf=0.45	固形生成物	2b:6-ブロモ-4-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
	84%	EP-AcOEt: 70-30 Rf=0.73	固形生成物	2c:6-ブロモ-4-ヘプチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
	81%	EP-AcOEt: 50-50 Rf=0.61	固形生成物	2d:4-ベンジルオキシメチル-6-ブロモ-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

TLC: シリカゲル 60 F 254 Merck, EP = 石油エーテル

【0039】

c) 6-ブロモ-2-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン (2e)

【化18】



【0040】

2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン 10 g (88 mmol) を、ヘキサメチルジシラザン 177 ml 中に室温に加える。トリメチルシリルクロライド 17.7 ml (132 mmol) を加える。混合物を 125 °C に 2.5 時間加熱し、60 °C にした後、ヨウ化メチル 55 ml (880 mmol) を加える。媒質を 60 °C にて 15 時間攪拌する。0 °C に冷却した後、酢酸 400 ml を徐々に加える。混合物を 30 分間攪拌状態にする。反応媒質を乾燥濃縮した後、得られた残渣をシリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (CH₂Cl₂-MeOH: 95-5)。結晶生成物 (収率 = 43%) 4.7 g を単離する。得られた固形生成物 4.7 g (37.2 mmol) を、臭素 7.6 ml (148.8 mmol) の存在下にて水 50 ml に加える。媒質を、60 °C に 14 時間加熱する。次いで、反応媒質を、pH = 7 になるまで、0 °C まで冷却した 10% Na₂SO₃ 溶液に徐々に投入する。次いで、それを酢酸エチルで抽出し、有機相を MgSO₄ 上で乾燥させる。濾過および乾燥濃縮の後、2e を白色粉末状生成物として単離する (6.6 g, 収率 = 85%)。

【0041】

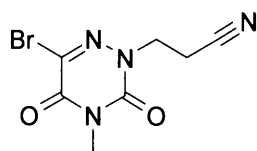
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 90-10, Rf = 0.75。

【0042】

中間体 3:

a) 3-(6-ブロモ-4-メチル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-プロピオニトリル (3a)

【化 19】



【0043】

トリアジン 2a 2.4 g (11.6 mmol) およびアクリロニトリル 7 ml (106 mmol) を、ピリジンと水の溶液 (1/1) 24 ml 中に還流下にて 3 時間入れる。濃縮後、反応媒質を AcOEt で抽出し、次いで MgSO₄ 上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮する。得られた固形生成物をエーテルで洗浄したのち、中間体 3a 2.8 g が得られる (収率 = 93%)。

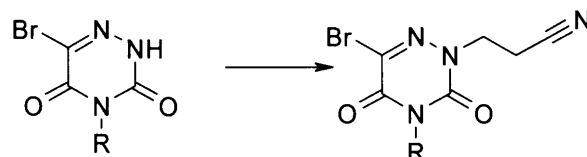
【0044】

TLC シリカゲル 60F254 Merck, 石油エーテル - AcOEt : 70 - 30, R_f = 0.18。

【0045】

b) 中間体 3b および 3c :

【化 20】



R = (CH₂)₃CF₃

2b

3b

R = (CH₂)₆CH₃

2c

3c

【0046】

中間体 3b および 3c の合成は、3a の合成について記載した操作手順に従ってそれぞれ中間体 2b および 2c から行う。

【0047】

【表 2】

表 2 中間体 3b および 3c

出発シント	収率	TLC	状態	中間体 3b-3c
2b	91%	EP-AcOEt: 70-30 R _f =0.34	固形生成物	3b: 3-[6-ブromo-3,5-ジオキソ-4-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-プロピオニトリル
2c	95%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 70-30 R _f =0.51	固形生成物	3c: 3-(6-ブromo-4-ヘプチル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-プロピオニトリル

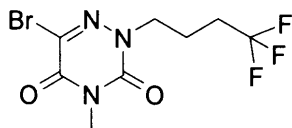
TLC : シリカゲル 60F254 Merck, EP = 石油エーテル

【 0 0 4 8 】

中間体 4 :

a) 6 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (4 a)

【 化 2 1 】



10

【 0 0 4 9 】

NaH (パラフィン中 60%) 0.85 g (21.3 mmol) を、窒素下にて DMF 10 ml に加える。中間体 2 a 4 g (19.4 mmol) を DMF 40 ml に溶解したものを、滴加する。反応媒質を室温で 1 時間攪拌した後、次に 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - ヨード - ブタン 5 g (21.3 mmol) を滴加し、次いで攪拌をその後室温で 3 時間継続する。乾燥濃縮後、得られた残渣を H₂O に溶解し、酢酸エチルで抽出する。MgSO₄ 上で乾燥した後、有機相を蒸発させ、得られた油状生成物をシリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (石油エーテル - AcOEt : 80 - 20)。化合物 4 a (収率 = 87%) に対応する結晶生成物 5.3 g を単離する。

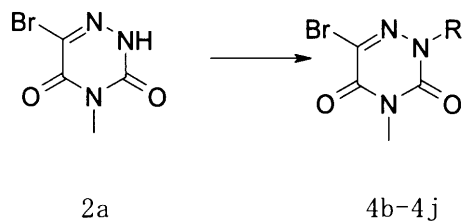
【 0 0 5 0 】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, 石油エーテル - AcOEt : 70 - 30, R_f = 0.58。

【 0 0 5 1 】

b) 中間体 4 b - 4 j

【 化 2 2 】



30

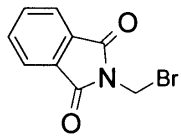
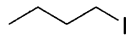
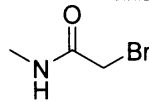
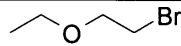
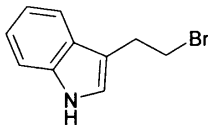
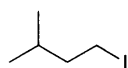
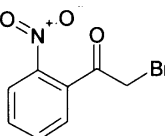
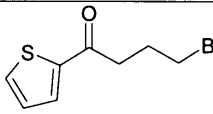
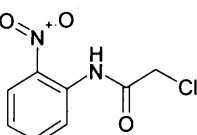
【 0 0 5 2 】

中間体 4 b - 4 j の合成は、様々なアルキル化剤 R X を用いることによって、4 a の合成について記載した操作手順に従って 2 a から行う。

【 0 0 5 3 】

【表 3】

表 3 中間体 4 b - 4 j

RX	総 収 率	TLC	状態	中間体 4b-4j
	88%	EP-AcOEt: 50-50 Rf=0.37	固 形 生 成 物	4b: 2-(6-ブロモ-4-メチル-3,5-ジ オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4] トリアジン-2-イルメチル)-イソイ ンドール-1,3-ジオン
	90%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0.82	固 形 生 成 物	4c: 6-ブロモ-2-ブチル-4-メチル -2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオ ン
	65%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 90-10 Rf=0.49	固 形 生 成 物	4d: 2-(6-ブロモ-4-メチル-3,5-ジ オキソ 4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4] トリアジン-2-イル)-N-メチル-ア セタミド
	80%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0.76	油 状 生 成 物	4e: 6-ブロモ-2-(2-エトキシ-エチ ル)-4-メチル-2H-[1,2,4] トリアジ ン-3,5-ジオン
	54%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 Rf=0.72	固 形 生 成 物	4f: 6-ブロモ-2-[2-(1H-インド ール-3-イル)-エチル]-4-メチル -2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオ ン
	86%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 Rf=0.79	油 状 生 成 物	4g: 6-ブロモ-4-メチル-2-(3-メチ ル-ブチル)-2H-[1,2,4] トリアジン -3,5-ジオン
	42%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 Rf=0.61	固 形 生 成 物	4h: 6-ブロモ-4-メチル-2-[2-(2- ニトロ-フェニル)-2-オキソ-エチ ル]-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジ オン
	43%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 Rf=0.49	固 形 生 成 物	4i: 6-ブロモ-4-メチル-2-(4-オキ ソ-4-チオフェン-2-イル-ブチ ル)-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジ オン
	79%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0.58	固 形 生 成 物	4j: 2-(6-ブロモ-4-メチル-3,5-ジ オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4] トリアジン-2-イル)-N-(2-ニトロ- フェニル)-アセタミド

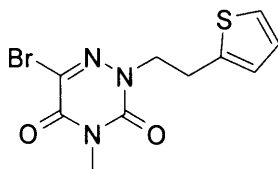
TLC: シリカゲル 60 F 254 Merck, EP=石油エーテル

【0054】

c) 6-ブロモ-4-メチル-2-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(4k)

40

【化23】



【0055】

中間体 2a 0.4 g (1.94 mmol) を、2-チオフェン-2-イル-エタノー

50

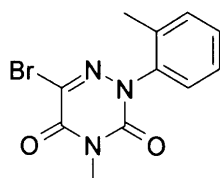
ル 0.24 ml (2.14 mmol)、トリフェニルホスフィン 0.61 g (2.33 mmol) の存在下にて THF 4 ml に加える。0 °C で、DEAD 0.54 ml (2.33 mmol) をトルエンに溶解したものを滴加する。反応媒質を、70 °C で 7 時間加熱する。濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、水で洗浄する。MgSO₄ 上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮する。得られた残渣を、シリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (CH₂Cl₂ / MeOH, グラジエント 100 / 0 - 97 / 3, 30 分間)。化合物 4 k に対応する結晶生成物 0.48 g が得られる (収率: 79%)。

【0056】

d) 6 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - o - トリル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (4 l)

10

【化 2 4】



【0057】

20

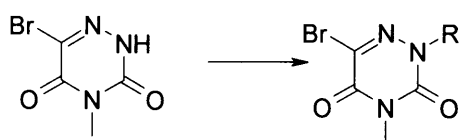
中間体 2 a 0.5 g (2.43 mmol) を、ピリジン 0.4 ml (4.85 mmol)、o - トリルボロン酸 0.66 g (4.85 mmol)、酢酸銅 0.66 g (3.64 mmol) の存在下にて CH₂Cl₂ 50 ml に加える。反応媒質を室温で 24 時間攪拌した後、セライト上で濾過する。濾液を水で洗浄した後、0.01 N 塩酸で洗浄する。MgSO₄ 上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮する。得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄した後、化合物 4 l に対応する白色固形生成物 0.54 g を単離する (収率 75%)。

【0058】

e) 中間体 4 m - 4 q

【化 2 5】

30



2a

4m-4q

【0059】

中間体 4 m - 4 q の合成は、様々なボロン酸 R B(OH)₂ を用いることによって、4 l の合成について記載した操作手順に従って 2 a から行う。

40

【0060】

【表 4】

表 4 : 中間体 4 m - 4 q

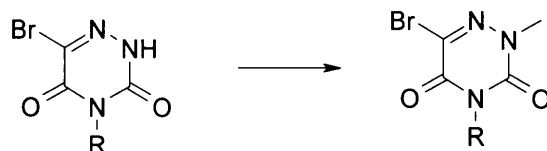
RB(OH) ₂	収率	TLC	状態	中間体 4m-4q
	93%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 90-10 Rf=0.61	固形生成物	4m: 6-ブロモ-2-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
	62%	EP-AcOEt: 5-5 Rf=0.2	固形生成物	4n: 6-ブロモ-4-メチル-2-ピリジン-3-イル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
	62%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 Rf=0.62	固形生成物	4o: 6-ブロモ-4-メチル-2-チオフェン-3-イル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
	74%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 Rf=0.48	固形生成物	4p: 4-(6-ブロモ-4-メチル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-ベンゾニトリル
	38%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 Rf=0.56	固形生成物	4q: 6-ブロモ-2-(2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

TLC : シリカゲル 60F254 Merck, EP = 石油エーテル

【0061】

中間体 5

【化26】

R = (CH₂)₃CF₃

2b

5a

R = (CH₂)₆CH₃

2c

5b

R = CH₂OCH₂Ph

2d

5c

【0062】

中間体 5 a - 5 c の合成は、ヨードメタンをアルキル化剤として用いることによって、4 a の合成について記載した操作手順に従ってそれぞれ 2 b - 2 d から行う。

【0063】

10

20

30

40

【表 5】

表 5 : 中間体 5 a - 5 c

出発シントン	収率	TLC	状態	中間体 5a-5b
2b	91%	EP-AcOEt: 70-30 Rf=0.61	固形生成物	5a:6-ブロモ-2-メチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
2c	92%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0.65	油性生成物	5b:6-ブロモ-4-ヘプチル-2-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
2d	87%	EP-AcOEt: 80-20 Rf=0.49	固形生成物	5c:4-ベンジルオキシメチル-6-ブロモ-2-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

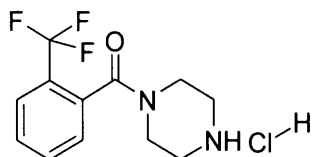
TLC: シリカゲル 60 F 254 Merck, EP = 石油エーテル

【0064】

中間体 6

a) ピペラジン - 1 - イル - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - メタノン塩酸 (6 a)

【化 27】



【0065】

B O C - ピペラジン 23.44 g (125 mmol) を、トリエチルアミン 26 ml (186 mmol) の存在下にてジクロロメタン 250 ml に 0 ° C で加える。2 - トリフルオロメチル - ベンゾイルクロライド 25 g (119.8 mmol) を滴加し、反応媒質を 0 ° C で 30 分間攪拌した後、室温で 1 時間 30 分間攪拌状態にする。濃縮後、得られた残渣を A c O E t に溶解し、水で洗浄した後、飽和 N a C l 水で洗浄する。M g S O₄ 上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮する。得られた残渣を石油エーテルで洗浄した後、ベージュ色の固形生成物 40.5 g を単離する (収率 = 94 %)。T L C シリカゲル 60 F 254 Merck, 石油エーテル - A c O E t : 50 - 50 R f = 0.4。得られた固形生成物を、トリフルオロ酢酸 65 ml (877 mmol) の存在下にて室温で 1 時間ジクロロメタン 100 ml 中に入れる。濃縮後、得られた残渣を水に溶解し、次いで N a H C O₃ を加えることによって pH 7 とする。媒質を A c O E t で抽出した後、ジクロロメタンで抽出する。M g S O₄ 上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮する。得られた残渣を E t O H に溶解させ、2.3 N H C l のイソプロパノール溶液を加えることによって塩化する。媒質をエーテルを加えることによって飽和させ、形成した結晶生成物を濾過する。これにより、中間体 4 a 29.45 g を白色粉末状生成物として単離する (収率 88 %)。

【0066】

T L C シリカゲル 60 F 254 Merck, C H₂ C l₂ / M e O H 85 / 15, R f = 0.43。

【 0 0 6 7 】

b) 中間体 6 b - 6 d

【 化 2 8 】



6b-6d

10

【 0 0 6 8 】

中間体 6 b - 6 d の合成は、様々な酸塩化物 RCOCl を用い、アミンの塩化についての最終段階を行うことなしに、6 a の合成について記載した操作手順に従って BOC - ピペラジンから行う。

【 0 0 6 9 】

【 表 6 】

表 6 : 中間体 6 b - 6 d

RCOCl	収率	TLC	状態	中間体 6b-6d
	91%	CH_2Cl_2 -AcOEt: 95-5 $R_f=0.02$	油状生成物	6b: (2,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル-メタノン
	77%	CH_2Cl_2 -AcOEt: 95-5 $R_f=0.02$	油状生成物	6c: (5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル-メタノン
	41%	CH_2Cl_2 -MeOH: 95-5 $R_f=0.07$	油状生成物	6d: (4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル-メタノン

20

30

TLC : シリカゲル 60 F 254 Merck

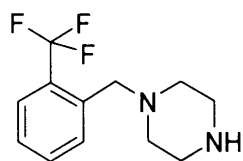
【 0 0 7 0 】

中間体 7

40

a) 1 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン (7 a)

【 化 2 9 】



【 0 0 7 1 】

ピペラジン 1.08 g (12.5 mmol) を、1 - ブロモメチル - 2 - トリフルオロ

50

メチル - ベンゼン 1 g (4 . 2 m m o l) およびトリエチルアミン 0 . 6 4 m l (4 . 6 m m o l) の存在下にてトルエン 1 0 m l に加える。反応媒質を室温で 3 0 分間攪拌した後、1 1 0 ° C まで 6 時間加熱する。乾燥濃縮後、得られた残渣を A c O E t に溶解し、水で洗浄する。M g S O ₄ 上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮し、得られた残渣をシリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (C H ₂ C l ₂ - M e O H - N H ₄ O H : 9 0 - 9 - 1) 。これにより、中間体 7 a 0 . 7 g を透明な油状生成物 (収率 6 8 %) として単離する。

【 0 0 7 2 】

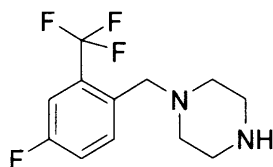
T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - M e O H - N H ₄ O H : 9 0 - 9 - 1 , R f = 0 . 2 7 .

10

【 0 0 7 3 】

b) 1 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン (7 b)

【 化 3 0 】



20

【 0 0 7 4 】

中間体 7 b の合成は、4 a (透明な油状生成物 , 収率 7 0 %) の合成について記載した操作手順に従って 1 - ブロモメチル - 4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼンから行う。

【 0 0 7 5 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - M e O H : 9 5 - 5 , R f = 0 . 1 5 .

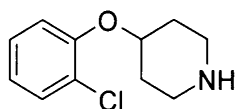
【 0 0 7 6 】

中間体 8

a) 4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン (8 a)

30

【 化 3 1 】



【 0 0 7 7 】

B O C - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン 1 0 g (4 9 . 6 8 m m o l) を、2 - クロロフェノール 5 . 5 m l (5 4 . 6 5 m m o l) 、トリフェニルホスフィン 1 5 . 6 g (5 9 . 6 2 m m o l) の存在下にて T H F 1 6 0 m l に加える。0 ° C で、D E A D (5 5 % トルエン溶液) 2 0 m l (5 9 . 6 2 m m o l) を滴加する。反応媒質を 6 5 ° C で 8 時間加熱した後、室温で 1 6 時間攪拌する。濃縮後、得られた残渣をエーテルに溶解し、ソーダ (1 N) 溶液で洗浄した後、飽和 N a C l 溶液で洗浄する。M g S O ₄ 上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮し、次に石油エーテル - E t ₂ O 混合物 : 6 5 - 3 5 に溶解し、トリフェニルホスフィンオキシドを除去する。濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (石油エーテル - E t ₂ O , グラジエント 1 0 0 - 0 - 6 5 - 3 5 , 3 0 分間) 。透明な油状生成物 9 . 1 g が得られる (収率 5 9 %) 。 T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - A c O E t : 9 0 - 1 0 , R f = 0 . 7 5 。この油状生成物を、T F A 8 . 6 7 m l (1 1 6 . 7 m m o l) の存在下にてジクロロメタン 8 0 m l 中に加えた後、この溶液を室温で 2 4 時間攪

40

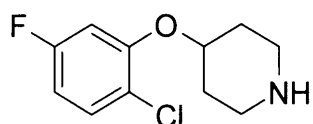
50

拌する。媒質を濃縮し、得られた残渣をAcOEtに溶解し、ソーダ(1N)溶液で洗浄した後、飽和NaCl水で洗浄する。MgSO₄上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮する。このようにして、中間体8a 6.5gが透明な油状生成物として単離する(定量的収率(quantitative yield))。TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90-9-1, R_f=0.24。

【0078】

b) 4-(2-クロロ-5-フルオロ-フェノキシ)-ピペリジン(8b)

【化32】



10

【0079】

BOC-4-ヒドロキシ-ピペリジン9g(44.7mmol)を、0°Cでジクロロメタン30mlに加える。メシルクロライド3.5ml(44.7mmol)およびトリエチルアミン8ml(58.1mmol)を徐々に加える。反応媒質を0°Cで3時間攪拌した後、フリット上で濾過する。濾液を水で洗浄する。MgSO₄上で乾燥した後、有機相を濃縮する。油状生成物12.48gが得られる(定量的収率)。TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, R_f=0.60。この油状生成物1.34g(4.78mmol)を、2-クロロ-5-フルオロフェノール0.50ml(2.48mmol)および炭酸セシウム3g(4.78mmol)の存在下にてDMF5ml中に加える。この溶液を、70°Cで24時間攪拌する。反応媒質を濃縮した後、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する(石油エーテル-AcOEt, グラジエント100-0~85-15, 60分間)。透明な油状生成物0.84gが得られる(収率: 53%)。TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, R_f=0.72。この油状生成物を、TFA0.76ml(10.2mmol)の存在下にてCH₂Cl₂5ml中に加える。溶液を室温で6時間攪拌する。反応媒質を濃縮した後、残渣をAcOEtに溶解し、ソーダ(1N)溶液で洗浄した後、飽和NaCl水で洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥した後、中間体8b 0.4gが透明な油状生成物として得られる(収率69%)。

20

30

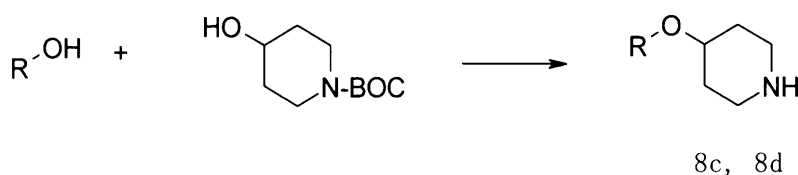
【0080】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, R_f=0.19。

【0081】

c) 中間体8cおよび8d

【化33】



40

【0082】

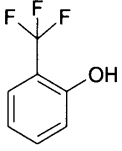
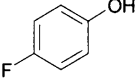
中間体8cおよび8dの合成は、様々なフェノールR-OHを用いることによって、8aの合成について記載した操作手順に従って行われる。

50

【 0 0 8 3 】

【 表 7 】

表 7 : 中間体 8 c - 8 d

ROH	収率	TLC	状態	中間体 8c-8d
	65%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH-NH ₄ OH: 90-9-1 Rf=0. 24	固形生成物	8c: 4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン
	71%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH-NH ₄ OH: 90-9-1 Rf=0. 22	固形生成物	8d: 4-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピペリジン

10

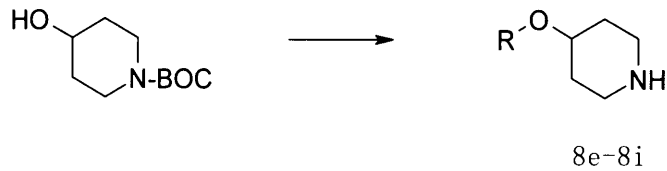
TLC : シリカゲル 60 F 2 5 4 M e r c k

【 0 0 8 4 】

d) 中間体 8 e - 8 i

【 化 3 4 】

20



【 0 0 8 5 】

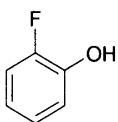
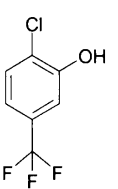
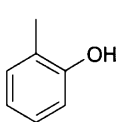
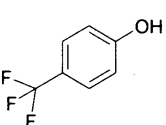
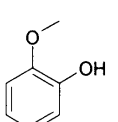
中間体 8 e - 8 i の合成は、様々なフェノール R - OH を用いることによって、8 b の合成について記載した操作手続きに従って行われる。

30

【 0 0 8 6 】

【表 8】

表 8 : 中間体 8 e - 8 i

ROH	収率	TLC	状態	中間体 8e-8i
	48%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt:90-10 Rf=0.14	油状生成物	8e:4-(2-フルオロ-フェノキシ)- ピペリジン
	38%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt:90-10 Rf=0.18	油状生成物	8f:4-(2-クロロ-5-トリフルオロ メチル-フェノキシ)-ピペリジン
	30%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH:95-5 Rf=0.17	油状生成物	8g:4-o-トリルオキシ-ピペリジン
	43%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH:95-5 Rf=0.34	油状生成物	8h:4-(4-トリフルオロメチル-フ ェノキシ)-ピペリジン
	32%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH:95-5 Rf=0.11	油状生成物	8i:4-(2-メトキシ-フェノキシ)- ピペリジン

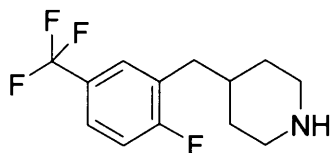
TLC: シリカゲル 60F254 Merck

【0087】

中間体 9:

a) 4-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペリジン (9a)

【化35】



【0088】

2-プロモメチル-1-フルオロ-4-トリフルオロ-メチルベンゼン 0.8 g (3.1 mmol) を、トリエチルホスファイト 0.9 ml (5.36 mmol) の存在下にて 150 °C に 24 時間置く。反応媒質を、シリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (CH₂Cl₂-MeOH, グラジエント 100-0~95-5, 45 分間)。透明な油状生成物 0.96 g が得られる (定量的収率)。TLC シリカゲル 60F254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, Rf=0.75。この油状生成物を、15-クラウン-5 クラウンエーテル数滴の存在下にて 0 °C で THF 10 ml 中に加え、NaH (パラフィン中 60%) 0.15 g (3.98 mmol) を加える。反応媒

質を30分間0°Cで攪拌した後、ベンジル - ピペリジン - 4 - オン 0.55 ml (3.06 mmol) を0°Cで加える。次いで、混合物を室温で24時間攪拌した後、0°Cの水に投入し、AcOEtで抽出する。有機相を飽和NaHCO₃溶液で洗浄した後、飽和NaCl溶液で洗浄する。MgSO₄上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮する。得られた残渣を、シリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する(石油エーテル - AcOEt, グラジエント100 - 0 - 90 - 10, 45分間)。透明な油状生成物0.64 gが得られる(収率60%)。TLCシリカゲル60F254 Merck石油エーテル - AcOEt: 90 - 10, R_f: 0.32。この油状生成物をパラジウム/炭0.12 gの存在下にて水素5パール下でMeOH 5 ml中に加えた後、この溶液を室温で3日間攪拌する。セライト上で濾過した後、反応媒質を濃縮する。得られた残渣を、シリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する(CH₂Cl₂ - MeOH, グラジエント100 - 0 ~ 90 - 10, 30分間、次いでCH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH, グラジエント100 - 0 ~ 90 - 9 - 1)。中間体9a 0.30 gが、透明な油状生成物として得られる(収率63%)。

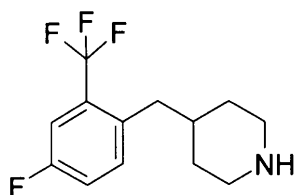
【0089】

TLCシリカゲル60F254 Merck CH₂Cl₂ - AcOEt: 90 - 10, R_f = 0.14。

【0090】

b) 4 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペリジン (9b)

【化36】



【0091】

中間体9bの合成は、9aの合成について記載した操作手順に従って1 - ブロモメチル - 4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチルベンゼンから行う(固形生成物, 収率11%)

。

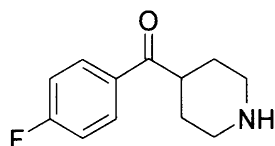
【0092】

TLCシリカゲル60F254 Merck, CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH: 90 - 9 - 1, R_f = 0.26。

【0093】

中間体10: (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル - メタノン (10)

【化37】



【0094】

イソニペコチン酸 6.4 g (49.5 mmol) を、無水酢酸 40 ml の存在下にて加える。反応媒質を130°Cまで5時間加熱した後、乾燥濃縮する。石油エーテルで粉碎した後、形成した結晶生成物を濾過する。固形生成物 7.79 g が得られる(92%)。得られた固形生成物 0.5 g (2.92 mmol) をチオニルクロライド 0.92 ml (12.56 mmol) の存在下にて1, 2 - ジクロロエタン 1 ml に加えた後、この溶液を室温で1時間攪拌する。媒質を乾燥濃縮した後、残渣を1, 2 - ジクロロエタン 2 ml

10

20

30

40

50

に溶解する。この溶液を、1, 2 - ジクロロエタン 1 ml 中で AlCl_3 0.90 g (6.72 mmol) およびフルオロベンゼン 1.29 ml (13.73 mmol) の混合物に加える。反応媒質を 80 °C まで 3 時間加熱する。溶液が室温に戻った後、これを氷水に投入した後、媒質をジクロロメタンで抽出する。 MgSO_4 上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮し、得られた残渣をシリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (CH_2Cl_2 - MeOH : 95 - 5)。油状生成物 0.44 g が単離する (60%)。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 - MeOH : 95 - 5, R_f = 0.38。得られた油状生成物を 6 N 塩酸 6 ml に入れ、混合物を 100 °C まで 18 時間加熱する。媒質を、濃ソーダ溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出する。 MgSO_4 上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮する。中間体 10 0.23 g が、油状生成物として得られる (62%)。

10

【0095】

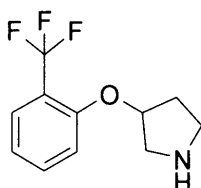
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 - MeOH : 95 - 5, R_f = 0.13。

【0096】

中間体 11

a) 3 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピロリジン (11a)

【化38】



20

【0097】

1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - オール 0.67 ml (4 mmol) を、2 - トリフルオロメチル - フェノール 0.71 g (4.4 mmol) およびトリフェニルホスフィン 1.26 g (4.8 mmol) の存在下にて THF 10 ml に加える。0 °C で、DEAD (40% トルエン溶液) 2 ml (4.8 mmol) を滴加する。反応媒質を 65 °C で 6 時間加熱した後、室温で 16 時間攪拌する。濃縮後、得られた残渣をエーテルに溶解し、ソーダ (1 N) 溶液で洗浄した後、NaCl 溶液で洗浄する。 MgSO_4 上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮し、次いで、残渣を石油エーテル - Et_2O 65 - 35 混合物に溶解して、トリフェニルホスフィンオキシドを除去する。濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (石油エーテル - Et_2O , グラジエント 100 - 0 - 60 - 40, 45 分間)。透明な油状生成物 1.06 g が得られる (収率 82%)。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, 石油エーテル - Et_2O 65 - 35, R_f = 0.18。この油状生成物を、パラジウム / 炭の存在下かつ 5 バールの水素圧下にて室温で 18 時間エタノール / THF 50 / 50 混合物 10 ml 中に入れる。反応媒質をセライト上で濾過し、濾液を乾燥濃縮する。得られた残渣を、シリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH , 90 - 9 - 1)。中間体 11a 0.51 g が、透明な油状生成物として得られる (収率 83%)。

30

40

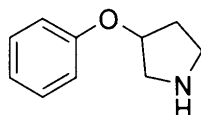
【0098】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 / MeOH 90 / 10, R_f = 0.13。

【0099】

b) 3 - フェノキシ - ピロリジン (11b)

【化 3 9】



【0100】

中間体 11 b の合成は、11 a の合成について記載した操作手順に従ってフェノールから行う（固形生成物，収率 24 %）。

【0101】

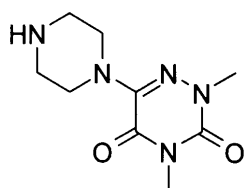
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - MeOH : 90 - 10, R_f = 0.21。

【0102】

中間体 12

a) 2, 4 - ジメチル - 6 - ピペラジン - 1 - イル - 2 H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (12 a)

【化 4 0】



【0103】

ピペラジン 4.75 g (55.15 mmol) を、中間体 1 b 4.05 g (18.4 mmol) の存在下にてトルエン中に室温で 30 分間入れる。トリエチルアミン 2.8 ml (20.1 mmol) を加え、混合物を 110 °C で 18 時間加熱する。反応媒質を濃縮した後、得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄する。MgSO₄ 上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮する。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ - MeOH : 60 - 40) によって精製する。中間体 12 a 3.3 g が、白色粉末状生成物として得られる（収率：79 %）。

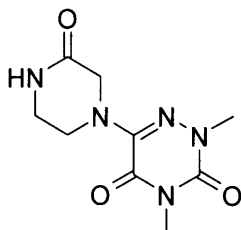
【0104】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - MeOH : 50 - 50, R_f = 0.4。

【0105】

b) 2, 4 - ジメチル - 6 - (3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - 2 H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (12 b)

【化 4 1】



【0106】

中間体 12 b の合成は、ピペラジン - 2 - オンから 12 a の合成について記載した操作手順に従って、n - ブタノール中において 120 °C で 24 時間行う（固形生成物，収率 55 %）。

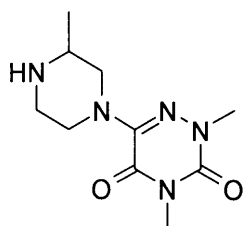
【 0 1 0 7 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , CH_2Cl_2 - MeOH : 9 0 - 1 0 , R
f = 0 . 4 4 。

【 0 1 0 8 】

c) 2 , 4 - ジメチル - 6 - (3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (1 2 c)

【 化 4 2 】



10

【 0 1 0 9 】

中間体 1 2 c の合成は、2 - メチル - ピペラジンから 1 2 a の合成について記載した操作手順に従って行う (固形生成物 , 収率 : 5 8 %) 。

【 0 1 1 0 】

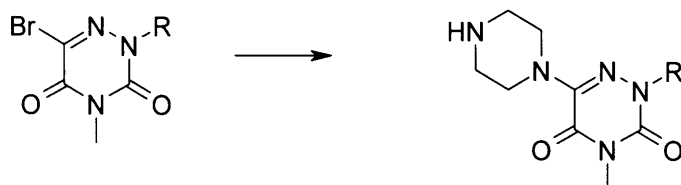
T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , CH_2Cl_2 - MeOH : 9 0 - 1 0 , R
f = 0 . 1 9 。

20

【 0 1 1 1 】

d) 中間体 1 2 d - 1 2 f

【 化 4 3 】



30

R = $(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$

4a

12d

R = $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$

4c

12e

R = $(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

4g

12f

【 0 1 1 2 】

中間体 1 2 d - 1 2 f の合成は、それぞれ中間体 4 a 、 4 c および 4 g から 1 2 a の合成について記載した操作手順に従って行う。

【 0 1 1 3 】

【表 9】

表 9 : 中間体 1 2 d - 1 2 f

出発シントン	収率	TLC	状態	中間体 12d-12f
4a	64%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH:90-10 Rf=0.28	固 形 生 成 物	12d:4-メチル-6-ピペラジン-1-イル-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
4c	88%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH:90-10 Rf=0.18	固 形 生 成 物	12e:2-ブチル-4-メチル-6-ピペラジン-1-イル-2H[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
4g	53%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH:90-10 Rf=0.27	油 状 生 成 物	12f:4-メチル-2-(3-メチル-ブチル)-6-ピペラジン-1-イル-2H[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

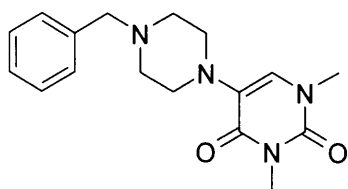
TLC: シリカゲル 60F254 Merck

【0114】

中間体 1 3

a) 5-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (13a)

【化 4 4】



【0115】

5-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン 9.6 g (33.53 mmol) を、0 °C でジメチルホルムアミド 10 ml に加える。水素化ナトリウム (パラフィン中 60%) 2.95 g (73.56 mmol) を、少しずつ加える。混合物を、0 °C で 40 分間攪拌する。ヨウ化メチル 5 ml (80.5 mmol) を加え、媒質を室温で 7 時間攪拌する。反応媒質を濃縮した後、得られた残渣を AcOEt に溶解し、水で洗浄する。MgSO₄ 上で乾燥した後、有機相を濃縮する。得られた残渣を、エーテルで粉砕した後、沈殿物を濾過によって単離する。中間体 13a 4 g が、ベージュ色の粉末状生成物として得られる (収率: 38%)。

【0116】

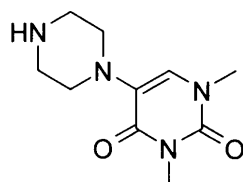
TLC シリカゲル 60F254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90-9-1, Rf = 0.64。

【0117】

b) 1,3-ジメチル-5-ピペラジン-1-イル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

(1 3 b)

【化 4 5】



【 0 1 1 8 】

化合物 13a 2.6 g (8.26 mmol) を、パラジウム 1.3 g およびギ酸 130 ml の存在下にて酢酸 300 ml 中に室温で 4 時間入れる。混合物を、100 °C で 2 時間 30 分加熱する。10% ソーダ溶液で中和した後、反応媒質を CHCl_3 で抽出する。有機相を水で洗浄した後、飽和 NaCl 溶液で洗浄する。 MgSO_4 上で乾燥した後、有機相を濃縮する。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 - $\text{MeOH} - \text{NH}_4\text{OH}$, グラジエント 90 - 10 - 0 ~ 90 - 9 - 1, 30 分間) によって精製する。中間体 13b 1.05 g が、ベージュ色の固形生成物として得られる (収率: 56%)。

10

【 0 1 1 9 】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 - $\text{MeOH} - \text{NH}_4\text{OH}$: 90 - 9 - 1, $R_f = 0.07$ 。

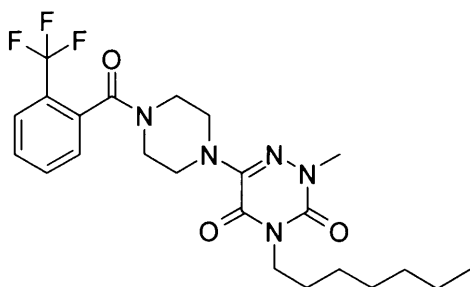
20

【実施例】

【 0 1 2 0 】

例 1: 4 - ヘプチル - 2 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (1)

【化 4 6】



30

【 0 1 2 1 】

化合物 1 を、合成方法 1 に準じて調製する: 誘導体 6a 0.33 g (1.12 mmol) と トリアジン 5b 0.41 g (1.35 mmol) を、 NEt_3 0.55 ml (3.93 mmol) の存在下にてブタノール - 1 10 ml に加える。この混合物を、120 °C で 24 時間攪拌する。反応媒質を乾燥濃縮した後、得られた残渣を AcOEt に溶解し、水および飽和 NaCl 溶液で洗浄する。 MgSO_4 上で乾燥した後、有機相を濃縮する。得られた残渣を、シリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (石油エーテル - AcOEt : 60 - 40)。透明な油状生成物 0.53 g を単離する (収率: 98%)。

40

【 0 1 2 2 】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, 石油エーテル - AcOEt : 50 - 50, $R_f = 0.43$ 。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 0.87 (t, 3H, $J = 6.57 \text{ Hz}$), 1.21 - 1.38 (m, 8H), 1.57 - 1.66 (m, 2H), 3.23 - 3.34 (m, 4H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.57 (m, 4H), 3.

50

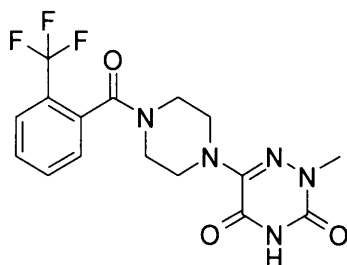
8.2 - 3.95 (m, 3H), 3.98 - 4.05 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 7.83 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 8.08 Hz), 7.62 (t, 1H, J = 7.07 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 7.33 Hz)。

MS (+ESI) m/z 482 (MH⁺)

【0123】

例2：2-メチル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(2)

【化47】



10

【0124】

化合物2(黄色粉末状生成物)は、トリアジン2eおよび中間体6aから合成方法1に準じてトルエン中で調製する(収率:25%)。

20

【0125】

TLCシリカゲル60F254Merck,石油エーテル-AcOEt:80-20, R_f=0.2。

融点=146°C。

¹H NMR(CDCl₃)ppm:3.24-3.42(m,4H),3.42-3.52(m,4H),3.52-3.61(m,1H),3.80-3.89(m,1H),4.06-3.97(m,1H),7.35(d,1H,J=7.32Hz),7.54(t,1H,J=7.57Hz),7.61(t,1H,J=7.57Hz),7.72(d,1H,J=7.83Hz),8.58(s,1H)。

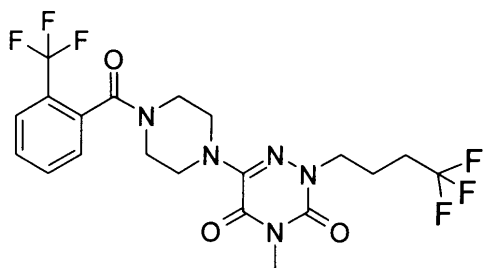
MS(+ESI) m/z 384 (MH⁺)。

30

【0126】

例3：4-メチル-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-6-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(3)

【化48】



40

【0127】

化合物3(油状生成物)を、トリアジン4aおよび中間体6aから合成方法1に準じてn-ブタノール中で調製する(収率:19%)。

【0128】

TLCシリカゲル60F254Merck,CH₂Cl₂-AcOEt:95-5,R_f=0.28。

50

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.95 - 2.05 (m, 2H), 2.08 - 2.22, (m, 2H), 3.26 - 3.32 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.41 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.82 - 3.90 (m, 1H), 3.95 (t, 2H, $J = 6.82\text{ Hz}$), 3.98 - 4.08 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 7.83\text{ Hz}$), 7.55 (t, 1H, $J = 7.83\text{ Hz}$), 7.62 (t, 1H, $J = 7.83\text{ Hz}$), 7.73 (d, 1H, $J = 7.32\text{ Hz}$)。

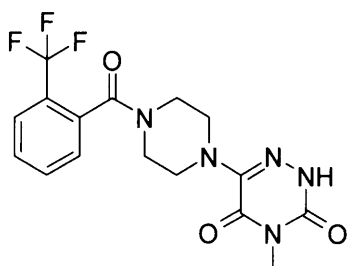
MS (+APCI) m/z 494 (MH^+)。

【0129】

例4: 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] - トリアジン - 3 , 5 - ジオン (4)

10

【化49】



20

【0130】

化合物4 (固形生成物) を、トリアジン2 a および中間体6 a から合成方法1 に準じてトルエン中で調製する (収率 : 27%) 。

【0131】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 - AcOEt : 70 - 30, $R_f = 0.26$ 。

融点 = 235°C 。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 2.28 - 3.34 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.39 - 3.48 (m, 1H), 3.48 - 3.57 (m, 1H), 3.80 - 3.91 (m, 1H), 3.96 - 4.07 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 7.58\text{ Hz}$), 7.54 (t, 1H, $J = 7.83\text{ Hz}$), 7.62 (t, 1H, $J = 7.58\text{ Hz}$), 7.72 (d, 1H, $J = 7.58\text{ Hz}$), 8.77 (s, 1H)。

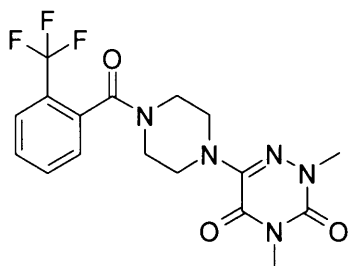
30

MS (+ESI) m/z 384 (MH^+)。

【0132】

例5: 2, 4 - ジメチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (5)

【化50】



40

【0133】

化合物5 (固形生成物) を、トリアジン1 b および中間体6 a から合成方法1 に準じてトルエン中で調製する (収率 : 55%) 。

50

【 0 1 3 4 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , A c O E t : 1 0 0 , R f = 0 . 3 7 .

融点 = 7 6 ° C .

^1H NMR (CDCl_3) p p m : 3 . 2 6 - 3 . 3 3 (m , 4 H) , 3 . 3 4 (s , 3 H) , 3 . 4 0 - 3 . 4 9 (m , 1 H) , 3 . 4 9 - 3 . 5 8 (m , 3 H) , 3 . 8 1 - 3 . 9 0 (m , 1 H) , 3 . 9 7 - 4 . 0 6 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (d , 1 H , J = 7 . 0 7 \text{ Hz}) , 7 . 5 4 (t , 1 H , J = 7 . 8 3 \text{ Hz}) 7 . 6 1 (t , 1 H , J = 7 . 8 3 \text{ Hz}) , 7 . 7 3 (d , 1 H , J = 8 . 0 8 \text{ Hz}) .

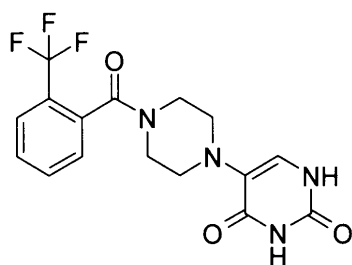
M S (+ E S I) m / z 3 9 8 (M H +) .

【 0 1 3 5 】

10

例 6 : 5 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 H - ピリミジン - 2 , 4 - ジオン (6)

【 化 5 1 】



20

【 0 1 3 6 】

化合物 6 (固形生成物) は、 5 - ブロモ - 1 H - ピリミジン - 2 , 4 - ジオンおよび中間体 6 a から合成方法 1 に準じてジメチルホルムアミド中で調製する (収率 : 4 7 %) .

【 0 1 3 7 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , CH_2Cl_2 - M e O H : 9 0 - 1 0 , R f = 0 . 3 .

融点 = 2 8 5 ° C .

^1H NMR (D M S O) p p m : 2 . 5 9 - 2 . 6 9 (m , 1 H) , 2 . 7 2 - 2 . 8 7 (m , 2 H) , 2 . 8 8 - 2 . 9 8 (m , 1 H) , 3 . 0 5 - 3 . 1 6 (m , 1 H) , 3 . 1 6 - 3 . 2 5 (m , 1 H) , 3 . 6 3 - 3 . 7 9 (m , 2 H) , 6 . 7 9 (s , 1 H) , 7 . 4 9 (d , 1 H , J = 7 . 0 7 \text{ Hz}) , 7 . 6 6 (t , 1 H , J = 7 . 8 3 \text{ Hz}) 7 . 7 6 (t , 1 H , J = 7 . 5 8 \text{ Hz}) , 7 . 8 2 (d , 1 H , J = 7 . 5 8 \text{ Hz}) , 1 0 . 5 3 (s , 1 H) , 1 1 . 1 0 (s , 1 H) .

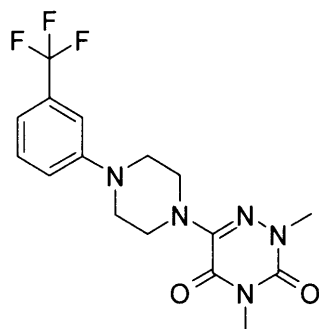
30

M S (+ A P C I) m / z 3 6 9 (M H +) .

【 0 1 3 8 】

例 7 : 2 , 4 - ジメチル - 6 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (7)

【化 5 2】



10

【0139】

化合物 7 (固形生成物) は、トリアジン 1 b および 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジンから合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率: 63%)。

【0140】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - MeOH: 95 - 5, R_f = 0.78。

融点 = 163 °C。

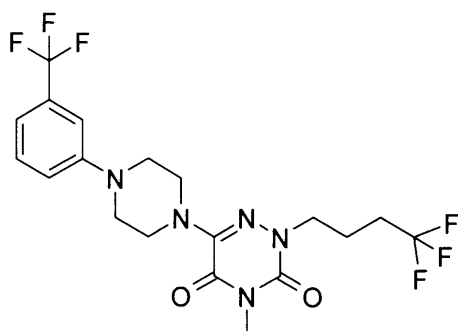
20

MS (+ESI) m/z 370 (MH⁺)。

【0141】

例 8: 4 - メチル - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 6 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (8)

【化 5 3】



30

【0142】

化合物 8 (油状生成物) は、トリアジン 4 a および 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジンから合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率: 76%)。

40

【0143】

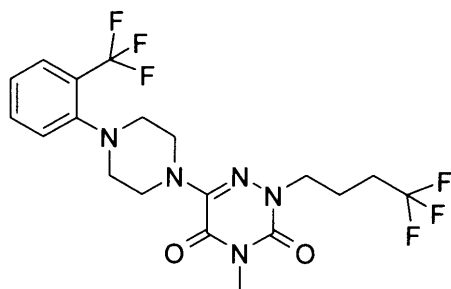
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt: 90 - 10, R_f = 0.59。

MS (+ESI) m/z 466 (MH⁺)。

【0144】

例 9: 4 - メチル - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (9)

【化 5 4】



10

【0145】

化合物 9 (固形生成物) は、トリアジン 4 a および 1 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジンから合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 82 %)。

【0146】

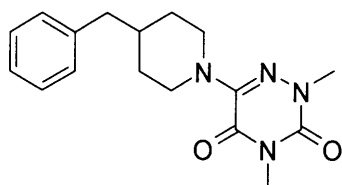
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt : 90 - 10, R_f = 0.54。

MS (+ESI) m/z 466 (MH⁺)。

【0147】

例 10 : 6 - (4 - ベンジル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (10) 20

【化 5 5】



【0148】

30

化合物 10 (油状生成物) は、トリアジン 1 b および 4 - ベンジル - ピペリジンから合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 93 %)。

【0149】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt : 95 - 5, R_f = 0.28。

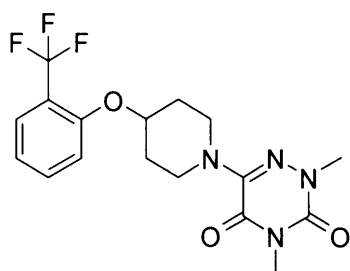
MS (+ESI) m/z 315 (MH⁺)。

【0150】

例 11 : 2 , 4 - ジメチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (11)

【化 5 6】

40



50

【 0 1 5 1 】

化合物 1 1 (油状生成物) は、トリアジン 1 b および中間体 8 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 5 6 %)。

【 0 1 5 2 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - A c O E t : 9 5 - 5 , R_f = 0 . 2 7。

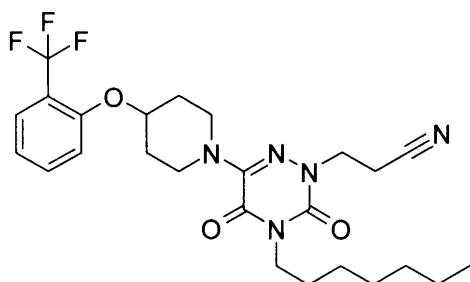
¹ H N M R (C D C l ₃) p p m : 1 . 9 5 - 2 . 1 1 (m , 4 H) , 3 . 3 6 (s , 3 H) , 3 . 4 9 - 3 . 5 7 (m , 7 H) , 4 . 7 0 (m , 1 H) , 6 . 9 9 (t , 1 H , J = 7 . 0 7 H z) 7 . 0 0 (d , 1 H , J = 7 . 0 7 H z) , 7 . 4 7 (t , 1 H , J = 8 . 0 8 H z) , 7 . 5 8 (d , 1 H , J = 7 . 5 8 H z)。

M S (+ E S I) m / z 3 8 5 (M H +)。

【 0 1 5 3 】

例 1 2 : 3 - { 4 - ヘプチル - 3 , 5 - ジオキソ - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル } - プロピオニトリル (1 2)

【 化 5 7 】



【 0 1 5 4 】

化合物 1 2 (油状生成物) は、トリアジン 3 c および中間体 8 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 4 6 %)。

【 0 1 5 5 】

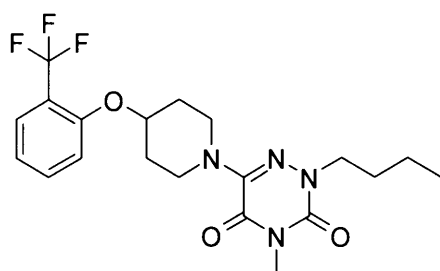
¹ H N M R (C D C l ₃) p p m : 0 . 8 7 (t , 3 H , J = 6 . 3 1 H z) , 1 . 2 4 - 1 . 3 6 (m , 8 H) , 1 . 5 8 - 1 . 6 7 (m , 2 H) , 1 . 9 7 - 2 . 1 0 (m , 4 H) , 2 . 8 0 (t , 2 H , J = 7 . 8 3 H z) , 3 . 4 8 - 3 . 5 6 (m , 2 H) , 3 . 5 9 - 3 . 6 5 (m , 2 H) , 3 . 9 1 (t , 2 H , J = 7 . 0 7 H z) , 4 . 1 8 (t , 2 H , J = 6 . 5 7 H z) , 4 . 7 2 (m , 1 H) , 6 . 9 7 - 7 . 0 2 (m , 2 H) , 7 . 4 7 (t , 1 H , J = 7 . 8 3 H z) , 7 . 5 8 (d , 1 H , J = 7 . 0 7 H z)。

M S (+ E S I) m / z 5 0 8 (M H +)。

【 0 1 5 6 】

例 1 3 : 2 - ブチル - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (1 3)

【化 5 8】



10

【0157】

化合物 13 (油状生成物) は、トリアジン 4 c および中間体 8 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率: 44%)。

【0158】

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 0.95 (t, 3H, $J = 7.58\text{ Hz}$), 1.31 - 1.41 (m, 2H), 1.66 - 1.75 (m, 2H), 1.96 - 2.10 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.47 - 3.55 (m, 4H), 3.89 (t, 2H, $J = 7.58\text{ Hz}$), 4.70 (m, 1H), 6.99 (t, 1H, $J = 7.58\text{ Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J = 7.32\text{ Hz}$), 7.47 (t, 1H, $J = 8.08\text{ Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J = 7.32\text{ Hz}$)。

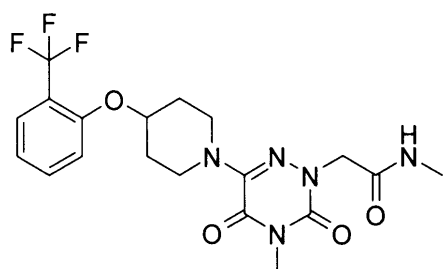
20

MS (+ESI) m/z 427 (MH^+)。

【0159】

例 14: N - メチル - 2 - { 4 - メチル - 3 , 5 - ジオキソ - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル } - アセタミド (14)

【化 5 9】



30

【0160】

化合物 14 (油状生成物) は、トリアジン 4 d および中間体 8 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率: 52%)。

【0161】

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.94 - 2.09 (m, 4H), 2.85 (d, 3H, $J = 5.05\text{ Hz}$), 3.36 (s, 3H), 3.48 - 3.63 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, $J = 7.32\text{ Hz}$), 7.00 (t, 1H, $J = 6.82\text{ Hz}$), 7.47 (t, 1H, $J = 7.83\text{ Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J = 7.83\text{ Hz}$)。

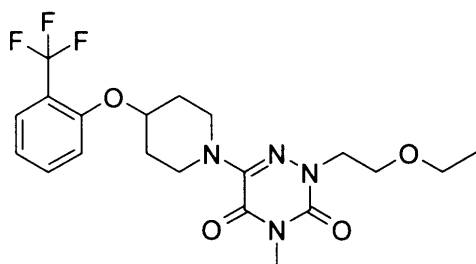
40

MS (+ESI) m/z 442 (MH^+)。

【0162】

例 15: 2 - (2 - エトキシ - エチル) - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (15)

【化 6 0】



10

【0163】

化合物 15 (油状生成物) は、トリアジン 4 e および中間体 8 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率: 47%)。

【0164】

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.18 (t, 3H, $J = 7.07\text{ Hz}$), 1.95 - 2.10 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.47 - 3.58 (m, 6H), 3.74 (t, 2H, $J = 5.81\text{ Hz}$), 4.08 (t, 2H, $J = 5.81\text{ Hz}$), 4.71 (m, 1H), 6.99 (t, 1H, $J = 7.07\text{ Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J = 7.83\text{ Hz}$), 7.47 (t, 1H, $J = 7.58\text{ Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J = 7.07\text{ Hz}$)。

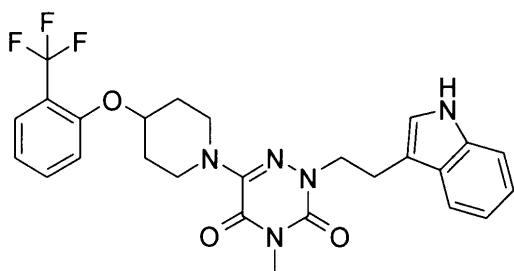
20

MS (+ESI) m/z 443 (MH^+)。

【0165】

例 16: 2 - [2 - (1H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (16)

【化 6 1】



30

【0166】

化合物 16 (油状生成物) は、トリアジン 4 f および中間体 8 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率: 20%)。

【0167】

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.84 - 2.00 (m, 4H), 3.21 (t, 2H, $J = 7.32\text{ Hz}$), 3.34 (s, 3H), 3.36 - 3.46 (m, 4H), 4.22 (t, 2H, $J = 7.32\text{ Hz}$), 4.63 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, $J = 8.34\text{ Hz}$), 7.00 (t, 1H, $J = 8.34\text{ Hz}$), 7.06 (s br, 1H), 7.10 (t, 3H, $J = 7.83\text{ Hz}$), 7.17 (t, 1H, $J = 7.32\text{ Hz}$), 7.34 (d, 1H, $J = 8.08\text{ Hz}$), 7.48 (t, 1H, $J = 7.83\text{ Hz}$), 7.57 - 7.65 (m, 2H), 7.99 (s br, 1H)。

40

MS (+ESI) m/z 514 (MH^+)。

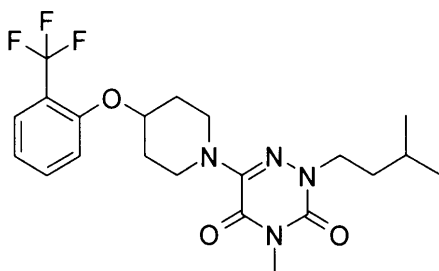
【0168】

例 17: 4 - メチル - 2 - (3 - メチル - ブチル) - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5

50

- ジオン (1 7)

【化 6 2】



10

【 0 1 6 9 】

化合物 1 7 (油状生成物) は、トリアジン 4 g および中間体 8 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 4 2 %)。

【 0 1 7 0 】

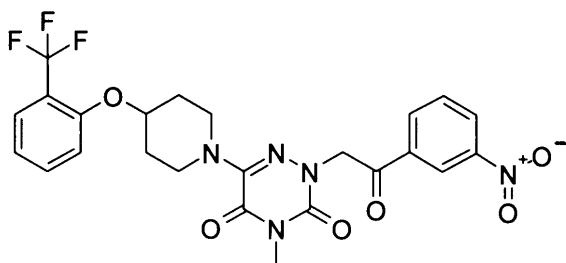
MS (+ ESI) m / z 4 4 1 (MH +)。

【 0 1 7 1 】

例 1 8 : 4 - メチル - 2 - [2 - (3 - ニトロ - フェニル) - 2 - オキソ - エチル] - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (1 8)

20

【化 6 3】



30

【 0 1 7 2 】

化合物 1 8 (油状生成物) は、トリアジン 4 h および中間体 8 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 3 2 %)。

【 0 1 7 3 】

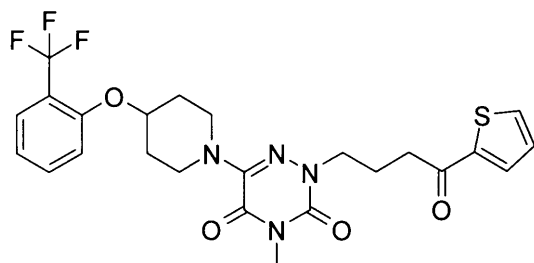
MS (+ ESI) m / z 5 3 4 (MH +)。

【 0 1 7 4 】

例 1 9 : 4 - メチル - 2 - (4 - オキソ - 4 - チオフェン - 2 - イル - プチル) - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (1 9)

40

【化 6 4】



50

【 0 1 7 5 】

化合物 19 (油状生成物) は、トリアジン 4 i および中間体 8 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 51%)。

【 0 1 7 6 】

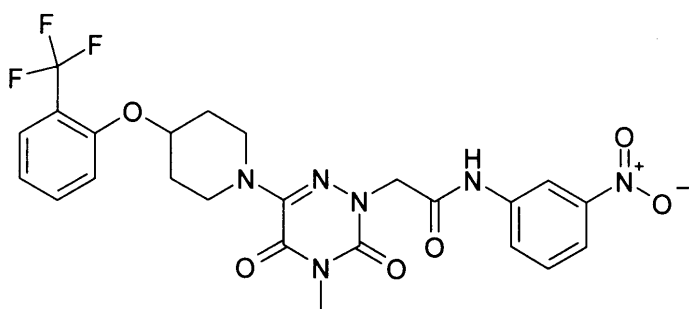
^1H NMR (CDCl_3) ppm : 1.91 - 2.07 (m, 4H), 2.21 (m, 2H, $J = 6.82\text{ Hz}$), 3.00 (t, 2H, $J = 7.32\text{ Hz}$), 3.31 (s, 3H), 3.42 - 3.54 (m, 4H), 4.01 (t, 2H, $J = 6.31\text{ Hz}$), 4.67 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, $J = 8.08\text{ Hz}$), 6.99 (t, 1H, $J = 7.59\text{ Hz}$), 7.11 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, $J = 7.83\text{ Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J = 7.83\text{ Hz}$), 7.61 (d, 1H, $J = 5.30\text{ Hz}$), 7.69 (m, 1H)。

MS (+ESI) m/z 523 (MH^+)。

【 0 1 7 7 】

例 20 : 2 - { 4 - メチル - 3 , 5 - ジオキソ - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル } - N - (3 - ニトロ - フェニル) - アセタミド (20)

【 化 6 5 】



【 0 1 7 8 】

化合物 20 (油状生成物) は、トリアジン 4 j および中間体 8 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 67%)。

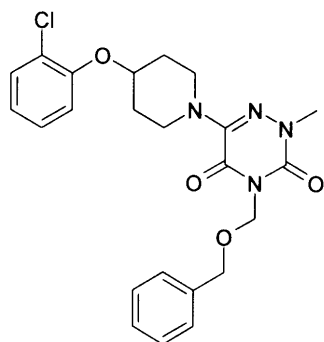
【 0 1 7 9 】

MS (+ESI) m/z 549 (MH^+)。

【 0 1 8 0 】

例 21 : 4 - ベンジルオキシメチル - 6 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (21)

【 化 6 6 】



【 0 1 8 1 】

化合物 21 (油状生成物) は、トリアジン 5 c および中間体 8 a から合成方法 1 に準じ

10

20

30

40

50

てn - ブタノール中で調製する（収率：60％）。

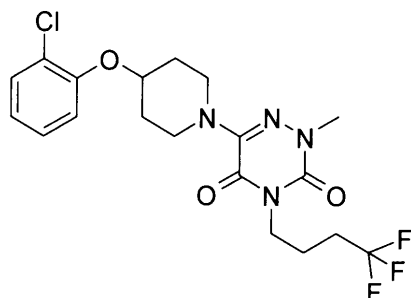
【0182】

MS (+ESI) m/z 457 (MH⁺)。

【0183】

例22：6 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メチル - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2H - [1, 2, 4]トリアジン - 3, 5 - ジオン (22)

【化67】



10

【0184】

化合物22（油状生成物）は、トリアジン5aおよび中間体8aから合成方法1に準じてn - ブタノール中で調製する（収率：39％）。

20

【0185】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt : 95 - 5, R_f = 0.71。

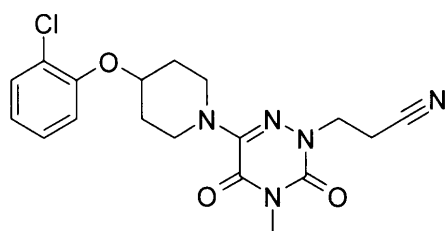
MS (+APCI) m/z 447 (MH⁺)。

【0186】

例23：3 - {6 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 3, 5 - ジオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - [1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル} - プロピオニトリル (23)

【化68】

30



【0187】

化合物23（油状生成物）は、トリアジン3aおよび中間体8aから合成方法1に準じてn - ブタノール中で調製する（収率：58％）。

40

【0188】

TLCシリカゲル60F254Merck, 石油エーテル - AcOEt : 80 - 20, R_f = 0.36。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.94 - 2.11 (m, 4H), 2.81 (t, 2H, J = 6.57 Hz), 3.36 (s, 3H), 3.49 - 3.58 (m, 2H), 3.64 - 3.73 (m, 2H), 4.19 (t, 2H, J = 7.07 Hz), 4.56 - 4.63 (m, 1H), 6.92 (t, 1H, J = 7.07 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 8.33 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 8.34 Hz), 7.38 (d,

50

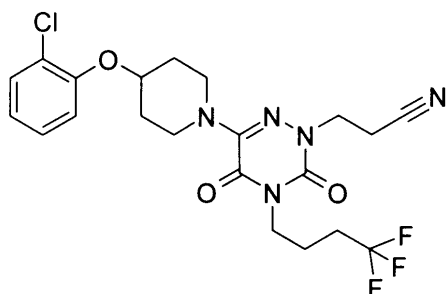
^1H , $J = 7.32 \text{ Hz}$)。

MS (+APCI) m/z 390 (MH⁺)。

【0189】

例24：3-[6-[4-(2-クロロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-3,5-ジオキソ-4-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-プロピオニトリル(24)

【化69】



10

【0190】

化合物24(油状生成物)は、トリアジン3bおよび中間体8aから合成方法1に準じてn-ブタノール中で調製する(収率:76%)。

20

【0191】

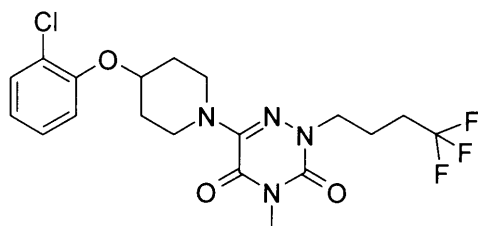
TLCシリカゲル60F254Merck,石油エーテル-AcOEt:80-20, $R_f = 0.11$ 。

MS (+APCI) m/z 486 (MH⁺)。

【0192】

例25：6-[4-(2-クロロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(25)

【化70】



30

【0193】

化合物25(油状生成物)は、トリアジン4aおよび中間体8aから合成方法1に準じてn-ブタノール中で調製する(収率:77%)。

40

【0194】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt:95-5, $R_f = 0.69$ 。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.95-2.10 (m, 6H), 2.10-2.24 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.60-3.69 (m, 2H), 3.96 (t, 2H, $J = 7.32 \text{ Hz}$), 4.56-4.62 (m, 1H), 6.92 (t, 1H, $J = 7.58 \text{ Hz}$), 6.97 (d, 1H, $J = 8.33 \text{ Hz}$), 7.20 (t, 1H, $J = 8.33 \text{ Hz}$), 7.38 (d, 1H, $J = 8.33 \text{ Hz}$)。

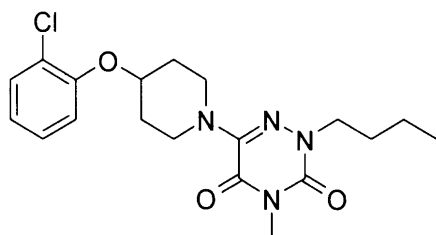
MS (+APCI) m/z 447 (MH⁺)。

50

【 0 1 9 5 】

例 2 6 : 2 - ブチル - 6 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル]
- 4 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (2 6)

【 化 7 1 】



10

【 0 1 9 6 】

化合物 2 6 (油状生成物) は、トリアジン 4 c および中間体 8 a から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 4 4 %)。

【 0 1 9 7 】

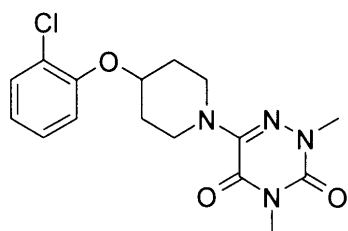
T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - A c O E t : 9 5 - 5 , R_f = 0 . 6 2。

M S (+ A P C I) m / z 3 9 3 (M H +)。

【 0 1 9 8 】

例 2 7 : 6 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (2 7)

【 化 7 2 】



30

【 0 1 9 9 】

化合物 2 7 (固形生成物) は、トリアジン 1 b および中間体 8 a から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 6 0 %)。

【 0 2 0 0 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - A c O E t : 9 5 - 5 , R_f = 0 . 5 1。

F = 1 0 9 ° C。

¹ H N M R (C D C l ₃) p p m : 1 . 9 6 - 2 . 0 8 (m , 4 H) , 3 . 3 5 (s , 3 H) , 3 . 3 5 - 3 . 4 6 (m , 2 H) , 3 . 5 4 (s , 3 H) , 3 . 6 1 - 3 . 6 4 (m , 2 H) , 4 . 5 8 (m , 1 H) , 6 . 9 2 (t , 1 H , J = 7 . 6 H z) , 6 . 9 7 (d , 1 H , J = 8 . 2 H z) , 7 . 2 (t , 1 H , J = 7 . 8 H z) , 7 . 3 7 (d , 1 H , J = 7 . 8 8 H z)。

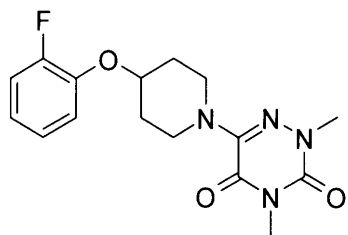
M S (+ E S I) m / z 3 5 1 (M H +)。

【 0 2 0 1 】

例 2 8 : 6 - [4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (2 8)

40

【化 7 3】



【 0 2 0 2 】

10

化合物 28 (油状生成物) は、トリアジン 1 b および中間体 8 e から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率: 63%)。

【 0 2 0 3 】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt: 95 - 5, R_f = 0.29。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.94 - 1.99 (m, 2H), 2.02 - 2.09 (m, 2H), 3.26 - 3.38 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.67 - 3.74 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 6.92 - 6.97 (m, 1H), 6.99 - 7.12 (m, 3H)。

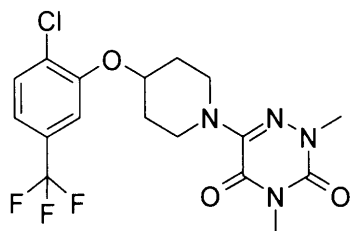
MS (+ESI) m/z 335 (MH⁺)。

20

【 0 2 0 4 】

例 29: 6 - [4 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (29)

【化 7 4】



30

【 0 2 0 5 】

化合物 29 (固形生成物) は、トリアジン 1 b および中間体 8 f から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率: 58%)。

【 0 2 0 6 】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt: 95 - 5, R_f = 0.44。

融点 = 160 °C。

40

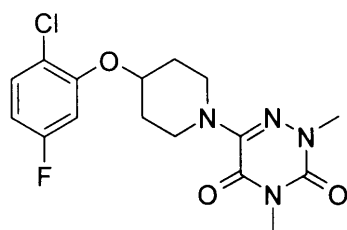
¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.98 - 2.03 (m, 2H), 2.05 - 2.12 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.43 - 3.51 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.58 - 3.65 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.16 - 7.19 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, J = 8.08 Hz)。

MS (+ESI) m/z 419 (MH⁺)。

【 0 2 0 7 】

例 30: 6 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (30)

【化 7 5】



【0208】

10

化合物 30 (固形生成物) は、トリアジン 1 b および中間体 8 b から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率: 77%)。

【0209】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt: 95 - 5, R_f = 0.55。

融点 = 168 °C。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.99 - 2.11 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.42 - 3.49 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.61 - 3.3, 67 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.62 - 6.72 (m, 2H), 7.29 - 7.34 (m, 1H)。

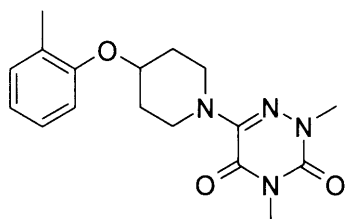
20

MS (+ESI) m/z 369 (MH⁺)。

【0210】

例 31: 2, 4 - ジメチル - 6 - (4 - o - トリルオキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 2 H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (31)

【化 7 6】



30

【0211】

化合物 31 (固形生成物) は、トリアジン 1 b および中間体 8 g から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率: 56%)。

【0212】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt: 95 - 5, R_f = 0.67。

融点 = 102 °C。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.93 - 1.98 (m, 2H), 2.03 - 2.09 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.36 - 3.44 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.55 - 3.64 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 6.84 - 6.89 (m, 2H), 7.12 - 7.17 (m, 2H)。

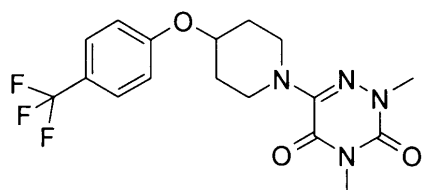
40

MS (+ESI) m/z 331 (MH⁺)。

【0213】

例 32: 2, 4 - ジメチル - 6 - [4 - (4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] 2 H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (32)

【化 77】



【0214】

化合物 32 (油状生成物) は、トリアジン 1b および中間体 8h から合成方法 1 に準じて n-ブタノール中で調製する (収率: 51%)。 10

【0215】

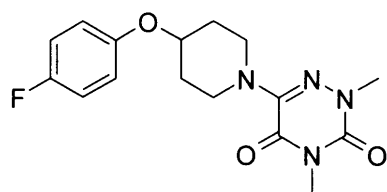
TLC シリカゲル 60F254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt: 95 - 5, R_f = 0.49。

MS (+ESI) m/z 385 (MH⁺)。

【0216】

例 33: 6-[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-2,4-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン (33)

【化 78】



【0217】

化合物 33 (固形生成物) は、トリアジン 1b および中間体 8d から合成方法 1 に準じて n-ブタノール中で調製する (収率: 35%)。 20

【0218】

TLC シリカゲル 60F254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt: 90 - 10, R_f = 0.35。

融点 = 70 °C。

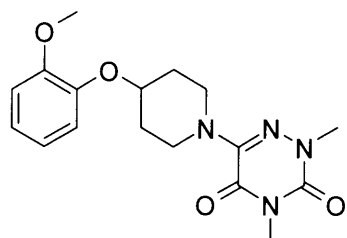
¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.83 - 1.94 (m, 2H), 1.99 - 2.09 (m, 2H), 3.26 - 3.34 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.63 - 3.73 (m, 2H), 4.37 - 4.44 (m, 1H), 6.83 - 6.90 (m, 2H), 6.98 (t, 2H, J = 8.08 Hz)。

MS (+ESI) m/z 335 (MH⁺)。

【0219】

例 34: 6-[4-(2-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-2,4-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン (34) 40

【化 79】



【 0 2 2 0 】

化合物 3 4 (固形生成物) は、トリアジン 1 b および中間体 8 i から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 7 7 %) 。

【 0 2 2 1 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - A c O E t : 9 5 - 5 , R f = 0 . 4 5 。

融点 = 7 8 ° C 。

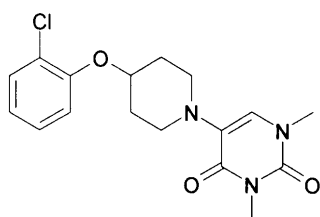
¹ H N M R (C D C l ₃) p p m : 1 . 9 0 - 1 . 9 8 (m , 2 H) , 2 . 0 2 - 2 . 0 9 (m , 2 H) , 3 . 2 0 - 3 . 2 7 (m , 2 H) , 3 . 3 5 (s , 3 H) , 3 . 5 3 (s , 3 H) , 3 . 7 6 - 3 . 8 3 (m , 2 H) , 3 . 8 5 (s , 3 H) , 4 . 4 1 - 4 . 4 4 (m , 1 H) , 6 . 8 7 - 6 . 9 1 (m , 2 H) , 6 . 9 3 - 7 . 0 1 (m , 2 H) 。

M S (+ E S I) m / z 3 4 7 (M H +) 。

【 0 2 2 2 】

例 3 5 : 5 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリミジン - 2 , 4 - ジオン (3 5)

【 化 8 0 】



【 0 2 2 3 】

化合物 3 5 (油状生成物) は、ウラシル 1 c および中間体 8 a から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 1 7 %) 。

【 0 2 2 4 】

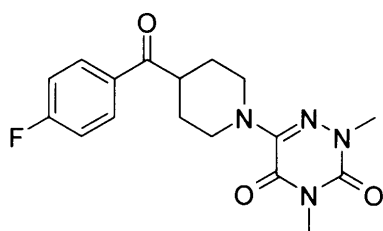
T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - M e O H - N H ₄ O H : 9 0 - 9 - 1 , R f = 0 . 2 5 。

M S (+ E S I) m / z 3 5 0 (M H +) 。

【 0 2 2 5 】

例 3 6 : 6 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (3 6)

【 化 8 1 】



【 0 2 2 6 】

化合物 3 6 (固形生成物) は、トリアジン 1 b および中間体 1 0 から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 5 0 %) 。

【 0 2 2 7 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - M e O H : 9 0 - 1 0 , R f = 0 . 7 8 。

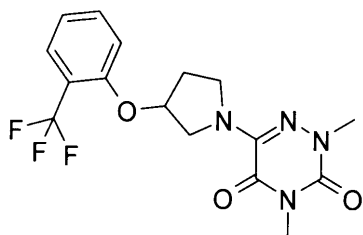
融点 = 129 °C。

MS (+ESI) m/z 347 (MH⁺)。

【0228】

例37: 2,4-ジメチル-6-[3-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピロリジン-1-イル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(37)

【化82】



10

【0229】

化合物37(固形生成物)は、トリアジン1bおよび中間体11aから合成方法1に準じてn-ブタノール中で調製する(収率:60%)。

【0230】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt:90-10, R_f=0.4。

20

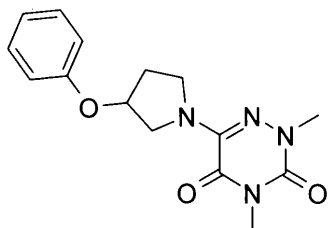
融点 = 84 °C。

MS (+ESI) m/z 371 (MH⁺)。

【0231】

例38: 2,4-ジメチル-6-(3-フェノキシ-ピロリジン-1-イル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(38)

【化83】



30

【0232】

化合物38(固形生成物)は、トリアジン1bおよび中間体11bから合成方法1に準じてn-ブタノール中で調製する(収率:72%)。

【0233】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt:90-10, R_f=0.4。

40

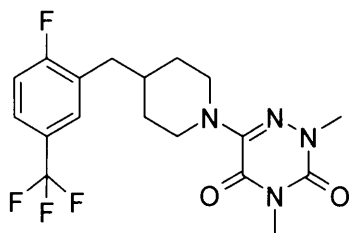
融点 = 80 °C。

MS (+ESI) m/z 303 (MH⁺)。

【0234】

例39: 6-[4-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-2,4-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(39)

【化 8 4】



【 0 2 3 5】

10

化合物 39 (油状生成物) は、トリアジン 1 b および中間体 9 から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率: 78%)。

【 0 2 3 6】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt: 95 - 5, R_f = 0.46。

融点 = 116 °C。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.39 - 1.47 (m, 2H), 1.66 - 1.71 (m, 2H), 1.74 - 1.80 (m, 1H), 2.59 - 2.68 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.05 (d, 2H, J = 12.7 Hz), 7.13 (t, 1H, J = 8.90 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 6.48 Hz), 7.45 - 7.48 (m, 1H)。

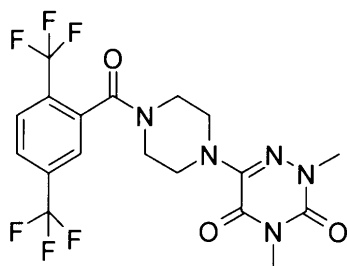
20

MS (+ESI) m/z 401 (MH⁺)。

【 0 2 3 7】

例 40: 6 - [4 - (2, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (40)

【化 8 5】



30

【 0 2 3 8】

化合物 40 は、合成方法 2 に準じて調製する: 誘導体 12 a 0.16 g (0.72 mmol) を、0 °C で NEt₃ 0.15 ml (1.08 mmol) の存在下にてジクロロメタン 1 ml に加える。2, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンゾイルクロライド 0.2 g (0.72 mmol) を加える。この混合物を 0 °C で 15 分間攪拌した後、室温で 1 時間攪拌する。媒質を水に溶解し、CH₂Cl₂ で抽出する。MgSO₄ 上で乾燥した後、有機相を濃縮する。得られた残渣を、シリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (CH₂Cl₂ - AcOEt: 90 - 10)。白色の結晶生成物 0.24 g を単離する (収率: 71%)。

40

【 0 2 3 9】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt: 95 - 5, R_f = 0.19。

融点 = 90 °C。

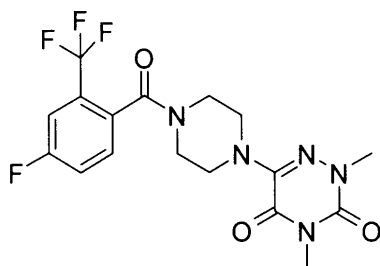
MS (+ESI) m/z 466 (MH⁺)。

50

【 0 2 4 0 】

例 4 1 : 6 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (4 1)

【 化 8 6 】



10

【 0 2 4 1 】

化合物 4 1 (固形生成物) は、 4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイルクロライドおよび中間体 1 2 a から例 4 0 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率 : 6 1 %)。

【 0 2 4 2 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - A c O E t : 9 5 - 5 , R_f = 0 . 2 3 。

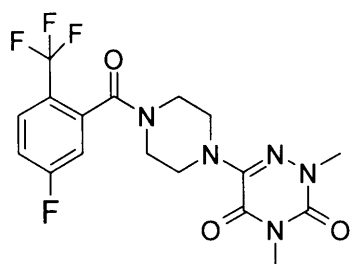
融点 = 1 2 8 ° C 。

M S (+ E S I) m / z 4 1 6 (M H +) 。

【 0 2 4 3 】

例 4 2 : 6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (4 2)

【 化 8 7 】



30

【 0 2 4 4 】

化合物 4 2 (固形生成物) は、 5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイルクロライドおよび中間体 1 2 a から例 4 0 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率 : 8 6 %)。

【 0 2 4 5 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - A c O E t : 9 5 - 5 , R_f = 0 . 1 0 。

融点 = 8 7 ° C 。

¹ H N M R (C D C l ₃) p p m : 3 . 3 2 (s b r , 4 H) , 3 . 3 5 (s , 3 H) , 3 . 4 1 - 3 . 4 9 (m , 1 H) , 3 . 4 9 - 3 . 5 7 (m , 4 H) , 3 . 8 1 - 3 . 8 9 (m , 1 H) , 3 . 9 5 - 4 . 0 2 (m , 1 H) , 7 . 0 7 (d , 1 H , J = 8 . 0 8 H z) , 7 . 2 3 (t , 1 H , J = 8 . 3 4 H z) , 7 . 7 4 (d d , 1 H , J = 8 . 5 9 H z および J = 5 . 3 0 H z) 。

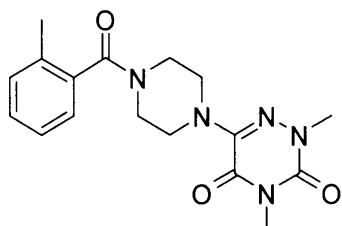
50

MS (+ESI) m/z 416 (MH⁺).

【0246】

例43: 2, 4 - ジメチル - 6 - [4 - (2 - メチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (43)

【化88】



10

【0247】

化合物43 (固形生成物) は、2 - メチル - ベンゾイルクロライドおよび中間体12aから例40について記載した操作条件下で合成方法2に準じて調製する (収率: 70%)。

【0248】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt: 70 - 30, R_f = 0.30。

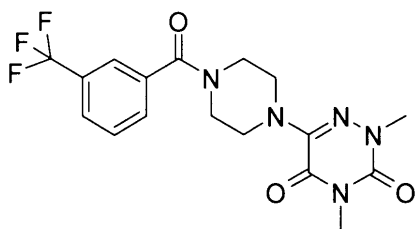
融点 = 60 °C。

MS (+ESI) m/z 344 (MH⁺).

【0249】

例44: 2, 4 - ジメチル - 6 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (44)

【化89】



30

【0250】

化合物44 (固形生成物) は、3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルクロライドおよび中間体12aから例40について記載した操作条件下で合成方法2に準じて調製する (収率: 75%)。

【0251】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt: 70 - 30, R_f = 0.30。

融点 = 92 °C。

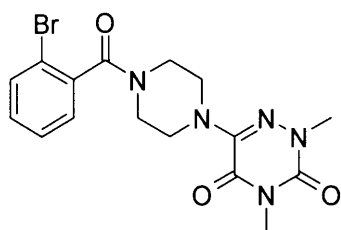
MS (+APCI) m/z 398 (MH⁺).

【0252】

例45: 6 - [4 - (2 - ブロモ - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (45)

40

【化 9 0】



【 0 2 5 3 】

10

化合物 4 5 (固形生成物) は、2 - ブロモ - ベンゾイルクロライドおよび中間体 1 2 a から例 4 0 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率 : 8 7 %)

。

【 0 2 5 4 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , CH_2Cl_2 - A c O E t : 7 0 - 3 0 , $R_f = 0.30$ 。

融点 = 1 1 9 ° C。

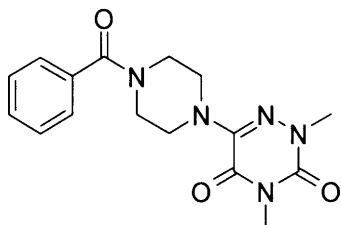
M S (+ A P C I) m/z 4 0 8 (M H +)。

【 0 2 5 5 】

例 4 6 : 6 - (4 - ベンゾイル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (4 6)

20

【化 9 1】



30

【 0 2 5 6 】

化合物 4 6 (固形生成物) は、ベンゾイルクロライドおよび中間体 1 2 a から実施例 4 0 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (定量的収率)。

【 0 2 5 7 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , CH_2Cl_2 - A c O E t : 7 0 - 3 0 , $R_f = 0.26$ 。

融点 = 1 3 2 ° C。

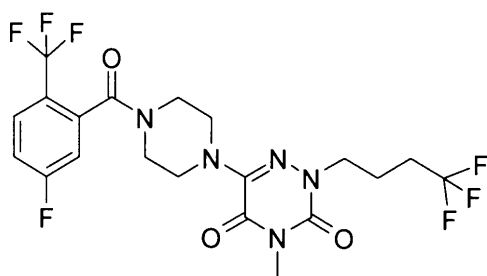
M S (+ A P C I) m/z 3 3 0 (M H +)。

【 0 2 5 8 】

40

例 4 7 : 6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - プチル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (4 7)

【化 9 2】



10

【0259】

化合物 47 (固形生成物) は、5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイルクロライドおよび中間体 12 d から例 40 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率: 91%)。

【0260】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 - MeOH: 90 - 10, $R_f = 0.78$ 。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.95 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 2.22 (m, 2H), 3.28 - 3.34 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.43 - 3.59 (m, 2H), 3.81 - 3.91 (m, 1H), 3.91 - 4.03 (m, 3H), 7.07 (d, 1H, $J = 7.58 \text{ Hz}$), 7.23 (t, 1H, $J = 8.83 \text{ Hz}$), 7.74 (dd, 1H, $J = 8.84 \text{ Hz}$ および $J = 5.05 \text{ Hz}$)。

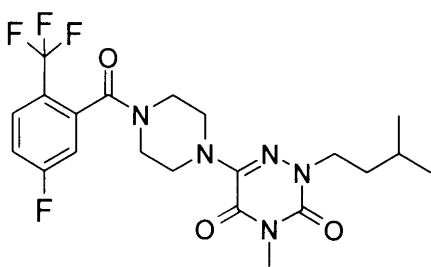
20

MS (+ESI) m/z 512 (MH^+)。

【0261】

例 48: 6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 - (3 - メチル - ブチル) - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (48)

【化 9 3】



30

【0262】

化合物 48 (油状生成物) は、5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイルクロライドおよび中間体 12 f から例 40 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率: 58%)。

40

【0263】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 - MeOH: 90 - 10, $R_f = 0.28$ 。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 0.93 - 0.97 (m, 6H), 1.56 - 1.63 (m, 3H), 3.29 - 3.33 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.43 - 3.56 (m, 2H), 3.82 - 3.93 (m, 3H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 7.07 (d, 1H, $J = 7.83 \text{ Hz}$), 7.23 (t, 1H, $J = 8.34 \text{ Hz}$), 7.73 (dd, 1H, $J = 8.33 \text{ Hz}$ および $J = 5.05 \text{ Hz}$)。

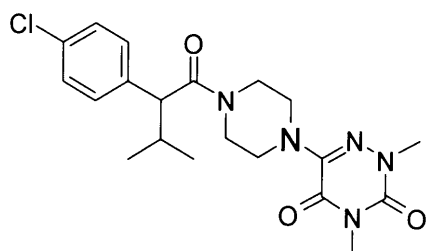
MS (+ESI) m/z 472 (MH^+)。

50

【 0 2 6 4 】

例 4 9 : 6 - { 4 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - ブチリル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (4 9)

【 化 9 4 】



10

【 0 2 6 5 】

化合物 4 9 (固形生成物) は、 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - ブチリルクロライドおよび中間体 1 2 a から例 4 0 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率 : 9 0 %)。

【 0 2 6 6 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , 石油エーテル - A c O E t : 6 0 - 4 0 , R f = 0 . 3 6 。

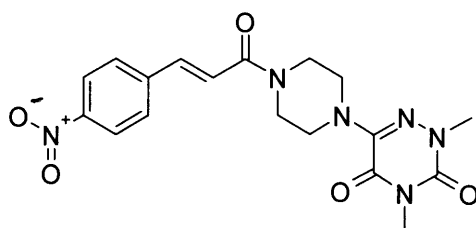
融点 = 5 8 ° C 。

M S (+ A P C I) m / z 4 2 0 (M H +) 。

【 0 2 6 7 】

例 5 0 : 2 , 4 - ジメチル - 6 - { 4 - [(E) - 3 - (4 - ニトロ - フェニル) - アクリロイル] - ピペラジン - 1 - イル } - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (5 0)

【 化 9 5 】



30

【 0 2 6 8 】

化合物 5 0 (固形生成物) は、 (E) - 3 - (4 - ニトロ - フェニル) - アクリロイルクロライドおよび中間体 1 2 a から例 4 0 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率 : 8 %)。

【 0 2 6 9 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H 2 C l 2 - A c O E t : 8 0 - 2 0 , R f = 0 . 1 9 。

融点 = 1 9 8 ° C 。

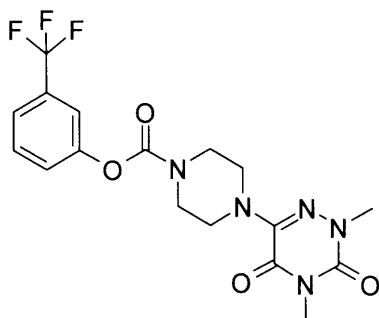
M S (+ E S I) m / z 4 0 1 (M H +) 。

【 0 2 7 0 】

例 5 1 : 4 - (2 , 4 - ジメチル - 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 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - トリフルオロメチル - フェニルエステル (5 1)

40

【化 9 6】



10

【0271】

化合物 51 (固形生成物) は、3 - トリフルオロメチル - フェニルクロロホルメートおよび中間体 12 a から例 40 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率: 27%)。

【0272】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH : 90 - 9 - 1, $R_f = 0.9$ 。

融点 = 93 °C。

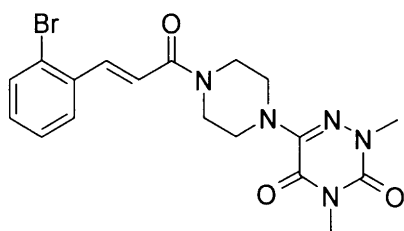
MS (+ESI) m/z 414 (MH^+)。

20

【0273】

例 52: 6 - {4 - [(E) - 3 - (2 - ブロモ - フェニル) - アクリロイル] - ピペラジン - 1 - イル} - 2, 4 - ジメチル - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (52)

【化 9 7】



30

【0274】

化合物 52 (ガラス状固形生成物) は、酸塩化物に転換した (E) - 3 - (2 - ブロモ - フェニル) のアクリル酸 (SOCl_2 , トルエン, 100 °C, 3 時間) および中間体 12 a から例 40 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率: 90%)。

【0275】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 - AcOEt: 80 - 20, $R_f = 0.7$ 。

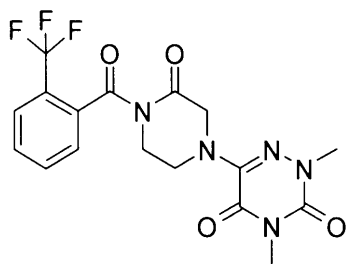
MS (+ESI) m/z 546 (MH^+)。

40

【0276】

例 53: 2, 4 - ジメチル - 6 - [3 - オキソ - 4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (53)

【化 9 8】



10

【 0 2 7 7 】

化合物 53 (固形生成物) は、2 - トリフルオロメチル - ベンゾイルクロライドおよび中間体 12b から例 40 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率: 77%)。

【 0 2 7 8 】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂ - MeOH : 90 - 10, R_f = 0.83。

熔点 = 90°C 。

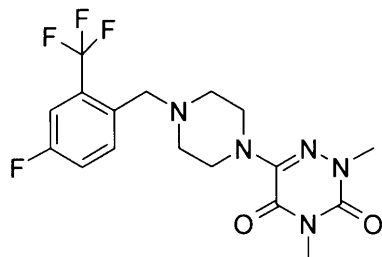
MS (+ ESI) m / z 412 (MH +) .

【 0 2 7 9 】

20

例 5 4 : 6 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン
- 1 - イル] - 2 , 4 - ジメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (5 4)

【化 9 9】



30

【 0 2 8 0 】

化合物 5 4 は、合成方法 2 に準じて調製する：誘導体 1 2 a 0.26 g (1.17 mmol) を、NEt₃ 0.24 ml (1.75 mmol) および 1 - ブロモメチル - 4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼン 0.3 g (1.17 mmol) の存在下にトルエン 3 ml に加える。この混合物を、110 °C で 2 時間攪拌する。媒質を水に溶解し、AcOEt で抽出する。MgSO₄ 上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮する。得られた残渣を、シリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する (CH₂Cl₂ - AcOEt : 95 - 5)。黄色の油状生成物 0.37 g を単離する (収率 : 79%)。

40

【 0 2 8 1 】

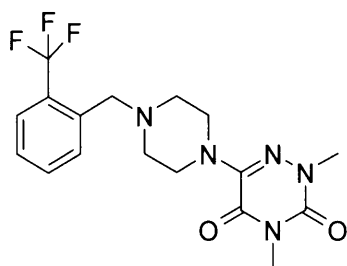
TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt : 95 - 5, R_f = 0.29。

MS (+ESI) m / z 402 (MH +) .

【 0 2 8 2 】

例 5 5 : 2 , 4 - ジメチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (5 5)。

【化 1 0 0】



10

【 0 2 8 3 】

化合物 55 (固形生成物) は、1 - ブロモメチル - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼンおよび中間体 12a から実施例 54 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率: 92%)。

【 0 2 8 4 】

TLCシリカゲル 60 F 254 Merck, 石油エーテル - AcOEt : 80 - 20 ,
Rf = 0.25。

熔点 = 92°C 。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 2.56 - 2.64 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.39 - 3.47 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 7.34 (t, 1H, J = 7.58 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 7.83 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 7.83 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 7.58 Hz)。

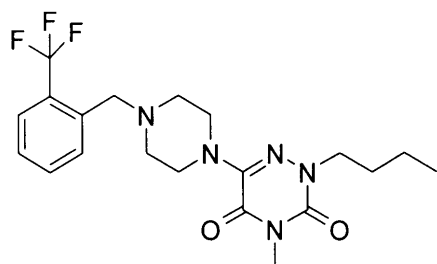
MS (+ AP CI) m / z 384 (MH +) 。

【 0 2 8 5 】

例 5 6 : 2 - ブチル - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) -
 ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (5 6)

【化 1 0 1】

30



【 0 2 8 6 】

化合物 5 6 (油状生成物) は、1 - ブロモメチル - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼンおよび中間体 1 2 e から例 5 4 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率: 8 4 %)。

【 0 2 8 7 】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt : 95 - 5, R_f = 0.36。

MS (+ESI) m / z 426 (MH +) 。

【 0 2 8 8 】

例 5 7 : 4 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル) - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (5 7)

50

FC(F)(F)CC1=CC=CC=C1CN2CCN(C2)C3=C(N4C(=O)N(C)C(=O)N4C5CCCC5C(F)(F)F)N6C(=O)N6C3=O

【 0 2 8 9 】

【 0 2 9 0 】

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.95 - 2.06 (m, 2H), 2.09 - 2.23 (m, 2H), 2.56 - 2.63 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.42 - 3.48 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.95 (t, 2H, J = 6.57 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 7.58 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 7.58 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 7.58 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 8.08 Hz)。

【 0 2 9 1 】

【化 1 0 3】

CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2CN(C)CCc3ccccc3C(F)(F)F

【 0 2 9 2 】

40

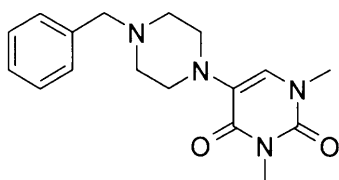
【 0 2 9 3 】

MS (+ESI) m / z 398 (MH +) .

【 0 2 9 4 】

例 5 9 : 5 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリ
ミジン - 2 , 4 - ジオン (5 9)

【化 1 0 4】



【 0 2 9 5】

10

化合物 5 9 (固形生成物) は、中間体の項 1 3 a に記載の合成方法に準じて調製する (収率 : 5 4 %)。

【 0 2 9 6】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - M e O H - N H ₄ O H : 9 0 - 9 - 1 , R f = 0 . 6 4。

融点 = 1 6 2 ° C。

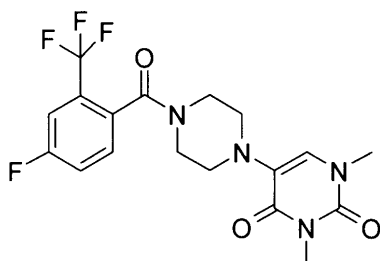
M S (+ E S I) m / z 3 1 5 (M H +)。

【 0 2 9 7】

例 6 0 : 5 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリミジン - 2 , 4 - ジオン (6 0)

20

【化 1 0 5】



30

【 0 2 9 8】

化合物 6 0 (固形生成物) は、4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイルクロライドおよび中間体 1 3 b から例 4 0 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率 : 6 5 %)。

【 0 2 9 9】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - M e O H - N H ₄ O H : 9 0 - 9 - 1 , R f = 0 . 5 7。

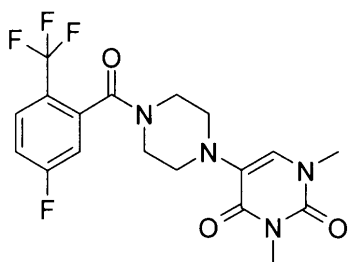
M S (+ E S I) m / z 4 1 5 (M H +)。

【 0 3 0 0】

例 6 1 : 5 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリミジン - 2 , 4 - ジオン (6 1)

40

【化 1 0 6】



10

【 0 3 0 1 】

化合物 6 1 (固形生成物) は、 5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイルクロライドおよび中間体 1 3 b から例 4 0 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率 : 8 0 %) 。

【 0 3 0 2 】

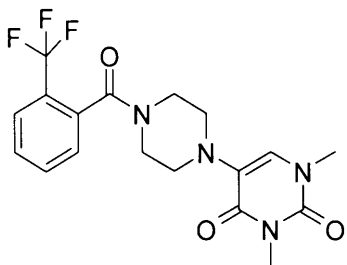
TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH : 90 - 9 - 1, R_f = 0.60。

MS (+ ESI) m / z 415 (MH +) 。

【 0 3 0 3 】

例 6 2 : 1, 3 - ジメチル - 5 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン (6 2)

【化 1 0 7】



30

【 0 3 0 4 】

化合物 6 2 (固形生成物) は、 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイルクロライドおよび中間体 1 3 b から例 4 0 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率 : 5 9 %) 。

【 0 3 0 5 】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂ - MeOH : 98 - 2, Rf = 0.2。

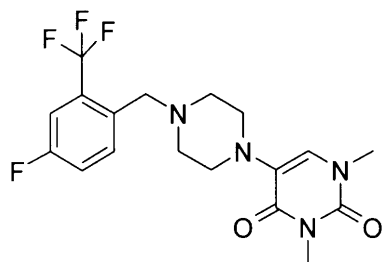
熔点 = 163 °C。

MS (+ APCI) m / z 397 (MH +) 。

【 0 3 0 6 】

例 6 3 : 5 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピリミジン - 2 , 4 - ジオン (6 3)

【化 1 0 8】



10

【 0 3 0 7】

化合物 6 3 (油状生成物) は、1 - ブロモメチル - 4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼンおよび中間体 1 3 b から例 5 4 について記載した操作条件下で合成方法 2 に準じて調製する (収率: 6 7 %)。

【 0 3 0 8】

TLC シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , CH_2Cl_2 - MeOH : 9 0 - 1 0 , $R_f = 0.60$ 。

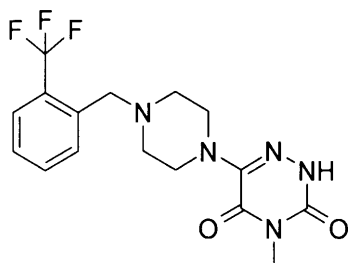
MS (+ESI) m/z 401 (MH⁺)。

【 0 3 0 9】

例 6 4 : 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (6 4)

20

【化 1 0 9】



30

【 0 3 1 0】

化合物 6 4 は、トリアジン 4 b および中間体 7 a から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する。2 位の窒素を脱保護した後 ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, 7 8 °C, 3 時間)、化合物 6 4 が固形生成物として得られる (収率: 6 4 %)。

【 0 3 1 1】

TLC シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , CH_2Cl_2 - AcOEt : 9 0 - 1 0 , $R_f = 0.15$ 。

融点 = 205 °C。

^1H NMR (CDCl_3) ppm : 2.56 - 2.63 (m, 4 H), 3.34 (s, 3 H), 3.39 - 3.47 (m, 4 H), 3.70 (s, 2 H), 7.34 (t, 1 H, $J = 7.58$ Hz), 7.52 (t, 1 H, $J = 7.58$ Hz), 7.63 (d, 1 H, $J = 7.58$ Hz), 7.79 (d, 1 H, $J = 8.08$ Hz), 8.65 (s, 1 H)。

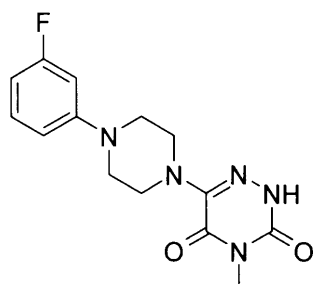
MS (+ESI) m/z 370 (MH⁺)。

【 0 3 1 2】

例 6 5 : 6 - [4 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (6 5)

40

【化 1 1 0】



10

【0 3 1 3】

化合物 6 5 は、トリアジン 4 b および 1 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピペラジンから合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する。2 位の窒素を脱保護した後 ($\text{NH}_2 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH , 78°C , 3 時間) 、化合物 6 5 が固形生成物として得られる (収率 : 17 %) 。

【0 3 1 4】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck , CH_2Cl_2 - AcOEt : 90 - 10 , $R_f = 0.14$ 。

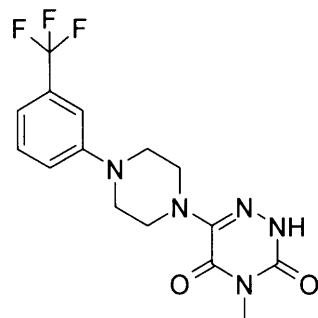
MS (+ESI) m/z 306 (MH^+) 。

20

【0 3 1 5】

例 6 6 : 4 - メチル - 6 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (6 6)

【化 1 1 1】



30

【0 3 1 6】

化合物 6 6 は、トリアジン 4 b および 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジンから合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する。2 位の窒素を脱保護した後 ($\text{NH}_2 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH , 78°C , 3 時間) 、化合物 6 6 が固形生成物として得られる (収率 : 73 %) 。

【0 3 1 7】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck , CH_2Cl_2 - MeOH : 95 - 5 , $R_f = 0.55$ 。

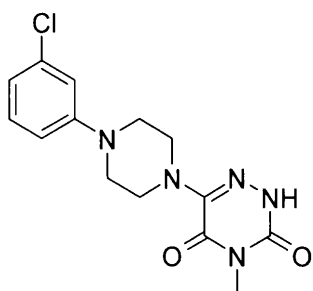
MS (+ESI) m/z 356 (MH^+) 。

40

【0 3 1 8】

例 6 7 : 6 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (6 7)

【化 1 1 2】



10

【0 3 1 9】

化合物 6 7 は、トリアジン 4 b および 1 - (3 - クロロ - フェニル) - ピペラジンから合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する。2 位の窒素を脱保護した後 ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH , 78°C , 3 時間) 、化合物 6 7 が固形生成物として得られる (収率 : 77 %) 。

【0 3 2 0】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck , CH_2Cl_2 - MeOH : 95 - 5 , $R_f = 0.53$ 。

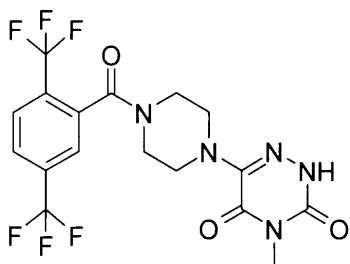
MS (+ESI) m/z 322 (MH^+) 。

20

【0 3 2 1】

例 6 8 : 6 - [4 - (2 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (6 8)

【化 1 1 3】



30

【0 3 2 2】

化合物 6 8 は、トリアジン 4 b および中間体 6 a から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する。2 位の窒素を脱保護した後 ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH , 78°C , 3 時間) 、化合物 6 8 が固形生成物として得られる (収率 : 86 %) 。

【0 3 2 3】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck , CH_2Cl_2 - MeOH : 95 - 5 , $R_f = 0.62$ 。

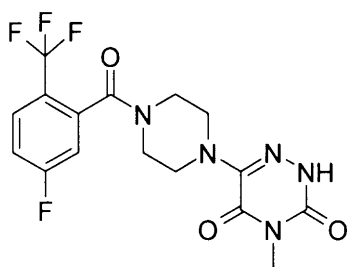
MS (+ESI) m/z 452 (MH^+) 。

40

【0 3 2 4】

例 6 9 : 6 - [4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (6 9)

【化 1 1 4】



10

【0 3 2 5】

化合物 6 9 は、トリアジン 4 b および中間体 6 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する。2 位の窒素を脱保護した後 (NH₂NH₂・H₂O, EtOH, 78 °C, 3 時間)、化合物 6 9 が固形生成物として得られる (収率: 63%)。

【0 3 2 6】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - MeOH: 95 - 5, R_f = 0.17。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 3.30 - 3.32 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.55 (m, 1H), 3.81 - 3.88 (m, 1H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H, J = 2.05 Hz および J = 8.34 Hz), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 7.74 (dd, 1H, J = 5.05 Hz および J = 8.84 Hz), 8.62 (s, br, 1H)。

20

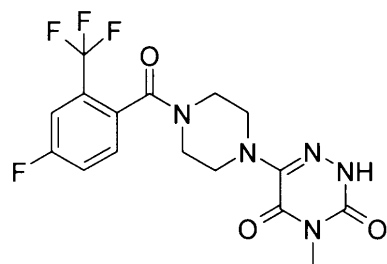
MS (+ESI) m/z 402 (MH⁺)。

【0 3 2 7】

例 7 0: 6 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (70)

【化 1 1 5】

30



【0 3 2 8】

化合物 7 0 は、トリアジン 4 b および中間体 6 d から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する。2 位の窒素を脱保護した後 (NH₂NH₂・H₂O, EtOH, 78 °C, 3 時間)、化合物 7 0 が固形生成物として得られる (収率: 66%)。

40

【0 3 2 9】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - MeOH: 95 - 5, R_f = 0.36。

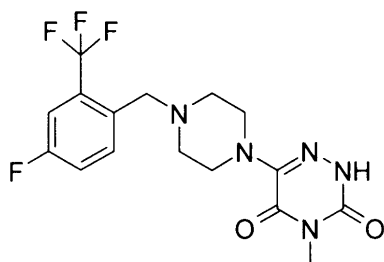
¹H NMR (CDCl₃) ppm: 3.28 - 3.31 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.79 - 3.86 (m, 1H), 3.97 - 4.04 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H, J = 2.52 Hz および J = 8.84 Hz), 8.62 (s, br, 1H)。

50

MS (+APCI) m/z 402 (MH⁺).

【0330】

例71: 6-[4-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(71)
【化116】



10

【0331】

化合物71は、トリアジン4bおよび中間体7bから合成方法1に準じてn-ブタノール中で調製する。2位の窒素を脱保護した後(NH₂NH₂・H₂O, EtOH, 78°C, 3時間)、化合物71が固形生成物として得られる(収率: 34%)。

【0332】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, R_f = 0.64。

20

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 2.56-2.62 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.39-3.42 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.34 (d, 1H, J = 8.96 Hz), 7.78 (t, 1H, J = 6.56 Hz), 8.60 (s, br, 1H)。

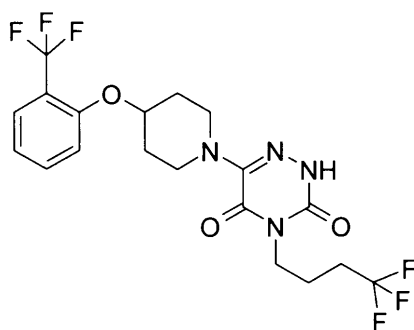
MS (+ESI) m/z 388 (MH⁺)。

【0333】

例72: 4-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-6-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(72)

30

【化117】



40

【0334】

化合物72は、トリアジン3bおよび中間体8cから合成方法1に準じてn-ブタノール中で調製する。2位の窒素を脱保護した後(Na, EtOH, 80°C, 5時間)、化合物72が固形生成物として得られる(収率: 38%)。

【0335】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 90-10, R_f = 0.5。

融点 = 102°C。

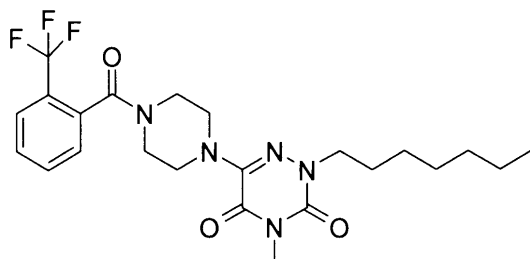
50

MS (+ESI) m/z 467 (MH⁺).

【0336】

例73：2-ヘプチル-4-メチル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(73)

【化118】



10

【0337】

化合物73は、合成方法3に準じて調製する：例4について記載した化合物0.20g (0.52mmol)を、0℃でジメチルホルムアミド2mlに加える。NaH 0.23g (0.57mmol)を加える。混合物を、室温で30分間攪拌する。1-ブロモ-ヘプタン0.12g (0.57mmol)をジメチルホルムアミド1mlに入れたものを加える。この混合物を、室温で4時間30分攪拌する。濃縮後、残渣を水に溶解し、AcOEtで抽出する。MgSO₄上で乾燥した後、有機相を濃縮する。得られた残渣を、シリカ上でフラッシュクロマトグラフィーによって精製する(CH₂Cl₂-AcOEt：90-10)。黄色の油状生成物0.21gを単離する(収率：84%)。

20

【0338】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH：95-5, R_f = 0.5。

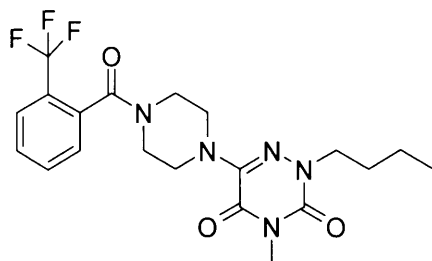
MS (+ESI) m/z 482 (MH⁺).

【0339】

例74：2-ブチル-4-メチル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(74)

30

【化119】



40

【0340】

化合物74(油状生成物)は、1-ブロモ-ブタンおよび例4に記載の化合物から合成方法3に準じて調製する(収率：70%)。

【0341】

TLCシリカゲル60F254Merck, 石油エーテル-AcOEt：50-50, R_f = 0.35。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.93-0.96 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.29-1.40 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.8

50

2 - 3 . 9 1 (m , 3 H) , 3 . 9 7 - 4 . 0 6 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (d , 1 H , J = 7 . 8 3 H z) , 7 . 5 4 (t , 1 H , J = 7 . 8 3 H z) 7 . 6 2 (t , 1 H , J = 7 . 0 7 H z) , 7 . 7 2 (d , 1 H , J = 8 . 0 8 H z) 。

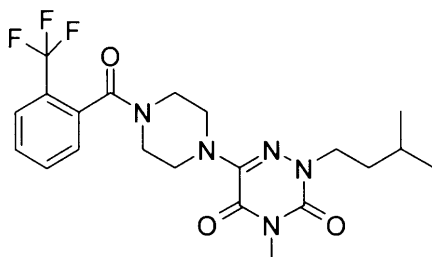
MS (+ ESI) m / z 440 (MH⁺) 。

【 0 3 4 2 】

例 7 5 : 4 - メチル - 2 - (3 - メチル - ブチル) - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (7 5)

【 化 1 2 0 】

10



【 0 3 4 3 】

20

化合物 7 5 (油状生成物) は、1 - ブロモ - 3 - メチル - ブタンおよび例 4 に記載の化合物から合成方法 3 に準じて調製する (収率 : 7 9 %) 。

【 0 3 4 4 】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck , 石油エーテル - AcOEt : 50 - 50 , Rf = 0 . 35 。

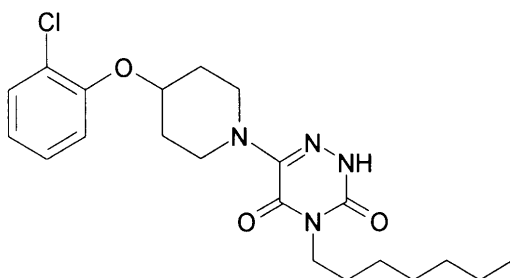
MS (+ ESI) m / z 454 (MH⁺) 。

【 0 3 4 5 】

例 7 6 : 6 - [4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ヘプチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (7 6)

【 化 1 2 1 】

30



40

【 0 3 4 6 】

化合物 7 6 は、トリアジン 3 c および中間体 8 a から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する。2 位の窒素を脱保護した後 (NaH , DMF , 20 ° C , 3 時間) 、化合物 7 6 が固形生成物として得られる (収率 : 6 7 %) 。

【 0 3 4 7 】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck , CH₂Cl₂ - AcOEt : 90 - 10 , Rf = 0 . 55 。

融点 = 95 ° C 。

¹H NMR (CDCl₃) ppm : 0 . 88 (t , 3 H , J = 6 . 82 H z) , 1 . 22 - 1 . 38 (m , 8 H) , 1 . 60 - 1 . 69 (m , 2 H) , 1 . 94 - 2 . 09 (

50

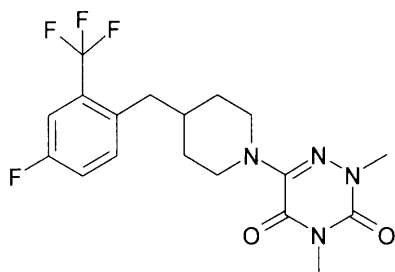
m, 4 H), 3.38 - 3.46 (m, 2 H), 3.57 - 3.65 (m, 2 H), 3.91 (t, 2 H, J = 6.56 Hz), 4.58 (m, 1 H), 6.91 (t, 1 H, J = 7.32 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 8.59 Hz), 7.20 (t, 1 H, J = 8.08 Hz), 7.37 (d, 1 H, J = 8.08 Hz), 8.72 (s br, 1 H)。

MS (+ESI) m/z 421 (MH⁺)。

【0348】

例77: 6-[4-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-2,4-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(77)

【化122】



【0349】

化合物77(油状生成物)は、トリアジン1bおよび中間体9bから合成方法1に準じてn-ブタノール中で調製する(収率: 43%)。

【0350】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, R_f = 0.48。

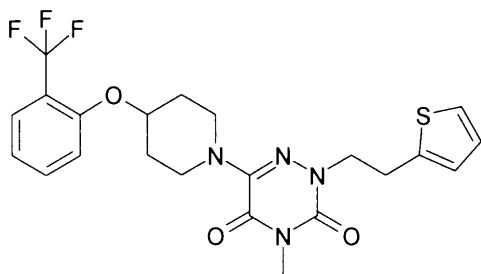
¹H NMR(CDCl₃) ppm: 1.38 - 1.50 (m, 2 H), 1.64 - 1.79 (m, 3 H), 2.60 (t, 2 H, J = 12.6 Hz), 2.72 (d, 2 H, J = 6.82 Hz), 3.34 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 4.05 (d, 2 H, J = 12.3 Hz), 7.17 (t, 1 H, J = 8.33 Hz), 7.25 - 7.30 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H)。

MS (+ESI) m/z 401 (MH⁺)。

【0351】

例78: 4-メチル-2-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-6-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(78)

【化123】



【0352】

化合物78(固形生成物)は、トリアジン4kおよび中間体8cから合成方法1に準じてn-ブタノール中で調製する(収率: 41%)。

【0353】

10

20

30

40

50

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.93 - 2.07 (m, 4H), 3.27 (t, 2H, $J = 7.32\text{ Hz}$), 3.43 (s, 3H), 3.43 - 3.54 (m, 4H), 4.17 (t, 2H, $J = 7.20\text{ Hz}$), 4.69 (m, 1H), 6.83 (dd, 1H, $J = 3.53\text{ Hz}$ および $J = 1.01\text{ Hz}$), 6.92 (dd, 1H, $J = 5.18\text{ Hz}$ および $J = 3.16\text{ Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J = 8.46\text{ Hz}$), 7.00 (t, 1H, $J = 7.58\text{ Hz}$), 7.14 (dd, 1H, $J = 5.18\text{ Hz}$ および $J = 1.26\text{ Hz}$), 7.48 (t, 1H, $J = 7.7\text{ Hz}$), 7.59 (d, 1H, $J = 7.7\text{ Hz}$)。

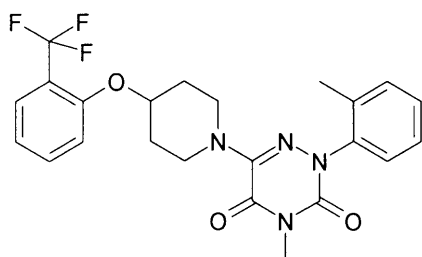
MS (+ESI) m/z 481 (MH^+)。

【0354】

10

例79: 4-メチル-2-*o*-トリル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-2*H*-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(79)

【化124】



20

【0355】

化合物79(固形生成物)は、トリアジン41および中間体8cから合成方法1に準じて*n*-ブタノール中で調製する(収率: 51%)。

【0356】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH_2Cl_2 - AcOEt: 90 - 10, $R_f = 0.52$ 。

融点 = 106 °C。

30

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.95 - 2.10 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.52 - 3.57 (m, 4H), 4.69 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, $J = 8.56\text{ Hz}$), 6.99 (d, 1H, $J = 7.45\text{ Hz}$), 7.27 - 7.34 (m, 4H), 7.46 (t, 1H, $J = 7.96\text{ Hz}$), 7.57 (d, 1H, $J = 7.32\text{ Hz}$)。

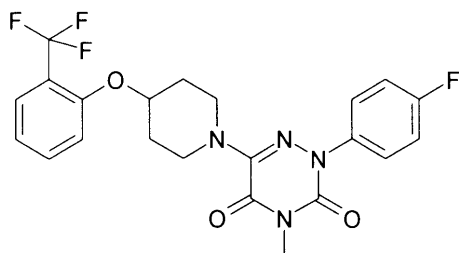
MS (+ESI) m/z 461 (MH^+)。

【0357】

例80: 2-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-2*H*-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(80)

40

【化125】



【0358】

50

化合物 80 (固形生成物) は、トリアジン 4 m および中間体 8 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率: 48%)。

【0359】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt : 95 - 5, R_f = 0.64。

融点 = 111 °C。

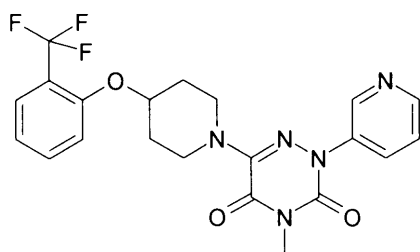
¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.99 - 2.12 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.51 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.69 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.97 - 7.02 (m, 2H), 7.11 (t, 2H, J = 8.21 Hz), 7.47 (t, 1H, J = 7.32 Hz), 7.53 - 7.60 (m, 3H)。

MS (+ESI) m/z 465 (MH⁺)。

【0360】

例 81: 4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (81)

【化126】



【0361】

化合物 81 (固形生成物) は、トリアジン 4 n および中間体 8 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率: 56%)。

【0362】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - MeOH : 90 - 10, R_f = 0.62。

融点 = 63 °C。

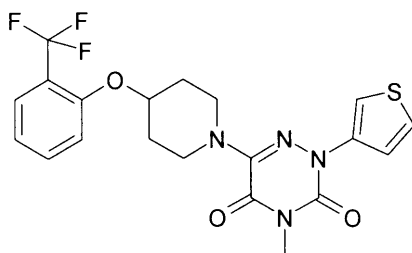
¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.99 - 2.13 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.56 - 3.64 (m, 2H), 3.67 - 3.74 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 6.97 - 7.02 (m, 2H), 7.37 (ddd, 1H, J = 0.6 Hz および J = 4.67 Hz および J = 8.21 Hz), 7.48 (dt, 1H, J = 1.40 Hz および J = 7.20 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 1.40 Hz および J = 8.08 Hz), 8.01 (ddd, 1H, J = 1.51 Hz および J = 2.65 Hz および J = 7.96 Hz), 8.53 (dd, 1H, J = 1.51 Hz および J = 4.92 Hz), 8.93 (d, 1H, J = 2.65 Hz)。

MS (+ESI) m/z 448 (MH⁺)。

【0363】

例 82: 4 - メチル - 2 - チオフェン - 3 - イル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン (82)

【化 1 2 7】



10

【0 3 6 4】

化合物 8 2 (固形生成物) は、トリアジン 4 o および中間体 8 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 5 7 %)。

【0 3 6 5】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - A c O E t : 9 5 - 5 , R_f = 0 . 7 2 。

融点 = 8 5 ° C 。

¹ H N M R (C D C l ₃) p p m : 2 . 0 0 - 2 . 1 4 (m , 4 H) , 3 . 4 3 (s , 3 H) , 3 . 5 6 - 3 . 6 4 (m , 2 H) , 3 . 6 7 - 3 . 7 3 (m , 2 H) , 4 . 7 4 (m , 1 H) , 7 . 0 0 (t , 1 H , J = 6 . 6 9 H z) , 7 . 0 1 (d , 1 H , J = 8 . 4 6 H z) , 7 . 2 9 (d d , 1 H , J = 3 . 2 8 H z および J = 5 . 3 0 H z) , 7 . 4 8 (d t , 1 H , J = 1 . 6 4 H z および J = 7 . 8 3 H z) , 7 . 5 2 (d d , 1 H , J = 1 . 4 0 H z および J = 5 . 4 3 H z) , 7 . 5 9 (d d , 1 H , J = 1 . 5 1 H z および J = 8 . 0 8 H z) , 7 . 6 9 (d d , 1 H , J = 1 . 5 1 H z および J = 3 . 2 8 H z) 。

20

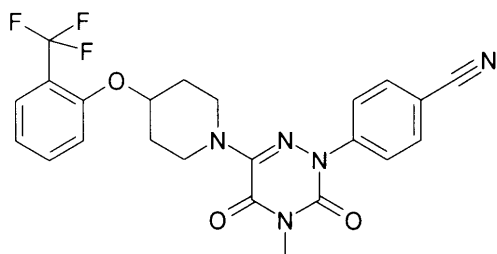
M S (+ E S I) m / z 4 5 3 (M H +) 。

【0 3 6 6】

例 8 3 : 4 - { 4 - メチル - 3 , 5 - ジオキソ - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル } - ベンゾニトリル (8 3)

30

【化 1 2 8】



40

【0 3 6 7】

化合物 8 3 (固形生成物) は、トリアジン 4 p および中間体 8 c から合成方法 1 に準じて n - ブタノール中で調製する (収率 : 6 0 %)。

【0 3 6 8】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H ₂ C l ₂ - A c O E t : 9 5 - 5 , R_f = 0 . 1 8 。

融点 = 7 2 ° C 。

¹ H N M R (C D C l ₃) p p m : 2 . 0 4 - 2 . 1 0 (m , 4 H) , 3 . 4 3 (s , 3 H) , 3 . 5 4 - 3 . 6 2 (m , 2 H) , 3 . 7 0 - 3 . 7 7 (m , 2 H) , 4 . 7

50

5 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, J = 7.58 Hz), 7.01 (t, 1H, J = 6.06 Hz), 7.48 (t, 1H, J = 7.70 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 7.95 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 8.84 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.84 Hz)。

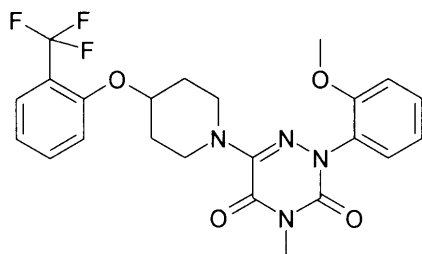
MS (+ESI) m/z 472 (MH⁺)。

【0369】

例84：2-(2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(84)

【化129】

10



【0370】

20

化合物84(固形生成物)は、トリアジン4qおよび中間体8cから合成方法1に準じてn-ブタノール中で調製する(収率: 74%)。

【0371】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, R_f = 0.32。

融点 = 128 °C。

¹H NMR(CDCl₃) ppm: 1.94-2.10(m, 4H), 3.41(s, 3H), 3.45-3.59(m, 4H), 3.84(s, 3H), 4.67(m, 1H), 6.95-7.05(m, 4H), 7.31(dd, 1H, J = 1.64 HzおよびJ = 7.58 Hz), 7.39(td, 1H, J = 1.89 HzおよびJ = 7.70 Hz), 7.45(td, 1H, J = 1.64 HzおよびJ = 7.96 Hz), 7.57(dd, 1H, J = 1.26 HzおよびJ = 7.95 Hz)。

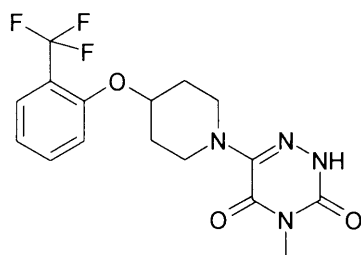
30

MS(+ESI) m/z 477 (MH⁺)。

【0372】

例85：4-メチル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(85)

【化130】



40

【0373】

化合物85は、トリアジン3aおよび中間体8cから合成方法1に準じてn-ブタノール中で調製する。2位の窒素を脱保護した後(NaH, DMF, 20 °C, 20時間)、化合物85が固形生成物として得られる(収率: 77%)。

50

【 0 3 7 4 】

TLCシリカゲル 60 F 2 5 4 M e r c k , CH_2Cl_2 - A c O E t : 9 5 - 5 , $R_f = 0.16$ 。

融点 = 150 ° C。

^1H NMR (CDCl_3) ppm : 1.96 - 2.09 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.46 - 3.57 (m, 4H), 4.71 (m, 1H), 6.99 (t, 1H, $J = 7.32\text{ Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J = 8.59\text{ Hz}$), 7.47 (t, 1H, $J = 7.56\text{ Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J = 8.08\text{ Hz}$), 8.99 (s, 1H)。

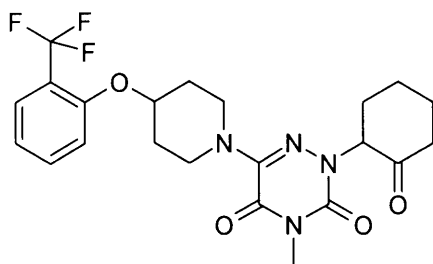
MS (+ESI) m/z 371 (MH+)。

10

【 0 3 7 5 】

例 8 6 : 4 - メチル - 2 - (2 - オキソ - シクロヘキシル) - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (8 6)

【 化 1 3 1 】



20

【 0 3 7 6 】

化合物 8 6 (固形生成物) は、2 - クロロ - シクロヘキサノンおよび例 8 5 に記載の化合物から合成方法 3 に準じて調製する (収率 : 3 1 %) 。

【 0 3 7 7 】

TLCシリカゲル 60 F 2 5 4 M e r c k , CH_2Cl_2 - M e O H : 9 5 - 5 , $R_f = 0.63$ 。

30

融点 = 65 ° C。

^1H NMR (CDCl_3) ppm : 1.64 - 1.90 (m, 2H), 1.93 - 2.18 (m, 6H), 2.19 - 2.49 (m, 3H), 2.54 - 2.62 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.46 (t, 2H, $J = 6.95\text{ Hz}$), 3.48 - 3.61 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 5.14 (dd, 1H, $J = 5.93\text{ Hz}$ および $J = 12.88\text{ Hz}$), 6.97 - 7.01 (m, 2H), 7.46 (t, 1H, $J = 7.32\text{ Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J = 8.46\text{ Hz}$)。

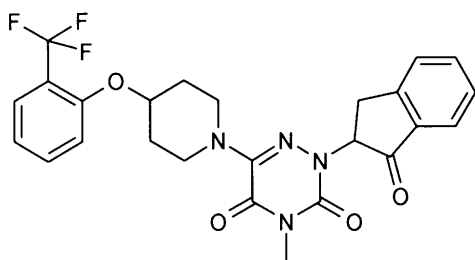
MS (+ESI) m/z 467 (MH+)。

【 0 3 7 8 】

40

例 8 7 : 4 - メチル - 2 - (1 - オキソ - インダン - 2 - イル) - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (8 7)

【化 1 3 2】



10

【 0 3 7 9 】

化合物 87 (固形生成物) は、2 - ブロモ - インダン - 1 - オンおよび例 85 に記載の化合物から合成方法 3 に準じて調製する (収率: 38%)。

【 0 3 8 0 】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂ - MeOH : 95 - 5, Rf = 0.63。

熔点 = 110 °C。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.86 - 2.04 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.38 - 3.51 (m, 4H), 3.55 - 3.65 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 6.93 - 7.00 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.51 (d, 1H, J = 8.21 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 7.96 Hz), 7.66 (td, 1H, J = 1.40 Hz および J = 7.58 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 7.70 Hz)。

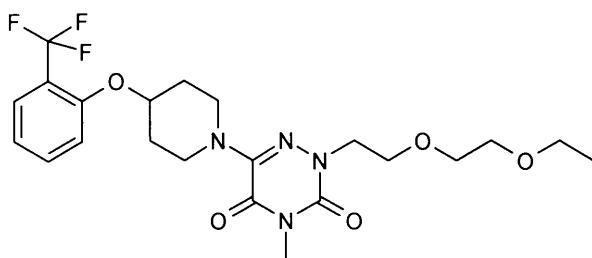
MS (+ESI) m / z 501 (MH +) 。

【 0 3 8 1 】

例 8 8 : 2 - [2 - (2 - エトキシ - エトキシ) - エチル] - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (8 8)

【化 1 3 3】

30



【 0 3 8 2 】

化合物 88 (固形生成物) は、1 - ブロモ - 2 - (2 - エトキシ - エトキシ) - エタン
および例 85 に記載の化合物から合成方法 3 に準じて調製する (収率 : 77%)。

【 0 3 8 3 】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂ - MeOH : 95 - 5, Rf = 0.85。

熔点 = 44 °C。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.19 (t, 3H, J = 7.07 Hz), 1.95 - 2.01 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.46 - 3.58 (m, 8H), 3.63 - 3.67 (m, 2H), 3.82 (t, 2H, J = 5.81 Hz), 4.10 (t, 2H, J = 5.81 Hz), 4.70 (m, 1H), 6.99 (t, 1H, J = 7.20 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 7.07 Hz), 7.47 (t, 1H, J =

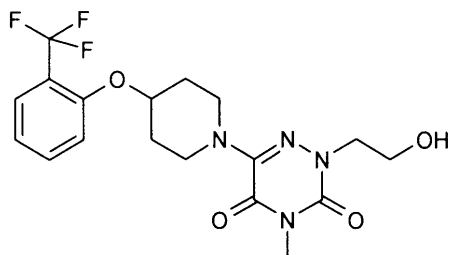
7.96 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 7.83 Hz)。

MS (+ESI) m/z 487 (MH⁺)。

【0384】

例89：2-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-メチル-6-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(89)

【化134】



10

【0385】

化合物89(固形生成物)は、2-ブromo-酢酸エチルおよび例85に記載の化合物から合成方法3に準じて調製する(収率:68%)。

【0386】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0.85。

融点=112°C。

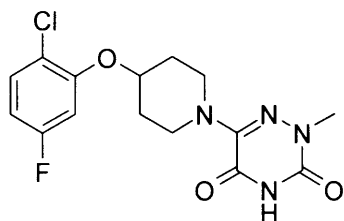
¹H NMR(CDCl₃) ppm: 1.97-2.10(m, 4H), 2.41(m, 1H), 3.36(s, 3H), 3.46-3.54(m, 2H), 3.54-3.62(m, 2H), 3.94-3.99(m, 2H), 4.11(t, 2H, J=4.56 Hz), 4.71(m, 1H), 7.00(d, 1H, J=8.58 Hz), 7.00(t, 1H, J=7.56 Hz), 7.48(t, 1H, J=8.08 Hz), 7.59(d, 1H, J=7.96 Hz)。

MS(+ESI) m/z 415 (MH⁺)。

【0387】

例90：6-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-2-メチル-1,2,4-トリアジン-3,5(2H,4H)-ジオン(90)

【化135】



40

【0388】

化合物90(白色粉末状生成物)は、トリアジン2eおよび中間体8bから合成方法1に準じてトルエン中で調製する。

【0389】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0.66。

融点=172°C。

¹H NMR(CDCl₃) ppm: 1.95-2.00(m, 2H), 2.02-2

50

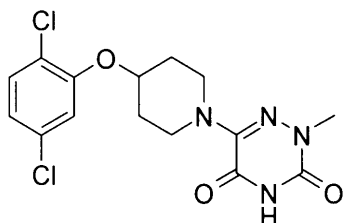
. 08 (m, 2H), 3.54 (s, 3H) 3.50 - 3.55 (m, 2H), 3.60 - 3.67 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.7 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 8.91 (s, 1H)。

MS (+ESI) m/z 355 (MH+)。

【0390】

例 9 1 : 6 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン (9 1)

【化 1 3 6】



10

【0391】

化合物 9 1 (白色固形生成物) は、トリアジン 2 e および 4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ピペリジン (中間体 8 a の調製方法と同様にして得られる) から合成方法 1 に準じてトルエン中で調製する。

20

【0392】

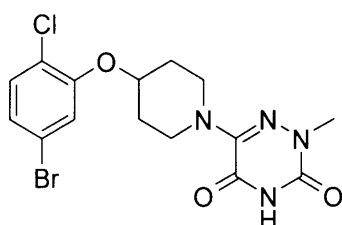
^1H NMR (CDCl₃) ppm: 1.95 - 2.08 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.50 - 3.53 (m, 2H), 3.61 - 3.67 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.94 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.75 (s, 1H)。

MS (+ESI) m/z 371 (MH+)。

【0393】

例 9 2 : 6 - (4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン (9 2)

【化 1 3 7】



30

【0394】

化合物 9 2 (黄色粉末状生成物) は、トリアジン 2 e および 4 - (5 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) ピペリジン (中間体 8 a の調製条件下で同様にして得られる) から合成方法 1 に準じてトルエン中で調製する。

40

【0395】

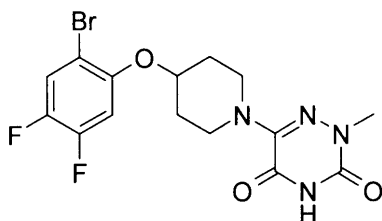
^1H NMR (CDCl₃) ppm: 1.95 - 2.08 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.50 - 3.53 (m, 2H), 3.59 - 3.62 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 8.52 (s, 1H)。

MS (+ESI) m/z 416 (MH+)。

【0396】

50

例 9 3 : 6 - (4 - (2 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン (9 3)
【化 1 3 8】



10

【 0 3 9 7 】

化合物 9 3 (白色固形生成物) は、トリアジン 2 e および 4 - (2 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン (中間体 8 a の調製条件下で同様にして得られる) から合成方法 1 に準じてトルエン中で調製する。

【 0 3 9 8 】

^1H NMR (CDCl_3) ppm : 1 . 9 4 - 2 . 0 9 (m , 4 H) , 3 . 5 1 (s , 3 H) , 3 . 5 1 - 3 . 5 8 (m , 2 H) , 3 . 6 1 - 3 . 6 7 (m , 2 H) , 4 . 4 8 - 4 . 5 2 (m , 1 H) , 6 . 7 8 - 6 . 8 3 (m , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 4 4 (m , 1 H) , 8 . 2 2 - 8 . 2 9 (m , 1 H) 。

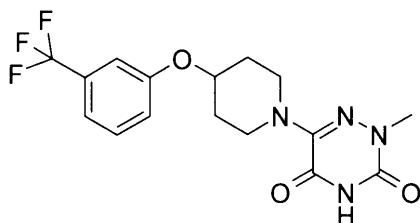
20

MS (+ESI) m/z 418 (MH^+) 。

【 0 3 9 9 】

例 9 4 : 2 - メチル - 6 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 , 5 (2 H , 4 H) - ジオン (9 4)

【化 1 3 9】



30

【 0 4 0 0 】

化合物 9 4 (白色固形生成物) は、トリアジン 2 e および 4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピペリジン (中間体 8 a の調製条件下で同様にして得られる) から合成方法 1 に準じてトルエン中で調製する。

【 0 4 0 1 】

^1H NMR (CDCl_3) ppm : 1 . 8 8 - 1 . 9 8 (m , 2 H) , 2 . 0 3 - 2 . 1 3 (m , 2 H) , 3 . 3 9 - 3 . 4 5 (m , 2 H) , 3 . 5 1 (s , 3 H) , 3 . 6 8 - 3 . 7 3 (m , 2 H) , 4 . 5 7 - 4 . 5 9 (m , 1 H) , 7 . 0 9 (d , 1 H , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 2 2 (d , 1 H , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) , 7 . 4 1 (t , 1 H , $J = 8 \text{ Hz}$) , 8 . 3 4 - 8 . 3 7 (m , 1 H) 。

40

MS (+ESI) m/z 371 (MH^+) 。

【 0 4 0 2 】

薬理学的評価

イン ビトロ (*in vitro*) : 阻害化合物投与後の H e p G 2 細胞のミクロソームからのヒト SCD - 1 酵素活性 (阻害 %) 。

【 0 4 0 3 】

ヒト肝癌 H e p G 2 細胞 (A T C C , H B - 8 0 6 5) をコンフルエンスまで増殖させ

50

た後、トリプシン処理する。細胞ペレットを10 mM トリス緩衝液 (pH 7.4)、ショ糖 (250 mM)、DTT (1 mM) に溶解した後、細胞を超音波処理によって溶解 (lyzed) する。4 °C、10,000 g で20分間遠心分離した後、上清を4 °C、100,000 g で60分間遠心分離すると、ミクロソームが得られる。ペレットを10 mM トリス緩衝液 (pH 7.4)、ショ糖 (250 mM) に4 °C で溶解し、ミクロソームタンパク質を評価分析し、-196 °C (液体窒素) で保管する。

【0404】

酵素反応では、SCD-1によるステアリン酸 (C18:0 脂肪酸) からオレイン酸 (C18:1 脂肪酸) への転換率を測定する。この酵素反応は、ATP 7.2 mM、CoA 0.54 mM、MgCl₂ 6 mM、NADH 0.8 mM および阻害化合物または 10
キャリア (0.1% DMSO) を含むリン酸緩衝液 100 mM (pH 7.16) 中にステアリン酸 62 μM (ステアリン酸 45 μM および [¹⁴C] ステアリン酸 17 μM) を含む試験管 (総反応容積 500 μl) に HepG2 細胞のミクロソーム画分 125 μg を加えることによって開始する。試験管を 37 °C で20分間インキュベートした後、KOH (12%) を加え、ケン化を 80 °C で30分間行うことによって酵素反応を停止する。酸性にした後 (3 N HCl)、脂肪酸をエチルエーテルで2回抽出し、窒素下で蒸発させた後、メタノール/ジクロロメタン (3:1) 混合物に溶解する。反応生成物 (C18:1) を、オンライン放射能検出器 (FlowOne) に連結した HPLC (Perkin Elmer, C18 逆相カラム) によって反応基質 (C18:0) から分離する。酵素活性は、オレイン酸に転換したステアリン酸のピコモル数を分およびタンパク質の mg 20
数ごとに計算する。それぞれの阻害化合物について、阻害%を基準酵素活性 (キャリア 0.1% DMSO) に相対的に測定する。ステルクリン酸は、基準阻害化合物である (Gomez F.E., Bauman D.E., Ntambi J.M., Fox B.G. 「3T3-L1 の脂肪細胞分化におけるステアロイル-CoA デサチュラーゼに対するステルクリン酸の効果 (Effects of stercularic acid on stearoyl-CoA desaturase in differentiating 3T3-L1 adipocytes)」. Biochem Biophys Res Commun. 300 316-326(2003))。

【0405】

【表 10】

表 10 : ヒト SCD-1 酵素活性 阻害率% (10 μ M).

実施例	HSCD-1 (HEPG2) 阻害率% (10 μ M)
ステルクリン酸	100
1	11
2	63
3	90
4	77
5	43
6	73
11	92
12	71
13	75
14	74
15	74
16	57
19	57
23	73
25	70
27	82
28	50
29	71
30	86
31	73
33	48
42	80
47	84

10

20

30

40

実施例	HSCD-1 (HEPG2) 阻害率% (10 μ M)
48	64
55	65
57	71
64	57
69	84
70	66
71	50
74	60
76	62
79	54
80	87
81	98
82	100
83	79
84	53
85	95
86	90
88	48
89	100

10

20

30

【0406】

本発明は、SCD-1 酵素活性の阻害剤を必要とする疾患の治療を目的とする薬剤として使用するための一般式 (I) の化合物にも関する。

40

【0407】

本発明は、肥満、糖尿病性脂質代謝異常、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、代謝異常症候群、アテローム性動脈硬化症、肝臓脂肪症、心血管系発症リスクのような疾患の治療を目的とする薬剤として使用するための、一般式 (I) の化合物にも関する。

【0408】

本発明は、皮膚の脂質異常に関連した病状の治療を目的とする薬剤として使用するための、一般式 (I) の化合物も包含する。

【0409】

50

本発明は、にきび、乾癬、多毛症のような疾患の治療を目的とする薬剤として使用するための、一般式（Ⅰ）の化合物にも関する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/10	(2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 17/08	(2006.01)	A 6 1 P 17/08	

- (72)発明者 エリザベート、デュボン パセレーグ
フランス国カストル、リュ、ド、ケルブノエル、5 8
- (72)発明者 カリーヌ、バレイユ
フランス国カストル、リュ、ド、ラ、リベラシオン、1
- (72)発明者 イブ、リバル
フランス国ラガリグ、リュ、フランソワ、ミッテラン、4 0
- (72)発明者 ディディエ、ジュンケロ
フランス国カストル、シュマン、デ、フルシュ、1 1 2

審査官 小出 直也

- (56)参考文献 特開昭59-073573(JP,A)
特表2008-503477(JP,A)
国際公開第2007/071023(WO,A1)
国際公開第2005/080354(WO,A1)
特表2006-506451(JP,A)
JOERGENSEN PER TROLLE, A SURPRISING RING OPENING MECHANISM IN THE FORMATION OF ALPH-D-ARABINOFURANOSYL 以下備考, SYNTHESIS, 1992年, P1299-1306, NUCLEOSIDES FROM 5-SUBSTITUTED URACILS

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)