

(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 1

C07D 239/54	(2006.01)	C07D 239/54	C S P B
C07D 251/46	(2006.01)	C07D 251/46	A
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/506	
A61K 31/53	(2006.01)	A61K 31/53	
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 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) 國際出願番号 PCT/EP2009/058609
 (87) 國際公開番号 WO2010/006962
 (87) 國際公開日 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
 ピエール、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、プ
 ラス、アペル、ガヌス、45
 (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 修幸
 (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、フェデビュ、
 39

最終頁に続く

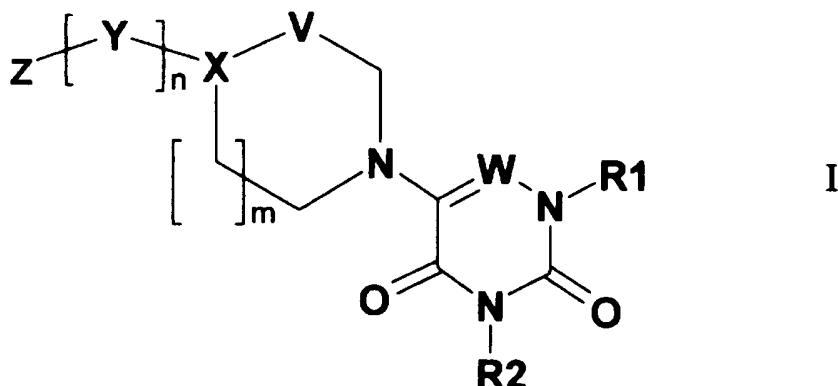
(54) 【発明の名称】トリアジンおよびウラシルの誘導体、それらの調製、およびヒト治療薬におけるそれらの応用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I に対応する $\text{2H-}[\text{1,2,4}]$ 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】



(上記式中、

20

Wは、窒素またはCH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 - C₃N - 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 - 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 - C₆2 - 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、CH₂、CHCH₃またはC = Oを表し、

n = 1であるときには、

X - Yは、-N - (C = O) -、-N - CH₂ -、-CH - CH₂ -、-CH - O -、-CH - (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、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CH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 - C₃N - 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)

10

20

30

40

50

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、メチルスルファンール、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C₅ - C₆2 - オキソシクロアルキル基を表し、

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、

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)。

【請求項4】

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、

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アルキル基、または

20

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、オキソメチルチオフェニル、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、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C₅ - C₆2 - オキソシクロアルキル基を表し、

m、nは1であり、

Vは、CH₂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C₁ - C₄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2H - [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、

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アルコキシアルコキシ、インドリル、オキソメチルチオフェニル、C₁ - C₃N - 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

50

、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、

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 アルキル基を表し、

m、nは、1であり、

Vは、CH₂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C₁ - C₄ アルキル基で置換されたフェニル基を表す)。 10

【請求項6】

R₂ 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、

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 アルコキシアルコキシ、インドリル、オキソメチルチオフェニル、C₁ - C₃ 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C₁ - C₃ 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C₁ - C₄ アルキル、直鎖状または分岐状のC₁ - C₃ 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、

C₆ 2 - オキソシクロアルキル基

を表し、

R₂ は、メチルまたはヘプチルを表し、

m、nは、1であり、

Vは、CH₂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C₁ - C₄ アルキル基で置換されたフェニル基を表す)。 30

【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 - トリフルオロメチル - 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、

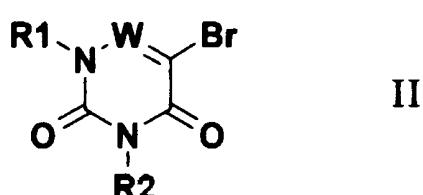
2, 4 - ジメチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2H - [1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン、

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

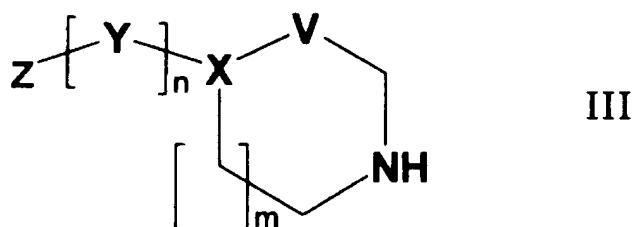
ン - 2 - イル } - プロピオニトリル、
 2 - プチル - 4 - メチル - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 N - メチル - 2 - { 4 - メチル - 3 , 5 - ジオキソ - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル } - アセタミド、
 2 - (2 - 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、
 10
 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、
 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 - プチル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 20
 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 - [30
 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 - プチル) - 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 - プチル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン、
 40
 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 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 - プチル) - 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、
 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】



(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 3】

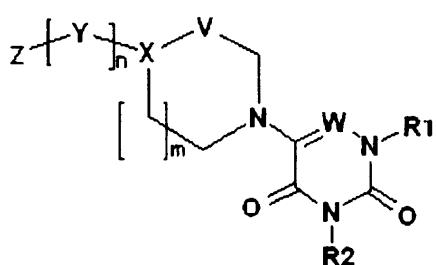
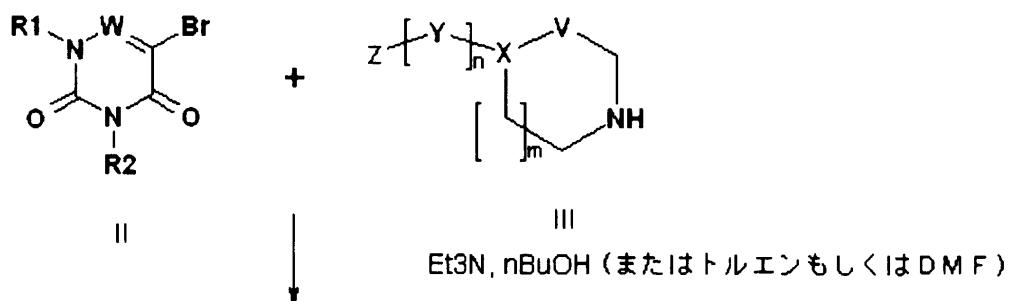


(上記式中、

m、n、X、Y、VおよびZは、式Iで上記した通りである)

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】



工程図 1

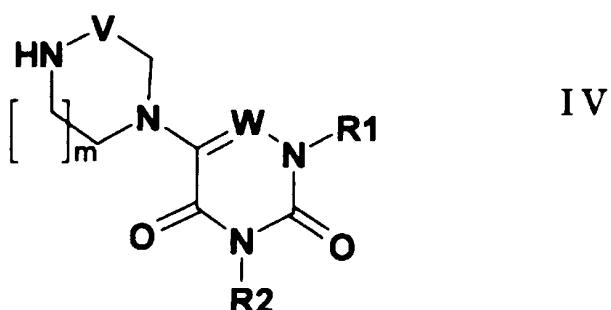
【請求項 10】

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 1 1】

一般式 I V

【化 5】



(上記式中、

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、

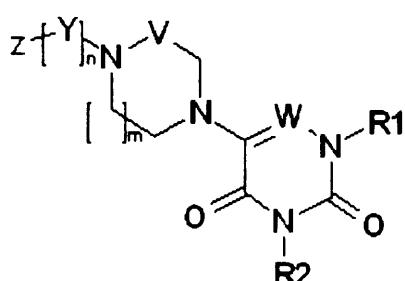
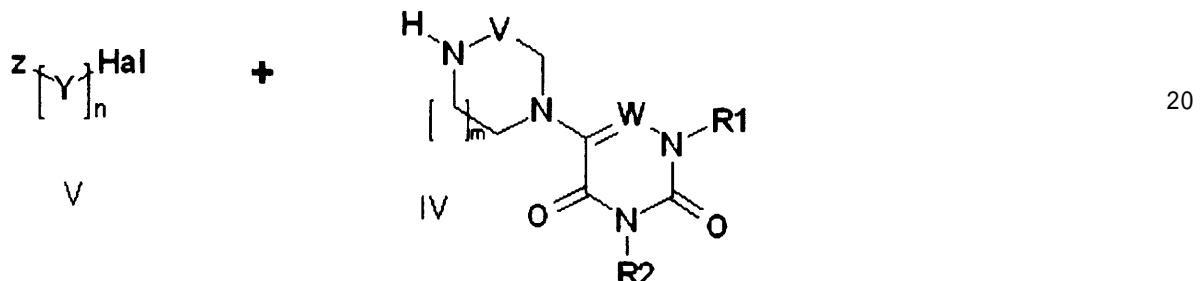
n = 1であるときには、Yは、- (C=O) -、-CH₂-、-O- (C=O) -を表し、

n = 0であるときには、Yは、-CH=CH- (C=O) -、-C- (CH₂CH₃)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

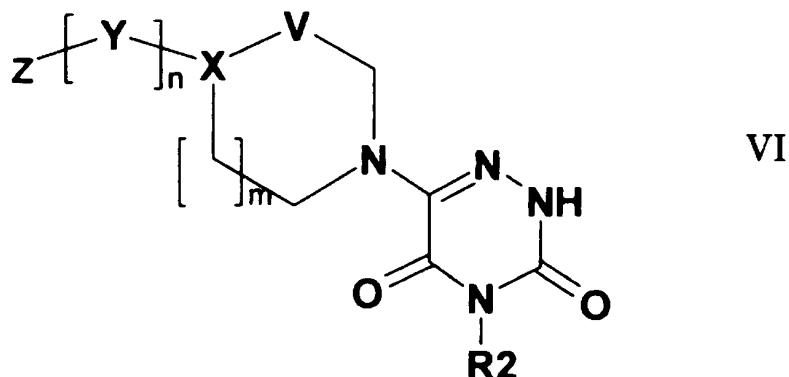
【請求項12】

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11に記載の方法。

【請求項13】

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VI

【化8】



(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)

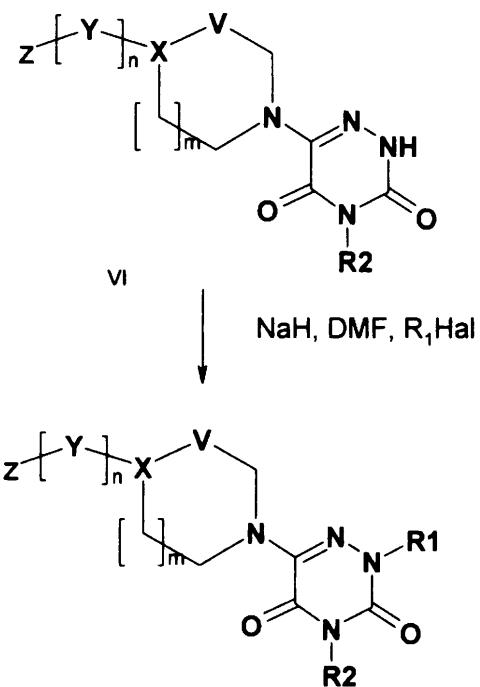
の窒素を、一般式R₁Hal

(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tBuOKから選択される操作条件下にてアルキル化することを特徴とする、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。

【化9】



工程図3

【請求項14】

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15】

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16】

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、冠状動脈、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} の制御下にて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であることを示している(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., Soccia, 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., Stoehr, 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 protein-1c)」. J Biol Chem 277, 40333-40340(2002))。

10

20

30

40

50

n-1c)」. Diabetes 55, 2032-2041(2006)。

【0004】

肥満の病因における SCD-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 -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 SCD-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、HDL 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間の関係(Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse)」. J Lipid Res 43, 1899-1907(2002))。従って、SCD-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】

20

【0005】

本発明の化合物は、SCD-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。

【0006】

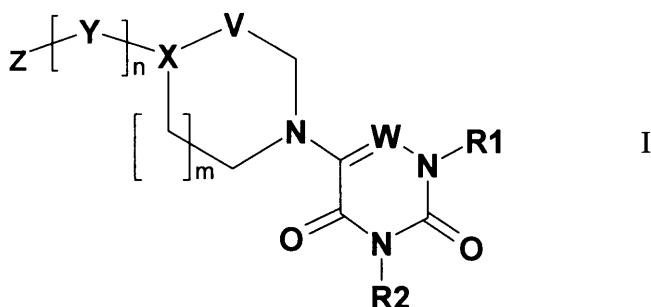
本発明の化合物は、一般式 I に対応する。

【0007】

本発明は、下記一般式 I に対応する SCD-1 酵素活性阻害薬として使用するための 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、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 CH 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

40

N - アルキルまたは N - ジアルキルカルバモイル基、または

50

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-C₃N-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-C₆2-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、CH₂、CHCH₃またはC=Oを表し、

n=1であるときには、

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

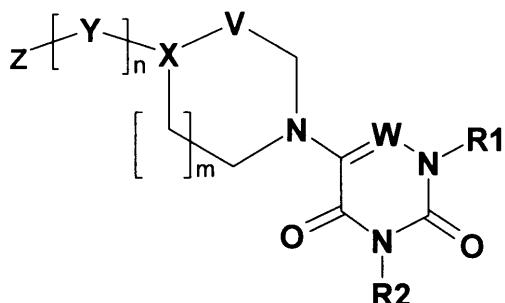
【0008】

本発明は、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

10

20

30

40

50

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ことがある)

のような基で置換されたC₁ - C₃ 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、CH₂、CHCH₃またはC = Oを表し、

n = 1であるときには、

X - Yは、-N - (C = O) - 、-N - CH₂ - 、-CH - CH₂ - 、-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C₁ - C₄ 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C₁ - C₄ アルキル、直鎖状または分岐状のC₁またはC₃ 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：

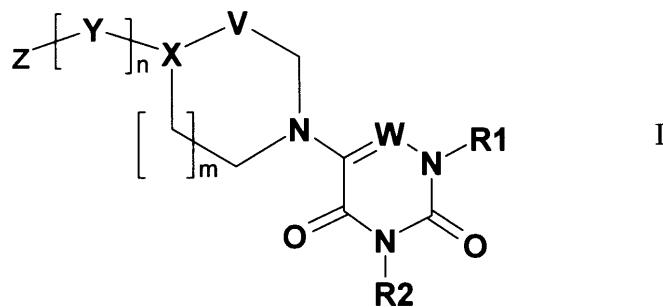
10

20

30

40

【化3】



(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(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、ビリジル、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、

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：

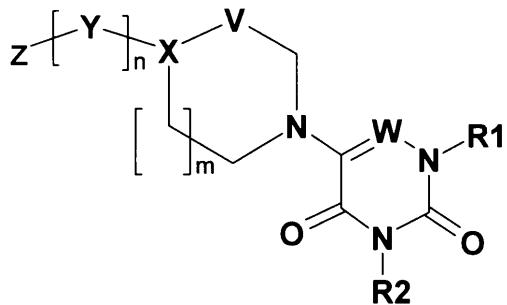
10

20

30

40

【化4】



I

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、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 - 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、

m、nは1であり、

Vは、CH₂を表し、

X - Yは、-N - (C = O) - 、 - CH - 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アルコキシアルコキシ、インドリル、オキソチオフェニル、C₁ - C₃N - 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 - 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、

C₅ - C₆2 - 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、CH₂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、または直鎖状のC₁-C₄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、

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アルコキシアルコキシ、インドリル、オキソチオフェニル、C₁-C₃N-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、

ハロゲン原子、ニトリル、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、

C₆2-オキソシクロアルキル基

を表し、

R₂は、メチルまたはヘプチルを表し、

m、nは、1であり、

Vは、CH₂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のC₁-C₄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)-ビペラジン-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)-ビペラジン-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-トリフルオロオ-ブチル)-6-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-ビペラジン-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)-ビペラジン-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)-ビペラジン-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)-ビペリジン-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)-ビペリジン-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)-ビペリジン-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)-ビペリジン-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] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン、

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、

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] - 2H - [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 - 3H - [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル} 10 - 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) - 2H - [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 - 2H - [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 - 2H - [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 - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン、 20

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、

2, 4 - ジメチル - 6 - (4 - o - トリルオキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 2H - [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 - 2H - [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 - 2H - [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) - 2H - [1, 2, 4] 30 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) - 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 - ベンジル) - 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 - ベンジル) - 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 - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2H - [1, 2, 4] トリアジン - 3, 5 - ジオン、 40

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 - 2H - [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 - 2H - [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 - 2H - [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] - 2H - [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 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、
 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】

【0015】

30

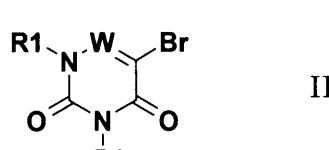
合成

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。

【0016】

方法 1 一般式 I の化合物の合成は、一般式 II

【化5】

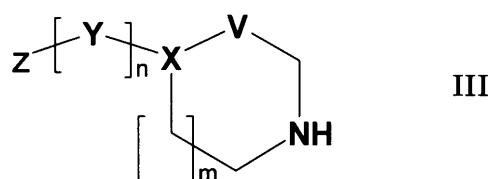


(上記式中、

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 III

40

【化6】

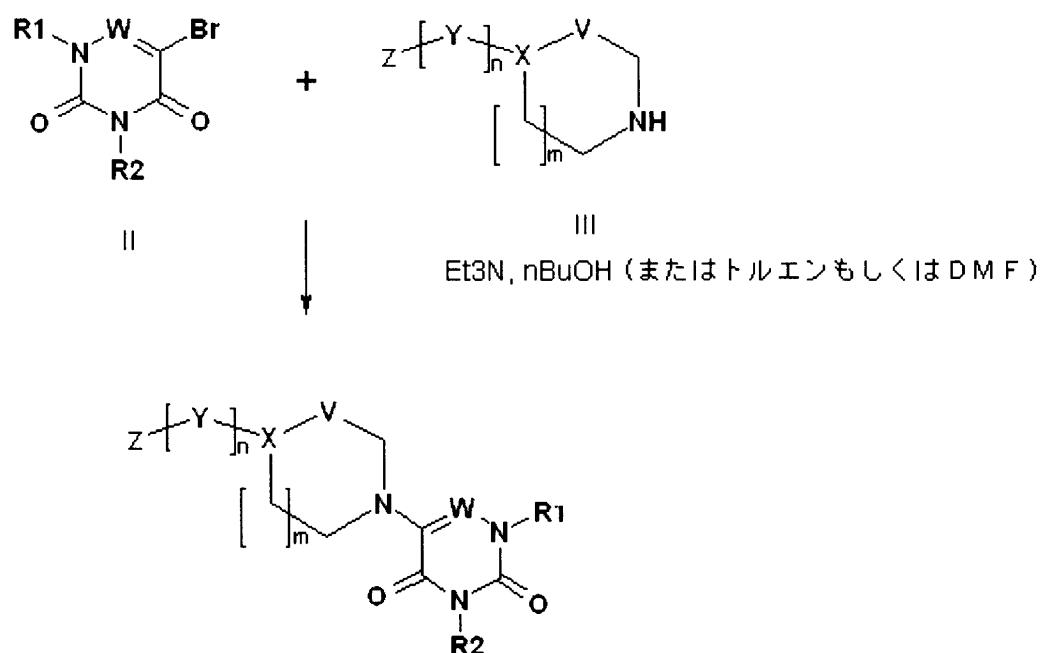


(上記式中、

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

30

工程図1

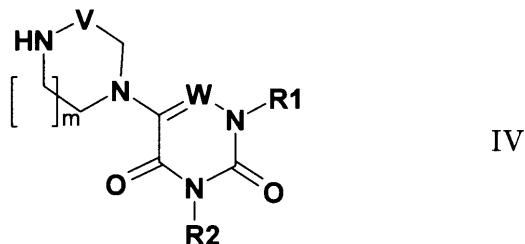
40

【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、
 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9】

10



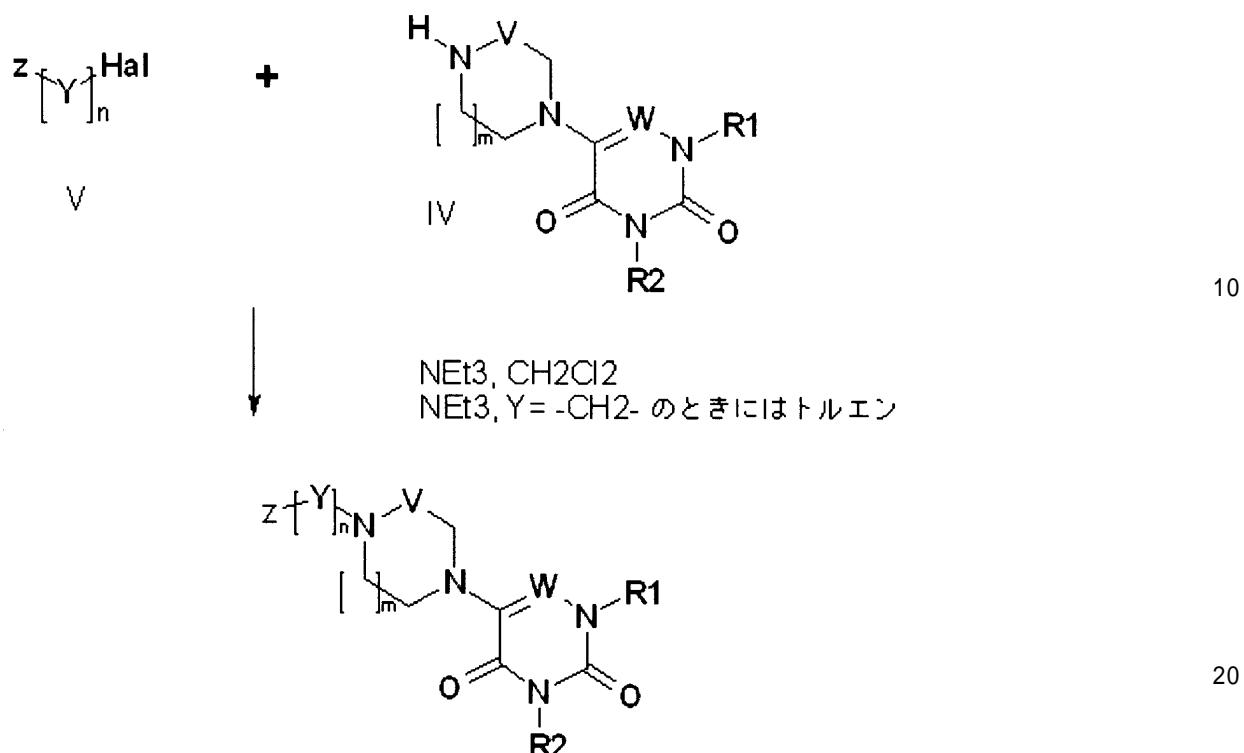
(上記式中、
 Halは、Cl、BrまたはIのようなハロゲンを表し、
 n = 1であるときには、Yは、-(C=O)-、-CH₂-を表し、
 Zは、式Iで上記した通りであり、
 n = 0であるときには、Zは、シンナミルまたはアリールオキシカルボニルまたは2-フェニルエチル基(その2位は、場合によっては直鎖状または分岐状のC₁-C₄アルキルで置換されている)を表し、それらについて、芳香族基は、1個以上のトリフルオロメチル基、ハロゲン原子、直鎖状または分岐状のC₁-C₄アルキル、直鎖状または分岐状のC₁-C₃アルコキシ、ニトロ基で置換されている)の化合物と融合させることを特徴としている。

20

【0018】
 この反応は、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うことができる。

30

【化10】



工程図2

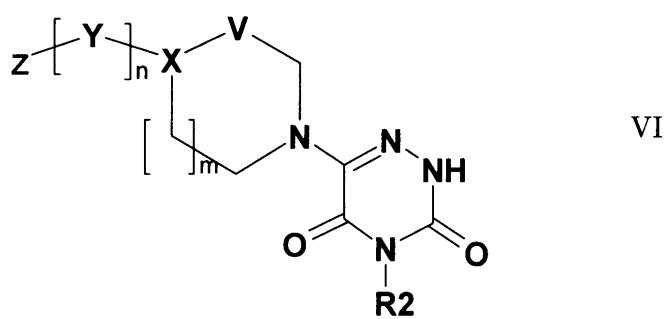
【0019】

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（R₁は水素である）に準じて得られた化合物V I

【化11】

30



（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）

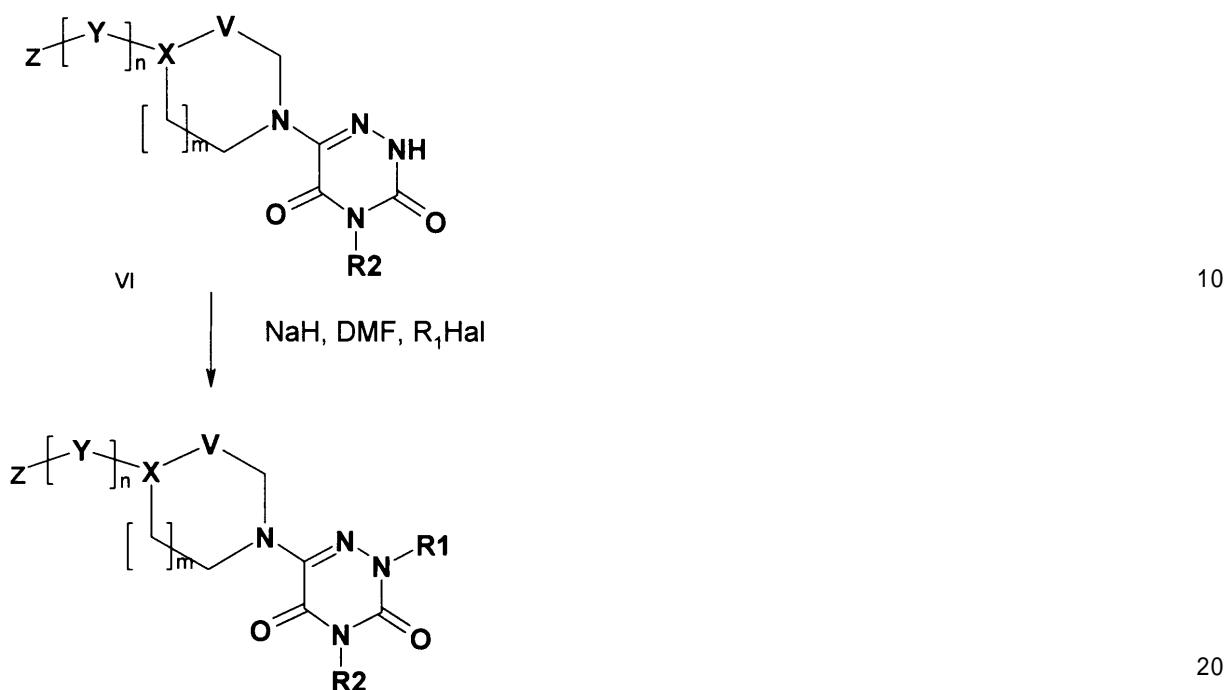
の2位における窒素を、一般式R₁Hal

（上記式中、

Halは、Cl、BrまたはIのようなハロゲンを表し、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tBuOKのような操作条件下にてアルキル化することを特徴とする。

【化12】



工程図3

【0020】

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HPLC、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。

【0021】

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。

30

【0022】

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。

【0023】

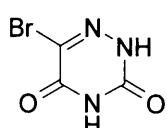
元素分析並びに質量およびNMRスペクトルによって、化合物の構造を確かめる。

【0024】

中間体1：

a) 6-ブロモ-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(1a)

【化13】



【0025】

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°C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を白色固体生成物として単離する(27g、収率=80%)。

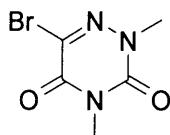
【0026】

50

TLCシリカゲル 60F254 Merck, CH₂Cl₂ - MeOH: 90 - 10, Rf = 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、固体生成物として単離する (収率 81%)。

【0029】

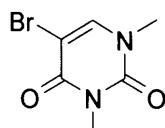
TLCシリカゲル 60F254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt: 80 - 20, Rf = 0.59。

【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】

20



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 (固体生成物, 収率 82%)。

【0032】

TLCシリカゲル 60F254 Merck, CH₂Cl₂ - MeOH: 90 - 10, Rf = 0.8。

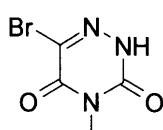
40

【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

【0034】

トリアジン 1a 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 2a 17 g を固体生成物として単離する (収率 = 89%)。

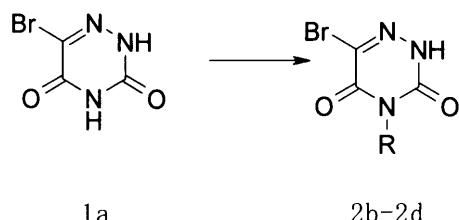
【0035】

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

【0036】

b) 中間体 2b - 2d

【化17】



【0037】

2b - 2d 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、2a の合成について記載した操作手順に従って 1a から行う。

【0038】

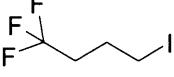
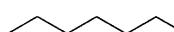
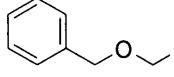
10

20

30

【表1】

表1 中間体2b-2d

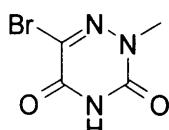
RX	総収率	TLC	状態	中間体2b-2d
	76%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt : 90-10 Rf=0.45	固体 成物	2b: 6-ブロモ-4-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
	84%	EP-AcOEt : 70-30 Rf=0.73	固体 成物	2c: 6-ブロモ-4-ヘプチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
	81%	EP-AcOEt : 50-50 Rf=0.61	固体 成物	2d: 4-ベンジルオキシメチル-6-ブロモ-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

TLC : シリカゲル 60F254 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 中に室温で加える。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。得られた固体生成物 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 60F254 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)

10

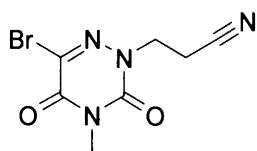
20

30

40

50

【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7ml (10 10 mmol) を、ピリジンと水の溶液(1/1) 24ml 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。得られた固体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】

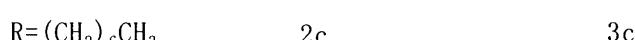
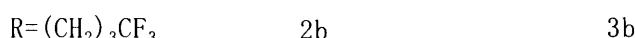
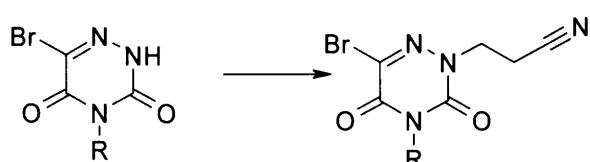
TLCシリカゲル60F254Merck, 石油エーテル-AcOEt:70-30, R_f=0.18。

【0045】

b) 中間体3bおよび3c:

【化20】

20



【0046】

30

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

出発シントン	収率	TLC	状態	中間体3b-3c
2b	91%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0.34	固体生成物	3b:3-[6-ブロモ-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 Rf=0.51	固体生成物	3c:3-(6-ブロモ-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60F254Merck, EP=石油エーテル

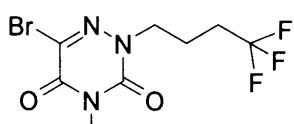
40

50

【0048】

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)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(4a)
 【化21】



10

【0049】

NaH(パラフィン中60%)0.85g(21.3mmol)を、窒素下にてDMF10mlに加える。中間体2a 4g(19.4mmol)をDMF40ml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5g(21.3mmol)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4a(収率=87%)に対応する結晶生成物5.3gを単離する。

【0050】

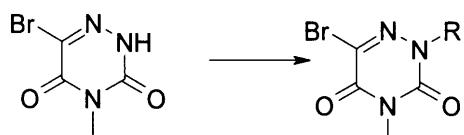
20

TLCシリカゲル60F254Merck, 石油エーテル-AcOEt:70-30, R_f=0.58。

【0051】

b) 中間体4b-4j

【化22】



30

2a

4b-4j

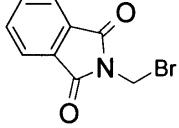
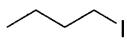
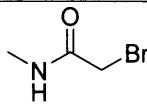
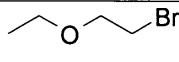
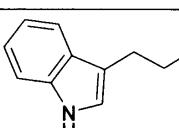
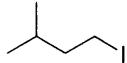
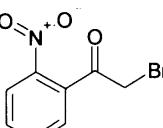
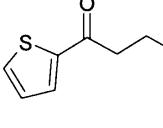
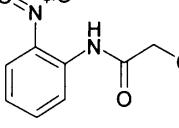
【0052】

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

【0053】

【表3】

表3 中間体4b-4j

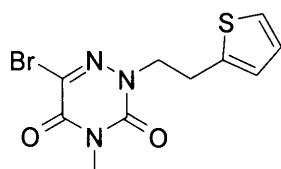
RX	総収率	TLC	状態	中間体4b-4j
	88%	EP-AcOEt: 50-50 Rf=0.37	固体生成物	4b: 2-(6-ブロモ-4-メチル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン
	90%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0.82	固体生成物	4c: 6-ブロモ-2-ブチル-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
	65%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 90-10 Rf=0.49	固体生成物	4d: 2-(6-ブロモ-4-メチル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-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	固体生成物	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	固体生成物	4h: 6-ブロモ-4-メチル-2-[2-(2-ニトロフェニル)-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	固体生成物	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	固体生成物	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60F254Merck, 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)

【化23】



【0055】

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

10

20

30

40

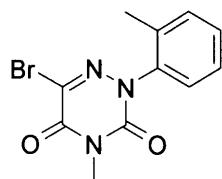
50

ル 0 . 2 4 m l (2 . 1 4 m m o l) 、 ト リ フ ェ ニ ル ホ ス フ イ ン 0 . 6 1 g (2 . 3 3 m m o l) の 存 在 下 に て T H F 4 m l に 加 え る。 0 ° C で 、 D E A D 0 . 5 4 m l (2 . 3 3 m m o l) を ト ル エ ル に 溶 解 し た も の を 滴 加 す る。 反 応 媒 質 を 、 7 0 ° C で 7 時 間 加 热 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。 M g S O 4 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 エ に よ つ て 精 製 す る (C H 2 C l 2 / M e O H , グ ラ ジ エ ン ト 1 0 0 / 0 - 9 7 / 3 , 3 0 分 間) 。 化 合 物 4 k に 対 応 す る 結 晶 生成 物 0 . 4 8 g が 得 ら れ る (収 率 : 7 9 %) 。

【 0 0 5 6 】

d) 6 - プ ロ モ - 4 - メ チ ル - 2 - o - ト リ ル - 2 H - [1 , 2 , 4] ト リ ア ジ エ - 3 , 5 - ジ オ ン (4 l)

【 化 2 4 】



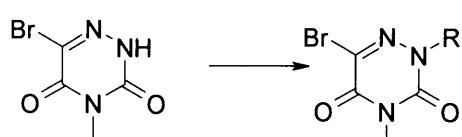
【 0 0 5 7 】

中 間 体 2 a 0 . 5 g (2 . 4 3 m m o l) を 、 ピ リ ジ エ 0 . 4 m l (4 . 8 5 m m o l) 、 o - ト リ ル ボ ロ ニ 酸 0 . 6 6 g (4 . 8 5 m m o l) 、 酢 酸 銅 0 . 6 6 g (3 . 6 4 m m o l) の 存 在 下 に て C H 2 C l 2 5 0 m l に 加 え る。 反 応 媒 質 を 室 温 で 2 4 時 間 攪 拌 し た 後 、 セ ラ イ テ 上 で 濾 過 す る。 濾 液 を 水 で 洗 浄 し た 後 、 0 . 0 1 N 塩 酸 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 す る。 得 ら れ た 残 渣 を ジ エ チ ル エ テ ル で 洗 浄 し た 後 、 化 合 物 4 1 に 対 応 す る 白 色 固 形 生成 物 0 . 5 4 g を 単 離 す る (収 率 7 5 %) 。

【 0 0 5 8 】

e) 中 間 体 4 m - 4 q

【 化 2 5 】



2a

4m-4q

【 0 0 5 9 】

中 間 体 4 m - 4 q の 合 成 は 、 様 々 な ボ ロ ニ 酸 R B (O H) 2 を 用 い る こ と に よ つ て 、 4 1 の 合 成 に つ い て 記 載 し た 操 作 手 順 に 従 つ て 2 a か ら 行 う。

【 0 0 6 0 】

10

20

30

40

【表4】

表4：中間体4m-4q

RB(OH) ₂	収率	TLC	状態	中間体4m-4q
	93%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 90-10 Rf=0.61	固体生 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	固体生 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	固体生 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	固体生 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	固体生 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 M e r c k, EP = 石油エーテル

10

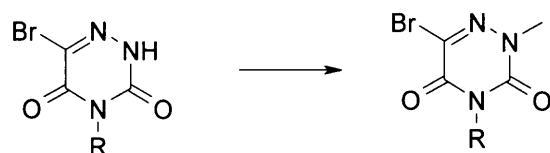
20

30

【0061】

中間体5

【化26】

R=(CH₂)₃CF₃

2b

5a

40

R=(CH₂)₆CH₃

2c

5b

R=CH₂OCH₂Ph

2d

5c

【0062】

中間体5a-5c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、4aの合成について記載した操作手順に従ってそれぞれ2b-2dから行う。

【0063】

【表5】

表5：中間体5a-5c

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	10
2c	92%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0.65	油状生 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60F254Merck, EP=石油エーテル

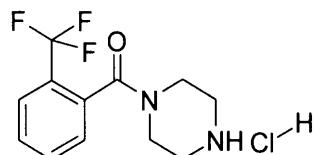
20

【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(6a)

【化27】



30

【0065】

BOC-ピペラジン23.44g(125mmol)を、トリエチルアミン26ml(186mmol)の存在下にてジクロロメタン250ml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25g(119.8mmol)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AcOEtに溶解し、水で洗浄した後、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。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40.5gを単離する(収率=94%)。TLCシリカゲル60F254Merck, 石油エーテル-AcOEt:50-50Rf=0.4。得られた固形生成物を、トリフルオロ酢酸65ml(877mmol)の存在下にて室温で1時間ジクロロメタン100ml中に入れる。濃縮後、得られた残渣を水に溶解し、次いでNaHC₃O₃を加えることによってpH7とする。媒質をAcOEtで抽出した後、ジクロロメタンで抽出する。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EtOHに溶解させ、2.3NHC₃O₃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4a 29.45gを白色粉末状生成物として単離する(収率88%)。

40

【0066】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂/MeOH 85/15, Rf=0.43。

50

【0067】

b) 中間体 6b-6d

【化28】



6b-6d

10

【0068】

中間体 6b-6d 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、6a 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。

【0069】

【表6】

表6：中間体 6b-6d

RCOCl	収率	TLC	状態	中間体 6b-6d
	91%	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-AcOEt}$: 95-5 $Rf=0.02$	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%	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-AcOEt}$: 95-5 $Rf=0.02$	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%	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$: 95-5 $Rf=0.07$	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

TLC : シリカゲル 60F254 Merck

【0070】

中間体 7

a) 1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペラジン (7a)

【化29】



【0071】

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

20

30

40

50

メチル - ベンゼン 1 g (4 . 2 mmol) およびトリエチルアミン 0 . 64 ml (4 . 6 mmol) の存在下にてトルエン 10 ml に加える。反応媒質を室温で 30 分間攪拌した後、110 °C まで 6 時間加熱する。乾燥濃縮後、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 (CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH : 90 - 9 - 1)。これにより、中間体 7a 0 . 7 g を透明な油状生成物 (収率 68 %) として単離する。

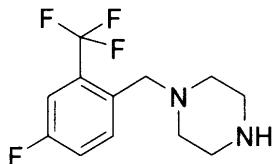
【0072】

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH : 90 - 9 - 1, R_f = 0 . 27。 10

【0073】

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 (7b)

【化30】



【0074】

中間体 7b の合成は、4a (透明な油状生成物, 収率 70 %) の合成について記載した操作手順に従って 1 - プロモメチル - 4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼンから行う。

【0075】

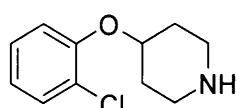
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - MeOH : 95 - 5, R_f = 0 . 15。

【0076】

中間体 8

a) 4 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ピペリジン (8a)

【化31】



【0077】

BOC - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン 10 g (49 . 68 mmol) を、2 - クロロフェノール 5 . 5 ml (54 . 65 mmol)、トリフェニルホスフィン 15 . 6 g (59 . 62 mmol) の存在下にて THF 160 ml に加える。0 °C で、DEAD (55 % トルエン溶液) 20 ml (59 . 62 mmol) を滴加する。反応媒質を 65 °C で 8 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、飽和 NaCl 溶液で洗浄する。MgSO₄ 上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮し、次に石油エーテル - Et₂O 混合物 : 65 - 35 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 - Et₂O, グラジエント 100 - 0 - 65 - 35, 30 分間)。透明な油状生成物 9 . 1 g が得られる (収率 59 %)。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt : 90 - 10, R_f = 0 . 75。この油状生成物を、TFA 8 . 67 ml (116 . 7 mmol) の存在下にてジクロロメタン 80 ml 中に加えた後、この溶液を室温で 24 時間攪拌する。

20

30

40

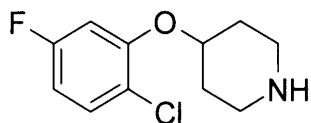
50

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。メシリクロライド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

【0080】

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

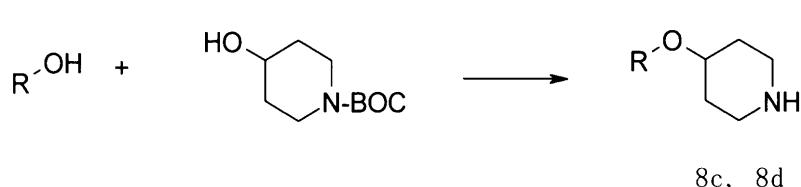
30

【0081】

c) 中間体8cおよび8d

【化33】

40



【0082】

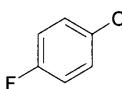
中間体8cおよび8dの合成は、様々なフェノールR-OHを用いることによって、8aの合成について記載した操作手順に従って行われる。

50

【0083】

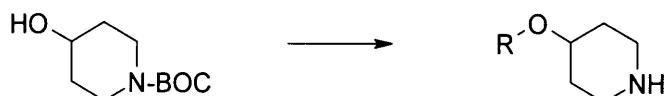
【表7】

表7：中間体8c-8d

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	固体生成物	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	固体生成物	8d:4-(4-フルオロフェノキシ)-ピペリジン

TLC:シリカゲル60F254Merck

【0084】

d) 中間体8e-8i
【化34】

8e-8i

【0085】

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

【0086】

10

20

30

【表8】

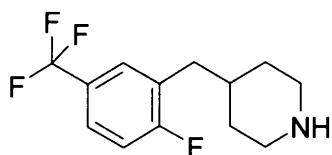
表8：中間体8e-8i

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 60 F 254 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 60 F 254 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

10

20

30

40

50

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0.55ml(3.06mmol)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0.64gが得られる(収率60%)。TLCシリカゲル60F254Merck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0.12gの存在下にて水素5バール下でMeOH5ml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 0.30gが、透明な油状生成物として得られる(収率63%)。

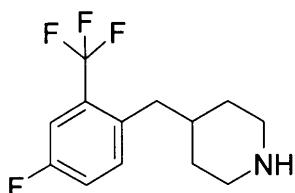
【0089】

TLCシリカゲル60F254MerckCH₂Cl₂-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(固体生成物、収率11%)。

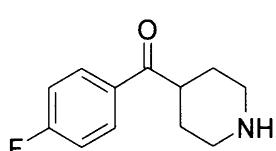
【0092】

TLCシリカゲル60F254Merck, 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6.4g(49.5mmol)を、無水酢酸40ml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。固体生成物7.79gが得られる(92%)。得られた固体生成物0.5g(2.92mmol)をチオニルクロライド0.92ml(12.56mmol)の存在下にて1,2-ジクロロエタン1ml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2ml

に溶解する。この溶液を、1,2-ジクロロエタン1ml中でAlCl₃ 0.90g(6.72mmol)およびフルオロベンゼン1.29ml(13.73mmol)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。MgSO₄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(CH₂Cl₂-MeOH:95-5)。油状生成物0.44gが単離する(60%)。TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0.38。得られた油状生成物を6N塩酸6ml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。MgSO₄上で乾燥した後、有機相を乾燥濃縮する。中間体100.23gが、油状生成物として得られる(62%)。 10

【0095】

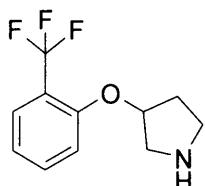
TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:95-5, R_f=0.13。

【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0.67ml(4mmol)を、2-トリフルオロメチル-フェノール0.71g(4.4mmol)およびトリフェニルホスフィン1.26g(4.8mmol)の存在下にてTHF10mlに加える。0°Cで、DEAD(40%トルエン溶液)2ml(4.8mmol)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(1N)溶液で洗浄した後、NaCl溶液で洗浄する。MgSO₄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-Et₂O 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-Et₂O, グラジエント100-0-60-40, 45分間)。透明な油状生成物1.06gが得られる(収率82%)。TLCシリカゲル60F254Merck, 石油エーテル-Et₂O 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10ml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(CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH, 90-9-1)。中間体11a 0.51gが、透明な油状生成物として得られる(収率83%)。 30 40

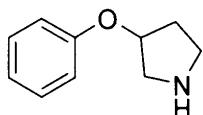
【0098】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂/MeOH 90/10, R_f=0.13。

【0099】

b) 3-フェノキシ-ピロリジン(11b)

【化39】



【0100】

中間体11bの合成は、11a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（固体生成物、収率24%）。

【0101】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:90-10, Rf=0.21。

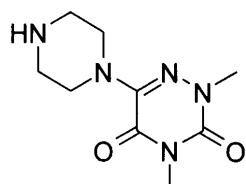
10

【0102】

中間体12

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

【化40】



20

【0103】

ピペラジン4.75g(55.15mmol)を、中間体1b 4.05g(18.4mmol)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2.8ml(20.1mmol)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12a 3.3gが、白色粉末状生成物として得られる（収率：79%）。

30

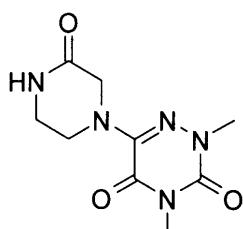
【0104】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:50-50, Rf=0.4。

【0105】

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

【化41】



40

【0106】

中間体12bの合成は、ピペラジン-2-オンから12a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（固体生成物、収率55%）。

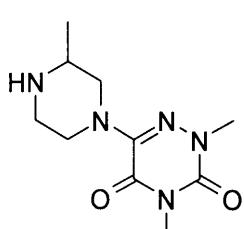
50

【0107】

TLCシリカゲル 60F254 Merck, CH₂Cl₂ - MeOH: 90 - 10, Rf = 0.44。

【0108】

c) 2,4-ジメチル-6-(3-メチル-ピペラジン-1-イル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン (12c)
【化42】



10

【0109】

中間体12cの合成は、2-メチル-ピペラジンから12aの合成について記載した操作手順に従って行う（固体生成物、収率：58%）。

【0110】

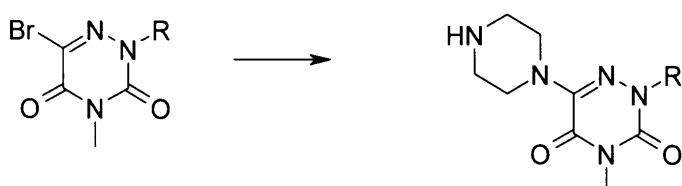
TLCシリカゲル 60F254 Merck, CH₂Cl₂ - MeOH: 90 - 10, Rf = 0.19。

20

【0111】

d) 中間体12d - 12f

【化43】



30

R = (CH₂)₃CF₃

4a

12d

R = (CH₂)₃CH₃

4c

12e

R = (CH₂)₂CH(CH₃)₂

4g

12f

【0112】

中間体12d - 12fの合成は、それぞれ中間体4a、4cおよび4gから12aの合成について記載した操作手順に従って行う。

【0113】

【表9】

表9：中間体12d-12f

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

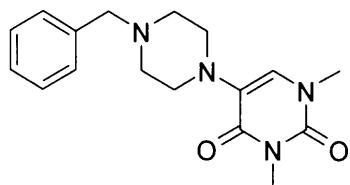
TLC:シリカゲル60F254Merck

【0114】

中間体13

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44】



【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9.6g(33.53mmol)を、0°Cでジメチルホルムアミド10mlに加える。水素化ナトリウム(パラフィン中60%)2.95g(73.56mmol)を、少しづつ加える。混合物を、0°Cで40分間攪拌する。ヨウ化メチル5ml(80.5mmol)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Acetone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、エーテルで粉碎した後、沈殿物を濾過によって単離する。中間体13a 4g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60F254Merck, 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

10

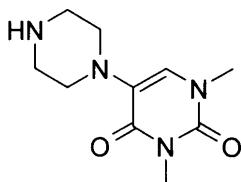
20

30

40

50

(13b)
【化45】



【0118】

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CHCl₃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。MgSO₄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(CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH, 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、ベージュ色の固体生成物として得られる(収率: 56%)。

【0119】

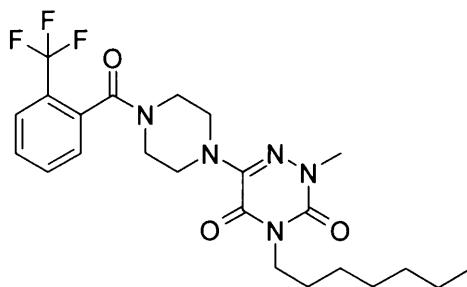
TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90-9-1, R_f = 0.07。

【実施例】

【0120】

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]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(1)

【化46】



【0121】

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、NEt₃ 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。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(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%)。

【0122】

TLCシリカゲル60F254Merck, 石油エーテル-AcOEt: 50-50, R_f = 0.43。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.87 (t, 3H, J = 6.57 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.

10

20

30

40

50

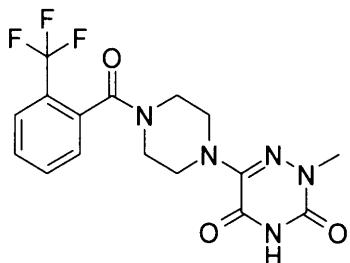
8.2 - 3.95 (m, 3H), 3.98 - 4.05 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 7.83 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 8.08 Hz) 7.62 (t, 1H, J = 7.07 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 7.33 Hz)。

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 (CDC13) 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 = 7.32 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 7.57 Hz) 7.61 (t, 1H, J = 7.57 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 7.83 Hz), 8.58 (s, 1H)。

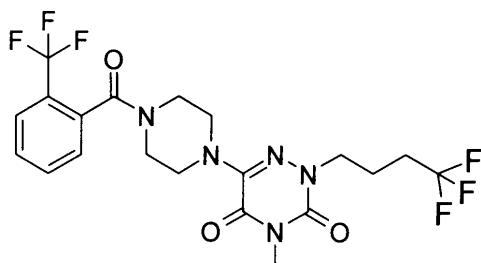
MS (+ESI) m/z 384 (MH⁺)。

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

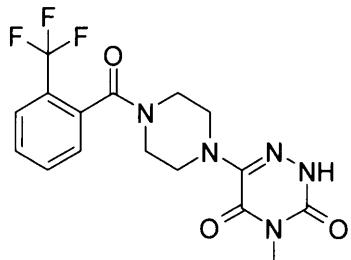
¹ H NMR (CDCl₃) ppm: 1.95 - 2.05 (m, 2H), 2.08 - 2.22 (m, 2H), 3.26 - 3.32 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.41 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.82 - 3.90 (m, 1H), 3.95 (t, 2H, J = 6.82 Hz), 3.98 - 4.08 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 7.83 Hz), 7.55 (t, 1H, J = 7.83 Hz), 7.62 (t, 1H, J = 7.83 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 7.32 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]-2H-[1,2,4]-トリアジン-3,5-ジオン(4)

【化49】



10

20

【0130】

化合物4(固体生成物)を、トリアジン2a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: 27%)。

【0131】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 70-30, R_f = 0.26。

融点 = 235 °C。

¹ H NMR (CDCl₃) 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 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 7.83 Hz), 7.62 (t, 1H, J = 7.58 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 7.58 Hz), 8.77 (s, 1H)。

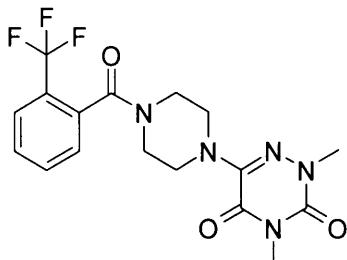
MS (+ESI) m/z 384 (MH⁺)。

30

【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]-2H-[1,2,4]-トリアジン-3,5-ジオン(5)

【化50】



40

【0133】

化合物5(固体生成物)を、トリアジン1b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: 55%)。

50

【0134】

TLCシリカゲル 60F254 Merck, AcOEt:100, R_f = 0.37。

融点 = 76 °C。

¹H NMR (CDC13) ppm: 3.26 - 3.33 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.40 - 3.49 (m, 1H), 3.49 - 3.58 (m, 3H), 3.81 - 3.90 (m, 1H), 3.97 - 4.06 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 7.07 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 7.83 Hz) 7.61 (t, 1H, J = 7.83 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 8.08 Hz)。

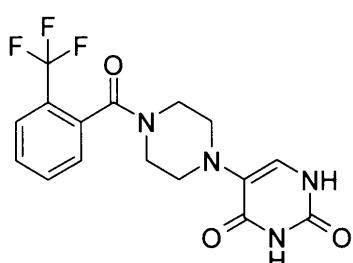
MS (+ESI) m/z 398 (MH⁺)。

【0135】

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]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(6)

【化51】



20

【0136】

化合物6(固体生成物)は、5-プロモ-1H-ピリミジン-2,4-ジオンおよび中間体6a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:47%)。

【0137】

TLCシリカゲル 60F254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH:90-10, R_f = 0.3。

融点 = 285 °C。

¹H NMR (DMSO) ppm: 2.59 - 2.69 (m, 1H), 2.72 - 2.87 (m, 2H), 2.88 - 2.98 (m, 1H), 3.05 - 3.16 (m, 1H), 3.16 - 3.25 (m, 1H), 3.63 - 3.79 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 7.07 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 7.83 Hz) 7.76 (t, 1H, J = 7.58 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 7.58 Hz), 10.53 (s, 1H), 11.10 (s, 1H)。

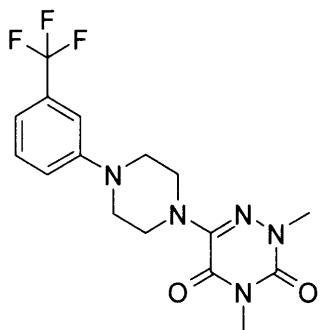
MS (+APCI) m/z 369 (MH⁺)。

30

【0138】

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]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(7)

【化 5 2】



10

【 0 1 3 9 】

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 %)。

[0 1 4 0]

TLCシリカゲル 60 F254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, Rf = 0.78。

融点 = 163 °C。

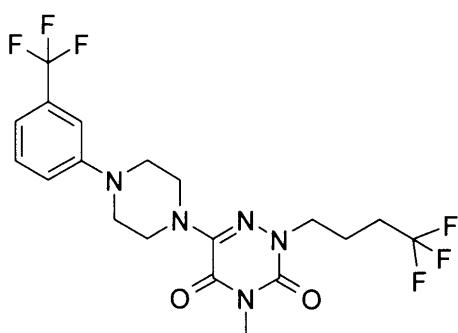
20

M S (+ E S I) m / z 370 (M H +) .

[0 1 4 1]

例 8 : 4 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - プチル) - 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 (8)

【化 5.3】



30

【 0 1 4 2 】

化合物 8 (油状生成物) は、トリアジン 4a 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

[0 1 4 3]

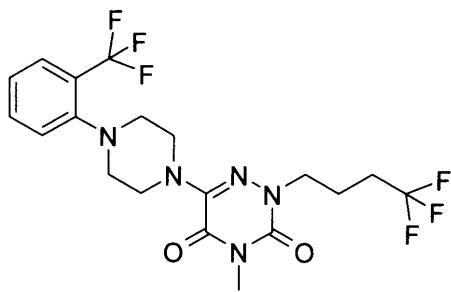
TLCシリカゲル 60 F254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt: 90 - 10, Rf = 0.59.

MS (+ESI) m/z 466 (MH⁺).

[0 1 4 4]

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] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (9)

【化54】



10

【0145】

化合物9(固体生成物)は、トリアジン4a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】

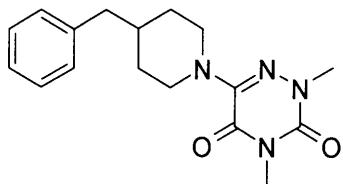
TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt:90-10, R_f=0.54。

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-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(10) 20

【化55】



【0148】

30

化合物10(油状生成物)は、トリアジン1b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】

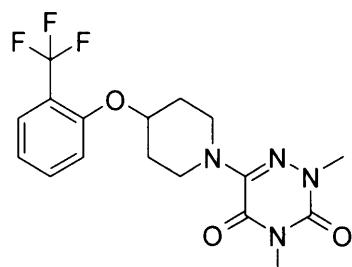
TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt:95-5, R_f=0.28。

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]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(11) 40

【化56】



50

【0151】

化合物11（油状生成物）は、トリアジン1b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：56%）。

【0152】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt:95-5, Rf=0.27。

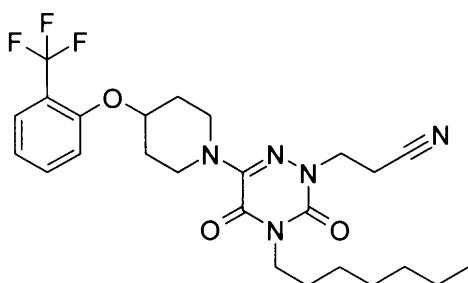
¹H NMR (CDC1₃) ppm: 1.95-2.11 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.49-3.57 (m, 7H), 4.70 (m, 1H), 6.99 (t, 1H, J=7.07Hz) 7.00 (d, 1H, J=7.07Hz), 7.47 (t, 1H, J=8.08Hz), 7.58 (d, 1H, J=7.58Hz)。 10

MS (+ESI) m/z 385 (MH⁺)。

【0153】

例12：3-{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(12)

【化57】



20

【0154】

化合物12（油状生成物）は、トリアジン3c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：46%）。

【0155】

¹H NMR (CDC1₃) ppm: 0.87 (t, 3H, J=6.31Hz), 1.24-1.36 (m, 8H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 4H), 2.80 (t, 2H, J=7.83Hz), 3.48-3.56 (m, 2H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.91 (t, 2H, J=7.07Hz), 4.18 (t, 2H, J=6.57Hz), 4.72 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.47 (t, 1H, J=7.83Hz), 7.58 (d, 1H, J=7.07Hz)。 30

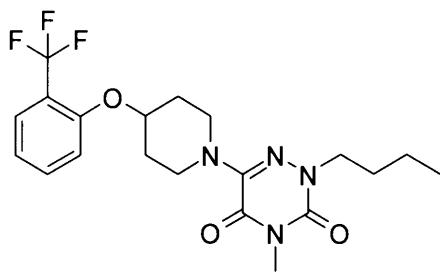
MS (+ESI) m/z 508 (MH⁺)。

【0156】

例13：2-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(13) 40

40

【化 5 8】



10

【 0 1 5 7 】

化合物 13 (油状生成物) は、トリアジン 4c 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: 44%)。

【 0 1 5 8 】

¹ H NMR (CDCl₃) ppm: 0.95 (t, 3 H, J = 7.58 Hz), 1.31 - 1.41 (m, 2 H), 1.66 - 1.75 (m, 2 H), 1.96 - 2.10 (m, 4 H), 3.35 (s, 3 H), 3.47 - 3.55 (m, 4 H), 3.89 (t, 2 H, J = 7.58 Hz), 4.70 (m, 1 H), 6.99 (t, 1 H, J = 7.58 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 7.32 Hz), 7.47 (t, 1 H, J = 8.08 Hz).

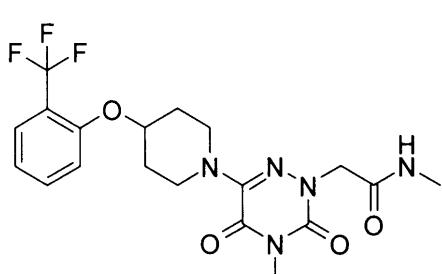
z) , 7 . 5 8 (d , 1 H , J = 7 . 3 2 Hz)

20

M S (+ E

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-3H-[1,2,4,5-トリアゼン-3-イル]-2-アセタミド(1-4)}

2, 4]



30

〔 0 1 6 0 〕

化合物 1-4 (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%)。

〔 0 1 6 1 〕

¹ H NMR (CDCl₃) ppm: 1.94 - 2.09 (m , 4 H) , 2.85 (d , 3 H , J = 5.05 Hz) , 3.36 (s , 3 H) , 3.48 - 3.63 (m , 4 H) , 4.51 (s , 2 H) , 4.70 (m , 1 H) , 5.90 (m , 1 H) , 6.99 (d , 1 H , J = 7.32 Hz) , 7.00 (t , 1 H , J = 6.82 Hz) , 7.47 (t

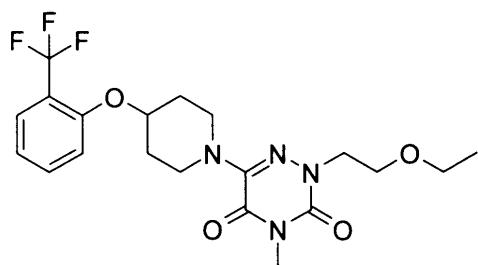
MS (CDCl₃, TMS) δ (ppm): 4.43, 6 (MHz);

40

M S (+ E

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 - フエノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (1.5)

【化60】



10

【0163】

化合物15（油状生成物）は、トリアジン4e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：47%）。

【0164】

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.18 (t, 3H, J = 7.07 Hz), 1.95 - 2.10 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.47 - 3.58 (m, 6H), 3.74 (t, 2H, J = 5.81 Hz), 4.08 (t, 2H, J = 5.81 Hz), 4.71 (m, 1H), 6.99 (t, 1H, J = 7.07 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 7.83 Hz), 7.47 (t, 1H, J = 7.58 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 7.07 Hz)。

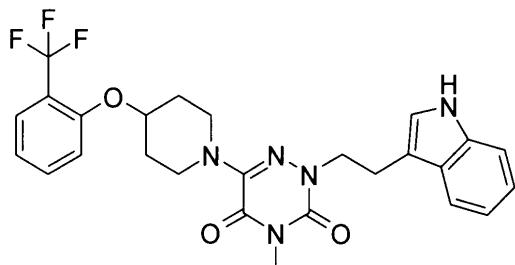
20

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61】



30

【0166】

化合物16（油状生成物）は、トリアジン4f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：20%）。

【0167】

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.84 - 2.00 (m, 4H), 3.21 (t, 2H, J = 7.32 Hz), 3.34 (s, 3H), 3.36 - 3.46 (m, 4H), 4.22 (t, 2H, J = 7.32 Hz), 4.63 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 8.34 Hz), 7.00 (t, 1H, J = 8.34 Hz), 7.06 (s br, 1H), 7.10 (t, 3H, J = 7.83 Hz), 7.17 (t, 1H, J = 7.32 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.08 Hz), 7.48 (t, 1H, J = 7.83 Hz), 7.57 - 7.65 (m, 2H), 7.99 (s br, 1H)。

40

MS (+ESI) m/z 514 (MH⁺)。

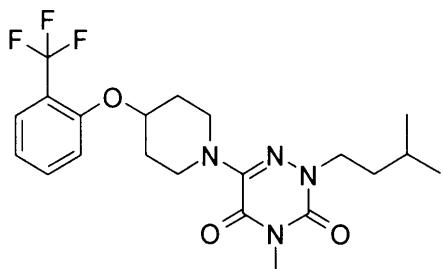
【0168】

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 (17)

【化 6 2】



10

【0169】

化合物 17 (油状生成物) は、トリアジン 4 g 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: 42 %)。

【0170】

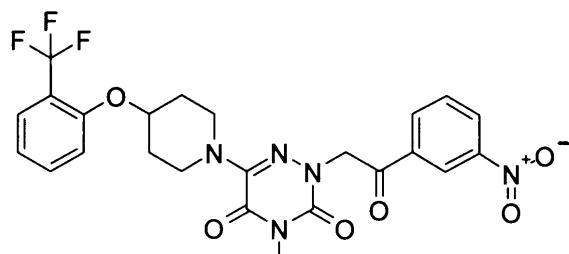
MS (+ESI) m/z 441 (MH⁺)。

【0171】

例 18 : 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] - 2H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (18)

20

【化 6 3】



30

【0172】

化合物 18 (油状生成物) は、トリアジン 4 h 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: 32 %)。

【0173】

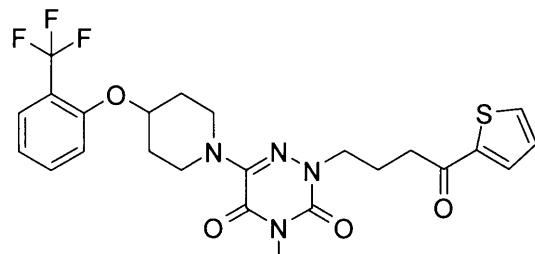
MS (+ESI) m/z 534 (MH⁺)。

【0174】

例 19 : 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] - 2H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (19)

40

【化 6 4】



50

【0175】

化合物19（油状生成物）は、トリアジン4i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%）。

【0176】

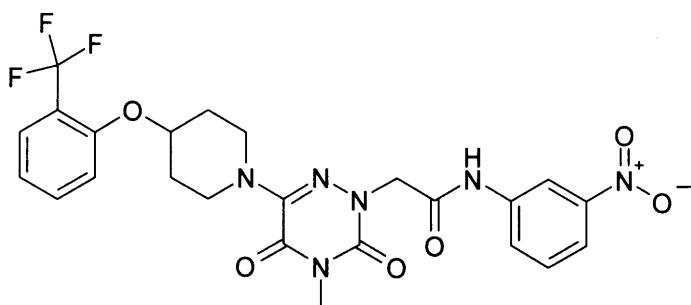
¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.91 - 2.07 (m, 4H), 2.21 (m, 2H, J = 6.82 Hz), 3.00 (t, 2H, J = 7.32 Hz), 3.31 (s, 3H), 3.42 - 3.54 (m, 4H), 4.01 (t, 2H, J = 6.31 Hz), 4.67 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J = 8.08 Hz), 6.99 (t, 1H, J = 7.59 Hz), 7.11 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, J = 7.83 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 7.83 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 5.30 Hz), 7.69 (m, 1H)。 10

MS (+ESI) m/z 523 (MH⁺)。

【0177】

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-3H-[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65】



20

【0178】

化合物20（油状生成物）は、トリアジン4j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：67%）。 30

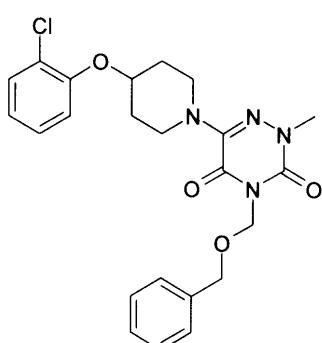
【0179】

MS (+ESI) m/z 549 (MH⁺)。

【0180】

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-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(21)

【化66】



40

【0181】

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

50

て n - ブタノール中で調製する（収率：60%）。

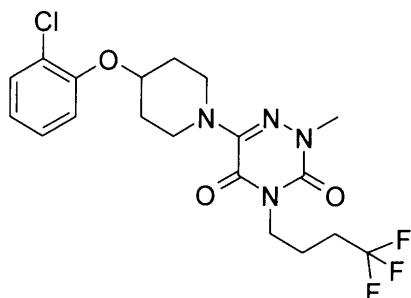
〔 0 1 8 2 〕

M S (+ E S I) m / z 457 (M H +) .

【 0 1 8 3 】

例 2-2 : 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 (2-2)

【化 6 7】



10

〔 0 1 8 4 〕

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

〔 0 1 8 5 〕

TLCシリカゲル 60 F254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, Rf = 0.71。

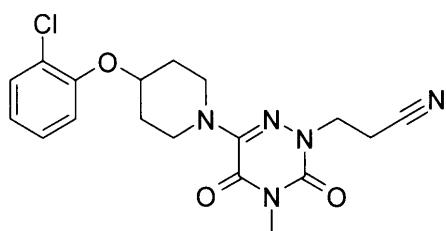
M S (+ A P C I) m / z 447 (M H +) .

〔 0 1 8 6 〕

例 2 3 : 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 (2 3)

【化 6 8】

30



〔 0 1 8 7 〕

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 %)。

〔 0 1 8 8 〕

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 : 8 0 - 2 0 ,
R f = 0 . 3 6 。

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

50

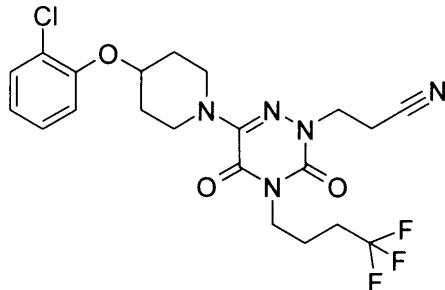
1 H, J = 7.32 Hz)。

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。

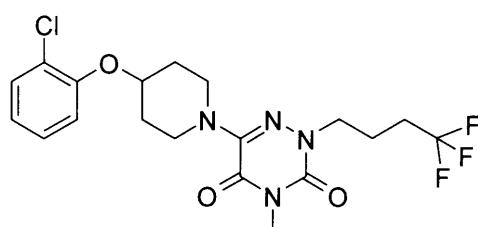
MS (+APCI) m/z 486 (MH⁺)。

【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,CH₂Cl₂-AcOEt:95-5, R_f=0.69。

¹H NMR (CDCl₃) 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 Hz), 4.56-4.62 (m, 1H), 6.92 (t, 1H, J=7.58 Hz), 6.97 (d, 1H, J=8.33 Hz), 7.20 (t, 1H, J=8.33 Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.3 Hz)。

MS (+APCI) m/z 447 (MH⁺)。

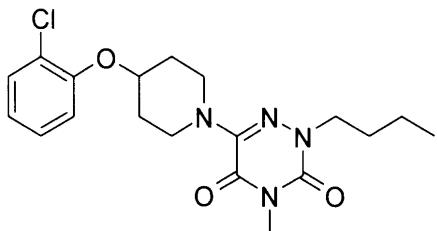
50

【0195】

例26: 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 (26)

【化71】



10

【0196】

化合物26（油状生成物）は、トリアジン4c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：44%）。

【0197】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, R_f = 0.62。

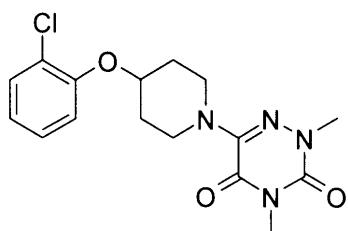
MS (+APCI) m/z 393 (MH⁺)。

【0198】

20

例27: 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 (27)

【化72】



30

【0199】

化合物27（固体生成物）は、トリアジン1b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：60%）。

【0200】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, R_f = 0.51。

F = 109 °C。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.96 - 2.08 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.35 - 3.46 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.61 - 3.64 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.92 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.2 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 7.8 Hz)。

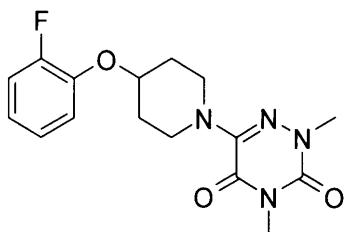
40

MS (+ESI) m/z 351 (MH⁺)。

【0201】

例28: 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 (28)

【化73】



【0202】

化合物28（油状生成物）は、トリアジン1bおよび中間体8e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%）。

【0203】

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

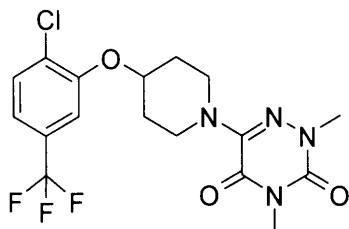
¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.94-1.99 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H), 3.26-3.38 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.67-3.74 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 6.99-7.12 (m, 3H)。

MS (+ESI) m/z 335 (MH⁺)。

【0204】

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74】



【0205】

化合物29（固体生成物）は、トリアジン1bおよび中間体8f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%）。

【0206】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, R_f = 0.44。

融点 = 160 °C。

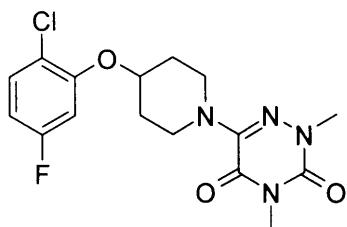
¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.98-2.03 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, J = 8.08 Hz)。

MS (+ESI) m/z 419 (MH⁺)。

【0207】

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75】



【0208】

化合物30（固体生成物）は、トリアジン1bおよび中間体8b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60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, R_f = 0.55。

融点 = 168°C。

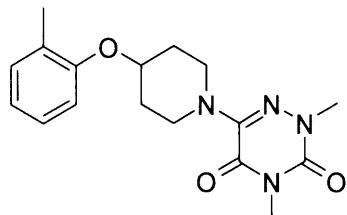
¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.99-2.11 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.42-3.49 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.61-3.33, 6.7 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.62-6.72 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H)。

MS (+ESI) m/z 369 (MH⁺)。

【0210】

例31：2,4-ジメチル-6-(4-0-トリルオキシ-ピペリジン-1-イル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン（31）

【化76】



【0211】

化合物31（固体生成物）は、トリアジン1bおよび中間体8g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60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, R_f = 0.67。

融点 = 102°C。

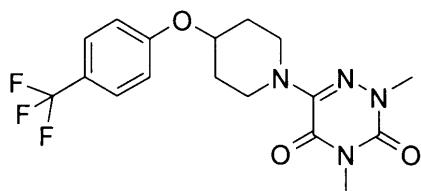
¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.93-1.98 (m, 2H), 2.03-2.09 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.55-3.64 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H)。

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]2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン（32）

【化 7 7】



【 0 2 1 4 】

化合物 3-2 (油状生成物) は、トリアジン 1-b および中間体 8-h 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

【 0 2 1 5 】

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

M S (+ E S I) m / z 385 (M H +) .

【 0 2 1 6 】

例 3 3 : 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 (3 3)

【化 7 8】

10

The chemical structure of 4-(4-fluorophenoxy)piperazine-1,4-dione is shown. It consists of a 4-fluorophenoxy group attached to a piperazine ring, which is further attached to a 1,4-dione group. The 1,4-dione group is substituted with two methyl groups at the 4-position.

【 0 2 1 7 】

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 %) 。

【 0 2 1 8 】

30

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

融点 = 70 °C。

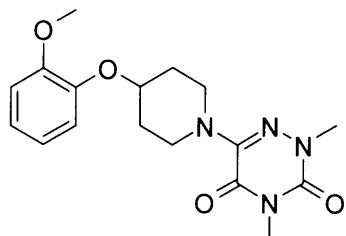
¹ H NMR (CDCl₃) ppm: 1.83 - 1.94 (m , 2 H) , 1.99 - 2.09 (m , 2 H) , 3.26 - 3.34 (m , 2 H) , 3.36 (s , 3 H) , 3.54 (s , 3 H) , 3.63 - 3.73 (m , 2 H) , 4.37 - 4.44 (m , 1 H) , 6.83 - 6.90 (m , 2 H) , 6.98 (t , 2 H , J = 8.08 Hz) .

M S (+ E S I) m / z 335 (M H +) .

【 0 2 1 9 】

例 3-4 : 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 - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (3-4)

【化 7 9 】



【0220】

化合物34（固体生成物）は、トリアジン1bおよび中間体8i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%）。

【0221】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt:95-5, Rf=0.45。

融点=78°C。

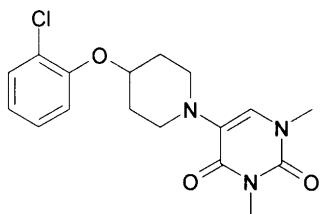
¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.90-1.98 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.41-4.44 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H)。 10

MS (+ESI) m/z 347 (MH⁺)。

【0222】

例35：5-[4-(2-クロロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン（35）

【化80】



20

【0223】

化合物35（油状生成物）は、ウラシル1c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：17%）。

【0224】

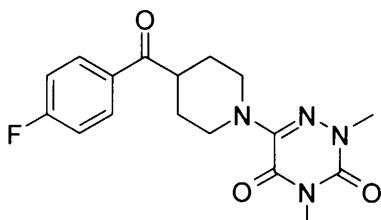
TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH:90-9-1, Rf=0.25。 30

MS (+ESI) m/z 350 (MH⁺)。

【0225】

例36：6-[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-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン（36）

【化81】



40

【0226】

化合物36（固体生成物）は、トリアジン1bおよび中間体10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：50%）。

【0227】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:90-10, Rf=0.78。 50

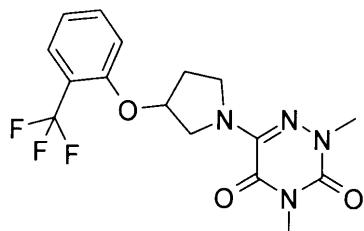
融点 = 129 °C。

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(固体生成物)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。

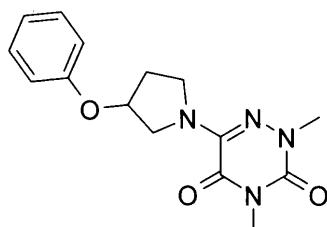
融点 = 84 °C。

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(固体生成物)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

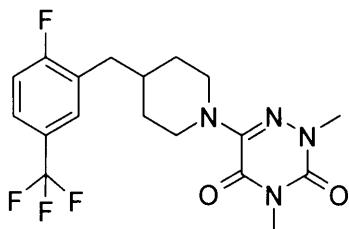
融点 = 80 °C。

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 】

化合物 39 (油状生成物) は、トリアジン 1b 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 F254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, R_f = 0.46。

融点 = 116 ° C。

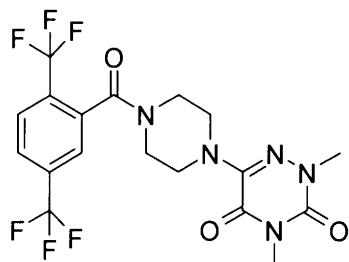
¹ H NMR (CDCl₃) ppm: 1.39 - 1.47 (m , 2 H) , 1.66 - 1
, 71 (m , 2 H) , 1.74 - 1.80 (m , 1 H) , 2.59 - 2.68 (m , 4 H
) , 3.34 (s , 3 H) , 3.52 (s , 3 H) , 4.05 (d , 2 H , J = 12.7
6 Hz) , 7.13 (t , 1 H , J = 8.90 Hz) , 7.43 (d , 1 H , J = 6 . 20
4.8 Hz) . 7.45 - 7.48 (m , 1 H) .

MS (+ESI) m/z 401 (MH⁺).

(0 2 3 7)

例 4 0 : 6 - [4 - (2 , 5 - ピス - 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 - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (4 0)

【化 8 5】



〔 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12a 0.16g (0.72mmol)を、0°CでNET₃ 0.15ml (1.08mmol)の存在下にてジクロロプロメタン1ml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0.2g (0.72mmol)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0.24gを単離する (収率: 71%)。

〔 0 2 3 9 〕

TLCシリカゲル 60 F254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, Rf = 0.19。

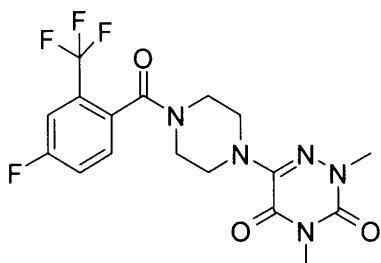
融点 = 90 °C。

M S (+ E S I) m / z 4 6 6 (M H +) .

【0240】

例41：6-[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-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
(41)

【化86】



10

【0241】

化合物41(固体生成物)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(收率: 61%)。

【0242】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, Rf = 0.23。

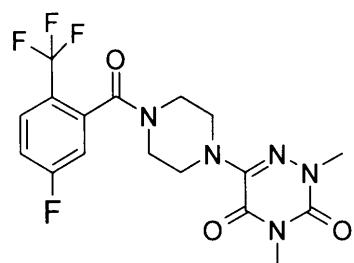
融点 = 128 °C。

MS(+ESI) m/z 416 (MH⁺)。

【0243】

例42：6-[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-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
(42)

【化87】



30

【0244】

化合物42(固体生成物)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(收率: 86%)。

【0245】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, Rf = 0.10。

融点 = 87 °C。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 3.32 (s, br, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 4H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 8.08 Hz), 7.23 (t, 1H, J = 8.34 Hz), 7.74 (dd, 1H, J = 8.59 Hz) および J = 5.30 Hz)。

40

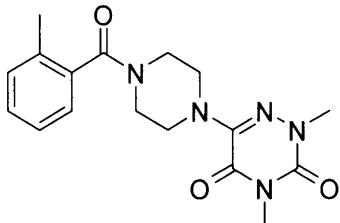
50

M S (+ E S I) m / z 416 (M H +) 。

【 0 2 4 6 】

例 4 3 : 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 (4 3)

【 化 8 8 】



10

【 0 2 4 7 】

化合物 4 3 (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 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 : 70 %) 。

【 0 2 4 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 : 7 0 - 3 0 , R f = 0 . 3 0 。

20

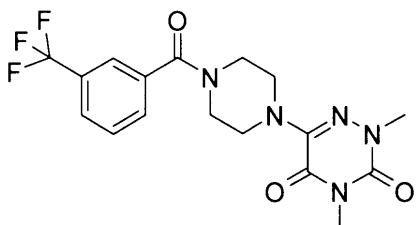
融点 = 60 ° C 。

M S (+ E S I) m / z 344 (M H +) 。

【 0 2 4 9 】

例 4 4 : 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 (4 4)

【 化 8 9 】



30

【 0 2 5 0 】

化合物 4 4 (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 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 : 75 %) 。

【 0 2 5 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 : 7 0 - 3 0 , R f = 0 . 3 0 。

40

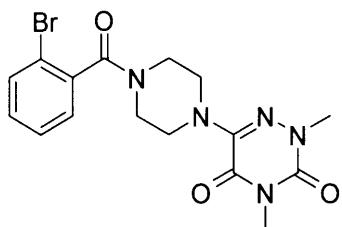
融点 = 92 ° C 。

M S (+ A P C I) m / z 398 (M H +) 。

【 0 2 5 2 】

例 4 5 : 6 - [4 - (2 - プロモ - 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 (4 5)

【化90】



【0253】

化合物45（固体生成物）は、2-ブロモ-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：87%）。

【0254】

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

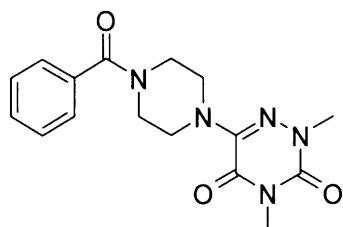
融点=119°C。

MS(+APCI) m/z 408 (MH⁺)。

【0255】

例46：6-[4-(4-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（46）

【化91】



10

【0256】

化合物46（固体生成物）は、ベンゾイルクロライドおよび中間体12aから実施例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（定量的収率）。

【0257】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt:70-30, R_f=0.26。

融点=132°C。

MS(+APCI) m/z 330 (MH⁺)。

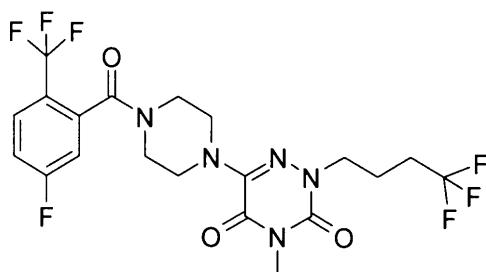
【0258】

例47：6-[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)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン（47）

30

40

【化92】



10

【0259】

化合物47(固体生成物)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12d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(收率:91%)。

【0260】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:90-10, Rf=0.78。

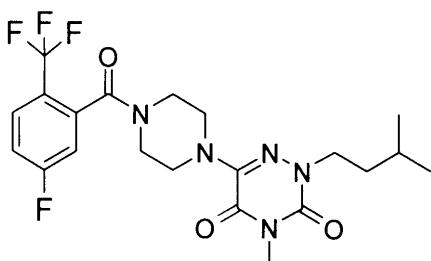
¹H NMR(CDC1₃) ppm: 1.95-2.07(m, 2H), 2.07-2.22(m, 2H), 3.28-3.34(m, 4H), 3.34(s, 3H), 3.43-3.59(m, 2H), 3.81-3.91(m, 1H), 3.91-4.03(m, 3H), 7.07(d, 1H, J=7.58Hz), 7.23(t, 1H, J=8.83Hz), 7.74(dd, 1H, J=8.84HzおよびJ=5.05Hz)。

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93】



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12f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(收率:58%)。

40

【0263】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:90-10, Rf=0.28。

¹H NMR(CDC1₃) 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=7.83Hz), 7.23(t, 1H, J=8.34Hz), 7.73(dd, 1H, J=8.33HzおよびJ=5.05Hz)。

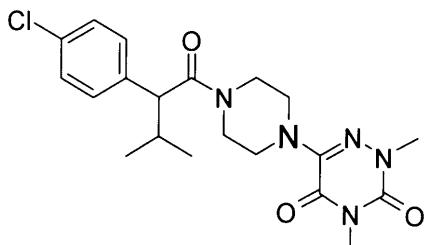
MS(+ESI) m/z 472(MH⁺)。

50

【 0 2 6 4 】

例 4 9 : 6 - { 4 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - プチリル] - 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 - ジオノン (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 1-2a 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 : 90 %) 。

[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 , 20
R f = 0 . 3 6 。

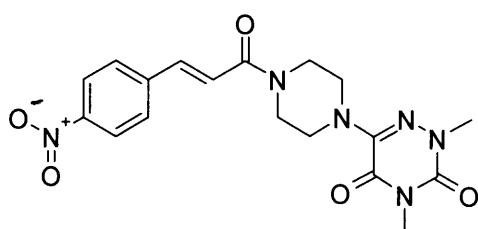
融點 = 58 ° C.

MS (+APCI) m/z 420 (MH⁺).

〔 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 50 (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 : 8 %) 。

40

[0 2 6 9]

T L Cシリカゲル 60 F254 M e r c k , C H₂Cl₂ - A c O E t : 80 - 20 ,
R_f = 0.19.

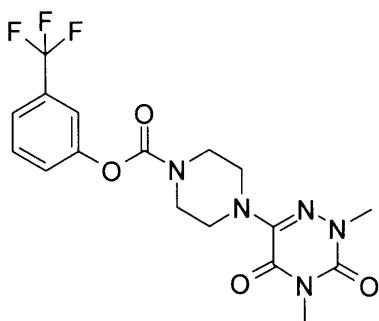
融点 = 198 °C.

MS (+ESI) m/z 401 (MH⁺).

[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)

【化 9 6】



10

〔 0 2 7 1 〕

化合物 5-1 (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 1-2a 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 : 27 %) 。

(0272)

TLCシリカゲル 60 F254 Merck, CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH: 90 - 9 - 1. R_f = 0.9.

融點 = 93 °C。

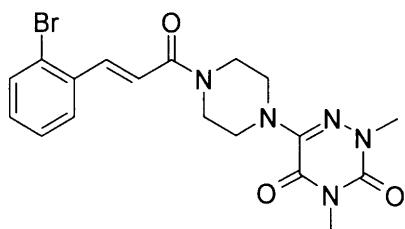
MS (+EST) m/z 414 (MH⁺).

20

[0 2 7 3]

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

【化 9 7】



30

【 0 2 7 4 】

化合物 5-2 (ガラス状固体) は、酸塩化物に転換した (E)-3-(2-プロモ-フェニル) のアクリル酸 (SOC1₂, トルエン, 100°C, 3時間) および中間体 1-2a 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: 90%)。

〔 0 2 7 5 〕

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt:80-20, R_f=0.7。

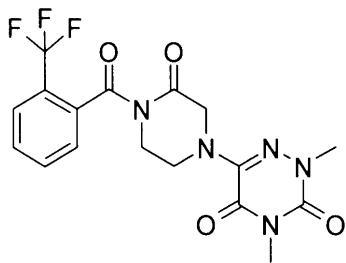
MS (+ESI) m/z 546 (MH⁺).

〔 0 2 7 6 〕

例 5 3 : 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] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (5 3)

40

【化98】



10

【0277】

化合物53(固体生成物)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%)。

【0278】

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

融点=90°C。

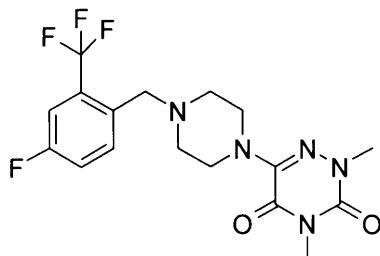
MS(+ESI) m/z 412 (MH⁺)。

【0279】

20

例54: 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-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(54)

【化99】



30

【0280】

化合物54は、合成方法2に準じて調製する:誘導体12a 0.26g(1.17mmol)を、NET₃0.24ml(1.75mmol)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0.3g(1.17mmol)の存在下にてトルエン3ml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0.37gを単離する(収率:79%)。

40

【0281】

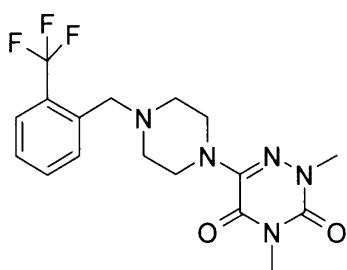
TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt:95-5, Rf=0.29。

MS(+ESI) m/z 402 (MH⁺)。

【0282】

例55: 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]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(55)。

【化 1 0 0 】



10

〔 0 2 8 3 〕

化合物 5-5 (固形生成物) は、 1 - プロモメチル - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼンおよび中間体 1-2a から実施例 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 : 92 %) 。

(0 2 8 4)

TLCシリカゲル 60 F254 Merck, 石油エーテル - Acetone: 80 - 20, Rf = 0.25。

融點 = 92 ° C.

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

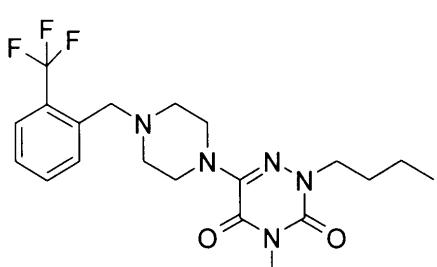
M S (+ A P C I) m / z 384 (M H +) .

〔 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】

20



[0 2 8 6]

化合物 5-6 (油状生成物) は、1-プロモメチル-2-トリフルオロメチル-ベンゼンおよび中間体 1-2e 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: 84 %)。

(0 2 8 7)

TLCシリカゲル 60 F254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, R_f = 0.36。

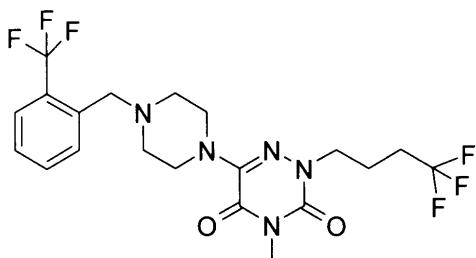
M S (+ E S I) m / z 426 (M H +) .

(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

【化102】



10

【0289】

化合物57(固体生成物)は、1-プロモメチル-2-トリフルオロメチル-ベンゼンおよび中間体12dから例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(收率:66%)。

【0290】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:90-10, Rf=0.65。

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)。

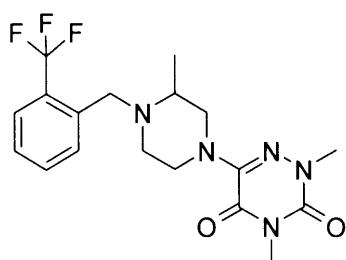
MS(+ESI) m/z 480(MH⁺)。

【0291】

例58: 2,4-ジメチル-6-[3-メチル-4-(2-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(58)

【化103】

30



【0292】

化合物58(油状生成物)は、1-プロモメチル-2-トリフルオロメチル-ベンゼンおよび中間体12cから例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(收率:76%)。

40

【0293】

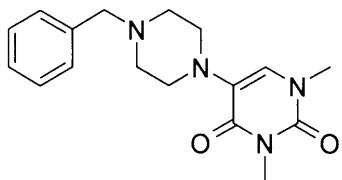
TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt:95-5, Rf=0.40。

MS(+ESI) m/z 398(MH⁺)。

【0294】

例59: 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(59)

【化104】



【0295】

10

化合物59（固体生成物）は、中間体の項13aに記載の合成方法に準じて調製する（収率：54%）。

【0296】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90-9-1, R_f = 0.64。

融点 = 162°C。

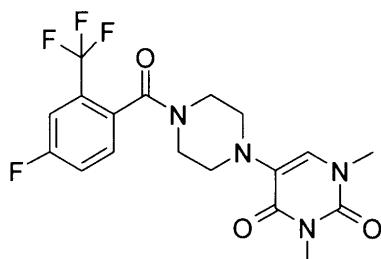
MS (+ESI) m/z 315 (MH⁺)。

【0297】

例60: 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-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (60)

20

【化105】



30

【0298】

化合物60（固体生成物）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13b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：65%）。

【0299】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90-9-1, R_f = 0.57。

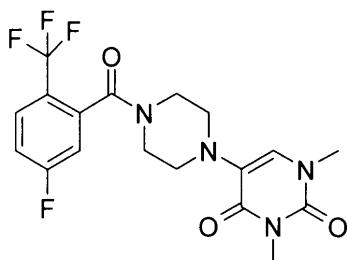
MS (+ESI) m/z 415 (MH⁺)。

【0300】

例61: 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-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (61)

40

【化106】



10

【0301】

化合物6-1(固体生成物)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13b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(收率:80%)。

【0302】

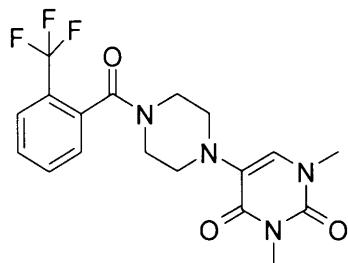
TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH:90-9-1, R_f=0.60。

MS(+ESI) m/z 415 (MH⁺)。

【0303】

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)-1H-ピペラジン-1-イル]-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(62) 20

【化107】



30

【0304】

化合物6-2(固体生成物)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13b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(收率:59%)。

【0305】

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

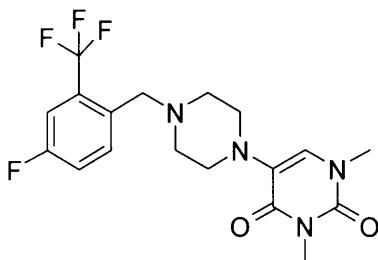
融点=163°C。 40

MS(+APCI) m/z 397 (MH⁺)。

【0306】

例6-3: 5-[4-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-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(63)

【化108】



10

【0307】

化合物63(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13bから例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:67%)。

【0308】

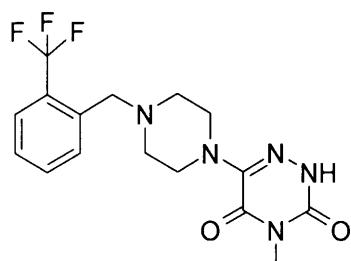
TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-MeOH:90-10, R_f=0.60。

MS(+ESI) m/z 401 (MH⁺)。

【0309】

例64: 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]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(64) 20

【化109】



30

【0310】

化合物64は、トリアジン4bおよび中間体7a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64が固体生成物として得られる(収率:64%)。

【0311】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt:90-10, R_f=0.15。

融点=205°C。 40

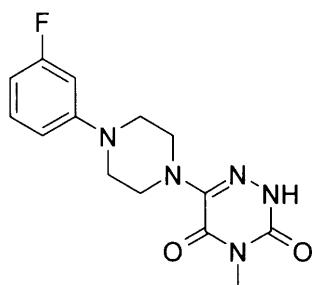
¹H NMR (CDCl₃) ppm: 2.56-2.63 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.39-3.47 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 7.34 (t, 1H, J=7.58Hz), 7.52 (t, 1H, J=7.58Hz), 7.63 (d, 1H, J=7.58Hz), 7.79 (d, 1H, J=8.08Hz), 8.65 (s, 1H)。

MS(+ESI) m/z 370 (MH⁺)。

【0312】

例65: 6-[4-(3-フルオロ-フェニル)-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(65)

【化110】



10

【0313】

化合物65は、トリアジン4b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($\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, EtOH , 78°C , 3時間)、化合物65が固体生成物として得られる(収率: 17%)。

【0314】

TLCシリカゲル60F254Merck, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-AcOEt}$: 90-10, $R_f = 0.14$ 。

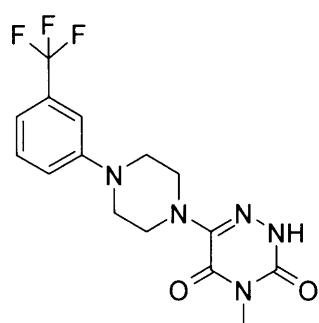
MS (+ESI) m/z 306 (MH^+)。

20

【0315】

例66: 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]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(66)

【化111】



30

【0316】

化合物66は、トリアジン4b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($\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, EtOH , 78°C , 3時間)、化合物66が固体生成物として得られる(収率: 73%)。

【0317】

TLCシリカゲル60F254Merck, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$: 95-5, $R_f = 0.55$ 。

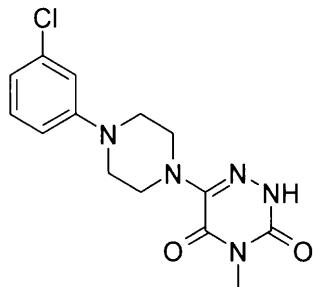
40

MS (+ESI) m/z 356 (MH^+)。

【0318】

例67: 6-[4-(3-クロロ-フェニル)-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(67)

【化112】



10

【0319】

化合物67は、トリアジン4b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67が固体生成物として得られる(収率: 77%)。

【0320】

TLCシリカゲル60F254Merck, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$: 95-5, R_f = 0.53。

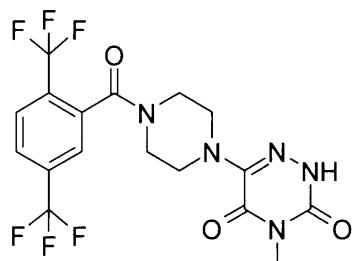
MS (+ESI) m/z 322 (MH^+)。

20

【0321】

例68: 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-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(68)

【化113】



30

【0322】

化合物68は、トリアジン4b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。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68が固体生成物として得られる(収率: 86%)。

【0323】

TLCシリカゲル60F254Merck, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$: 95-5, R_f = 0.62。

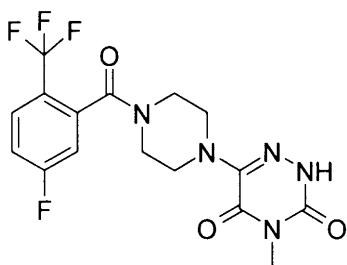
40

MS (+ESI) m/z 452 (MH^+)。

【0324】

例69: 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-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン(69)

【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 (NH₂ NH₂ · H₂O, EtOH, 78 °C, 3 時間)、化合物 6-9 が固体生成物として得られる (收率: 63 %)。

[0 3 2 6]

TLCシリカゲル 60 F254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, Rf = 0.17。

¹ H NMR (CDCl₃) ppm: 3.30 - 3.32 (m , 4 H) , 3.34 (s , 3 H) , 3.40 - 3.48 (m , 1 H) , 3.47 - 3.55 (m , 1 H) , 3.81 - 3.88 (m , 1 H) , 3.95 - 4.02 (m , 1 H) , 7.07 (dd , 1 H , J = 2.05 Hz および J = 8.34 Hz) , 7.20 - 7.26 (m , 1 H) , 7.74 (dd , 1 H , J = 5.05 Hz および J = 8.84 Hz) , 8.62 (s , br , 1 H) 。 20

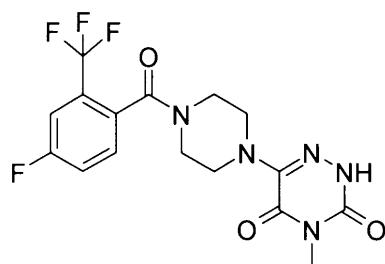
M S (+ E S I) m / z 402 (M H +) .

〔 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 (7 0)

【化 1 1 5 】

30



【 0 3 2 8 】

化合物 70 は、トリアジン 4b および中間体 6d 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 (NH₂ NH₂ · H₂O, EtOH, 78 °C, 3 時間)、化合物 70 が固体生成物として得られる (收率: 66 %)。

【 0 3 2 9 】

TLCシリカゲル 60 F254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, R_f = 0.36。

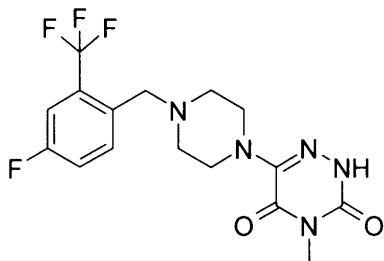
¹ H NMR (CDCl₃) ppm: 3.28 - 3.31 (m , 4 H) , 3.34 (s , 3 H) , 3.38 - 3.46 (m , 1 H) , 3.49 - 3.56 (m , 1 H) , 3.79 - 3.86 (m , 1 H) , 3.97 - 4.04 (m , 1 H) , 7.29 - 7.38 (m , 2 H) , 7.44 (dd , 1 H , J = 2.52 Hz および J = 8.84 Hz) , 8.62 (s , br , 1 H) 。

50

M S (+ A P C I) m / z 4 0 2 (M H +) 。

【 0 3 3 0 】

例 7 1 : 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 (7 1)
【 化 1 1 6 】



10

【 0 3 3 1 】

化合物 7 1 は、トリアジン 4 b および中間体 7 b 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 (N H 2 N H 2 . H 2 O , E t O H , 7 8 ° C , 3 時間) 、化合物 7 1 が固形生成物として得られる (収率 : 3 4 %) 。

【 0 3 3 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 : 9 5 - 5 , R f = 0 . 6 4 。

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

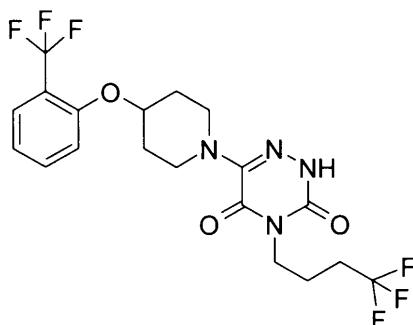
M S (+ E S I) m / z 3 8 8 (M H +) 。

【 0 3 3 3 】

例 7 2 : 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] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (7 2)

30

【 化 1 1 7 】



40

【 0 3 3 4 】

化合物 7 2 は、トリアジン 3 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。2 位の窒素を脱保護した後 (N a , E t O H , 8 0 ° C , 5 時間) 、化合物 7 2 が固形生成物として得られる (収率 : 3 8 %) 。

【 0 3 3 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 0 - 1 0 , R f = 0 . 5 。

融点 = 1 0 2 ° C 。

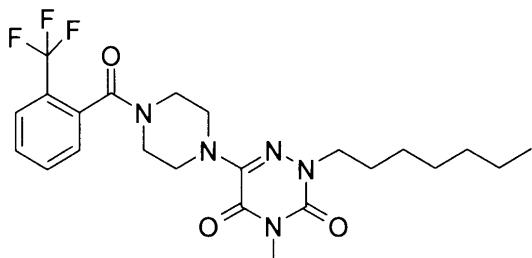
50

M S (+ E S I) m / z 4 6 7 (M H +) 。

【 0 3 3 6 】

例 7 3 : 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] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (7 3)

【 化 1 1 8 】



10

【 0 3 3 7 】

化合物 7 3 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 . 2 0 g (0 . 5 2 m m o l) を、 0 ° C でジメチルホルムアミド 2 m l に加える。 N a H O . 0 2 3 g (0 . 5 7 m m o l) を加える。混合物を、室温で 3 0 分間攪拌する。 1 - プロモ - ヘプタン 0 . 1 2 g (0 . 5 7 m m o l) をジメチルホルムアミド 1 m l に入れたものを加える。この混合物を、室温で 4 時間 3 0 分攪拌する。濃縮後、残渣を水に溶解し、 A c O E t で抽出する。 M g S O 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 (C H 2 C l 2 - A c O E t : 9 0 - 1 0) 。黄色の油状生成物 0 . 2 1 g を単離する (収率 : 8 4 %) 。

20

【 0 3 3 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 - M e O H : 9 5 - 5 , R f = 0 . 5 。

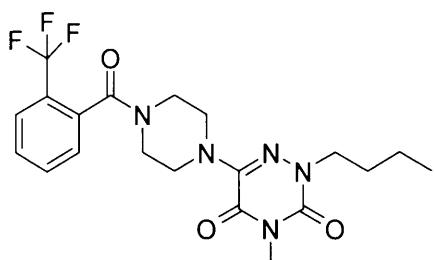
M S (+ E S I) m / z 4 8 2 (M H +) 。

【 0 3 3 9 】

例 7 4 : 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 (7 4)

30

【 化 1 1 9 】



40

【 0 3 4 0 】

化合物 7 4 (油状生成物) は、 1 - プロモ - 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 : 7 0 %) 。

【 0 3 4 1 】

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 : 5 0 - 5 0 , R f = 0 . 3 5 。

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

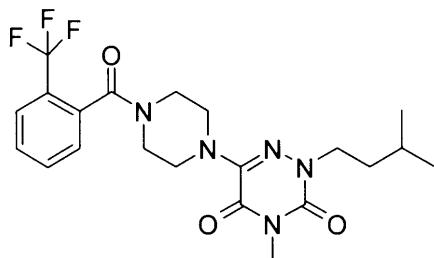
MS (+ E S I) m / z 4 4 0 (M H +) 。

【 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 - プロモ - 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 】

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 : 5 0 - 5 0 , R f = 0 . 3 5 。

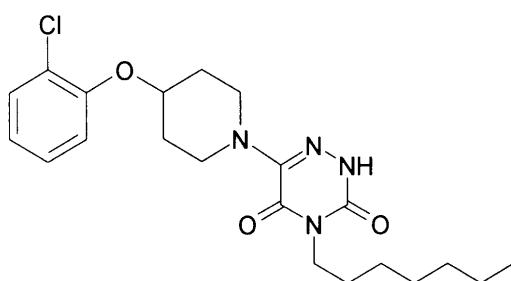
MS (+ E S I) m / z 4 5 4 (M H +) 。

【 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



【 0 3 4 6 】

40

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 (N a H , D M F , 2 0 ° C , 3 時間) 、化合物 7 6 が固体生成物として得られる (収率 : 6 7 %) 。

【 0 3 4 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 0 - 1 0 , R f = 0 . 5 5 。

融点 = 9 5 ° C 。

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

50

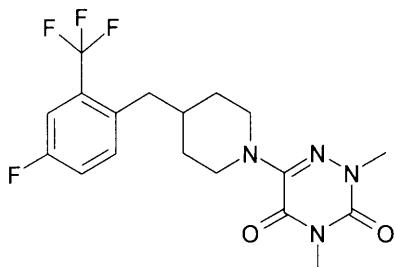
m, 4 H), 3.38 - 3.46 (m, 2 H), 3.57 - 3.65 (m, 2 H), 3.91 (t, 2 H, J = 6.56 Hz), 4.58 (m, 1 H), 6.91 (t, 1 H, J = 7.32 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 8.59 Hz), 7.20 (t, 1 H, J = 8.08 Hz), 7.37 (d, 1 H, J = 8.08 Hz), 8.72 (s br, 1 H)。

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) 10

【化122】



10

20

【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, Rf = 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)。

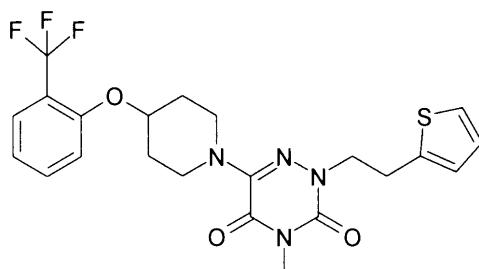
MS (+ESI) m/z 401 (MH⁺)。

30

【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】



40

【0352】

化合物78(固体生成物)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】

50

¹ H NMR (CDCl₃) ppm: 1.93 - 2.07 (m, 4 H), 3.27 (t, 2 H, J = 7.32 Hz), 3.43 (s, 3 H), 3.43 - 3.54 (m, 4 H), 4.17 (t, 2 H, J = 7.20 Hz), 4.69 (m, 1 H), 6.83 (dd, 1 H, J = 3.53 Hz および J = 1.01 Hz), 6.92 (dd, 1 H, J = 5.18 Hz および J = 3.16 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 8.46 Hz), 7.00 (t, 1 H, J = 7.58 Hz), 7.14 (dd, 1 H, J = 5.18 Hz および J = 1.26 Hz), 7.48 (t, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.59 (d, 1 H, J = 7.7 Hz)。

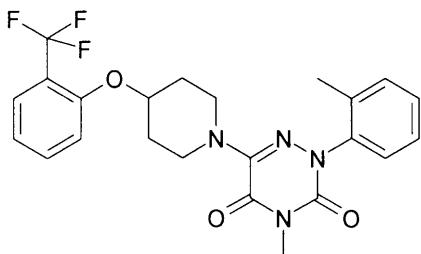
M S (+ E S I) m / z 4 8 1 (M H +) .

〔 0 3 5 4 〕

10

例 7.9 : 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 1 2 4 】



20

〔 0 3 5 5 〕

化合物79(固体生成物)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%)。

[0 3 5 6]

TLCシリカゲル 60 F254 Merck, CH₂Cl₂ - AcOEt: 90 - 10, R_f = 0.52。

融點 = 106 °C。

30

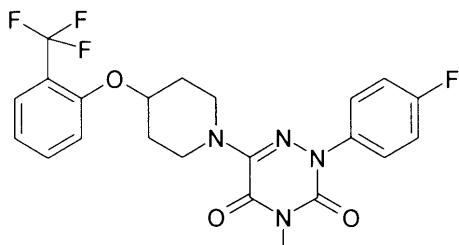
¹ H NMR (CDCl₃) ppm: 1.95 - 2.10 (m , 4 H) , 2.22 (s , 3 H) , 3.43 (s , 3 H) , 3.52 - 3.57 (m , 4 H) , 4.69 (m , 1 H) , 6.98 (d , 1 H , J = 8.56 Hz) , 6.99 (d , 1 H , J = 7.45 Hz) , 7.27 - 7.34 (m , 4 H) , 7.46 (t , 1 H , J = 7.96 Hz) , 7.57 (d , 1 H , J = 7.32 Hz) .

M S (+ E S I) m / z 461 (M H +) .

【 0 3 5 7 】

例 8 0 : 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 - フエノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (8 0)

【化 1 2 5 】



40

[0 3 5 8]

50

化合物 8 0 (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 %) 。

【 0 3 5 9 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H₂Cl₂ - A c O E t : 9 5 - 5 , R_f = 0 . 6 4 。

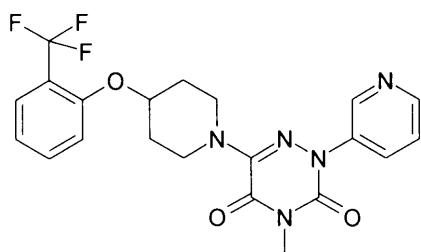
融点 = 111 °C 。

¹ H N M R (C D C l₃) p p m : 1 . 9 9 - 2 . 1 2 (m , 4 H) , 3 . 4 2 (s , 3 H) , 3 . 5 1 - 3 . 6 0 (m , 2 H) , 3 . 6 0 - 3 . 6 9 (m , 2 H) , 4 . 7 2 (m , 1 H) , 6 . 9 7 - 7 . 0 2 (m , 2 H) , 7 . 1 1 (t , 2 H , J = 8 . 2 1 H z) , 7 . 4 7 (t , 1 H , J = 7 . 3 2 H z) , 7 . 5 3 - 7 . 6 0 (m , 3 H) 。 10 M S (+ E S I) m / z 4 6 5 (M H⁺) 。

【 0 3 6 0 】

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

【 化 1 2 6 】



20

【 0 3 6 1 】

化合物 8 1 (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 %) 。

【 0 3 6 2 】

T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k , C H₂Cl₂ - M e O H : 9 0 - 1 0 , R_f = 0 . 6 2 。 30

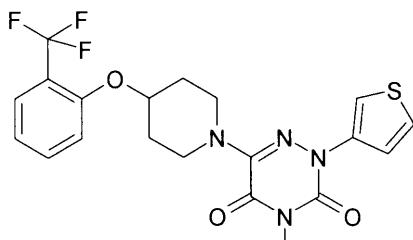
融点 = 63 °C 。

¹ H N M R (C D C l₃) p p m : 1 . 9 9 - 2 . 1 3 (m , 4 H) , 3 . 4 4 (s , 3 H) , 3 . 5 6 - 3 . 6 4 (m , 2 H) , 3 . 6 7 - 3 . 7 4 (m , 2 H) , 4 . 7 4 (m , 1 H) , 6 . 9 7 - 7 . 0 2 (m , 2 H) , 7 . 3 7 (d d d , 1 H , J = 0 . 6 H z および J = 4 . 6 7 H z および J = 8 . 2 1 H z) , 7 . 4 8 (d t , 1 H , J = 1 . 4 0 H z および J = 7 . 2 0 H z) , 7 . 5 9 (d d , 1 H , J = 1 . 4 0 H z および J = 8 . 0 8 H z) , 8 . 0 1 (d d d , 1 H , J = 1 . 5 1 H z および J = 2 . 6 5 H z および J = 7 . 9 6 H z) , 8 . 5 3 (d d , 1 H , J = 1 . 5 1 H z および J = 4 . 9 2 H z) , 8 . 9 3 (d , 1 H , J = 2 . 6 5 H z) 。 40 M S (+ E S I) m / z 4 4 8 (M H⁺) 。

【 0 3 6 3 】

例 8 2 : 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 - フエノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジオン (8 2)

【化127】



10

【0364】

化合物82（固体生成物）は、トリアジン4o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：57%）。

【0365】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, Rf = 0.72。

融点 = 85 °C。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 2.00-2.14 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.67-3.73 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 7.00 (t, 1H, J = 6.69 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 8.46 Hz), 7.29 (dd, 1H, J = 3.28 HzおよびJ = 5.30 Hz), 7.48 (dt, 1H, J = 1.64 HzおよびJ = 7.83 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 1.40 HzおよびJ = 5.43 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 1.51 HzおよびJ = 8.08 Hz), 7.69 (dd, 1H, J = 1.51 HzおよびJ = 3.28 Hz)。

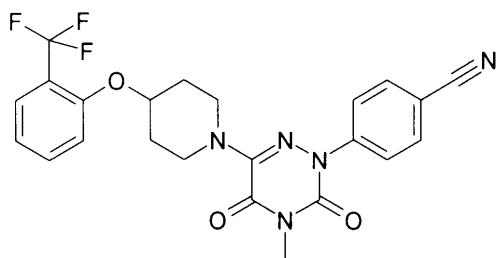
MS (+ESI) m/z 453 (MH⁺)。

【0366】

例83 : 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-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル}-ベンゾニトリル(83)

30

【化128】



40

【0367】

化合物83（固体生成物）は、トリアジン4p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：60%）。

【0368】

TLCシリカゲル60F254Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, Rf = 0.18。

融点 = 72 °C。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 2.04-2.10 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 2H), 4.7

50

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

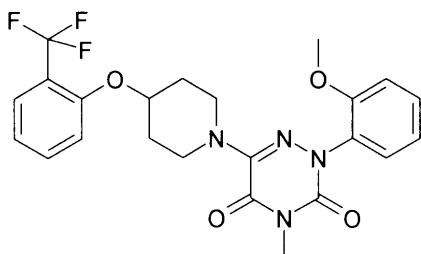
MS (+ESI) m/z 472 (MH⁺)。

【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(固体生成物)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, Rf = 0.32。

融点 = 128 °C。

¹H NMR (CDC13) ppm: 1.94-2.10 (m, 4 H), 3.41 (s, 3 H), 3.45-3.59 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 4.67 (m, 1 H), 6.95-7.05 (m, 4 H), 7.31 (dd, 1 H, J = 1.64 Hz および J = 7.58 Hz), 7.39 (td, 1 H, J = 1.89 Hz および J = 7.70 Hz), 7.45 (td, 1 H, J = 1.64 Hz および J = 7.96 Hz), 7.57 (dd, 1 H, J = 1.26 Hz および J = 7.95 Hz)。

MS (+ESI) m/z 477 (MH⁺)。

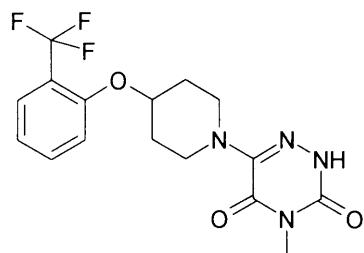
【0372】

30

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が固体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 F254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, Rf = 0.16.

融点 = 150 °C。

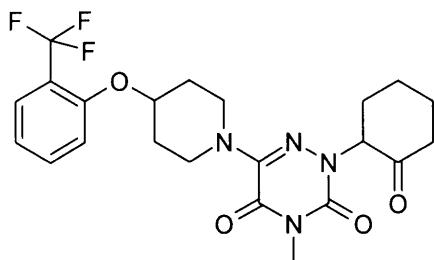
¹ H NMR (CDCl₃) ppm: 1.96 - 2.09 (m , 4 H) , 3.35 (s , 3 H) , 3.46 - 3.57 (m , 4 H) , 4.71 (m , 1 H) , 6.99 (t , 1 H , J = 7.32 Hz) , 7.00 (d , 1 H , J = 8.59 Hz) , 7.47 (t , 1 H , J = 7.56 Hz) , 7.58 (d , 1 H , J = 8.08 Hz) , 8.99 (s br , 1 H) .

M S (+ E S I) m / z 371 (M H +) .

【 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 - フエノキシ) - 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】



【 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 : 31 %) 。

【 0 3 7 7 】

TLCシリカゲル 60 F254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, R_f = 0.63。

融点 = 65 °C。

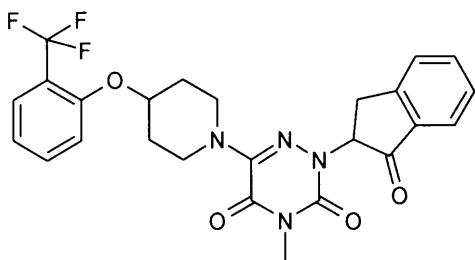
¹ H NMR (CDCl₃) ppm: 1.64 - 1.90 (m, 2H), 1.93 - 2.18 (m, 6H), 2.19 - 2.49 (m, 3H), 2.54 - 2.62 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.46 (t, 2H, J = 6.95 Hz), 3.48 - 3.61 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 5.14 (dd, 1H, J = 5.93 Hz) および J = 12.88 Hz), 6.97 - 7.01 (m, 2H), 7.46 (t, 1H, J = 7.32 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.46 Hz)。

M S (+ E S I) m / z 467 (M H +) .

【 0 3 7 8 】

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 - フエノキシ) - 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 8-7 (固形生成物) は、 2 - ブロモ - インダン - 1 - オンおよび例 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 : 38 %) 。

【 0 3 8 0 】

TLCシリカゲル 60 F254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, Rf = 0.63。

融点 = 110 °C。

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

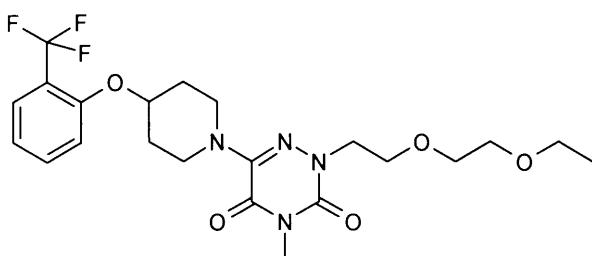
M S (+ E S I) m / z 5 0 1 (M H +) .

【 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 8-8 (固形生成物) は、 1 - プロモ - 2 - (2 - エトキシ - エトキシ) - エタンおよび例 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 : 77 %) 。

【 0 3 8 3 】

TLCシリカゲル 60 F254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, Rf = 0.85。

融点 = 44 °C。

¹ H 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), 4.0 (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 = 50

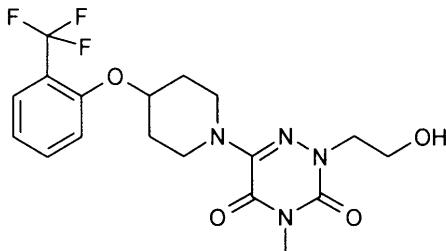
7.96 Hz), 7.58 (d, 1 H, J = 7.83 Hz)。

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(固体生成物)は、2-プロモ-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, Rf = 0.85。

融点 = 112 °C。

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

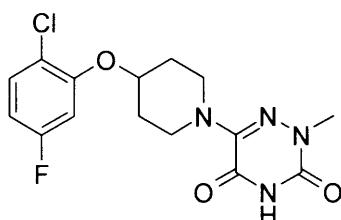
MS (+ESI) m/z 415 (MH⁺)。

30

【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, Rf = 0.66。

融点 = 172 °C。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.95-2.00 (m, 2 H), 2.02-2.05 (m, 2 H), 2.10-2.15 (m, 2 H), 2.20-2.25 (m, 2 H), 2.30-2.35 (m, 2 H), 2.40-2.45 (m, 2 H), 2.50-2.55 (m, 2 H), 2.60-2.65 (m, 2 H), 2.70-2.75 (m, 2 H), 2.80-2.85 (m, 2 H), 2.90-2.95 (m, 2 H), 3.00-3.05 (m, 2 H), 3.10-3.15 (m, 2 H), 3.20-3.25 (m, 2 H), 3.30-3.35 (m, 2 H), 3.40-3.45 (m, 2 H), 3.50-3.55 (m, 2 H), 3.60-3.65 (m, 2 H), 3.70-3.75 (m, 2 H), 3.80-3.85 (m, 2 H), 3.90-3.95 (m, 2 H), 4.00-4.05 (m, 2 H), 4.10-4.15 (m, 2 H), 4.20-4.25 (m, 2 H), 4.30-4.35 (m, 2 H), 4.40-4.45 (m, 2 H), 4.50-4.55 (m, 2 H), 4.60-4.65 (m, 2 H), 4.70-4.75 (m, 2 H), 4.80-4.85 (m, 2 H), 4.90-4.95 (m, 2 H), 5.00-5.05 (m, 2 H), 5.10-5.15 (m, 2 H), 5.20-5.25 (m, 2 H), 5.30-5.35 (m, 2 H), 5.40-5.45 (m, 2 H), 5.50-5.55 (m, 2 H), 5.60-5.65 (m, 2 H), 5.70-5.75 (m, 2 H), 5.80-5.85 (m, 2 H), 5.90-5.95 (m, 2 H), 6.00-6.05 (m, 2 H), 6.10-6.15 (m, 2 H), 6.20-6.25 (m, 2 H), 6.30-6.35 (m, 2 H), 6.40-6.45 (m, 2 H), 6.50-6.55 (m, 2 H), 6.60-6.65 (m, 2 H), 6.70-6.75 (m, 2 H), 6.80-6.85 (m, 2 H), 6.90-6.95 (m, 2 H), 7.00-7.05 (m, 2 H), 7.10-7.15 (m, 2 H), 7.20-7.25 (m, 2 H), 7.30-7.35 (m, 2 H), 7.40-7.45 (m, 2 H), 7.50-7.55 (m, 2 H), 7.60-7.65 (m, 2 H), 7.70-7.75 (m, 2 H), 7.80-7.85 (m, 2 H), 7.90-7.95 (m, 2 H), 8.00-8.05 (m, 2 H), 8.10-8.15 (m, 2 H), 8.20-8.25 (m, 2 H), 8.30-8.35 (m, 2 H), 8.40-8.45 (m, 2 H), 8.50-8.55 (m, 2 H), 8.60-8.65 (m, 2 H), 8.70-8.75 (m, 2 H), 8.80-8.85 (m, 2 H), 8.90-8.95 (m, 2 H), 9.00-9.05 (m, 2 H), 9.10-9.15 (m, 2 H), 9.20-9.25 (m, 2 H), 9.30-9.35 (m, 2 H), 9.40-9.45 (m, 2 H), 9.50-9.55 (m, 2 H), 9.60-9.65 (m, 2 H), 9.70-9.75 (m, 2 H), 9.80-9.85 (m, 2 H), 9.90-9.95 (m, 2 H), 10.00-10.05 (m, 2 H), 10.10-10.15 (m, 2 H), 10.20-10.25 (m, 2 H), 10.30-10.35 (m, 2 H), 10.40-10.45 (m, 2 H), 10.50-10.55 (m, 2 H), 10.60-10.65 (m, 2 H), 10.70-10.75 (m, 2 H), 10.80-10.85 (m, 2 H), 10.90-10.95 (m, 2 H), 11.00-11.05 (m, 2 H), 11.10-11.15 (m, 2 H), 11.20-11.25 (m, 2 H), 11.30-11.35 (m, 2 H), 11.40-11.45 (m, 2 H), 11.50-11.55 (m, 2 H), 11.60-11.65 (m, 2 H), 11.70-11.75 (m, 2 H), 11.80-11.85 (m, 2 H), 11.90-11.95 (m, 2 H), 12.00-12.05 (m, 2 H), 12.10-12.15 (m, 2 H), 12.20-12.25 (m, 2 H), 12.30-12.35 (m, 2 H), 12.40-12.45 (m, 2 H), 12.50-12.55 (m, 2 H), 12.60-12.65 (m, 2 H), 12.70-12.75 (m, 2 H), 12.80-12.85 (m, 2 H), 12.90-12.95 (m, 2 H), 13.00-13.05 (m, 2 H), 13.10-13.15 (m, 2 H), 13.20-13.25 (m, 2 H), 13.30-13.35 (m, 2 H), 13.40-13.45 (m, 2 H), 13.50-13.55 (m, 2 H), 13.60-13.65 (m, 2 H), 13.70-13.75 (m, 2 H), 13.80-13.85 (m, 2 H), 13.90-13.95 (m, 2 H), 14.00-14.05 (m, 2 H), 14.10-14.15 (m, 2 H), 14.20-14.25 (m, 2 H), 14.30-14.35 (m, 2 H), 14.40-14.45 (m, 2 H), 14.50-14.55 (m, 2 H), 14.60-14.65 (m, 2 H), 14.70-14.75 (m, 2 H), 14.80-14.85 (m, 2 H), 14.90-14.95 (m, 2 H), 15.00-15.05 (m, 2 H), 15.10-15.15 (m, 2 H), 15.20-15.25 (m, 2 H), 15.30-15.35 (m, 2 H), 15.40-15.45 (m, 2 H), 15.50-15.55 (m, 2 H), 15.60-15.65 (m, 2 H), 15.70-15.75 (m, 2 H), 15.80-15.85 (m, 2 H), 15.90-15.95 (m, 2 H), 16.00-16.05 (m, 2 H), 16.10-16.15 (m, 2 H), 16.20-16.25 (m, 2 H), 16.30-16.35 (m, 2 H), 16.40-16.45 (m, 2 H), 16.50-16.55 (m, 2 H), 16.60-16.65 (m, 2 H), 16.70-16.75 (m, 2 H), 16.80-16.85 (m, 2 H), 16.90-16.95 (m, 2 H), 17.00-17.05 (m, 2 H), 17.10-17.15 (m, 2 H), 17.20-17.25 (m, 2 H), 17.30-17.35 (m, 2 H), 17.40-17.45 (m, 2 H), 17.50-17.55 (m, 2 H), 17.60-17.65 (m, 2 H), 17.70-17.75 (m, 2 H), 17.80-17.85 (m, 2 H), 17.90-17.95 (m, 2 H), 18.00-18.05 (m, 2 H), 18.10-18.15 (m, 2 H), 18.20-18.25 (m, 2 H), 18.30-18.35 (m, 2 H), 18.40-18.45 (m, 2 H), 18.50-18.55 (m, 2 H), 18.60-18.65 (m, 2 H), 18.70-18.75 (m, 2 H), 18.80-18.85 (m, 2 H), 18.90-18.95 (m, 2 H), 19.00-19.05 (m, 2 H), 19.10-19.15 (m, 2 H), 19.20-19.25 (m, 2 H), 19.30-19.35 (m, 2 H), 19.40-19.45 (m, 2 H), 19.50-19.55 (m, 2 H), 19.60-19.65 (m, 2 H), 19.70-19.75 (m, 2 H), 19.80-19.85 (m, 2 H), 19.90-19.95 (m, 2 H), 20.00-20.05 (m, 2 H), 20.10-20.15 (m, 2 H), 20.20-20.25 (m, 2 H), 20.30-20.35 (m, 2 H), 20.40-20.45 (m, 2 H), 20.50-20.55 (m, 2 H), 20.60-20.65 (m, 2 H), 20.70-20.75 (m, 2 H), 20.80-20.85 (m, 2 H), 20.90-20.95 (m, 2 H), 21.00-21.05 (m, 2 H), 21.10-21.15 (m, 2 H), 21.20-21.25 (m, 2 H), 21.30-21.35 (m, 2 H), 21.40-21.45 (m, 2 H), 21.50-21.55 (m, 2 H), 21.60-21.65 (m, 2 H), 21.70-21.75 (m, 2 H), 21.80-21.85 (m, 2 H), 21.90-21.95 (m, 2 H), 22.00-22.05 (m, 2 H), 22.10-22.15 (m, 2 H), 22.20-22.25 (m, 2 H), 22.30-22.35 (m, 2 H), 22.40-22.45 (m, 2 H), 22.50-22.55 (m, 2 H), 22.60-22.65 (m, 2 H), 22.70-22.75 (m, 2 H), 22.80-22.85 (m, 2 H), 22.90-22.95 (m, 2 H), 23.00-23.05 (m, 2 H), 23.10-23.15 (m, 2 H), 23.20-23.25 (m, 2 H), 23.30-23.35 (m, 2 H), 23.40-23.45 (m, 2 H), 23.50-23.55 (m, 2 H), 23.60-23.65 (m, 2 H), 23.70-23.75 (m, 2 H), 23.80-23.85 (m, 2 H), 23.90-23.95 (m, 2 H), 24.00-24.05 (m, 2 H), 24.10-24.15 (m, 2 H), 24.20-24.25 (m, 2 H), 24.30-24.35 (m, 2 H), 24.40-24.45 (m, 2 H), 24.50-24.55 (m, 2 H), 24.60-24.65 (m, 2 H), 24.70-24.75 (m, 2 H), 24.80-24.85 (m, 2 H), 24.90-24.95 (m, 2 H), 25.00-25.05 (m, 2 H), 25.10-25.15 (m, 2 H), 25.20-25.25 (m, 2 H), 25.30-25.35 (m, 2 H), 25.40-25.45 (m, 2 H), 25.50-25.55 (m, 2 H), 25.60-25.65 (m, 2 H), 25.70-25.75 (m, 2 H), 25.80-25.85 (m, 2 H), 25.90-25.95 (m, 2 H), 26.00-26.05 (m, 2 H), 26.10-26.15 (m, 2 H), 26.20-26.25 (m, 2 H), 26.30-26.35 (m, 2 H), 26.40-26.45 (m, 2 H), 26.50-26.55 (m, 2 H), 26.60-26.65 (m, 2 H), 26.70-26.75 (m, 2 H), 26.80-26.85 (m, 2 H), 26.90-26.95 (m, 2 H), 27.00-27.05 (m, 2 H), 27.10-27.15 (m, 2 H), 27.20-27.25 (m, 2 H), 27.30-27.35 (m, 2 H), 27.40-27.45 (m, 2 H), 27.50-27.55 (m, 2 H), 27.60-27.65 (m, 2 H), 27.70-27.75 (m, 2 H), 27.80-27.85 (m, 2 H), 27.90-27.95 (m, 2 H), 28.00-28.05 (m, 2 H), 28.10-28.15 (m, 2 H), 28.20-28.25 (m, 2 H), 28.30-28.35 (m, 2 H), 28.40-28.45 (m, 2 H), 28.50-28.55 (m, 2 H), 28.60-28.65 (m, 2 H), 28.70-28.75 (m, 2 H), 28.80-28.85 (m, 2 H), 28.90-28.95 (m, 2 H), 29.00-29.05 (m, 2 H), 29.10-29.15 (m, 2 H), 29.20-29.25 (m, 2 H), 29.30-29.35 (m, 2 H), 29.40-29.45 (m, 2 H), 29.50-29.55 (m, 2 H), 29.60-29.65 (m, 2 H), 29.70-29.75 (m, 2 H), 29.80-29.85 (m, 2 H), 29.90-29.95 (m, 2 H), 30.00-30.05 (m, 2 H), 30.10-30.15 (m, 2 H), 30.20-30.25 (m, 2 H), 30.30-30.35 (m, 2 H), 30.40-30.45 (m, 2 H), 30.50-30.55 (m, 2 H), 30.60-30.65 (m, 2 H), 30.70-30.75 (m, 2 H), 30.80-30.85 (m, 2 H), 30.90-30.95 (m, 2 H), 31.00-31.05 (m, 2 H), 31.10-31.15 (m, 2 H), 31.20-31.25 (m, 2 H), 31.30-31.35 (m, 2 H), 31.40-31.45 (m, 2 H), 31.50-31.55 (m, 2 H), 31.60-31.65 (m, 2 H), 31.70-31.75 (m, 2 H), 31.80-31.85 (m, 2 H), 31.90-31.95 (m, 2 H), 32.00-32.05 (m, 2 H), 32.10-32.15 (m, 2 H), 32.20-32.25 (m, 2 H), 32.30-32.35 (m, 2 H), 32.40-32.45 (m, 2 H), 32.50-32.55 (m, 2 H), 32.60-32.65 (m, 2 H), 32.70-32.75 (m, 2 H), 32.80-32.85 (m, 2 H), 32.90-32.95 (m, 2 H), 33.00-33.05 (m, 2 H), 33.10-33.15 (m, 2 H), 33.20-33.25 (m, 2 H), 33.30-33.35 (m, 2 H), 33.40-33.45 (m, 2 H), 33.50-33.55 (m, 2 H), 33.60-33.65 (m, 2 H), 33.70-33.75 (m, 2 H), 33.80-33.85 (m, 2 H), 33.90-33.95 (m, 2 H), 34.00-34.05 (m, 2 H), 34.10-34.15 (m, 2 H), 34.20-34.25 (m, 2 H), 34.30-34.35 (m, 2 H), 34.40-34.45 (m, 2 H), 34.50-34.55 (m, 2 H), 34.60-34.65 (m, 2 H), 34.70-34.75 (m, 2 H), 34.80-34.85 (m, 2 H), 34.90-34.95 (m, 2 H), 35.00-35.05 (m, 2 H), 35.10-35.15 (m, 2 H), 35.20-35.25 (m, 2 H), 35.30-35.35 (m, 2 H), 35.40-35.45 (m, 2 H), 35.50-35.55 (m, 2 H), 35.60-35.65 (m, 2 H), 35.70-35.75 (m, 2 H), 35.80-35.85 (m, 2 H), 35.90-35.95 (m, 2 H), 36.00-36.05 (m, 2 H), 36.10-36.15 (m, 2 H), 36.20-36.25 (m, 2 H), 36.30-36.35 (m, 2 H), 36.40-36.45 (m, 2 H), 36.50-36.55 (m, 2 H), 36.60-36.65 (m, 2 H), 36.70-36.75 (m, 2 H), 36.80-36.85 (m, 2 H), 36.90-36.95 (m, 2 H), 37.00-37.05 (m, 2 H), 37.10-37.15 (m, 2 H), 37.20-37.25 (m, 2 H), 37.30-37.35 (m, 2 H), 37.40-37.45 (m, 2 H), 37.50-37.55 (m, 2 H), 37.60-37.65 (m, 2 H), 37.70-37.75 (m, 2 H), 37.80-37.85 (m, 2 H), 37.90-37.95 (m, 2 H), 38.00-38.05 (m, 2 H), 38.10-38.15 (m, 2 H), 38.20-38.25 (m, 2 H), 38.30-38.35 (m, 2 H), 38.40-38.45 (m, 2 H), 38.50-38.55 (m, 2 H), 38.60-38.65 (m, 2 H), 38.70-38.75 (m, 2 H), 38.80-38.85 (m, 2 H), 38.90-38.95 (m, 2 H), 39.00-39.05 (m, 2 H), 39.10-39.15 (m, 2 H), 39.20-39.25 (m, 2 H), 39.30-39.35 (m, 2 H), 39.40-39.45 (m, 2 H), 39.50-39.55 (m, 2 H), 39.60-39.65 (m, 2 H), 39.70-39.75 (m, 2 H), 39.80-39.85 (m, 2 H), 39.90-39.95 (m, 2 H), 40.00-40.05 (m, 2 H), 40.10-40.15 (m, 2 H), 40.20-40.25 (m, 2 H), 40.30-40.35 (m, 2 H), 40.40-40.45 (m, 2 H), 40.50-40.55 (m, 2 H), 40.60-40.65 (m, 2 H), 40.70-40.75 (m, 2 H), 40.80-40.85 (m, 2 H), 40.90-40.95 (m, 2 H), 41.00-41.05 (m, 2 H), 41.10-41.15 (m, 2 H), 41.20-41.25 (m, 2 H), 41.30-41.35 (m, 2 H), 41.40-41.45 (m, 2 H), 41.50-41.55 (m, 2 H), 41.60-41.65 (m, 2 H), 41.70-41.75 (m, 2 H), 41.80-41.85 (m, 2 H), 41.90-41.95 (m, 2 H), 42.00-42.05 (m, 2 H), 42.10-42.15 (m, 2 H), 42.20-42.25 (m, 2 H), 42.30-42.35 (m, 2 H), 42.40-42.45 (m, 2 H), 42.50-42.55 (m, 2 H), 42.60-42.65 (m, 2 H), 42.70-42.75 (m, 2 H), 42.80-42.85 (m, 2 H), 42.90-42.95 (m, 2 H), 43.00-43.05 (m, 2 H), 43.10-43.15 (m, 2 H), 43.20-43.25 (m, 2 H), 43.30-43.35 (m, 2 H), 43.40-43.45 (m, 2 H), 43.50-43.55 (m, 2 H), 43.60-43.65 (m, 2 H), 43.70-43.75 (m, 2 H), 43.80-43.85 (m, 2 H), 43.90-43.95 (m, 2 H), 44.00-44.05 (m, 2 H), 44.10-44.15 (m, 2 H), 44.20-44.25 (m, 2 H), 44.30-44.35 (m, 2 H), 44.40-44.45 (m, 2 H), 44.50-44.55 (m, 2 H), 44.60-44.65 (m, 2 H), 44.70-44.75 (m, 2 H), 44.80-44.85 (m, 2 H), 44.90-44.95 (m, 2 H), 45.00-45.05 (m, 2 H), 45.10-45.15 (m, 2 H), 45.20-45.25 (m, 2 H), 45.30-45.35 (m, 2 H), 45.40-45.45 (m, 2 H), 45.50-45.55 (m, 2 H), 45.60-45.65 (m, 2 H), 45.70-45.75 (m, 2 H), 45.80-45.85 (m, 2 H), 45.90-45.95 (m, 2 H), 46.00-46.05 (m, 2 H), 46.10-46.15 (m, 2 H), 46.20-46.25 (m, 2 H), 46.30-46.35 (m, 2 H), 46.40-46.45 (m, 2 H), 46.50-46.55 (m, 2 H), 46.60-46.65 (m, 2 H), 46.70-46.75 (m, 2 H), 46.80-46.85 (m, 2 H), 46.90-46.95 (m, 2 H), 47.00-47.05 (m, 2 H), 47.10-47.15 (m, 2 H), 47.20-47.25 (m, 2 H), 47.30-47.35 (m, 2 H), 47.40-47.45 (m, 2 H), 47.50-47.55 (m, 2 H), 47.60-47.65 (m, 2 H), 47.70-47.75 (m, 2 H), 47.80-47.85 (m, 2 H), 47.90-47.95 (m, 2 H), 48.00-48.05 (m, 2 H), 48.10-48.15 (m, 2 H), 48.20-48.25 (m, 2 H), 48.30-48.35 (m, 2 H), 48.40-48.45 (m, 2 H), 48.50-48.55 (m, 2 H), 48.60-48.65 (m, 2 H), 48.70-48.75 (m, 2 H), 48.80-48.85 (m, 2 H), 48.90-48.95 (m, 2 H), 49.00-49.05 (m, 2 H), 49.10-49.15 (m, 2 H), 49.20-49.25 (m, 2 H), 49.30-49.35 (m, 2 H), 49.40-49.45 (m, 2 H), 49.50-49.55 (m, 2 H), 49.60-49.65 (m, 2 H), 49.70-49.75 (m, 2 H), 49.80-49.85 (m, 2 H), 49.90-49.95 (m, 2 H), 50.00-50.05 (m, 2 H), 50.10-50.15 (m, 2 H), 50.20-50.25 (m, 2 H), 50.30-50.35 (m, 2 H), 50.40-50.45 (m, 2 H), 50.50-50.55 (m, 2 H), 50.60-50.65 (m, 2 H), 50.70-50.75 (m, 2 H), 50.80-50.85 (m, 2 H), 50.90-50.95 (m, 2 H), 51.00-51.05 (m, 2 H), 51.10-51.15 (m, 2 H), 51.20-51.25 (m, 2 H), 51.30-51.35 (m, 2 H), 51.40-51.45

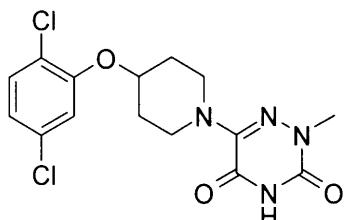
. 08 (m, 2H), 3.54 (s, 3H) 3.50 - 3.55 (m, 2H), 3.60 - 3.67 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.7 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 8.91 (s, 1H)。

MS (+ESI) m/z 355 (MH⁺)。

【0390】

例91：6-(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(2H,4H)-ジオン(91)

【化136】



10

【0391】

化合物91(白色固体生成物)は、トリアジン2eおよび4-(2,5-ジクロロフェノキシ)ピペリジン(中間体8a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)。

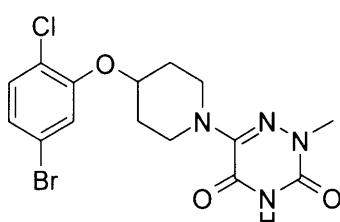
MS (+ESI) m/z 371 (MH⁺)。

【0393】

例92：6-(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(2H,4H)-ジオン(92)

【化137】

30



【0394】

40

化合物92(黄色粉末状生成物)は、トリアジン2e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8a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。

【0395】

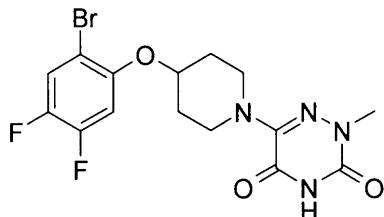
¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.95 - 2.08 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.50 - 3.53 (m, 2H), 3.59 - 3.62 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 8.52 (s, 1H)。

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 (白色固体生成物) 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 】

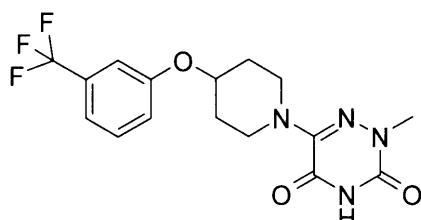
¹ H NMR (CDCl₃) ppm : 1.94 - 2.09 (m , 4 H) , 3.51 (s , 3 H) , 3.51 - 3.58 (m , 2 H) , 3.61 - 3.67 (m , 2 H) , 4.48 - 4.52 (m , 1 H) , 6.78 - 6.83 (m , 1 H) , 7.39 - 7.44 (m , 1 H) , 8.22 - 8.29 (m , 1 H) 。

MS (+ ESI) m/z 418 (MH⁺) 。

20

【 0 3 9 9 】

例 9 4 : 2 - メチル - 6 - (4 - (3 - (トリフォルオロメチル) 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 (白色固体生成物) は、トリアジン 2 e および 4 - (3 - (トリフォルオロメチル) 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 】

¹ H NMR (CDCl₃) ppm : 1.88 - 1.98 (m , 2 H) , 2.03 - 2.13 (m , 2 H) , 3.39 - 3.45 (m , 2 H) , 3.51 (s , 3 H) , 3.68 - 3.73 (m , 2 H) , 4.57 - 4.59 (m , 1 H) , 7.09 (d , 1 H , J = 8.4 Hz) , 7.22 (d , 1 H , J = 7.2 Hz) , 7.41 (t , 1 H , J = 8 Hz) , 8.34 - 8.37 (m , 1 H) 。

MS (+ ESI) m/z 371 (MH⁺) 。

40

【 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 Hep 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 Hep G 2 細胞 (ATCC , HB - 8065) 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キャリヤー (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 (3N 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 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 (キャリヤー 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 stearclic 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 μM).

実施例	HSCD-1 (HEPG2) 阻害率% (10 μM)
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	10	64
55		65
57		71
64		57
69		84
70		66
71		50
74		60
76		62
79		54
80	20	87
81		98
82		100
83		79
84		53
85		95
86		90
88		48
89		100
	30	

【0406】

本発明は、S C D - 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。

【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】

40

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	C 0 7 D 409/14
A 6 1 P	3/04	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	3/06	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	3/00	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	9/10	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	9/00	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	1/16	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	17/06	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	17/10	A 6 1 P 17/10
A 6 1 P	17/08	A 6 1 P 17/08

(72)発明者 エリザベート、ドュポン パセレーグ
フランス国カストル、リュ、ド、ケルブノエル、58

(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、40

(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、112

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)