

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5269420号
(P5269420)

(45) 発行日 平成25年8月21日 (2013. 8. 21)

(24) 登録日 平成25年5月17日 (2013. 5. 17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 253/06 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/53 (2006. 01)
 A 6 1 P 43/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 3/06 (2006. 01)
 A 6 1 P 3/00 (2006. 01)

C O 7 D 253/06 C S P D
 C O 7 D 253/06 F
 A 6 1 K 31/53
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 3/06

請求項の数 15 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-557542 (P2007-557542)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月2日 (2006. 3. 2)
 (65) 公表番号 特表2008-531662 (P2008-531662A)
 (43) 公表日 平成20年8月14日 (2008. 8. 14)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2006/000469
 (87) 国際公開番号 W02006/092507
 (87) 国際公開日 平成18年9月8日 (2006. 9. 8)
 審査請求日 平成21年2月26日 (2009. 2. 26)
 (31) 優先権主張番号 0502152
 (32) 優先日 平成17年3月3日 (2005. 3. 3)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 500033483
 ビエール、ファール、メディカマン
 フランス国ブローニュ、ビヤンクール、ブ
 ラス、アベル、ガンス、4 5
 (74) 代理人 100075812
 弁理士 吉武 賢次
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100094640
 弁理士 紺野 昭男
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝
 (74) 代理人 100126099
 弁理士 反町 洋

最終頁に続く

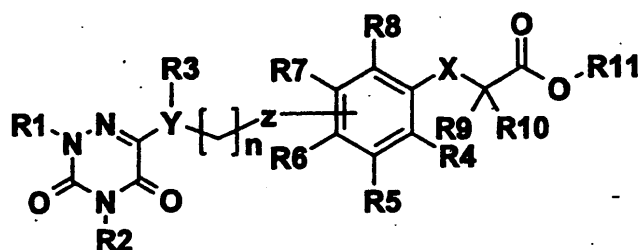
(54) 【発明の名称】 1, 2, 4-トリアジン誘導体、その製造方法およびヒト治療におけるその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の 3, 5-ジオキソー (2 H, 4 H) - 1, 2, 4-トリアジン誘導体、または医薬上許容される塩基との付加塩または不斉炭素有する化合物のその各種鏡像異性体、またはラセミ混合物を含む、あらゆる割合のそれらの混合物；

【化 1】



I

〔式中、

R₁ および R₂ は、同一であっても異なってもよく、直鎖もしくは分枝 C₁ - C₇ アルキルもしくはアルケニル基；トリフルオロメチル、C₅ - C₆ シクロアルキル、ニトリル、C₁ - C₄ アルコキシカルボニルビニル、ヒドロキシカルボニルビニル、C₁ - C₄ アルコキシカルボニル、カルボキシレート、ベンジルオキシおよびフェニル（ここで、

該フェニル核は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ニトロ、ハロゲンおよびトリフルオロメチルから選択される1以上の基により場合により置換されていてもよい)から選択される基により置換されている C_1-C_6 アルキル基を表すか、あるいは

R_1 および R_2 が、互いに独立して、鎖の末端でトリフルオロメチル基により場合により置換されていてもよい、直鎖または分枝 C_1-C_7 アルキルまたはアルケニル基を表し、

YR_3 は、酸素または NR_3 を表し、ここで、 R_3 は、水素；直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキルもしくはアルケニル基；トリフルオロメチルおよびフェニル（ここで、該フェニル核は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ニトロ、ハロゲンおよびトリフルオロメチルから選択される1以上の基により場合により置換されていてもよい）から

10

選択される基により置換されている C_1-C_6 アルキル基を表し、

Z は、式 I のフェニル基のオルト位、メタ位またはパラ位で結合し得る酸素原子または炭素原子を表し、

n は、 $Z=C$ の場合は $0\sim 5$ 、 $Z=O$ の場合は $2\sim 4$ の範囲であり得、

X は、酸素または硫黄を表し、

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、水素またはフッ素を表し、

R_9 、 R_{10} および R_{11} は、水素、または直鎖もしくは分枝 C_1-C_5 アルキル基を表す]。

【請求項 2】

R_1 および R_2 が、互いに独立して、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキルもしくはアルケニル基；トリフルオロメチル、 C_6 シクロアルキル、ニトリルおよびフェニル（ここで、該フェニル核は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ニトロ、ハロゲンおよびトリフルオロメチルから選択される1以上の基により場合により置換されていてもよい）から選択される基により置換されている C_1-C_6 アルキル基を表し、

20

YR_3 が、酸素または NR_3 を表し、ここで、 R_3 は、水素；直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキルもしくはアルケニル基；トリフルオロメチルおよびフェニルから選択される基により置換されている C_1-C_6 アルキル基を表し、

Z が、式 I のフェニル基のオルト位、メタ位またはパラ位で結合し得る酸素原子または炭素原子を表し、

n が、 $Z=C$ の場合は $0\sim 5$ 、 $Z=O$ の場合は $2\sim 4$ の範囲であり得、

30

X が、酸素または硫黄を表し、

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 が、水素またはフッ素を表し、

R_9 、 R_{10} および R_{11} が、水素、または直鎖もしくは分枝 C_1-C_5 アルキル基を表す、請求項 1 に記載の一般式 I の 3, 5-ジオキソー (2H, 4H)-1, 2, 4-トリアジン誘導体。

【請求項 3】

R_1 および R_2 が、互いに独立して、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキルもしくはアルケニル基；トリフルオロメチルおよびニトリルから選択される基により置換されている C_1-C_6 アルキル基を表し、

YR_3 が、酸素または NR_3 を表し、ここで、 R_3 は、水素、または直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル基を表し、

40

Z が、式 I のフェニル基のオルト位、メタ位またはパラ位で結合し得る炭素原子を表し、

n が、 $0\sim 5$ の範囲であり得、

X が、酸素または硫黄を表し、

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 が、水素またはフッ素を表し、

R_9 、 R_{10} および R_{11} が、水素、または直鎖もしくは分枝 C_1-C_5 アルキル基を表す、請求項 1 および 2 のいずれか一項に記載の一般式 I の 3, 5-ジオキソー (2H, 4H)-1, 2, 4-トリアジン誘導体。

【請求項 4】

50

R₁ および R₂ が、互いに独立して、鎖の末端でトリフルオロメチル基により場合により置換されていてもよい、直鎖または分枝 C₁ - C₇ アルキルまたはアルケニル基を表し、

Y R₃ が、酸素または N R₃ を表し、ここで、R₃ は、水素、または直鎖もしくは分枝 C₁ - C₇ アルキル基を表し、

Z が、式 I のフェニル基のオルト位、メタ位またはパラ位で結合し得る炭素原子を表し、

n が、0 ~ 5 の範囲であり得、

X が、酸素または硫黄を表し、

R₄ ~ R₈ が、水素を表し、

R₉ および R₁₀ が、メチル基を表し、

R₁₁ が、水素またはエチル基を表す、請求項 1 に記載の一般式 I の 3, 5 - ジオキソ - (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアジン誘導体。

【請求項 5】

1. 2 - { 2 - [2 - (4 - ブチル - 2 - 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 - イルオキシ) - エチル] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

2. 2 - { 3 - [2 - (2 - ヘプチル - 4 - 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 - イルオキシ) - エチル] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

3. 2 - メチル - 2 - (3 - { 2 - [2 - メチル - 3, 5 - ジオキソ - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - エチル } - フェノキシ) - プロピオン酸エチル

4. 2 - メチル - 2 - (3 - { 3 - [4 - メチル - 3, 5 - ジオキソ - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - エチル } - フェノキシ) - プロピオン酸エチル

5. 2 - { 3 - [3 - (2 - ヘプチル - 4 - 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 - イルオキシ) - プロピル] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

6. 2 - メチル - 2 - (3 - { 3 - [2 - メチル - 3, 5 - ジオキソ - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - エチル } - フェノキシ) - プロピオン酸エチル

7. 2 - { 3 - [3 - (4 - ヘプチル - 2 - 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 - イルオキシ) - プロピル] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

8. 2 - (3 - { 3 - [4 - ヘプチル - 3, 5 - ジオキソ - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロピル } - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

9. 2 - メチル - 2 - (3 - { 5 - [4 - メチル - 3, 5 - ジオキソ - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - ペンチル } - フェノキシ) - プロピオン酸エチル

10. 2 - { 3 - [5 - (2 - ヘプチル - 4 - 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 - イルオキシ) - ペンチル] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

11. 2 - { 3 - [5 - (4 - ブチル - 2 - 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 - イルオキシ) - ペンチル] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

12. 2 - { 3 - [5 - (4 - ブチル - 2 - 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 - イルオキシ) - ペンチル] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸

10

20

30

40

50

13. 2- {3- [5- (2, 4-ジブチル-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-イルオキシ)-ペンチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
14. 2- (3- {5- [4-ブチル-3, 5-ジオキソ-2- (4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシ]-ペンチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル
15. 2- {3- [5- (4-ブチル-2-ヘブチル-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-イルオキシ)-ペンチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
16. 2-メチル-2- (3- {5- [2-メチル-3, 5-ジオキソ-4- (4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシ]-ペンチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル 10
17. 2- {3- [5- (4-ヘブチル-2-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-イルオキシ)-ペンチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
18. 2- (3- {5- [4-ヘブチル-3, 5-ジオキソ-2- (4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシ]-ペンチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル
19. 2- {3- [5- (2-ベンジル-4-ヘブチル-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-イルオキシ)-ペンチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル 20
20. 2- [4- (2-ヘブチル-4-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-イルオキシメチル)-フェノキシ]-2-メチル-プロピオン酸エチル
21. 2-メチル-2- {4- [2-メチル-3, 5-ジオキソ-4- (4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシメチル]-フェノキシ}-プロピオン酸エチル
22. 2- [4- (4-ヘブチル-2-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-イルオキシメチル)-フェノキシ]-2-メチル-プロピオン酸エチル 30
23. 2- {4- [4-ヘブチル-3, 5-ジオキソ-2- (4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシメチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
24. 2-メチル-2- (4- {2- [4-メチル-3, 5-ジオキソ-2- (4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシ]-エチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル
25. 2- {4- [2- (2-ヘブチル-4-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-イルオキシ)-エチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
26. 2- {4- [2- (4-ヘブチル-2-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-イルオキシ)-エチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル 40
27. 2- {4- [3- (2-ヘブチル-4-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-イルオキシ)-プロピル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
28. 2-メチル-2- (4- {4- [4-メチル-3, 5-ジオキソ-2- (4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシ]-エチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル
29. 2- {4- [4- (2-ヘブチル-4-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-イルオキシ)-エチル]-フェノ 50

キシ} - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

30. 2 - メチル - 2 - (4 - {4 - [2 - メチル - 3, 5 - ジオキソ - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - エチル} - フェノキシ) - プロピオン酸エチル

31. 2 - (4 - {4 - [4 - ヘプチル - 3, 5 - ジオキソ - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - ブチル} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

32. 2 - {3 - [3 - (2 - ヘプチル - 4 - 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 - イルオキシ) - プロピル] - フェニルスルファニル} - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

10

33. 2 - {3 - [3 - (2 - ヘプチル - 4 - 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 - イルオキシ) - プロポキシ] - フェノキシ} - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

34. 2 - {3 - [3 - (2 - ヘプチル - 4 - 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 - イルオキシ) - プロポキシ] - フェニルスルファニル} - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

35. 2 - (3 - {3 - [3, 5 - ジオキソ - 2, 4 - ビス - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロポキシ} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

36. 2 - {3 - [4 - (2 - ヘプチル - 4 - 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 - イルオキシ) - ブトキシ] - フェノキシ} - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

20

37. 2 - {3 - [4 - (2 - ヘプチル - 4 - 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 - イルオキシ) - ブトキシ] - フェニルスルファニル} - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

38. 2 - {4 - [2 - (2 - ヘプチル - 4 - 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 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニルスルファニル} - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

39. 2 - (4 - {3 - [3, 5 - ジオキソ - 2, 4 - ビス - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロポキシ} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

30

40. 2 - {4 - [2 - (2 - ヘプチル - 4 - 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 - イルアミノ) - エトキシ] - フェノキシ} - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

41. 2 - (4 - {2 - [3, 5 - ジオキソ - 2, 4 - ビス - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルアミノ] - エトキシ} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

42. 2 - {4 - [2 - (2, 4 - ジヘプチル - 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 - イルアミノ) - エトキシ] - フェノキシ} - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

40

43. 2 - (4 - {2 - [2, 4 - ビス - (3 - シクロヘキシル - プロピル) - 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 - イルアミノ] - エトキシ} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

44. 2 - メチル - 2 - (4 - {3 - [4 - メチル - 3, 5 - ジオキソ - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルアミノ] - プロポキシ} - フェノキシ) - プロピオン酸エチル

45. 2 - {4 - [3 - (2 - ヘプチル - 4 - 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 - イルアミノ) - プロポキシ] - フェノキシ} - 2 - メチル - プロピオン酸エチル

46. 2 - メチル - 2 - (4 - {3 - [2 - メチル - 3, 5 - ジオキソ - 4 - (4, 4

50

- , 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-プロポキシ}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル
47. 2-{4-[3-(4-ヘプチル-2-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-イルアミノ)-プロポキシ]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
48. 2-(4-{3-[4-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-プロポキシ}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル
49. 2-{4-[3-(4-ヘプチル-2-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-イルアミノ)-プロポキシ]-フェニルスルファニル}-2-メチル-プロピオン酸エチル 10
50. 2-{4-[4-(4-ヘプチル-2-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-イルアミノ)-ブトキシ]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
51. 2-(3-{3-[(2-ヘプチル-4-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)- (4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-アミノ]-プロポキシ}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル
52. 2-(3-{3-[(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)-ヘプチル-アミノ]-プロポキシ}-フェニルスルファニル)-2-メチル-プロピオン酸エチル 20
53. 2-(4-{3-[(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)-ヘプチル-アミノ]-プロポキシ}-フェニルスルファニル)-2-メチル-プロピオン酸エチル
54. 2-(3-{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)-ヘプチル-アミノ]-ブトキシ}-フェニルスルファニル)-2-メチル-プロピオン酸エチル
55. 2-(2-{2-[3, 5-ジオキソ-2, 4-ビス-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-エチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル 30
56. 2-メチル-2-(3-{2-[4-メチル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-エチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル
57. 2-{3-[2-(2-ヘプチル-4-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-イルアミノ)-エチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
58. 2-メチル-2-(3-{2-[2-メチル-3, 5-ジオキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-エチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル
59. 2-{3-[2-(4-ヘプチル-2-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-イルアミノ)-エチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル 40
60. 2-(3-{2-[4-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-エチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル
61. 2-{3-[2-(4-ヘプチル-2-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-イルアミノ)-エチル]-フェニルスルファニル}-2-メチル-プロピオン酸エチル
62. 2-メチル-2-(3-{3-[4-メチル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリア 50

ジン-6-イルアミノ]-エチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル

63. 2-(3-{3-[2-(2-シアノ-エチル)-4-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-イルアミノ]-プロピル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル

64. 2-{3-[3-(2-ヘプチル-4-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-イルアミノ)-プロピル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル

65. 2-メチル-2-(3-{3-[2-メチル-3, 5-ジオキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-エチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル

10

66. 2-(3-{3-[3, 5-ジオキソ-2, 4-ビス-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-プロピル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル

67. 2-{3-[3-(4-ヘプチル-2-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-イルアミノ)-プロピル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル

68. 2-(3-{3-[4-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-プロピル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル

69. 2-{3-[3-(2, 4-ジヘプチル-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-イルアミノ)-プロピル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル

20

70. 2-{3-[3-(2-ベンジル-4-ヘプチル-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-イルアミノ)-プロピル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル

71. 2-(3-{3-[4-ベンジル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-プロピル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル

72. 2-{3-[3-(4-ベンジル-2-ヘプチル-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-イルアミノ)-プロピル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル

30

73. 2-{3-[3-(4-ヘプチル-2-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-イルアミノ)-プロピル]-フェニルスルファニル}-2-メチル-プロピオン酸エチル

74. 2-メチル-2-(3-{4-[4-メチル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル

75. 2-{3-[4-(2-ヘプチル-4-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-イルアミノ)-ブチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル

40

76. 2-メチル-2-(3-{4-[4-(3-メチル-ブト-2-エニル)-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル

77. 2-メチル-2-(3-{4-[2-メチル-3, 5-ジオキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル

78. 2-メチル-2-(3-{4-[2-メチル-3, 5-ジオキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェノキシ)-プロピオン酸tert-ブチル

50

79. 2-メチル-2-(3-{4-[2-メチル-3, 5-ジオキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェノキシ)-プロピオン酸
80. 2-(3-{4-[3, 5-ジオキソ-2, 4-ビス-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル
81. 2-(3-{4-[2-(2-シアノ-エチル)-3, 5-ジオキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル
82. 2-(3-{4-[2-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル
83. 2-(3-{4-[2-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸 tert-ブチル
84. 2-(3-{4-[2-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸
85. 2-(3-{4-[4-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル
86. 2-(3-{4-[2-(2-シアノ-エチル)-4-ヘプチル-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-イルアミノ]-ブチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル
87. 4-(6-{4-[3-(1-エトキシカルボニル-1-メチル-エトキシ)-フェニル]-ブチルアミノ}-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)-ブト-2-エノ酸エチル
88. 2-{3-[4-(2, 4-ジヘプチル-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-イルアミノ)-ブチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
89. 2-{3-[4-(2-ベンジル-4-ヘプチル-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-イルアミノ)-ブチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
90. 2-(3-{4-[4-ベンジル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル
91. 2-{3-[4-(4-ベンジル-2-ヘプチル-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-イルアミノ)-ブチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
92. 2-(3-{5-[3, 5-ジオキソ-2, 4-ビス-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ペンチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル
93. 2-メチル-2-(3-{4-[4-メチル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェニルスルファニル)-プロピオン酸エチル
94. 2-{3-[4-(2-ヘプチル-4-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-イルアミノ)-ブチル]-フェニルスルファニル}-2-メチル-プロピオン酸エチル
95. 2-メチル-2-(3-{4-[2-メチル-3, 5-ジオキソ-4-(4, 4

10

20

30

40

50

- , 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェニルスルファニル)-プロピオン酸エチル
96. 2-メチル-2-(3-{4-[2-メチル-3, 5-ジオキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェニルスルファニル)-プロピオン酸エチル
97. 2-(3-{4-[4-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェニルスルファニル)-2-メチル-プロピオン酸エチル
98. 2-{3-[4-(2, 4-ジヘプチル-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-イルアミノ)-ブチル]-フェニルスルファニル}-2-メチル-プロピオン酸エチル 10
99. 2-{3-[4-(2-ベンジル-4-ヘプチル-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-イルアミノ)-ブチル]-フェニルスルファニル}-2-メチル-プロピオン酸エチル
100. 2-(3-{4-[4-ベンジル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェニルスルファニル)-2-メチル-プロピオン酸エチル
101. 2-{3-[4-(4-ベンジル-2-ヘプチル-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-イルアミノ)-ブチル]-フェニルスルファニル}-2-メチル-プロピオン酸エチル 20
102. 2-メチル-2-(4-{2-[4-メチル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-エチル}-フェノキシ)プロピオン酸エチル
103. 2-{4-[2-(2-ヘプチル-4-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-イルアミノ)-エチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
104. 4-[6-{2-[4-(1-エトキシカルボニル-1-メチル-エトキシ)-フェニル]-エチルアミノ}-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]-ブト-2-エノ酸エチル 30
105. 2-(4-{2-[2-(3-シクロヘキシル-プロピル)-3, 5-ジオキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-エチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル
106. 2-{4-[2-(4-ヘプチル-2-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-イルアミノ)-エチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
107. 2-(4-{2-[4-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルアミノ]-エチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル 40
108. 2-{4-[2-(2, 4-ジヘプチル-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-イルアミノ)-エチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
109. 2-{4-[2-(4-ベンジル-2-ヘプチル-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-イルアミノ)-エチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
110. 2-{4-[2-(2, 4-ビス-ベンジルオキシメチル-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-イルアミノ)-エチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル
111. 2-(4-{2-[(2, 4-ジメチル-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5

10

20

30

40

50

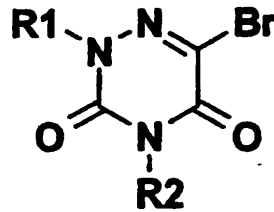
ーテトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イル) - (4, 4, 4-トリフルオロ
 ーブチル) - アミノ] - エチル} - フェノキシ) - 2-メチル-プロピオン酸エチル
 112. 2- (4- {2- [(2, 4-ジメチル-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5
 ーテトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イル) - ヘブチル-アミノ] - エチル
 } - フェノキシ) - 2-メチル-プロピオン酸エチル
 113. 2- (4- {2- [(2, 4-ジメチル-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5
 ーテトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イル) - ヘブチル-アミノ] - エチル
 } - フェノキシ) - 2-メチル-プロピオン酸
 114. 2- (4- {2- [(2, 4-ジメチル-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5
 ーテトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イル) - フェネチル-アミノ] - エチル
 } - フェノキシ) - 2-メチル-プロピオン酸エチル 10
 115. 2- (4- {2- [(2, 4-ジメチル-3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5
 ーテトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イル) - (3-フェニル-プロピル)
 - アミノ] - エチル} - フェノキシ) - 2-メチル-プロピオン酸エチル
 116. 2- (4- {2- [(4-ヘブチル-2-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) - フェネチル-アミノ
] - エチル} - フェノキシ) - 2-メチル-プロピオン酸エチル
 117. 2- (4- {2- [(4-ヘブチル-2-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) - (3-フェニル-プロ
 ピル) - アミノ] - エチル} - フェノキシ) - 2-メチル-プロピオン酸エチル 20
 118. 2-メチル-2- (4- {2- [4-メチル-3, 5-ジオキソ-2- (4,
 4, 4-トリフルオロ-ブチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリ
 アジン-6-イルアミノ] - エチル} - フェニルスルファニル) - プロピオン酸
 119. 2- {4- [2- (2-ヘブチル-4-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-イルアミノ) - エチル] - フェ
 ニルスルファニル} - 2-メチル-プロピオン酸エチル
 120. 2- {4- [2- (2-ヘブチル-4-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-イルアミノ) - エチル] - フェ
 ニルスルファニル} - 2-メチル-プロピオン酸
 121. 2- {4- [2- (4-ブチル-2-ヘブチル-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-イルアミノ) - エチル] - フェ
 ニルスルファニル} - 2-メチル-プロピオン酸 30
 122. 2- {4- [2- (4-ヘブチル-2-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-イルアミノ) - エチル] - フェ
 ニルスルファニル} - 2-メチル-プロピオン酸エチル
 123. 2- (4- {2- [4-ヘブチル-3, 5-ジオキソ-2- (4, 4, 4-トリ
 フルオロ-ブチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6
 -イルアミノ] - エチル} - フェニルスルファニル) - 2-メチル-プロピオン酸
 124. 2- {4- [3- (2-ヘブチル-4-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-イルアミノ) プロピル] - フェ
 ニルスルファニル} - 2-メチル-プロピオン酸エチル 40
 から選択される、請求項1に記載の一般式Iの化合物。

【請求項6】

一般式I Iの誘導体と、

【化 2】

II

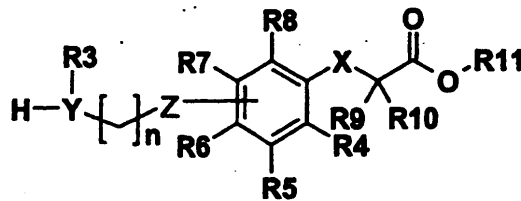


(式中、 R_1 および R_2 は、式 I において前記した通りの基を表す)

一般式 III の誘導体とを、

10

【化 3】



III

(式中、 YR_3 、 n 、 Z 、 X 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は、式 I において前記したものである)

20

ブタノール中のトリエチルアミン ($Y=N$ の場合) またはジメチルホルムアミド中の炭酸カリウム ($YR_3=O$) である塩基の存在下で縮合させる、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物の製造方法。

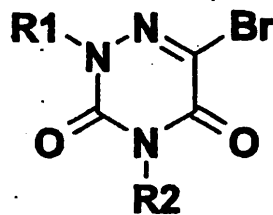
【請求項 7】

$Z=O$ である一般式 I の化合物の、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の製造方法であって、

a) 一般式 III の誘導体と、

【化 4】

II



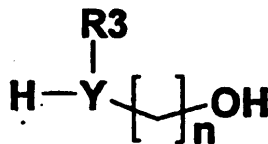
30

(式中、 R_1 および R_2 は、式 I において前記した通りの基を表す)

式 IV の誘導体とを、

【化 5】

IV



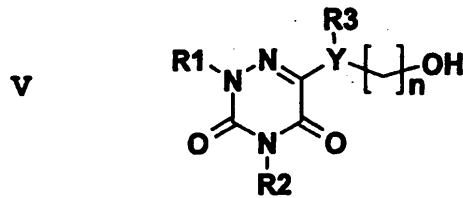
40

(式中、 R_3 Y は NH または O に相当し得るものであり、 n は式 I において前記したものである)

塩基を付加しないで溶媒の不在下 ($R_3 Y = NH$ の場合) または K_2CO_3 である塩基の存在下 ($R_3 Y = O$ の場合) で縮合させ、

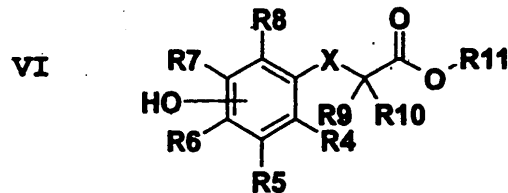
b) 得られた誘導体 V と、

【化 6】



一般式 V I の化合物とを、

【化 7】



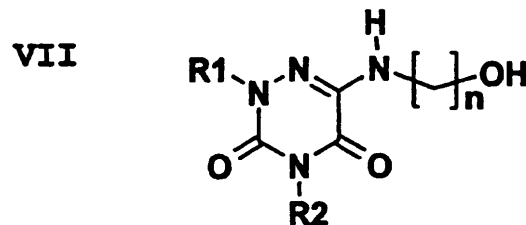
(式中、X、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀およびR₁₁は、式 I において前記した通りである) 光延反応の条件下で、THF中、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボン酸塩の存在下にて縮合させる、方法。

【請求項 8】

Z = Oである一般式 I の化合物の、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の製造方法であって、

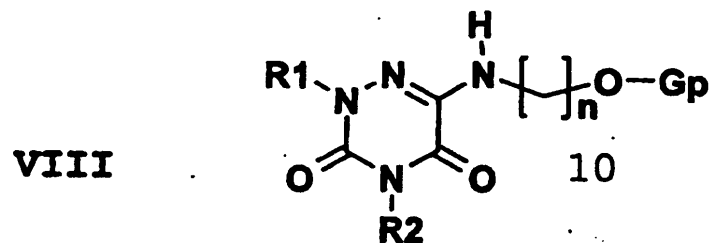
a) 一般式 V I I の誘導体のアルコール官能基を、

【化 8】



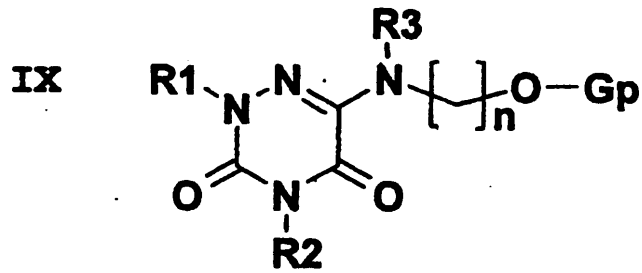
(式中、R₁、R₂およびnは、式 I において前記したものである) クロロtertブチルジメチルシランおよびイミダゾールを用い、THF中の条件下で、tertブチルジメチルシラン保護基により保護し、

【化 9】



b) 前記で得られた化合物 V I I I の窒素を、操作条件下、ハロゲン化誘導体 R₃ H a l (ここで、H a l 基はC l、B rおよびIから選択されるハロゲンを表し、R₃は式 I において前記した通りである) でアルキル化し、

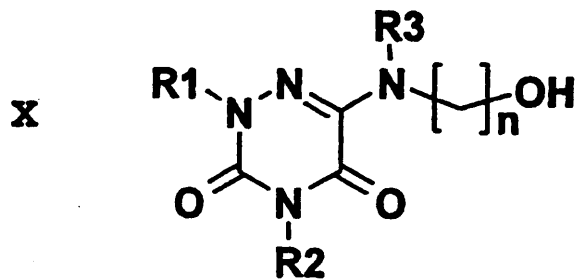
【化 1 0】



10

c) このようにして得られた化合物 I X を、操作条件下で脱保護し、
 d) 得られた誘導体 X と、

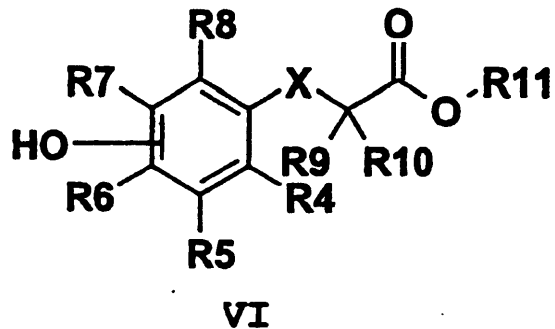
【化 1 1】



20

一般式 V I の化合物とを、

【化 1 2】



30

(式中、X、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀ および R₁₁ は、式 I において前記した通りである)

光延反応の条件下で、THF 中、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレート の存在下にて縮合させる、方法。

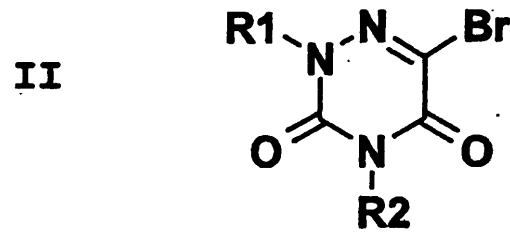
【請求項 9】

Y = N である場合 Z = C である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の一般式 I の化合物の製造方法であって、

40

a) 一般式 I I の誘導体と、

【化 1 3】

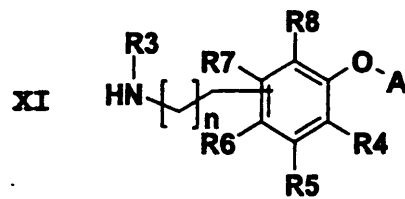


(式中、 R_1 および R_2 は、式 I において前記した通りの基を表す)

10

式 X I の誘導体とを、

【化 1 4】



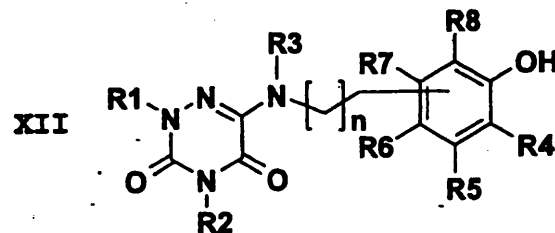
(式中、 n 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、式 I において前記した通りで
あり、A は水素またはメチル基であり得る)

20

n - ブタノール中、塩基の存在下で縮合させ、

b) 脱メチル化後 (A = Me である場合、ジクロロメタン中、 BBr_3 の条件下)、
誘導体 X I I のフェノール官能基を、

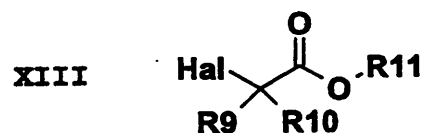
【化 1 5】



30

一般式 X I I I のハロゲン化誘導体 (塩基の存在下で溶媒として用いる)

【化 1 6】



40

(式中、Hal 基は Cl、Br および I から選択されるハロゲンを表し、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は一般式 I において前記した通りである)

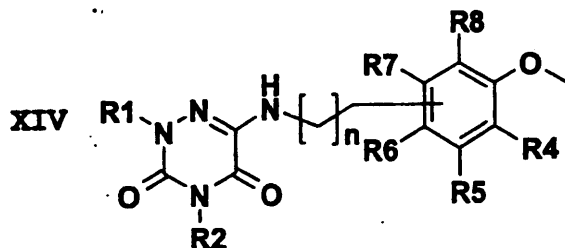
によりアルキル化する、方法。

【請求項 10】

Y = N である場合 Z = C である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の一般式 I の化合物の製造方法であって、

a) 一般式 X I V の誘導体を、

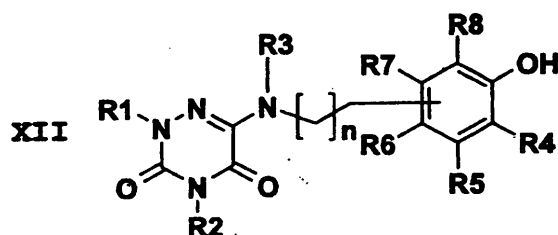
【化 1 7】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および n は、式 I において前記した通りである) 10

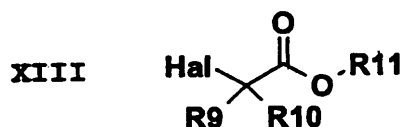
操作条件下、式 R_3 Hal (式中、Hal 基は Cl、Br および I から選択されるハロゲンを表し、 R_3 は一般式 I において前記した通りである) の誘導体でアルキル化し、

b) 脱メチル化した後、このようにして得られた誘導体 XII のフェノール官能基を、
【化 1 8】



一般式 XIII のハロゲン化誘導体 (炭酸カリウムである塩基の存在下で溶媒として用いる)

【化 1 9】



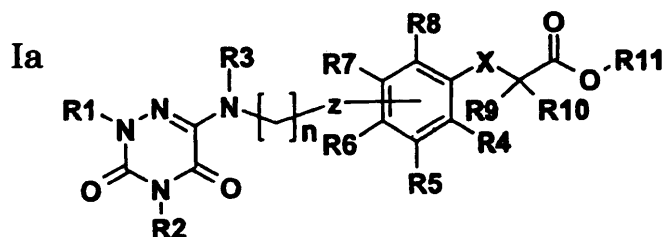
(式中、Hal 基は Cl、Br および I から選択されるハロゲンを表し、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は一般式 I において前記した通りである) によりアルキル化する、方法。

【請求項 11】

請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物の製造方法であって、

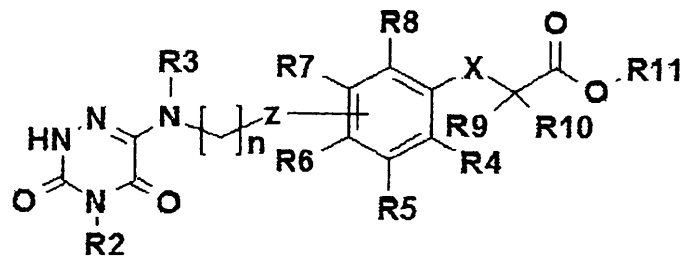
a) 一般式 Ia の誘導体を、

【化 2 0】



(式中、 $R_1 = (CH_2)_2CN$ であり、 R_2 、 R_3 、 n 、 Z 、 X 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は、式 I において前記した通りであるか、または $R_2 = (CH_2)_2CN$ であり、 R_1 、 R_3 、 n 、 Z 、 X 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は、式 I において前記した通りである) 操作条件下に置き、

b) このようにして得られた誘導体XIVaのトリアジンの窒素を、
【化21】



XIVa

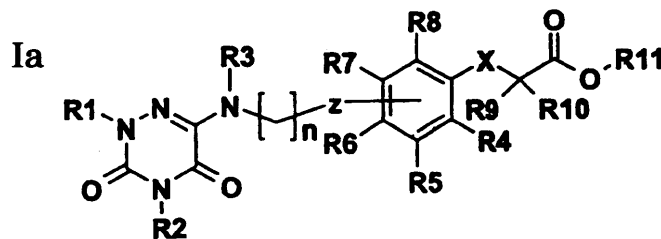
操作条件下、一般式R₁Hal（ここで、Hal基はCl、BrおよびIから選択されるハロゲンを表し、R₁は式Iにおいて前記した通りである）のハロゲン化誘導体によりアルキル化する、方法。

【請求項12】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物の製造方法であって、

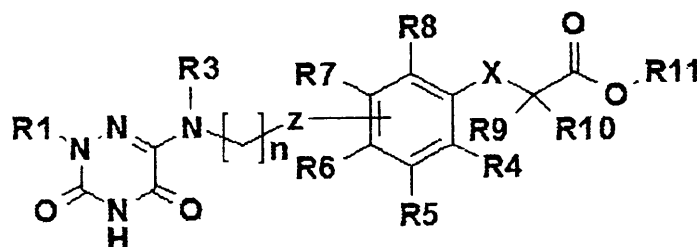
a) 一般式Iaの誘導体を、

【化22】



（式中、R₁ = (CH₂)₂CNであり、R₂、R₃、n、Z、X、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀およびR₁₁は、式Iにおいて前記した通りであるか、またはR₂ = (CH₂)₂CNであり、R₁、R₃、n、Z、X、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀およびR₁₁は、式Iにおいて前記した通りである）操作条件下に置き

b) このようにして得られた誘導体XIVbのトリアジンの窒素を、
【化23】



XIVb

操作条件下、一般式R₂Hal（ここで、Hal基はCl、BrおよびIから選択されるハロゲンを表し、R₁およびR₂は式Iにおいて前記した通りである）のハロゲン化誘導体によりアルキル化する、方法。

【請求項13】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、PPARαおよび／またはPPARγ受容体アゴニストを必要とする障害の治療用薬剤。

【請求項 14】

請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、糖尿病性脂質異常症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高インスリン血症、高血糖症、代謝症候群、肥満およびアテローム性動脈硬化症から選択される疾病の予防および治療用薬剤。

【請求項 15】

有効成分としての請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物と、好適な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

【0001】

本発明は、PPAR α (alpha) および／または γ (gamma) 受容体を活性化する、2、4 および 6 位に官能基を有する 3，5-ジオキソ- (2H，4H) -1，2，4-トリアジンの新規な誘導体、それらの製法およびそれらのヒト治療薬における適用を目的とする。

【0002】

代謝症候群は、高インスリンに対する末梢耐性の結果であり、高インスリン血症、ブドウ糖不耐性、脂質代謝の変化、動脈性高血圧症によって特徴付けられる (Grundy, S.M.: Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Am. J. Cardiol. 1999, 83, 25F-29F)。多くの場合、これらの代謝障害には肥満が伴い、このような多リスク因子が組み合わさると、今日の工業化社会における第一位の死因である動脈血栓の発症において、アテローム変性の進展が促される。ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) は、転写因子核受容体のスーパーファミリーに属す。活性化後、PPAR は γ -シスレチノイン酸受容体 (RXR) とヘテロ二量体を形成し、この複合体 (PPAR-RXR) は、脂質と炭水化物の代謝に関連のある遺伝子の調節領域に位置する DNA 配列と特異的に結合する (Pineda Torra, I., Gervois, P. and Staels, B.: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. Curr. Opin. Lipidol. 1999, 10, 151-159. Vamecq, J. and La truffe, N.: Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. Lancet 1999, 354, 141-148)。PPAR の活性化は、一方でアテローム性動脈硬化症の素因となる特定の変化した代謝経路を回復させ、他方ではアテローム斑の発達と破裂を促す炎症事象を軽減する。

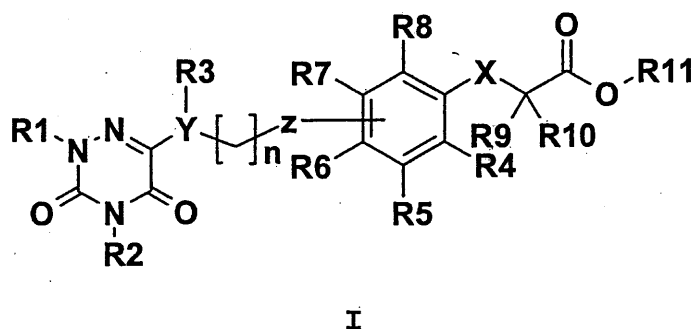
【0003】

本発明による化合物は、それらの独特な構造、それらの α および／または γ PPAR 受容体との親和性、およびそれらの薬理学的特性を特徴とする。

【0004】

本発明による化合物は、一般式 I の 3，5-ジオキソ- (2H，4H) -1，2，4-トリアジン誘導体、ならびに医薬上許容される塩基との付加塩および不斉炭素を有する化合物のその各種鏡像異性体、ならびに特にラセミ混合物を含む、あらゆる割合のそれらの混合物に相当する：

【化 1】



[式中、

R₁ および R₂ は、同一であっても異なってもよく、直鎖もしくは分枝 C₁ - C₇

アルキルもしくはアルケニル基；トリフルオロメチル、 C_5-C_6 シクロアルキル、ニトリル、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルビニル、ヒドロキシカルボニルビニル、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、カルボキシレート、ベンジルオキシまたはフェニル（ここで、フェニル核は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ニトロ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルらの1以上の基により場合により置換されていてもよい）らの基により置換されている C_1-C_6 アルキル基を表し、

YR_3 は、酸素または NR_3 を表し、ここで、 R_3 は、水素；直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキルもしくはアルケニル基；トリフルオロメチルまたはフェニル（ここで、フェニル核は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ニトロ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルらの1以上の基により場合により置換されていてもよい）らの基により置換されている C_1-C_6 アルキル基を表し、

10

Z は、式Iのフェニル基のオルト位、メタ位またはパラ位で結合し得る酸素原子または炭素原子を表し、

n は、 $Z=C$ の場合は0～5、 $Z=O$ の場合は2～4の範囲であり得、

X は、酸素または硫黄を表し、

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、水素またはフッ素を表し、

R_9 、 R_{10} および R_{11} は、水素、または直鎖もしくは分枝 C_1-C_5 アルキル基を表す]。

【0005】

本発明は、詳しくは、 R_1 および R_2 が、互いに独立して、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキルもしくはアルケニル基；トリフルオロメチル、 C_6 シクロアルキル、ニトリルまたはフェニル（ここで、フェニル核は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ニトロ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルらの1以上の基により場合により置換されていてもよい）らの基により置換されている C_1-C_6 アルキル基を表し、

20

YR_3 が、酸素または NR_3 を表し、ここで、 R_3 は、水素；直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキルもしくはアルケニル基；トリフルオロメチルまたはフェニルらの基により置換されている C_1-C_6 アルキル基を表し、

Z が、式Iのフェニル基のオルト位、メタ位またはパラ位で結合し得る酸素原子または炭素原子を表し、

n が、 $Z=C$ の場合は0～5、 $Z=O$ の場合は2～4の範囲であり得、

30

X が、酸素または硫黄を表し、

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 が、水素またはフッ素を表し、

R_9 、 R_{10} および R_{11} が、水素、または直鎖もしくは分枝 C_1-C_5 アルキル基を表す、

式Iの化合物に関する。

【0006】

本発明は、より詳しくは、

R_1 および R_2 が、互いに独立して、直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキルもしくはアルケニル基；トリフルオロメチルまたはニトリルらの基により置換されている C_1-C_6 アルキル基を表し、

40

YR_3 が、酸素または NR_3 を表し、ここで、 R_3 は、水素、または直鎖もしくは分枝 C_1-C_7 アルキル基を表し、

Z が、式Iのフェニル基のオルト位、メタ位またはパラ位で結合し得る炭素原子を表し、

n が0～5の範囲であり得、

X が、酸素または硫黄を表し、

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 が、水素またはフッ素を表し、

R_9 、 R_{10} および R_{11} が、水素、または直鎖もしくは分枝 C_1-C_5 アルキル基を表し、特に、 R_9 および R_{10} がメチル基を表し、かつ、 R_{11} が水素またはエチル基を表す、

50

式 I の化合物に関する。

【0007】

本発明は、さらに詳しくは、

R_1 および R_2 が、互いに独立して、鎖の末端でトリフルオロメチル基により置換され得る、直鎖もしくは分枝 $C_1 - C_7$ アルキルもしくはアルケニル基を表し、

YR_3 が、酸素または NR_3 を表し、ここで、 R_3 は、水素、または直鎖もしくは分枝 $C_1 - C_7$ アルキル基を表し、

Z が、式 I のフェニル基のオルト位、メタ位またはパラ位で結合し得る炭素原子を表し、

n が、0～5の範囲であり得、

X が、酸素または硫黄を表し、

$R_4 \sim R_8$ が、水素を表し、

R_9 および R_{10} が、メチル基を表し、

R_{11} が、水素またはエチル基を表す、

式 I の 3, 5-ジオキソー(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアジン誘導体に関する。

【0008】

本発明は、一般式 I の化合物の医薬上許容される塩基との塩、ならびに不斉炭素を有する化合物のその各種鏡像異性体、ならびに特にラセミ混合物を含む、あらゆる割合のそれらの混合物を包含する。

【0009】

合成

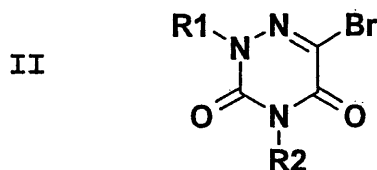
本発明の化合物は、以下に記載の合成経路を用いることにより、または当業者に公知の合成方法を用いることにより合成することができる。

【0010】

方法 1

一般式 I の化合物の合成(図 1)は、一般式 II の誘導体と、

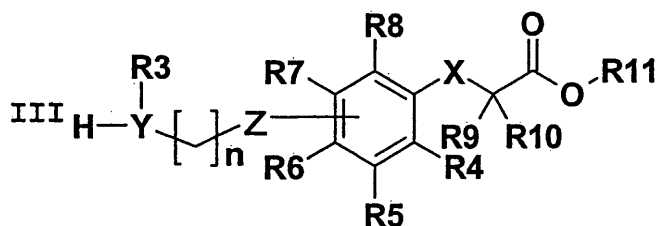
【化 2】



(式中、 R_1 および R_2 は、式 I において前記した通りの基を表す)

式 III と

【化 3】

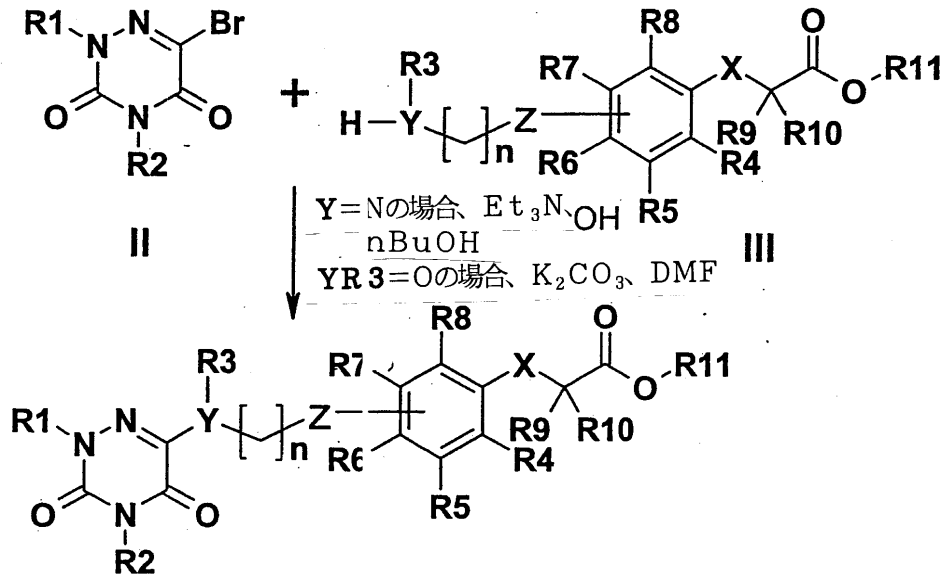


(式中、 YR_3 、 n 、 Z 、 X 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は、式 I において前記したものである)

を縮合させることを特徴とする。この反応は、ブタノール中のトリエチルアミン($Y=N$ の場合)またはジメチルホルムアミド中の炭酸カリウム($YR_3=O$)らの塩基の存在下で行うことができる。

【0011】

【化 4】



10

図 1

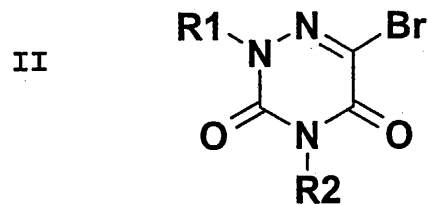
【0012】

方法 2

20

Z = O である一般式 I の化合物のこの合成方法 (図 2) は、
 1) 一般式 I I の誘導体と、

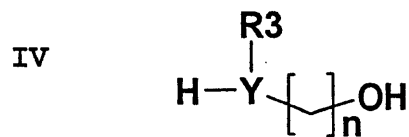
【化 5】



30

(式中、R₁ および R₂ は、式 I において前記した通りの基を表す)
 式 I V の誘導体と

【化 6】



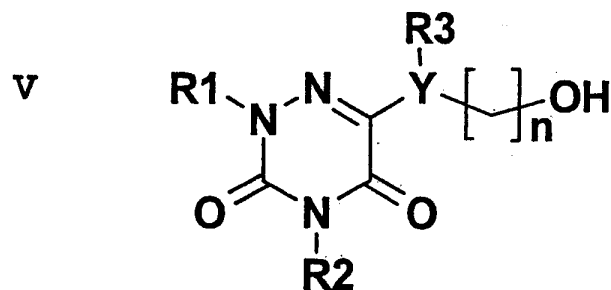
(式中、R₃ Y は NH または O に相当し得るものであり、n は式 I において前記したものである)

40

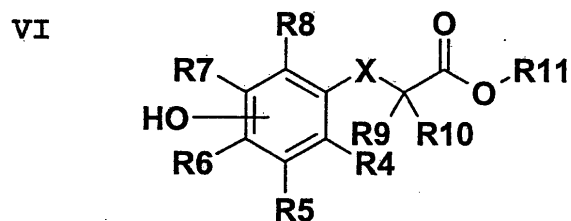
を縮合させ (この反応は、塩基を付加しないで溶媒の不在下 (R₃ Y = NH の場合) または K₂CO₃ らの塩基の存在下 (R₃ Y = O の場合) で行われる)

2) 得られた誘導体 V と、

【化 7】



一般式 V I の化合物と
【化 8】



(式中、X、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀およびR₁₁は、式 I において前記したものらである)

を縮合させる (この反応は、光延反応のような条件下で、THF中、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボン酸塩の存在下にて行うことができる) ことを特徴とする。

【0013】

10

20

【化 9】

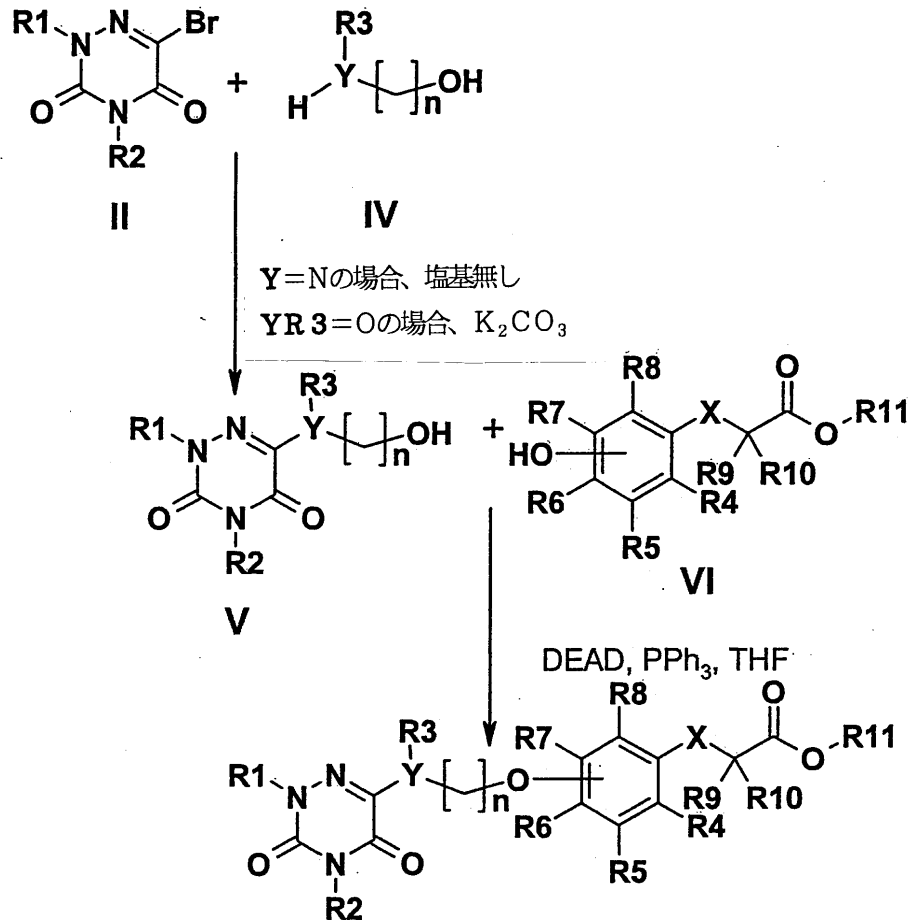


図 2

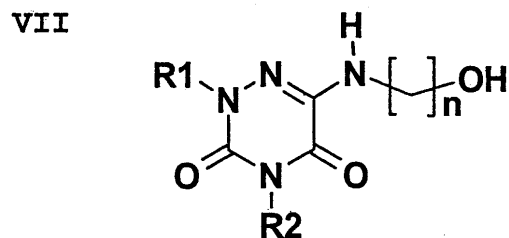
【0014】

方法 3

Z=Oである一般式 I の化合物の、この製造方法（図 3）は、

1) 一般式 VII の誘導体のアルコール官能基を、

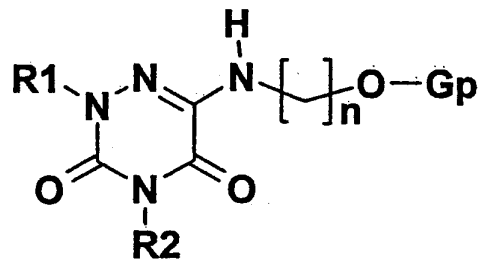
【化 10】



（式中、R₁、R₂ および n は、式 I において前記した通りである）
tertブチルジメチルシランらの保護基で保護し（この反応は、クロロtertブチルジメチルシランおよびイミダゾールを用い、THFのような条件下で行うことができる）

【化 1 1】

VIII

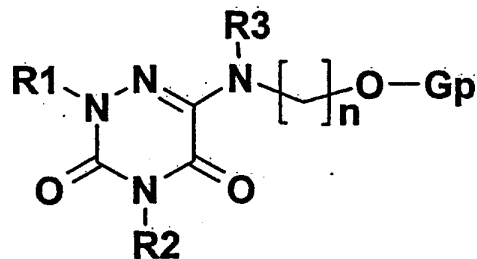


10

2) 前記で得られた化合物VIIIの窒素を、DMF中、NaHまたはtBuOKのような操作条件下、ハロゲン化誘導体R₃Hal（ここで、Hal基は、Cl、BrまたはIらのハロゲンを表し、R₃は式Iにおいて前記した通りである）でハロゲン化し、

【化 1 2】

IX



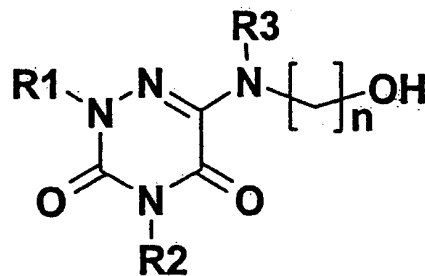
20

3) このようにして得られた化合物IXを、THF中、フッ化テトラブチルアンモニウムのような操作条件下で脱保護し、

4) 得られた誘導体Xと、

【化 1 3】

X

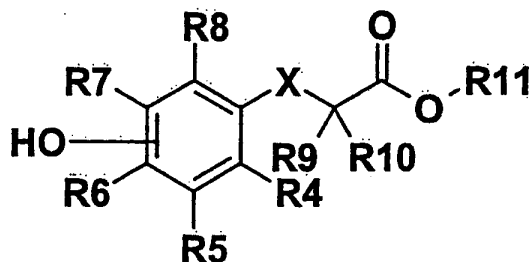


30

一般式VIの化合物と

【化 1 4】

VI



40

（式中、X、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀およびR₁₁は、式Iにおいて前記した通りである）

を縮合させること（この反応は、光延反応のような条件下で、THF中、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートが存在下にて行うことができる）を特徴

50

とする。

【0015】

【化15】

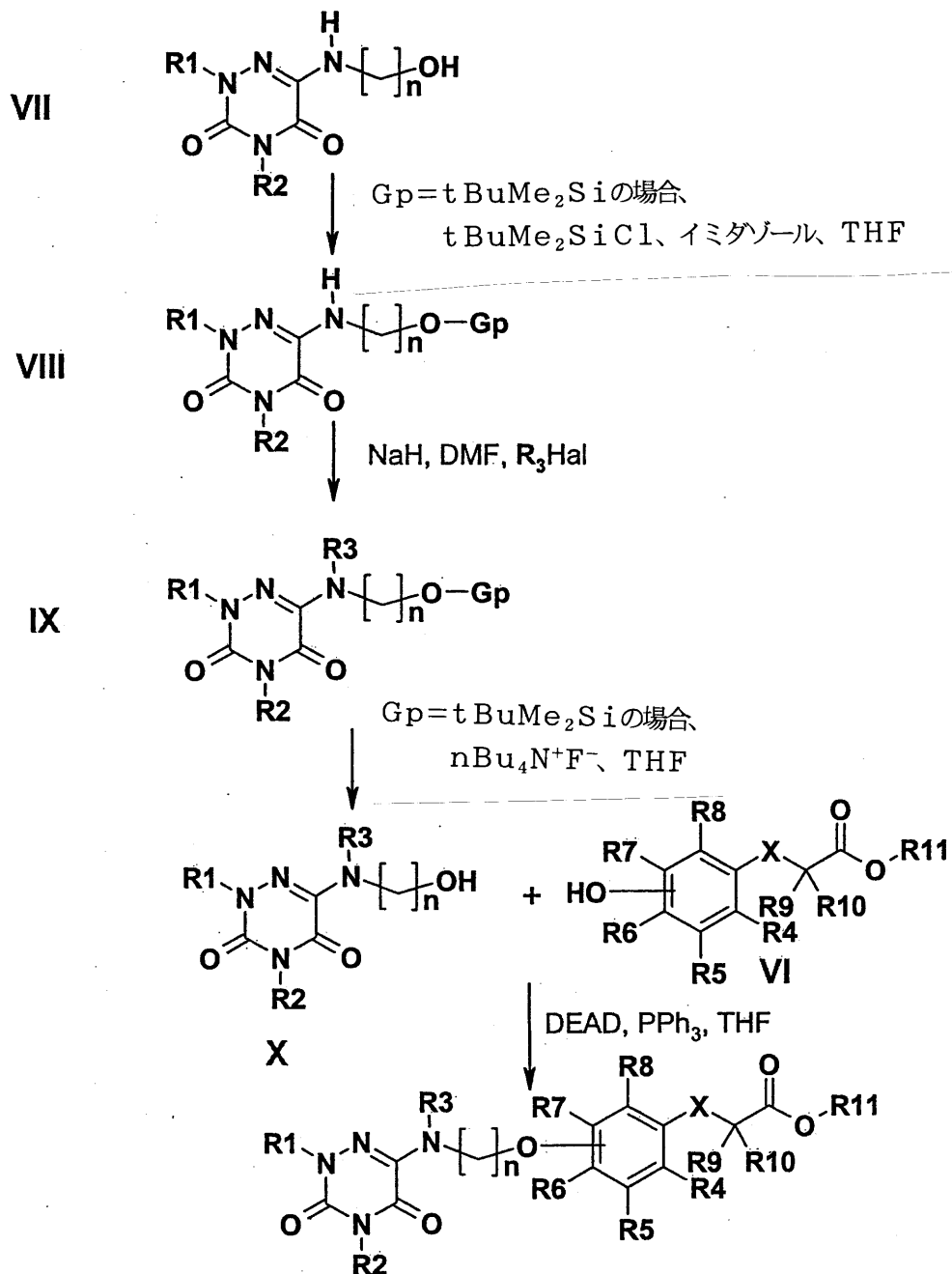


図 3

【0016】

方法 4

この方法は Y = N かつ Z = C である場合に実施され、この方法（図 4）は、
1) 一般式 I I の誘導体と、

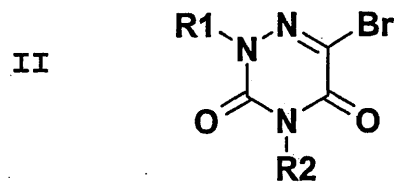
10

20

30

40

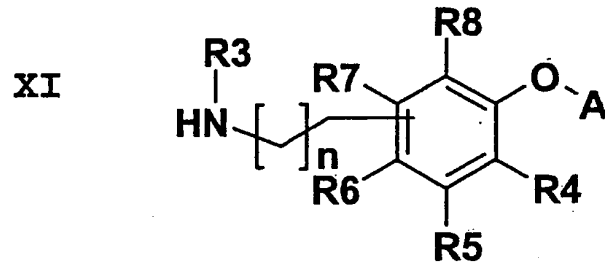
【化 1 6】



(式中、 R_1 および R_2 は、式 I において前記した通りの基を表す)
式 XI の誘導体と

10

【化 1 7】

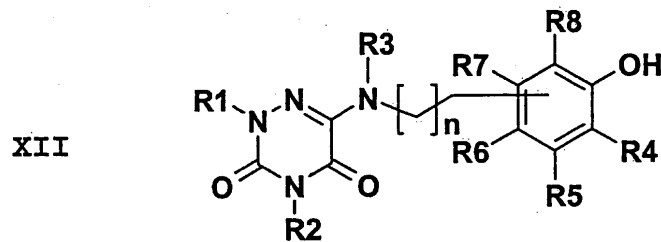


(式中、 n 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、式 I において前記した通りであり、 A は水素またはメチル基であり得る)
を縮合させ (この反応は、 n -ブタノール中、トリエチルアミンらの塩基の存在下で行うことができる)、

20

2) 脱メチル化後 ($A = Me$ である場合、ジクロロメタン中、 BBr_3 のような条件下)、誘導体 XII のフェノール官能基を、

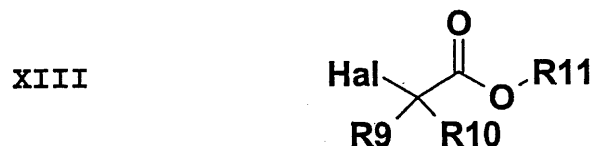
【化 1 8】



30

一般式 XIII のハロゲン化誘導体 (炭酸カリウムらの塩基の存在下で溶媒として用いる)

【化 1 9】



40

(式中、 Hal 基は、 Cl 、 Br または I らのハロゲンを表し、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は一般式 I において前記した通りである)
によりアルキル化することの特徴とする。

【0017】

【化 2 0】

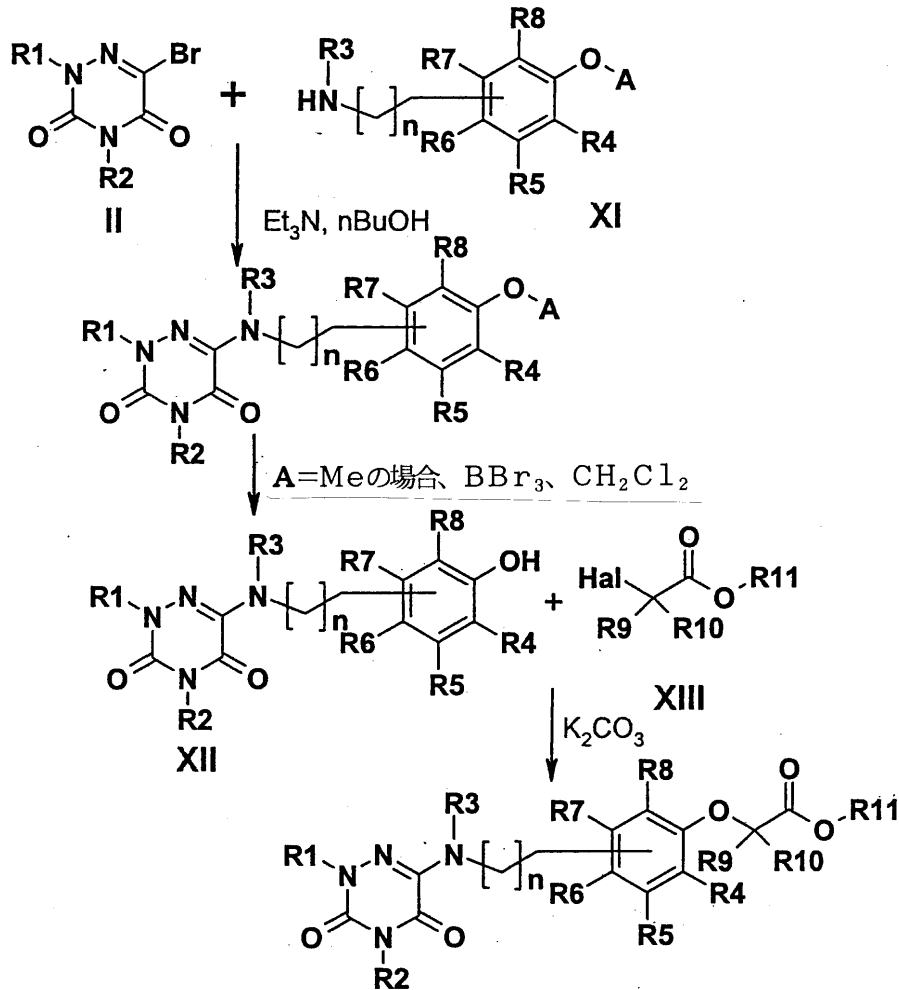


図 4

【0018】

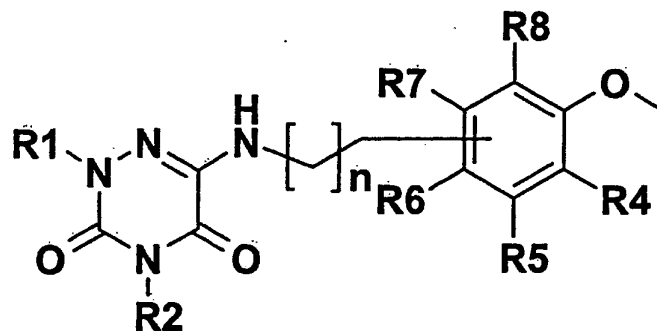
方法 5

この方法は、 $\text{Y}=\text{N}$ かつ $\text{Z}=\text{C}$ である場合に実施され、この方法（図 5）は、

1) 一般式 X I V の誘導体を、

【化 2 1】

XIV



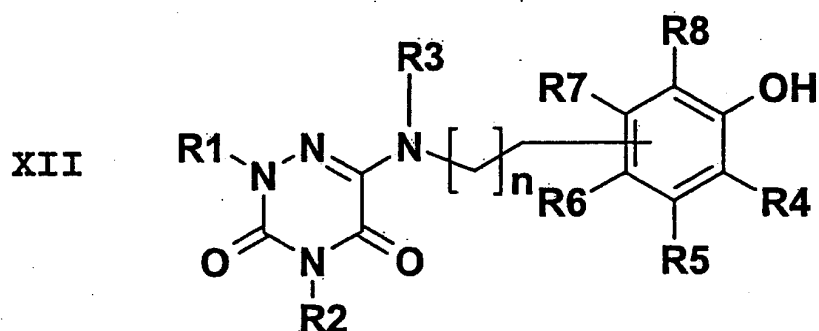
（式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および n は、式 I において前記した通りである）

DMF 中、 NaH または $t\text{BuOK}$ のような操作条件下、式 R_3Hal （式中、 Hal 基は Cl 、 Br または I のハロゲンを表し、 R_3 は一般式 I において前記した通りである

) の誘導体でアルキル化し、

2) ジクロロメタン中、 BBr_3 のような条件下で脱メチル化した後、このようにして得られた誘導体 X I I のフェノール官能基を、

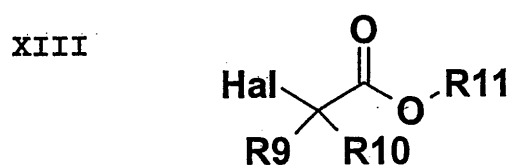
【化 2 2】



10

一般式 X I I I のハロゲン化誘導体（炭酸カリウムらの塩基の存在下で溶媒として用いる）

【化 2 3】



20

（式中、Hal 基は、Cl、Br または I らのハロゲンを表し、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は一般式 I において前記した通りである）
によりアルキル化することを特徴とする。

【0019】

【化 2 4】

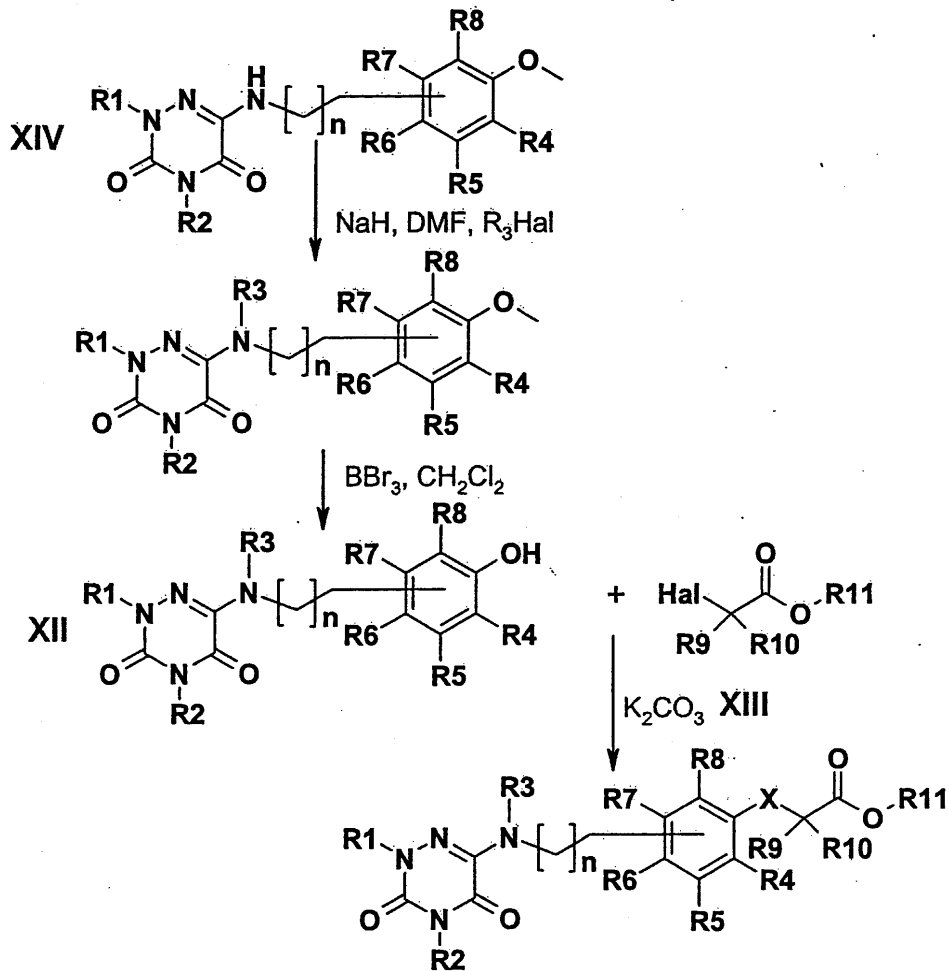


図 5

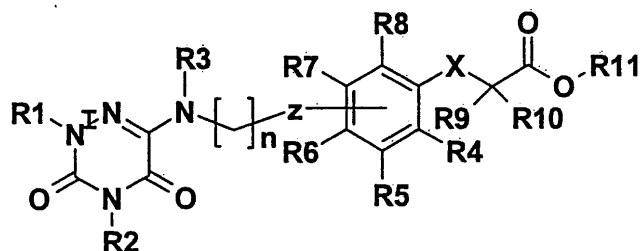
【0020】

方法 6

この方法 (図 6) は、

1) 一般式 XIV の誘導体を、

【化 2 5】

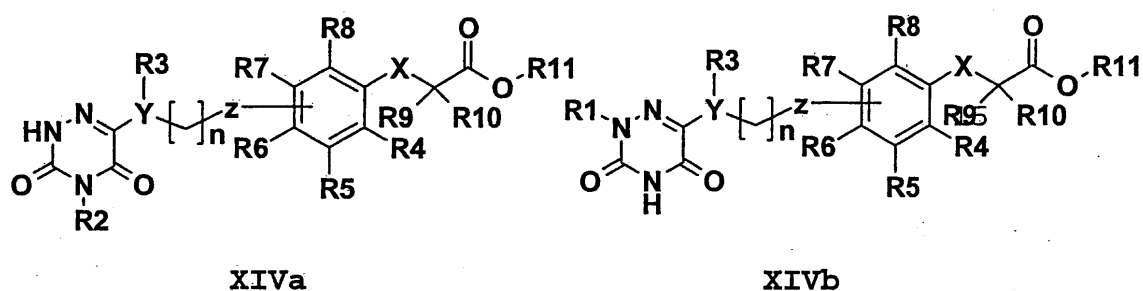


($R_1 = (\text{CH}_2)_2\text{CN}$ であり、 R_2 、 R_3 、 n 、 Z 、 X 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は、式 I において前記した通りであるか、または $R_2 = (\text{CH}_2)_2\text{CN}$ であり、 R_1 、 R_3 、 n 、 Z 、 X 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は、式 I において前記した通りである)

DMF中、塩基NaHの存在下のような操作条件下に置き、

2) このようにして得られた誘導体 XIV a または XIV b のトリアジンの窒素を、

【化 2 6】

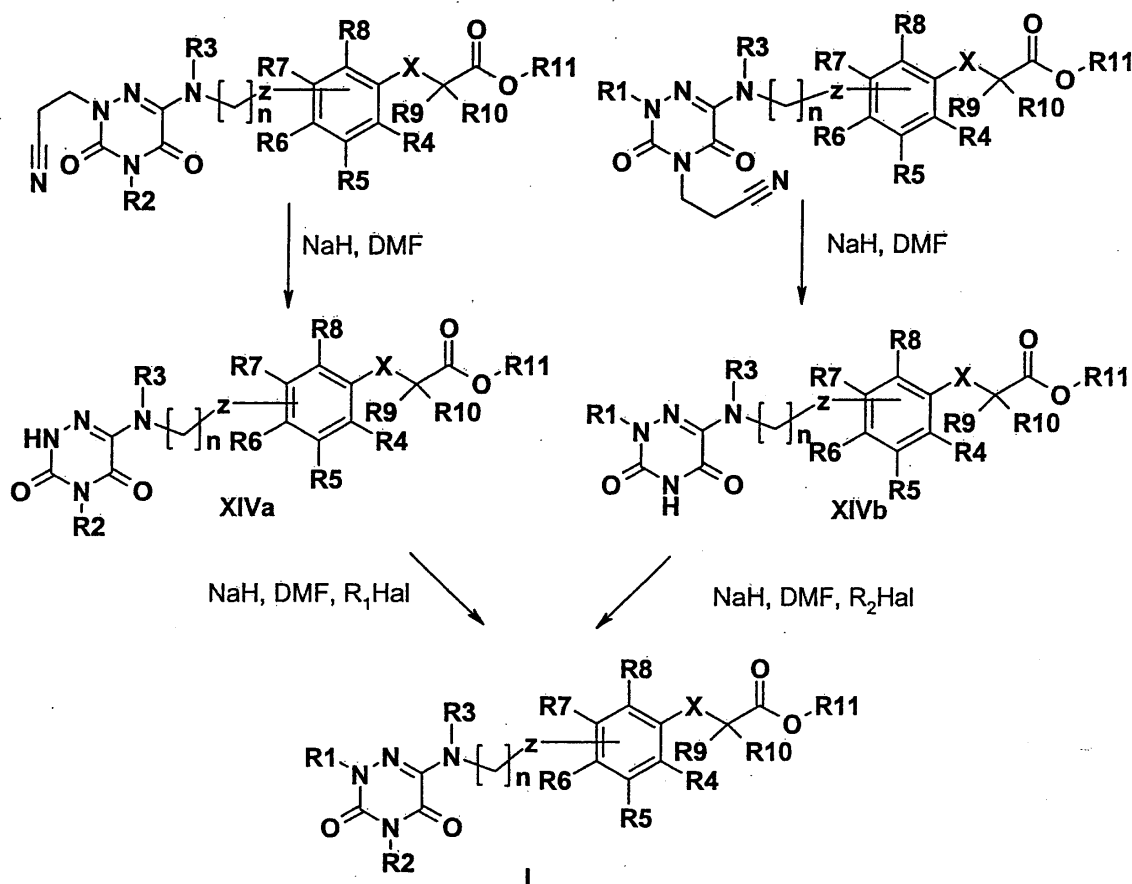


10

DMF中、NaHまたはtBuOKのような操作条件下、中間体XIVaの場合には一般式R₁Halのハロゲン化誘導体により、または中間体XIVbの場合には一般式R₂Hal（ここで、Hal基はCl、BrまたはIらのハロゲンを表し、R₁およびR₂は式Iにおいて前記した通りである）のハロゲン化誘導体によりアルキル化することを特徴とする。

【0021】

【化 2 7】



20

30

40

図 6

【0022】

所望により、中間体および最終化合物は、抽出、濾過、シリカゲルクロマトグラフィー、順相または逆相分取HPLCおよび結晶化から選択される1以上の精製方法に従って精製することができる。

【0023】

前記の方法で用いられる原料は市販されているか、または文献に記載の方法に従って当業者に容易に入手可能である。

【0024】

50

以下の実施例は本発明を説明するものであって、その範囲を限定するものではない。
元素分析ならびに I R および N M R スペクトルにより、化合物の構造を確認する。

【0025】

中間体

中間体 1 :

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

【化28】



10

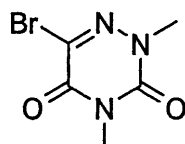
2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (50 g, 442 mmol) を、水 800 ml 中、臭素 60 ml の存在下、60℃で10時間置く。次に、この反応媒体をアンモニア溶液に pH = 5 となるまでゆっくり加える。その後、酢酸エチルで抽出し、有機相を MgSO₄ で乾燥させる。濾過および濃縮乾固した後、1 a が白色固体の形態で単離される (79.2 g, 収率 = 93%)。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、CH₂Cl₂ : MeOH 90 : 10、R_f = 0.32。

【0026】

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 (1 b)

20

【化29】



NaH (パラフィン中60%) 11.8 g (295 mmol) を、0℃、窒素下、DMF 250 ml 中に懸濁させる。DMF 150 ml に希釈した中間体 1 a 25.80 g (135 mmol) を滴下する。次に、この溶液を周囲温度に置き、ヨウ化メチル 18.4 ml (296 mmol) を滴下する。一晩攪拌し、反応媒体を濃縮乾固した後、得られた残渣を水に取り、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン(brine)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濃縮乾固する。得られた残渣をエーテルに取り、結晶化し、最初の結晶画分を単離する。濾液を濃縮乾固し、シリカでのブラッシュクロマトグラフィー (plash chromatograph) (ヘプタン : AcOEt 50 : 50) により精製する。このようにして中間体 1 b 24 g が単離される (収率 81%)。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、CH₂Cl₂ : AcOEt 80 : 20、R_f = 0.59。

30

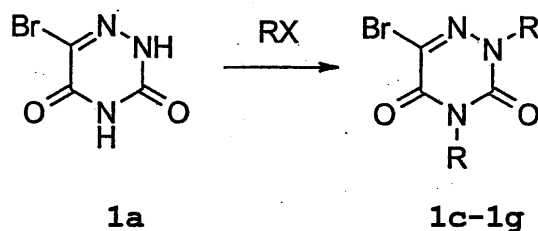
【0027】

c) 中間体 (1 c) ~ (1 g)

40

【化30】

c) Intermediates (1c) - (1g)



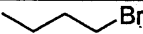
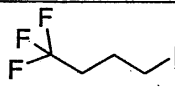
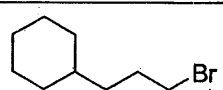
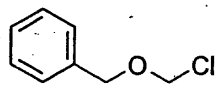
50

中間体 1 c ~ 1 g の合成は、1 a から出発し、各種アルキル化剤 R X を用い、1 b の合成に関して記載した手順に従って行う。

【0028】

【表 1】

表1: 中間体 1 c - 1 g

RX	収率	TLC	状態	中間体 1 c - 1 g
	80%	PE:AcOEt 80:20 Rf=0.42	油状	1 c : 6-ブロモ-2,4-ジブチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
	95%	PE:AcOEt 80:20 Rf=0.75	固体	1 d : 6-ブロモ-2,4-ビス-2,4-ビス-(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
	95%	PE:AcOEt 90:10 Rf=0.81	油状	1 e : 6-ブロモ-2,4-ジヘプチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
	92%	PE:AcOEt 90:10 Rf=0.82	油状	1 f : 6-ブロモ-2,4-ビス-(3-シクロヘキシルプロピル)-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
	98%	PE:AcOEt 70:30 Rf=0.62	油状	1 g : 2,4-ビス-ベンジルオキシメチル-6-ブロモ-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

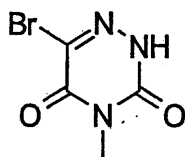
TLC: シリカゲル 60 F 254 Merck、PE=石油エーテル

【0029】

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 (2 a)

【化 31】



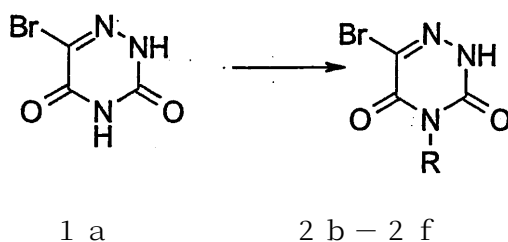
トリアジン 1 a 20.3 g (105.7 mmol) を還流下、無水酢酸 150 ml 中に 4.5 時間置く。この反応媒体を濃縮した後、沈殿を単離し、その後、エーテル中で再

結晶化し、結晶 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、DMF 50 ml 中に置く。DMF 150 ml 中、従前に単離された結晶 24.3 g（103.8 mmol）の溶液を滴下する。この反応媒体を周囲温度で45分間攪拌した後、ヨウ化メチル7 ml（114.2 mmol）を加え、その後、周囲温度で21時間攪拌を続ける。濃縮乾固した後、得られた残渣をH₂Oに取り、酢酸エチルで抽出する。MgSO₄で乾燥させた後、有機層を蒸発させ、得られた透明な油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂：AcOEt 90：10）により精製する。結晶 22.9 g が単離され（収率＝89％）、これをp-トルエンスルホン酸0.6 gの存在下、エタノール300 ml 中に入れる。この混合物を還流下で4.5時間加熱した後、濃縮乾固する。残渣をH₂Oに取り、酢酸エチルで抽出する。乾燥させ、有機相を蒸発させた後、中間体 2a 17 g が固体の形態で単離される（収率＝89％）。TLCシリカゲル60 F 254 Merck、CH₂Cl₂：AcOEt 90：10、R_f＝0.29。

【0030】

b) 中間体 (2b) ～ (2f)

【化32】

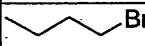
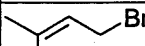
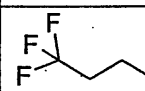
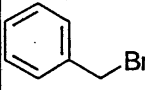


中間体 2b～2f の合成は、1a から出発し、各種アルキル化剤RXを用い、2a の合成に関して記載した手順に従って行う。

【0031】

【表 2】

表2：中間体2b-2f

RX	収率	TLC	状態	中間体2b-2f
	73%	PE:AcOEt 80:20 Rf=0.28	固体	2b : 6-ブロモ-4-ブチル-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン
	60%	PE:AcOEt 80:20 Rf=0.26	固体	2c : 6-ブロモ-4-(3-メチル-ブト-2-エニル)-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン
	76%	CH ₂ Cl ₂ :AcOEt 90:10 Rf=0.45	固体	2d : 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%	PE:AcOEt 70:30 Rf=0.73	固体	2e : 6-ブロモ-4-ヘプチル-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン
	82%	PE:AcOEt 70:30 Rf=0.25	固体	2f : 4-ベンジル-6-ブロモ-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン

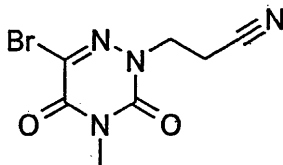
TLC: シリカゲル60F 254 Merck、PE=石油エーテル

【0032】

中間体3:

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

【化33】

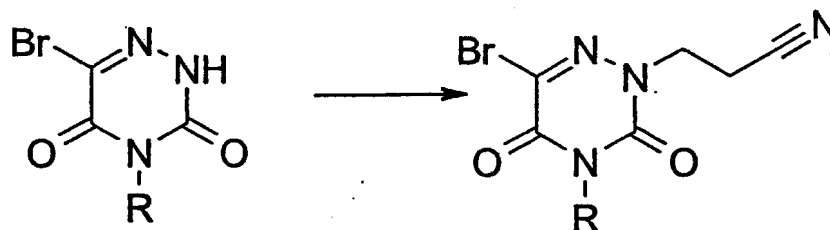


トリアジン2a 2.4g (11.6mmol) およびアクリロニトリル7ml (106mmol) を、還流下、ピリジンおよび水(1:1)の溶液24ml中に3時間置く。濃縮後、この反応媒体をAcOEtにより抽出し、MgSO₄で乾燥させた後、有機相を濃縮乾固する。固体3a 2.8gが単離され、次に、エーテルで洗浄する(収率=93%)。TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 70:30、Rf=0.18。

【0033】

b) 中間体3bおよび3c

【化 3 4】

R: $\text{H}_2)_3\text{CF}_3$ **2d****3b**

10

R: $\text{H}_2)_6\text{CH}_3$ **2e****3c**

中間体 3 b および 3 c の合成は、それぞれ中間体 2 d および 2 e から出発し、3 a の合成に関して記載した手順に従って合成する。

【0 0 3 4】

【表 3】

表3：中間体3 bおよび3 c

出発分子	収率	TLC	状態	中間体3 b-3 c
2d	91%	PE:AcOEt 70:30 Rf=0.34	固体	3b : 3-[6-ブromo-3,5-ジオキソ-4-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル]-プロピオニトリル
2e	95%	CH ₂ Cl ₂ :AcOEt 70:30 Rf=0.51	固体	3c : 3-(6-ブromo-4-ヘプチル-3,5-ジオキソ-4,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-2-イル)-プロピオニトリル

20

30

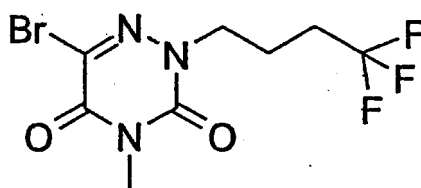
TLC: シリカゲル 60F 254 Merck、PE=石油エーテル

【0 0 3 5】

中間体 4:

d) 6-ブromo-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 (4 a)

【化 3 5】



NaH (パラフィン中 60%) 0.85 g (21.3 mmol) を、窒素下、DMF 10 ml 中に入れる。DMF 40 ml 中、中間体 2 a 4 g (19.4 mmol) の溶液を滴下する。この反応媒体を周囲温度で 1 時間攪拌した後、1,1,1-トリフルオロ

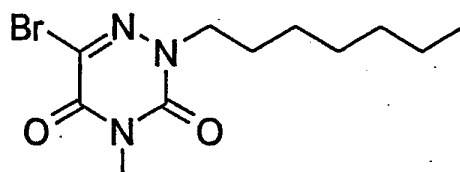
50

−4−ヨード−ブタン 5 g (21.3 mmol) を加え、その後、周囲温度で 3 時間攪拌する。濃縮乾固した後、得られた残渣を H₂O に取り、酢酸エチルで抽出する。MgSO₄ で乾燥させた後、有機相を蒸発させ、得られた油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：AcOEt 80：20）により精製する。化合物 4 a に相当する結晶 5.3 g が単離される（収率＝87％）。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 70：30、R_f＝0.58。

d) 6−ブロモ−2−ヘプチル−4−メチル−2H−[1,2,4]トリアジン−3,5−ジオン (4b)

【化 3 6】

d) 6-Bromo-2-heptyl-4-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione (4b)

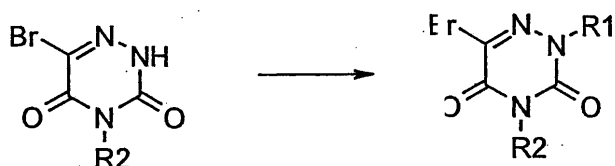


中間体 4 b の合成は、2 a から出発し、アルキル化工程に 1−ブロモヘプタンを用い、4 a の合成に関して記載した手順に従って行う（収率＝91％）。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 70：30、R_f＝0.76。

【0036】

中間体 5：

【化 3 7】



2b R₂=Bu

5a-5c

2c R₂=プレニル(prenyl)

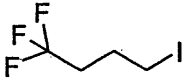
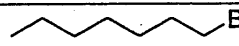
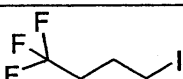
5d

中間体 5 a～5 d の合成は、中間体 2 b および 2 c から出発し、各種ハロゲン化誘導体 R₁ X を用い、4 a の合成に関して記載した手順に従って行う。

【0037】

【表 4】

表4：中間体5a-5d

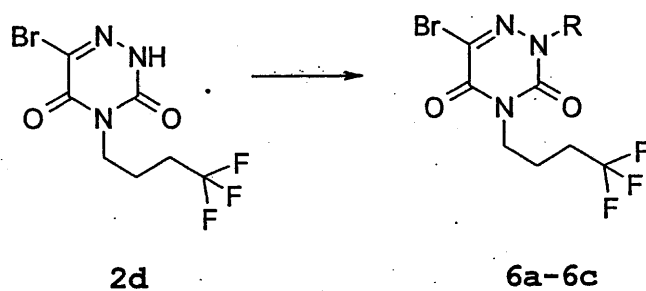
R_1X	収率	TLC	状態	中間体5a-5c
—I	64%	$CH_2Cl_2:AcOEt$ 95:5 $R_f=0.75$	固体	5a ：6-プロモ-4-ブチル- 2-メチル-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン
	95%	$PE:AcOEt$ 80:20 $R_f=0.61$	油状	5b ：6-プロモ-4-ブチル- 2-(4,4,4-トリフルオロ- ブチル)-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン
	72%	$PE:AcOEt$ 80:20 $R_f=0.75$	油状	5c ：6-プロモ-4-ブチル- 2-ヘプチル-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン
	90%	$PE:AcOEt$ 80:20 $R_f=0.58$	油状	5d ：6-プロモ-4-(3-メチル- ブト-2-エニル)-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

TLC：シリカゲル60F 254 Merck、PE=石油エーテル

【0038】

中間体6：

【化38】



中間体6a～6cの合成は、中間体2dから出発し、各種ハロゲン化誘導体RXを用い、4aの合成に関して記載した手順に従って行う。

【0039】

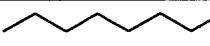
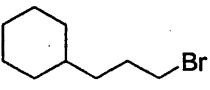
10

20

30

【表 5】

表5：中間体6a-6c

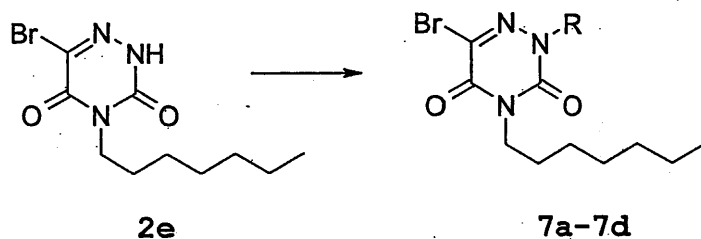
RX	収率	TLC	状態	中間体6a-6b
—	91%	PE:AcOEt 70:30 Rf=0.61	固体	6a ：6-プロモ-2-メチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン
	88%	PE:AcOEt 60:40 Rf=0.53	油状	6b ：6-プロモ-2-ヘプチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン
	80%	PE:AcOEt 60:40 Rf=0.43	油状	6c ：6-プロモ-2-(3-シクロヘキシル-プロピル)-4-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン

TLC：シリカゲル60F 254 Merck、PE=石油エーテル

【0040】

中間体7：

【化39】

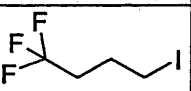
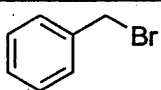
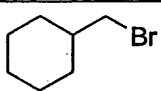


中間体7a～7dの合成は、中間体2eから出発し、各種ハロゲン化誘導体RXを用い、4aの合成に関して記載した手順に従って行う。

【0041】

【表 6】

表 6 : 中間体 7a-7d

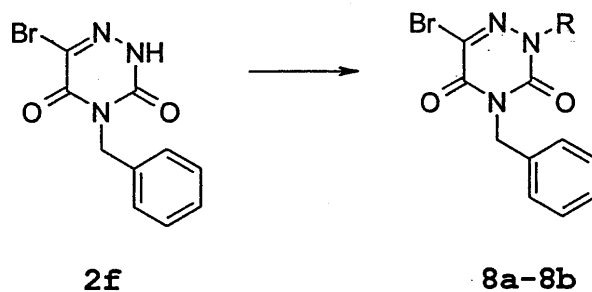
RX	収率	TLC	状態	中間体 7a-7d
—I	92%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH 95:5 Rf=0.65	油状	7a : 6-ブロモ-4-ヘプチル-2-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
	98%	PE:AcOEt 70:30 Rf=0.31	油状	7b : 6-ブロモ-4-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
	80%	PE:AcOEt 80:20 Rf=0.60	油状	7c : 2-ベンジル-6-ブロモ-4-ヘプチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
	78%	PE:AcOEt 80:20 Rf=0.59	油状	7d : 6-ブロモ-2-(シクロヘキシルメチル)-4-ヘプチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

TLC: シリカゲル 60F 254 Merck、PE=石油エーテル ether

【0042】

中間体 8:

【化 40】

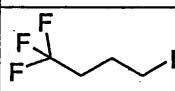
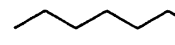


中間体 8a~6b の合成は、中間体 2f から出発し、各種ハロゲン化誘導体 RX を用い、4a の合成に関して記載した手順に従って行う。

【0043】

【表 7】

表 7 : 中間体 8 a - 8 b

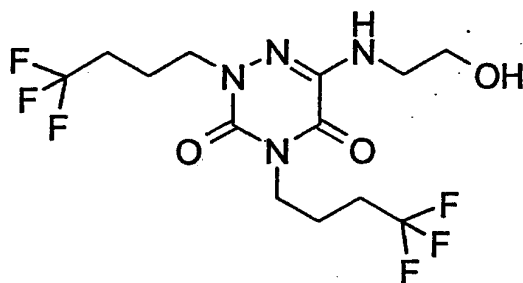
RX	収率	TLC	状態	中間体 8 a - 8 b
	93%	PE:AcOEt 80:20 Rf=0.46	油状	8 a : 4-ベンジル-6-ブromo-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン
	98%	PE:AcOEt 80:20 Rf=0.66	油状	8 b : 4-ベンジル-6-ブromo-2-ヘプチル-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン

TLC:シリカゲル 60 F 254 Merck、PE=石油エーテル

中間体 9 :

a) 6-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-2,4-ビス-(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 (9 a)

【化 4 1】

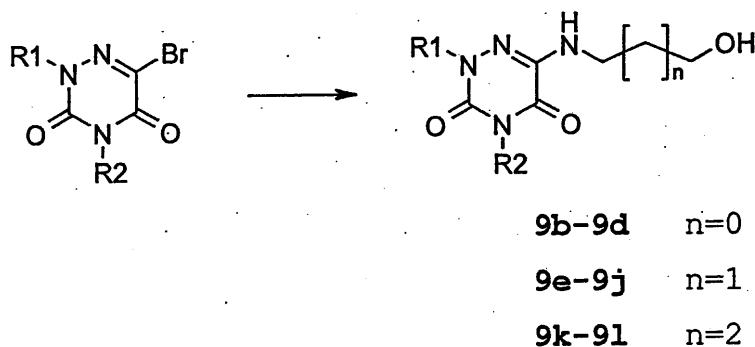


トリアジン 1 d 3 g (7.3 mmol) を、エタノールアミン 1.3 ml 中、130 °C で 5 時間置いた。冷却後、この反応媒体の水 50 ml を加え、その後、AcOEt で抽出する。MgSO₄ で乾燥させた後、有機相を濃縮乾固し、残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル: AcOEt 70:30) により精製する。このようにして中間体 9 a に相当する油状物 1.9 g が単離される (収率 66%)。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル: AcOEt 70:30、Rf=0.28。

【0044】

b) 中間体 9 b ~ 9 l

【化 4 2】



中間体 9 a ~ 6 l の合成は、表 8 に記載の出発化合物から 9 a の合成に関して記載した手順に従って行う。

【0045】

【表 8 - 1】

表8: 中間体9b-9l ediates 9b-9l

出発分子	アミノ アルコール	収率	TLC	状態	中間体9b-9k
4b	エタノール -アミン	77%	CH ₂ Cl ₂ :AcOEt 60:40 Rf=0.28	固体	9b; 2-ヘプチル-6-(2- ヒドロキシ-エチルアミノ)-4 -メチル-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン
1e	エタノール -アミン	67%	PE:AcOEt 70:30 Rf=0.56	油状	9c: 2,4-ジヘプチル-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ) -2H-[1,2,4]トリアジン- 3,5-ジオン
1f	エタノール -アミン	56%	PE:AcOEt 80:20 Rf=0.18	油状	9d: 2,4-ビス-(3-シクロ ヘキシル-プロピル)-6-(2- ヒドロキシ-エチルアミノ)- 2H-[1,2,4]トリアジン- 3,5-ジオン
1b	アミノ- プロパノール	18%	AcOEt Rf=0.42	油状	9e: 6-(3-ヒドロキシ- プロピルアミノ)-2,4- ジメチル-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン

10

20

30

【表 8 - 2】

4a	アミノ- プロパノール	44%	PE:AcOEt 70:30 Rf=0.13	固体	9f: 6-(3-ヒドロキシ- プロピルアミノ)-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
4b	アミノ- プロパノール	67%	CH ₂ Cl ₂ :AcOEt 60:40 Rf=0.32	固体	9g: 2-ヘプチル-6-(3- ヒドロキシ-プロピルアミノ)-4- メチル-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン
6a	アミノ- プロパノール	45%	PE:AcOEt 80:20 Rf=0.05	固体	9h: 6-(3-ヒドロキシ- プロピルアミノ)-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
7a	アミノ- プロパノール	34%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH 90:10 Rf=0.47	固体	9i: 4-ヘプチル-6-(3- ヒドロキシ-プロピルアミノ)-2- メチル-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン
7b	アミノ- プロパノール	64%	PE:AcOEt 70:30 Rf=0.30	固体	9j: 4-ヘプチル-6-(3- ヒドロキシ-プロピルアミノ)-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
1b	アミノ- ブタノール	50%	AcOEt Rf=0.35	固体	9k: 6-(4-ヒドロキシ- ブチルアミノ)-2,4-ジメチル- 2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン

10

20

30

40

【表 8-3】

7a	アミノ- ブタノール	21%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH 90:10 Rf=0.45	固体	91:4-ヘプチル-6-(4- ヒドロキシ-ブチルアミノ)-2- メチル-2H-[1,2,4] トリアジン-3,5-ジオン
----	---------------	-----	---	----	--

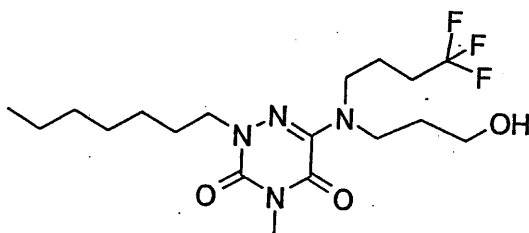
TLC:シリカゲル60F 254 Merck、PE=石油エーテル

10

【0046】

c) 2-ヘプチル-6-[(3-ヒドロキシ-プロピル)-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)-アミノ]-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
(9m)

【化43】



20

トリアジン 9 g 7.3 g (24.2 mmol) をジクロロメタン 50 ml 中、tert-ブチルクロロジメチルシラン (4 g, 26.5 mmol) の存在下に周囲温度で一晩置いた。次に、この反応媒体を水、次いでブラインで洗浄する。MgSO₄ で乾燥させた後、有機相を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:AcOEt 95:5) により精製する。油状物 10 g が単離される (定量的収率)。この化合物 4.1 g (10 mmol) を窒素下、0 °C で DMF 40 ml 中に入れ、その後、NaH (パラフィン中 60%) 0.4 g (10 mmol) を少量ずつ加え、次に、この混合物を 10 分間攪拌する。1,1,1-トリフルオロ-4-ヨードブタン 2.4 g (10 mmol) を加え、この溶液を周囲温度で 3 時間攪拌する。NaH 0.5 当量ならびに 1,1,1-トリフルオロ-4-ヨードブタンを再び加え、攪拌を 2 時間続ける。濃縮乾固した後、残渣を H₂O に取り、その後、AcOEt で抽出する。MgSO₄ で乾燥させた後、有機相を濃縮乾固し、得られた油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル:AcOEt 90:10) により精製する。化合物 2 g (収率=40%) が単離され、次に、これを THF 30 ml にて希釈した後、フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (THF 中 1 M) 7.4 ml を滴下する。この混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した後、水 50 ml を加え、この媒体を AcOEt で抽出する。MgSO₄ で乾燥させた後、有機相を濃縮乾固し、得られた油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル:AcOEt 70:30) により精製する。トリアジン 9m 1.5 g が油状物の形態で単離される (定量的収率)。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 90:10、Rf=0.38。

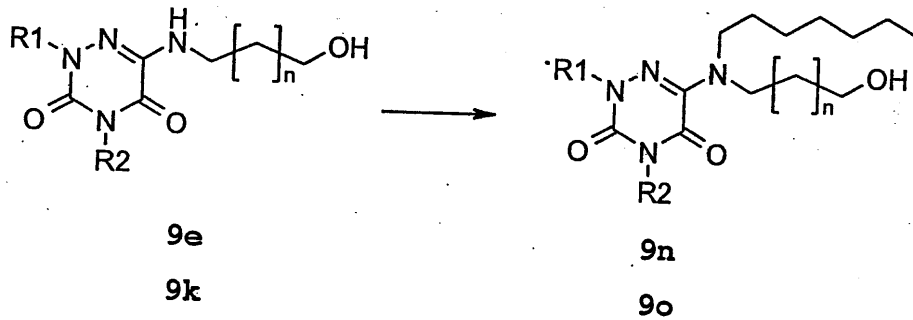
30

40

【0047】

d) 中間体 9n~9o

【化 4 4】



10

中間体 9 n および 9 o の合成は、それぞれ中間体 9 e および 9 k から出発し、プロモヘプタンを用い、9 m の合成に関して記載した手順に従って行う。

【0048】

【表 9】

表 9 : 中間体 9 n - 9 o

出発分子	収率	TLC	状態	中間体 9 n - 9 o
9 e	59%	heptane:AcOEt 50:50 Rf=0.16	油状	9 n : 6- [ヘプチル- (3- ヒドロキシ-プロピル) -アミノ] -2,4-ジメチル-2H- [1, 2,4] トリアジン-3,5-ジオン
9 k	59%	heptane:AcOEt 50:50 Rf=0.24	油状	9 o : 6- [ヘプチル- (4-ヒドロキシ- ブチル) -アミノ]-2,4-ジメチル-2H- [1, 2, 4] トリアジン-3,5-ジオン

20

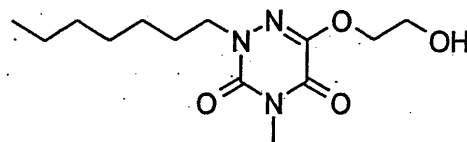
TLC: シリカゲル 60 F 254 Merck、PE=石油エーテル

【0049】

e) 2-ヘプチル-6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-4-メチル-2H-[1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン (9 p)

30

【化 4 5】



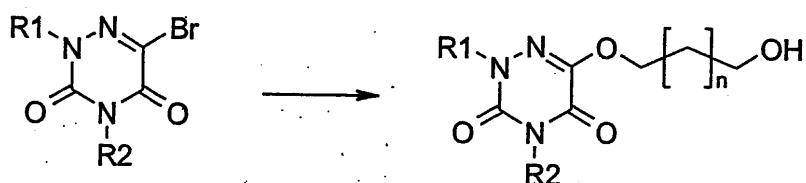
トリアジン 4 b 1.5 g (4.9 mmol) と K_2CO_3 0.8 g (5.8 mmol) をエチレングリコール 1.5 ml 中、130℃で0.5時間置いた。この反応媒体に水 50 ml を加えた後、AcOEt で抽出する。 MgSO_4 で乾燥させた後、有機相を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : AcOEt 70:30) により精製する。このようにして中間体 9 p に相当する油状物 0.5 g が単離される (収率 39%)。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、ヘプタン:AcOEt 50:50、Rf=0.08。

40

【0050】

f) 中間体 9 q - 9 s

【化 4 6】

**4b, 1d****9q, 9r** $n=1$ **4b****9s** $n=2$

中間体 9 q ~ 9 s の合成は、出発化合物 4 b および 1 d から、各種ジオールを用い、9 p の合成に関して記載した手順に従って行う。

【 0 0 5 1】

【表 1 0】

表 10 : 中間体 9 q - 9 s

出発分子	ジオール	収率	TLC	状態	中間体 9 q - 9 s
4b		78%	AcOEt Rf=0.41	油状	9q : 2-ヘプチル-6-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
1d		67%	AcOEt Rf=0.44	油状	9r : 6-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2,4-ビス-(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
4b		70%	AcOEt Rf=0.31	油状	9s : 2-ヘプチル-6-(4-ヒドロキシ-ブトキシ)-4-メチル-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン

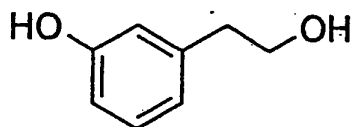
TLC: シリカゲル 60F 254 Merck

【 0 0 5 2】

中間体 1 0 :

a) 3-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェノール (10a)

【化 4 7】



10

20

30

40

50

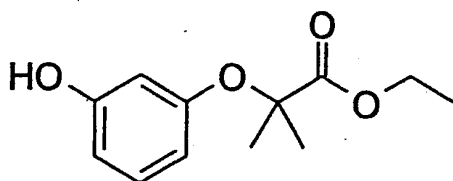
(3-ヒドロキシフェニル)-酢酸 11.3 g (74.2 mmol) を窒素下 0℃で THF 100 ml 中に置いた。この温度で LiAlH₄ 溶液 (THF 中 1 M) 100 ml を滴下する。次に、この混合物を 60℃で 2 時間置く。その後、6 N HCl 溶液でゆっくり中和し、ジエチルエーテルで抽出する。有機相を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた後、濃縮乾固する。得られた残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:AcOEt 70:30) により精製する。このようにして中間体 10a に相当する油状物 9 g が単離される (収率 88%)。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、CH₂Cl₂:AcOEt 70:30、R_f=0.18。

【0053】

b) 2-(3-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル (10b)

10

【化 48】



エタノール中、ナトリウム (6.3 g, 274 mmol) の溶液 120 ml に、レゾルシノール (resorcinol) 15 g (136 mmol) を加える。この混合物を 1 時間還流下に置いた後、エタノール 30 ml 中、ブロモイソ酪酸エチルの溶液 (13.2 ml, 90 mmol) を滴下する。加熱を 3 時間維持した後、この反応媒体を濃縮乾固する。得られた残渣を水と酢酸の溶液に取り、AcOEt で抽出する。有機相を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮乾固する。得られた残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:AcOEt 90:10) により精製する。このようにして中間体 10b に相当する油状物 14.4 g が単離される (収率 72%)。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、CH₂Cl₂:AcOEt 70:30、R_f=0.66。

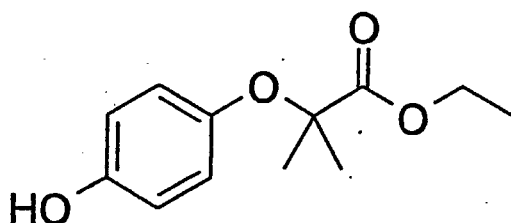
20

【0054】

c) 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル (10c)

30

【化 49】



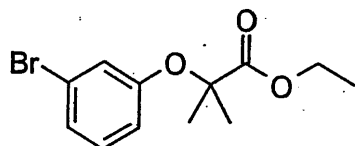
DMF 100 ml 中、ヒドロキノン (100 mmol) 11 g を 80℃で 2 時間置く。次に、この混合物を周囲温度に冷却し、DMF 30 ml 中、ブロモイソ酪酸エチルの溶液 (14.7 ml, 100 mmol) を滴下する。この混合物を 3 時間攪拌した後、反応媒体を濃縮乾固する。得られた残渣を 1 N HCl 溶液に取った後、AcOEt で抽出する。有機相を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた後、濃縮乾固する。得られた残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル:AcOEt 80:20) により精製する。このようにして中間体 10c に相当する油状物 9 g が単離される (収率 40%)。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 70:30、R_f=0.50。

40

【0055】

d) 2-(3-ブロモフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル (10d)

【化 5 0】



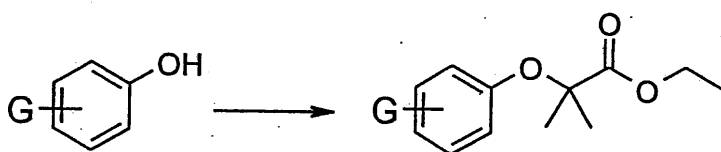
3-ブロモフェノール 25 g (144.5 mmol) を、2-ブロモイソ酪酸エチル 75 ml 中、 K_2CO_3 (21 g, 152 mmol) の存在下に置き、7 時間加熱還流する。 K_2CO_3 を濾去した後、この反応媒体を濃縮乾固する。シリカでのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：AcOEt 90：10）により精製した後、中間体 10 d 37 g が透明油状物の形態で回収される（収率＝89％）。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 90：10、 $R_f = 0.40$ 。

10

【0056】

d) 中間体 10 e～10 j

【化 5 1】



10e-10j

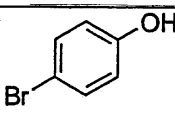
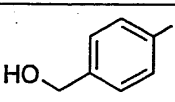
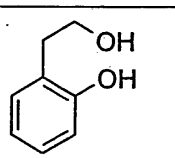
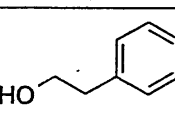
20

中間体 10 e～10 j の合成は、表 8 に示されている様々に置換されたフェノールから、10 d の合成に関して記載した手順に従って行う。

【0057】

【表 11】

表11：中間体10e-10j

出発フェノール	収率	TLC	状態	中間体10e-10j
	98%	PE:AcOEt 90:10 Rf=0.52	油状	10e : 2-(4-ブロモフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル
	52%	CH ₂ Cl ₂ :AcOEt 80:20 Rf=0.36	油状	10f : 2-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル
	19%	CH ₂ Cl ₂ :AcOEt 90:10 Rf=0.50	油状	10g : 2-[2-(2-ヒドロキシーエチル)-フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル
10a	9%	CH ₂ Cl ₂ :AcOEt 70:30 Rf=0.68	油状	10h : 2-[3-(2-ヒドロキシーエチル)-フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル
	61%	CH ₂ Cl ₂ :AcOEt 90:10 Rf=0.21	油状	10j : 2-[4-(2-ヒドロキシーエチル)-フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

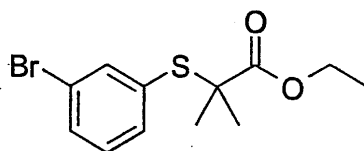
TLC: シリカゲル60F 254 Merck、PE=石油エーテル

【0058】

中間体11:

a) 2-(3-ブロモフェニルスルファニル)-2-メチルプロピオン酸エチル (11a)

【化52】

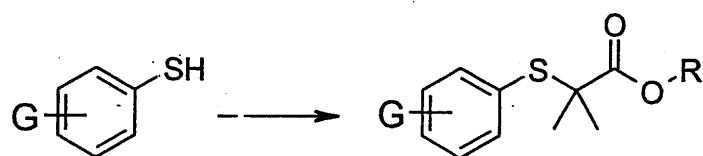


3-ブロモチオフェノール10g (52.9mmol)を、EtOH 100ml中、ブロモイソ酪酸エチル9.4ml (63.5mmol)およびK₂CO₃ 8g (57.9mmol)の存在下に置く。この混合物を還流下で4時間攪拌した後、濃縮乾固する。残渣を水に取る。AcOEtで抽出した後、MgSO₄で乾燥させ、有機相を濃縮乾固する。得られた油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル:AcOEt 90:10)により精製し、11aを透明油状物の形態で単離する(16.8g, 定量的収率)。TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 90:10、Rf=0.72。

【0059】

c) 中間体 11b ~ 11e

【化 5 3】



11b-11e

中間体 11b ~ 11e の合成は、表 12 に示されている様々に置換されたチオフェノール (G) から出発し、エチルイソ酪酸エチルまたは tert-ブチルイソ酪酸エチルを用い、11a の合成に関して記載した手順に従って行う。

【0060】

【表 12】

表12: 中間体 11b-11e

出発 チオフェノール		収率	TLC	状態	中間体 11b-11e
	ブロモイソ酪酸エチル	87%	PE:AcOEt 90:10 Rf=0.70	油状	11b: 2-(4-ブロモフェニルスルファニル)-2-メチル-プロピオン酸エチル
	ブロモイソ酪酸エチル	74%	Heptane:AcOEt 80:20 Rf=0.50	油状	11c: 2-(3-ヒドロキシフェニルスルファニル)-2-メチル-プロピオン酸エチル
	ブロモイソ酪酸エチル	64%	Heptane:AcOEt 80:20 Rf=0.20	油状	11d: 2-(4-ヒドロキシフェニルスルファニル)-2-メチル-プロピオン酸エチル
	ブロモイソ酪酸 tert-エチル	98%	PE:AcOEt 90:10 Rf=0.70	固体	11e: 2-(4-ブロモフェニルスルファニル)-2-メチル-プロピオン酸 tert-ブチル

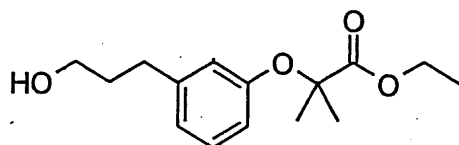
TLC: シリカゲル 60F 254 Merck、PE=石油エーテル

【0061】

中間体 12:

a) 2-[3-(3-ヒドロキシ-プロピル)-フェノキシ]-2-メチル-プロピオン酸エチル (12a)

【化 5 4】



10

20

30

40

50

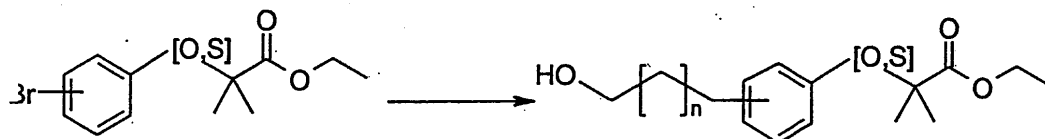
10d (50 g, 175 mmol) を、窒素下、ジイソプロピルアミン 400 ml 中、2-プロピノール (12 ml, 210 mmol) の存在下に置く。Pd (PPh₃)₂ Cl₂ (3.5 g) および CuI (500 mg) を加え、この反応媒体を還流下で 5 時間攪拌する。この反応の過程で生じた沈殿をセライトで濾過し、反応媒体を濃縮乾固する。得られた油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル: AcOEt 80:20) により精製する。次に、これを 6 バールの水素下、Pd/C の存在下、THF 250 ml および EtOH 150 ml の溶液中に置く。この混合物を周囲温度で 24 時間攪拌する。セライトで濾過した後、この反応媒体を濃縮乾固し、12a が透明油状物の形態で単離される (32 g, 収率 = 69%)。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、ヘプタン: AcOEt 80:20、R_f = 0.56。

10

【0062】

b) 中間体 12b ~ 12e

【化 55】



10d

12b

n=3

20

10e, 11a

12c, 12e

n=1

10e

12d

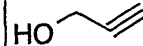
n=2

中間体 12b ~ 12e の合成は、表 13 に示されている、出発の臭素化合物から、各種アルキノールを用い、12a の合成に関して記載した手順に従って行う。注：硫黄誘導体の場合、水素化工程にウィルキンソン触媒を用いる。

【0063】

【表 13】

表13：中間体12b-12e

出発分子	アルキノール	収率	TLC	状態	中間体12b-12d
10d		76%	Heptane:AcOEt 60-40 Rf=0.37	油状	12b: 2-[3-(5-ヒドロキシペンチル)-フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル
10e		5%	Heptane:AcOEt 60-40 Rf=0.33	油状	12c: 2-[4-(3-ヒドロキシブチル)-フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル
10e		55%	PE:AcOEt 80:20 Rf=0.14	油状	12d: 2-[4-(4-ヒドロキシブチル)-フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル
11a		73%	PE:AcOEt 70:30 Rf=0.26	油状	12e: 2-[3-(3-ヒドロキシブチル)-フェニルスルファニル]-2-メチルプロピオン酸エチル

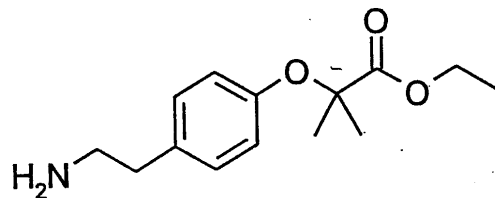
TLC: シリカゲル60F 254 Merck、PE=石油エーテル

【0064】

中間体13:

a) 2-[4-(2-アミノエチル)-フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル
(13a)

【化56】



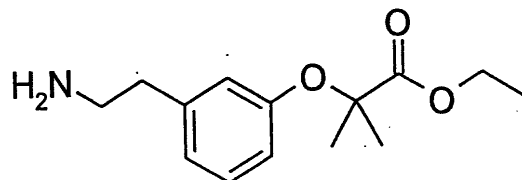
チラミン10.1g (73.6mmol)を、0℃、水100mlとアセトン50mlの混合物中、重炭酸ナトリウム(6.1g, 72.6mmol)の存在下に置く。この温度でクロロギ酸ベンジル11.6ml (81.2mmol)を滴下した後、この反応媒体を周囲温度で4時間攪拌する。濃縮乾固した後、得られた残渣を水に取り、その後、AcOEtで抽出する。MgSO₄で乾燥させた後、有機相を濃縮乾固し、得られた固体をジエチルエーテルで再結晶させ、このようにして固体17.2gが得られる(収率86%)。次に、それらを130℃で5時間、ブロモイソ酪酸エチル37ml中、炭酸カリウム8.8g (63.7mmol)の存在下に置く。濾過後、この反応媒体を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル:AcOEt 70:30)により精製する。透明油状物22.7gが得られる(収率=93%)。次に、この油状物を3バールの水素下、EtOH200ml中、パラジウム/炭素の存在下に置き

た後、この溶液を周囲温度で3時間攪拌する。セライトで濾過した後、反応媒体を濃縮乾固し、このようにして中間体13a 14.7gが油状物の形態で単離される（定量的収率）。TLCシリカゲル60F 254 Merck、CH₂Cl₂:MeOH 90:10、R_f=0.11。

【0065】

b) 2-[3-(2-アミノエチル)-フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル
(13b)

【化57】



10

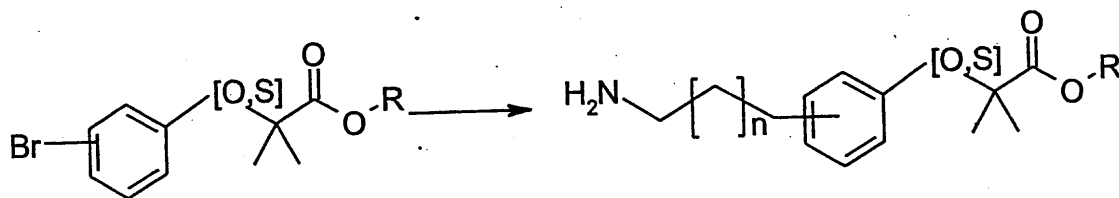
10d (14g, 49mmol) を、DMF 160ml 中、N-ビニルフタリイミド (11g, 63mmol) およびトリエチルアミン 27ml (194mmol) の存在下に置く。Pd(OAc)₂ (0.3g) および P(oTol)₃ (0.4g) を加え、反応媒体を 110℃ で 10 時間攪拌する。この反応媒体を濃縮乾固し、得られた残渣を水に取り、AcOEt で抽出する。MgSO₄ で乾燥させた後、有機相を濃縮乾固し、単離された油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン:AcOEt 90:10）により精製する。油状物 11.5g が得られ（収率 62%）、次に、これを 6 バールの水素下、THF 70ml および EtOH 70ml の溶液中、Pd/C の存在下に置く。この混合物を周囲温度で 72 時間攪拌する。セライトで濾過した後、この反応媒体を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル:AcOEt 80:20）により精製する。透明油状物 10.9g が得られる（収率=94%）。次に、この油状物を EtOH 140ml 中、ヒドラジン水和物 3.5ml の存在下に置き、その後、この溶液を 4 時間加熱還流する。不溶物を濾過した後、反応媒体を濃縮乾固し、得られた残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 90:9:1）により精製する。このようにして中間体 13b 5.7g が油状物の形態で単離される（収率=80%）。TLCシリカゲル 60F 254 Merck、CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 90:9:1、R_f=0.28。

20

30

c) 中間体 13c~13i

【化58】



13d, 13g, 13i n=0

13c, 13e, 13h n=1

13f n=3

40

中間体 13c~13i の合成は、表 14 に示されている出発の臭素化合物から、様々な N-アルキル化されたフタリイミドを用い、13b の合成に関して記載した手順に従って行う。（注：硫黄誘導体の場合、水素化工程にウィルキンソン触媒を用いる。）

【0066】

【表 14】

表14: 中間体13b-13i

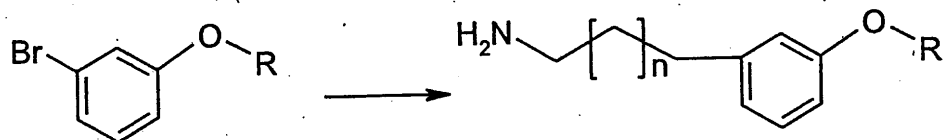
出発分子	N-置換フタルイミド	総収率	TLC 形式	状態	中間体13c-13h
10d	N- アリルフタルイミド	80%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH 90:10 Rf=0.12	油状	13c: 2-[3-(3-アミノ -プロピル)-フェノキシ]-2- -メチル-プロピオン酸エチル
11a	N- ビニルフタルイミド	66%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH:NH ₄ OH 90:9:1 Rf=0.20	油状	13d: 2-[3-(2-アミノ -エチル)-フェニル- スルファニル]-2-メチル- プロピオン酸エチル
11a	N- アリルフタルイミド	70%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH:NH ₄ OH 90:9:1 Rf=0.30	油状	13e: 2-[3-(3-アミノ -プロピル)-フェニルスル ファニル]-2-メチル- プロピオン酸エチル
11a	N-ブト-3-エニル -フタルイミド	38%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH:NH ₄ OH 90:9:1 Rf=0.27	油状	13f: 2-[3-(4-アミノ -ブチル)-フェニルスル ファニル]- 2-メチル-プロピオン酸エチル
11b	N- ビニルフタルイミド	41%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH:NH ₄ OH 90:9:1 Rf=0.28	油状	13g: 2-[4-(2-アミノ -エチル)-フェニルスル ファニル]-2- メチル-プロピオン酸エチル
11b	N- アリルフタルイミド	38%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH:NH ₄ OH 90:9:1 Rf=0.23	油状	13h: 2-[4-(3-アミノ -プロピル)-フェニルスル ファニル]-2-メチル- プロピオン酸エチル propionate
11e	N- ビニルフタルイミド	63%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH 90:10 Rf=0.18	油状	13i: 2-[4-(2-アミノ -エチル)-フェニルスル ファニル]-2-メチル- プロピオン酸tert-ブチル

TLC: シリカゲル60F 254Merck

【0067】

b) 中間体13j ~ 13n

【化 5 9】



13j, 13l n=1

13k, 13m n=2

13n n=3

中間体 13 j ~ 13 n の合成は、表 15 に示されている出発の臭素化合物から、様々な N-アルキル化されたフタルイミドを用い、13 b の合成に関して記載した手順に従って行う。

【0068】

【表 15】

表15：中間体13j-13n-

出発分子	N-置換フタルイミド	収率	TLC	状態	中間体 13 i - 13 n
	N- アリルフタルイミド	47%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH:NH ₄ OH 80:18:2 R _f =0.25	固体	13 j : 3- (3-アミノ -プロピル) -フェノール
	N-ブト-3-エニル -フタルイミド	49%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH:NH ₄ OH 80:18:2 R _f =0.24	油状	13 k : 3- (4-アミノ -ブチル) -フェノール
	N- アリルフタルイミド	59%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH:NH ₄ OH 80:18:2 R _f =0.20	油状	13 l : 3- (3-メト キシ-フェニル) -プロピルアミン
	N-ブト-3-エニル -フタルイミド	77%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH:NH ₄ OH 80:18:2 R _f =0.28	油状	13 m : 4- (3-メト キシ-フェニル) -ブチルアミン
	N-ペント-4- エニル-フタルイミド	24%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH:NH ₄ OH 90:9:1 R _f =0.45	油状	13 n : 5- (3-メト キシ-フェニル) -ペンチルアミン

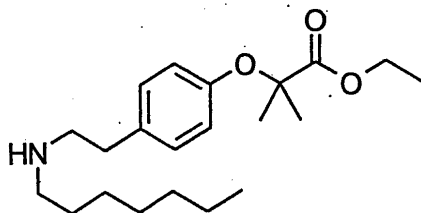
TLC: シリカゲル 60 F 254 Merck

【0069】

中間体 14 :

a) 2- [4- (2-ヘプチルアミノ-エチル) フェノキシ] -2-メチル-プロピオン
酸エチル (14 a)

【化60】

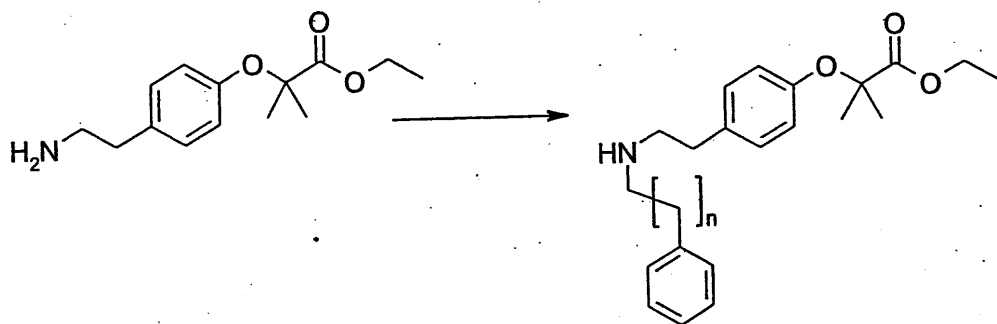


13a (4.1 g, 5 mmol) を、ジクロロメタン 42 ml 中、ヘプタン酸 (2.3 ml, 16.5 mmol) の存在下に置く。トリエチルアミン 2.3 ml (16.5 mmol)、次いで、シアノホスホン酸ジエチル 2.8 ml (18.2 mmol) を加える。次に、この混合物を周囲温度で 24 時間攪拌し、反応媒体を濃縮乾固する。残渣を H_2O に取り、酢酸エチルで抽出する。 $MgSO_4$ で乾燥させた後、有機相を濃縮乾固し、単離された油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー ($CH_2Cl_2 : MeOH$ 90 : 10) により精製する。油状物 4.7 g が得られる (収率 = 78%)。 BH_3 / THF 溶液 (1 M) 13 ml を $0^\circ C$ 、窒素下に置き、その後、先に得られた油状物を THF 20 ml にて希釈したものを滴下する。この混合物を 2 時間還流下に置いた後、 $EtOH / HCl$ (1.5 N) 10 ml により中和する。この溶液を再び 1 時間還流下に置いた後、濃縮乾固する。得られた残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液に取った後、ジクロロメタンで抽出する。 $MgSO_4$ で乾燥させた後、有機相を濃縮乾固し、単離された油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー ($CH_2Cl_2 : MeOH$ 90 : 10) により精製する。このようにして中間体 14a 1.6 g が油状物の形態で単離される (収率 = 73%)。TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、 $CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH$ 90 : 9 : 1、 $R_f = 0.50$ 。

【0070】

b) 中間体 14b ~ 14c

【化61】



13a

14b n=1

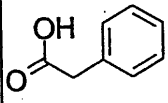
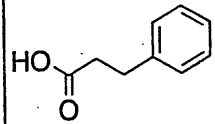
14c n=2

中間体 14b ~ 14c の合成は、中間体 13a から出発し、各種カルボン酸を用い、14a の合成に関して記載した手順に従って行う。

【0071】

【表 16】

表16：中間体14b-14c

カルボン酸	総収率	溶離液	形状	中間体14b-14c
	78%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH 90:10 Rf=0.37	油状	14b ：2-メチル-2-[4-(2-フェネチルアミノ-エチル)- -フェノキシ]-プロピオン酸エチル
	65%	CH ₂ Cl ₂ :MeOH 90:10 Rf=0.44	油状	14c ：2-メチル-2-[4-(2-(3-フェニル-プロピル アミノ)-エチル)-フェノキシ]- -プロピオン酸エチル

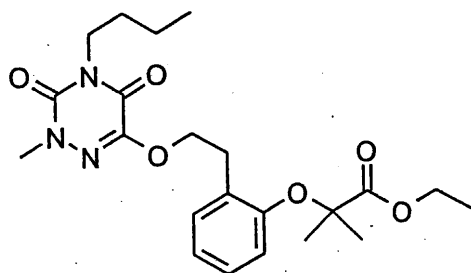
TLC：シリカゲル60F 254 Merck

【実施例】

【0072】

実施例1：2-{2-[2-(4-ブチル-2-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-イルオキシ)-エチル]フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル(1)

【化62】



化合物1は次の合成方法1に従って製造する。誘導体10g 1g(4mmol)およびトリアジン5a 1g(3.8mmol)を、DMF 3ml中、K₂CO₃ 0.5g(3.7mmol)の存在下に置く。この混合物を120℃で7時間攪拌する。この反応媒体を濾過および濃縮乾固した後、得られた残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:AcOEt 98:2)により精製する。白色結晶1.2gが単離される(収率=74%)。

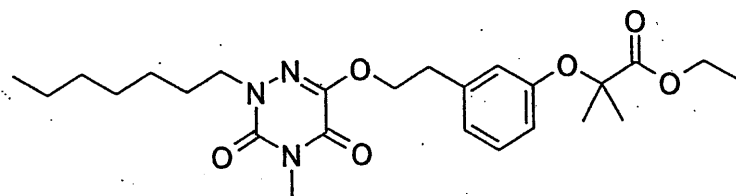
TLCシリカゲル60F 254 Merck、CH₂Cl₂:AcOEt 95:5、Rf=0.40。F=76℃。

RMN ¹H (CDCl₃): 0.94ppm (t, 3H, J=7.4Hz), 1.20ppm (t, 3H, J=7.2Hz), 1.39ppm (m, 2H, J=7.5ppm), 1.63ppm (m, 8H), 3.16ppm (t, 2H, J=7.6Hz), 3.50ppm (s, 3H), 3.95ppm (t, 2H, J=7.6Hz), 4.22ppm (q, 2H, J=7.0Hz), 4.37ppm (t, 2H, J=7.6Hz), 7.00ppm (m, 4H)

【0073】

実施例2：2-{3-[2-(2-ヘプチル-4-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-イルオキシ)-エチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル(2)

【化 6 3】



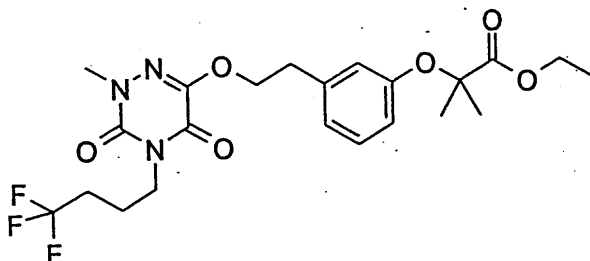
化合物 2（油状物）は、トリアジン 4 b および中間体 10 h から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、CH₂Cl₂ : AcOEt 90 : 10、R_f = 0.62。 10

【0074】

実施例 3：2-メチル-2-(3-{2-[2-メチル-3,5-ジオキソ-4-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-エチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル (3)

【化 6 4】



20

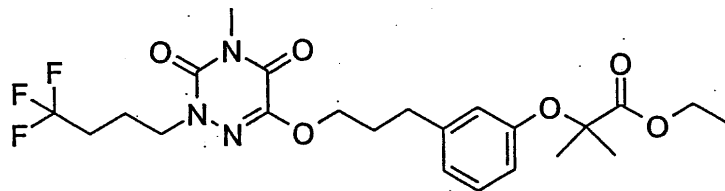
化合物 3（油状物）は、トリアジン 6 a および中間体 10 h から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、CH₂Cl₂ : AcOEt 90 : 10、R_f = 0.57。

【0075】

実施例 4：2-メチル-2-(3-{3-[4-メチル-3,5-ジオキソ-5,2-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロピル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル (4) 30

【化 6 5】



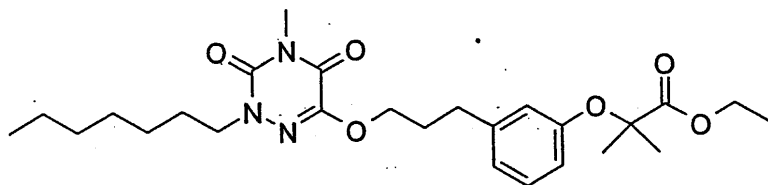
化合物 4（油状物）は、トリアジン 4 a および中間体 12 a から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル : AcOEt 70 : 30、R_f = 0.30。 40

【0076】

実施例 5：2-{3-[3-(2-ヘプチル-4-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-イルオキシ)-プロピル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル (5)

【化 6 6】



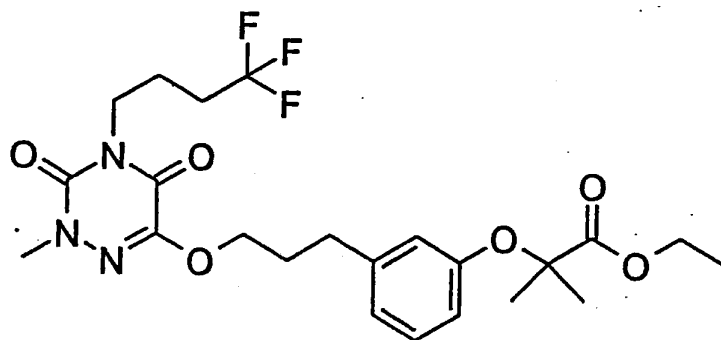
化合物 5（油状物）は、トリアジン 4 b および中間体 1 2 a から、合成方法 1 に従って製造する。

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 7 0 : 3 0
、R f = 0 . 5 2。 10

【0 0 7 7】

実施例 6：2-メチル-2-(3-{3-[2-メチル-3, 5-ジオキソ-4-(4, 4-トリフルオロブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロピル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル (6)

【化 6 7】



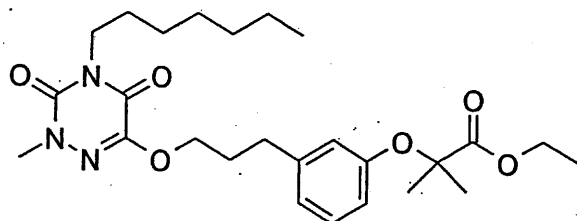
化合物 6（油状物）は、トリアジン 6 a および中間体 1 2 a から、合成方法 1 に従って製造する。

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 7 0 : 3 0
、R f = 0 . 4 6。 30

【0 0 7 8】

実施例 7：2-{3-[3-(4-ヘプチル-2-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-イルオキシ)-プロピル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル (7)

【化 6 8】



化合物 7（油状物）は、トリアジン 7 a および中間体 1 2 a から、合成方法 1 に従って製造する。

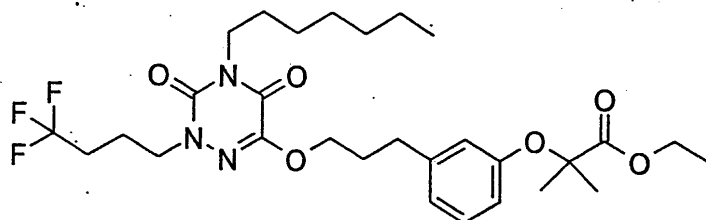
T L C シリカゲル 6 0 F 2 5 4 M e r c k、石油エーテル：A c O E t 7 0 : 3 0
、R f = 0 . 6 1。 40

【0 0 7 9】

実施例 8：2-(3-{3-[4-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロピル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル (8)

50

【化 6 9】



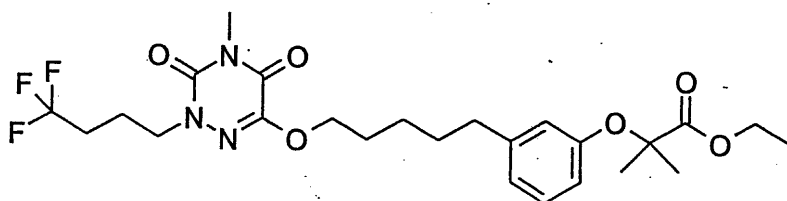
化合物 8（油状物）は、トリアジン 7 b および中間体 1 2 a から、合成方法 1 に従って製造する。

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 7 0：3 0、R f = 0. 5 3。

【0 0 8 0】

実施例 9：2-メチル-2-(3-{5-[4-メチル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4-トリフルオロブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルオキシ]-ペンチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル (9)

【化 7 0】



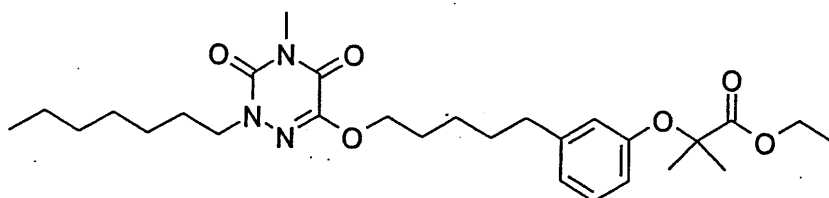
化合物 9（油状物）は、トリアジン 4 a および中間体 1 2 b から、合成方法 1 に従って製造する。

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 4。

【0 0 8 1】

実施例 1 0：2-{3-[5-(2-ヘプチル-4-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-イルオキシ)-ペンチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル (1 0)

【化 7 1】



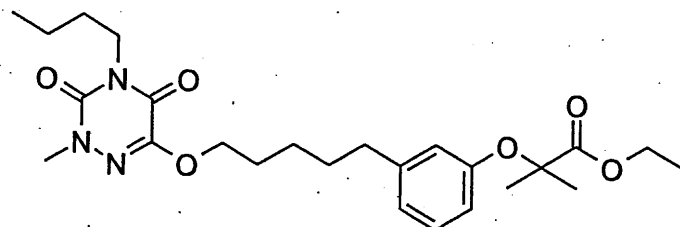
化合物 1 0（油状物）は、トリアジン 4 b および中間体 1 2 b から、合成方法 1 に従って製造する。

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 7 0：3 0、R f = 0. 5 4。

【0 0 8 2】

実施例 1 1：2-{3-[5-(4-ブチル-2-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-イルオキシ)-ペンチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル (1 1)

【化 7 2】



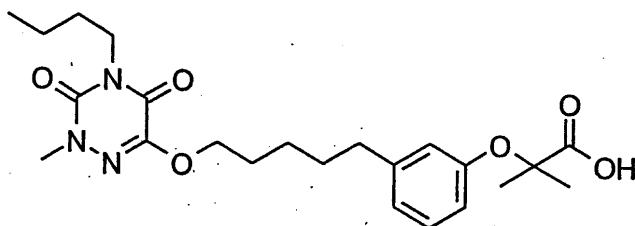
化合物 11（油状物）は、トリアジン 5 a および中間体 12 b から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、 $R_f = 0.29$ 。

【0083】

実施例 12：2-〔3-〔5-（4-ブチル-2-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-イルオキシ）-ペンチル〕-フェノキシ〕-2-メチル-プロピオン酸（12）

【化 7 3】



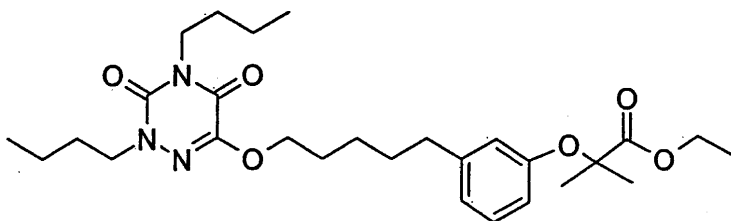
化合物 12（油状物）は、化合物 11 の加水分解により製造する（HCl 12N、還流、16 時間、62%）。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、 CH_2Cl_2 ：MeOH 90：10、 $R_f = 0.43$ 。

【0084】

実施例 13：2-〔3-〔5-（2,4-ジブチル-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-イルオキシ）-ペンチル〕-フェノキシ〕-2-メチル-プロピオン酸エチル（13）

【化 7 4】



化合物 13（油状物）は、トリアジン 1 c および中間体 12 b から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、 $R_f = 0.63$ 。

【0085】

実施例 14：2-（3-〔5-〔4-ブチル-3,5-ジオキソ-2-（4,4,4-トリフルオロブチル）-2,3,4,5-テトラヒドロ〔1,2,4〕トリアジン-6-イルオキシ〕-ペンチル〕-フェノキシ）-2-メチル-プロピオン酸エチル（14）

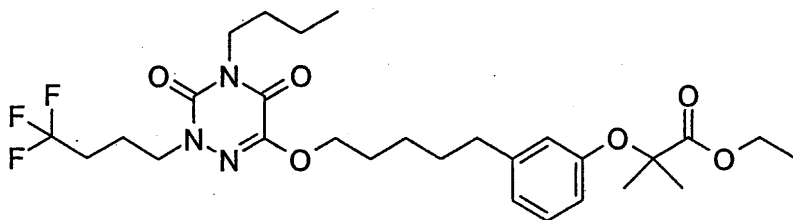
10

20

30

40

【化 7 5】



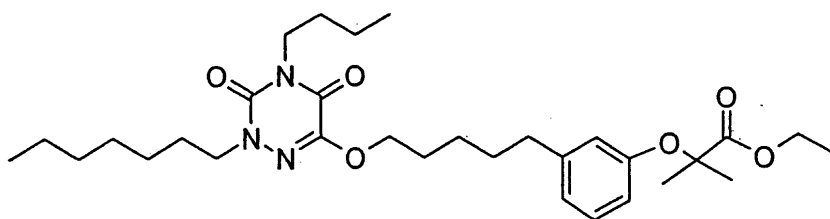
化合物 14 (油状物) は、トリアジン 5 b および中間体 12 b から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、 $R_f = 0.35$ 。

【0086】

実施例 15：2- {3- [5- (4-ブチル-2-ヘプチル-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-イルオキシ) -ペンチル] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (15)

【化 7 6】



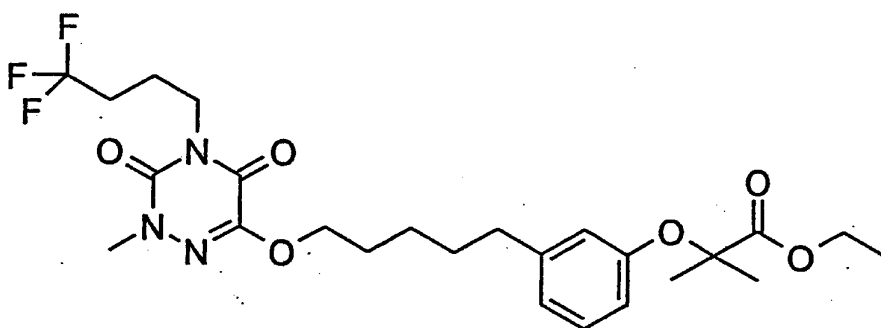
化合物 15 (油状物) は、トリアジン 5 c および中間体 12 b から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、 $R_f = 0.53$ 。

【0087】

実施例 16：2-メチル-2- (3- {5- [2-メチル-3, 5-ジオキソ-4- (4, 4-トリフルオロブチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシ] -ペンチル} -フェノキシ) -プロピオン酸エチル (16)

【化 7 7】



化合物 16 (油状物) は、トリアジン 6 a および中間体 12 b から、合成方法 1 に従って製造する。

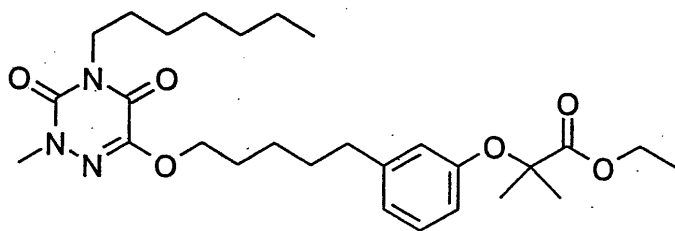
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、 $R_f = 0.33$ 。

【0088】

実施例 17：2- {3- [5- (4-ヘプチル-2-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-イルオキシ) -ペンチル] -

フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル (17)

【化78】



10

化合物17 (油状物) は、トリアジン7aおよび中間体12bから、合成方法1に従って製造する。

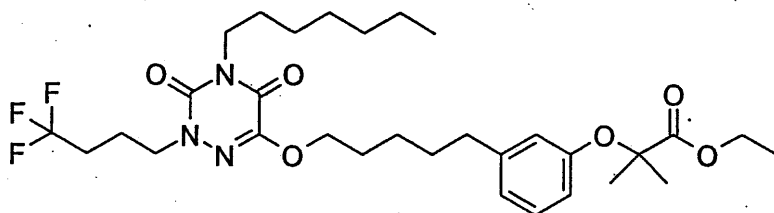
TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.36。

【0089】

実施例18: 2-(3-{5-[4-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-2-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-イルオキシ]-ペンチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル (18)

【化79】

20



化合物18 (油状物) は、トリアジン7bおよび中間体12bから、合成方法1に従って製造する。

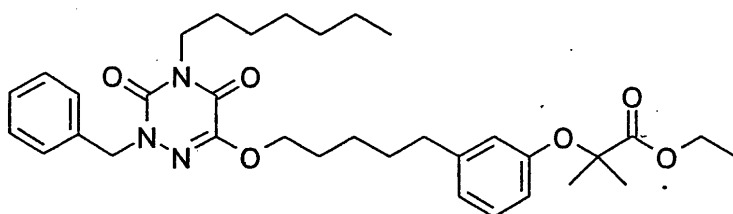
TLCシリカゲル60F 254 Merck、ヘプタン:AcOEt 70:30、Rf=0.35。

30

【0090】

実施例19: 2-{3-[5-(2-ベンジル-4-ヘプチル-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-イルオキシ)-ペンチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル (19)

【化80】



40

化合物19 (油状物) は、トリアジン7cおよび中間体12bから、合成方法1に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.51。

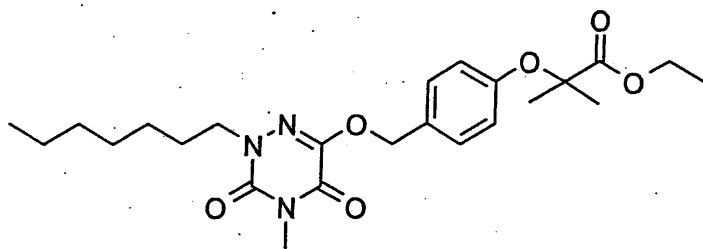
【0091】

実施例20: 2-[4-(2-ヘプチル-4-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-イルオキシメチル)フェノキシ]-

50

2-メチル-プロピオン酸エチル (20)

【化81】



10

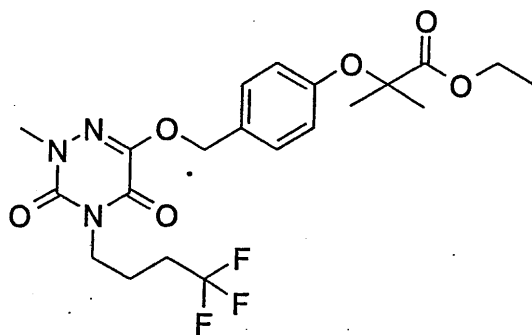
化合物20 (油状物) は、トリアジン4bおよび中間体10fから、合成方法1に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.28。

【0092】

実施例21: 2-メチル-2-{4-[2-メチル-3,5-ジオキソ-4-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-イルオキシメチル]-フェノキシ}-プロピオン酸エチル (21)

【化82】



20

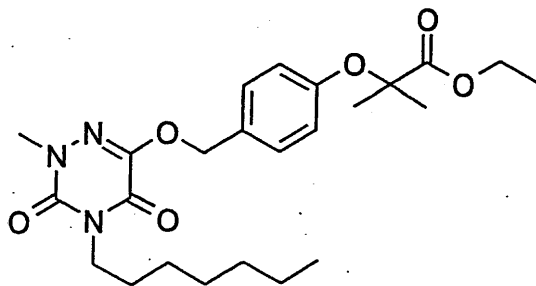
化合物21 (油状物) は、トリアジン6aおよび中間体10fから、合成方法1に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 60:40、Rf=0.46。

【0093】

実施例22: 2-[4-(4-ヘプチル-2-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-イルオキシメチル)-フェノキシ]-2-メチル-プロピオン酸エチル (22)

【化83】



40

化合物22 (油状物) は、トリアジン7aおよび中間体10fから、合成方法1に従って製造する。

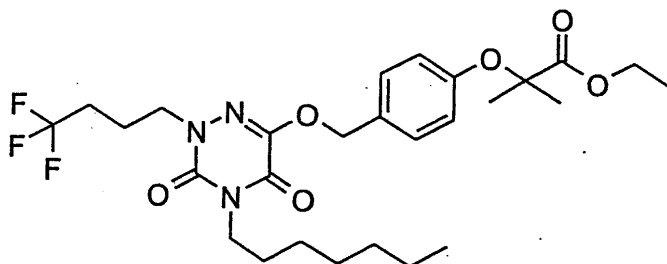
TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.34。

50

【0094】

実施例 23：2- {4- [4-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-2- (4, 4, 4-トリフルオロブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシメチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル (23)

【化84】



10

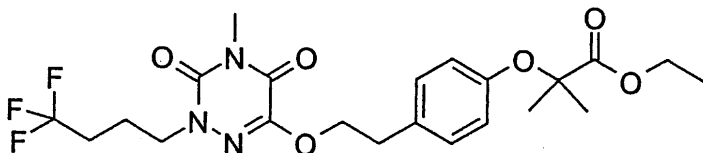
化合物 23 (油状物) は、トリアジン 7 b および中間体 10 f から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 90：10、Rf = 0.61。

【0095】

実施例 24：2-メチル-2- (4- {2- [4-メチル-3, 5-ジオキソ-2- (4, 4, 4-トリフルオロブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシ]-エチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル (24)

【化85】



20

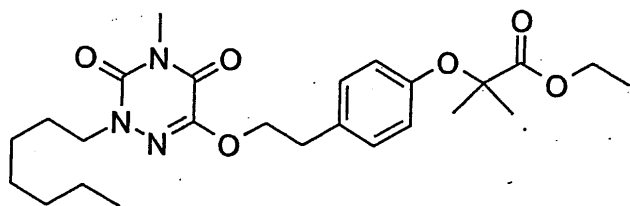
化合物 24 (油状物) は、トリアジン 4 a および中間体 10 j から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、CH₂Cl₂：AcOEt 90：10、Rf = 0.45。

【0096】

実施例 25：2- {4- [2- (2-ヘプチル-4-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-イルオキシ)-エチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル (25)

【化86】



40

化合物 25 (油状物) は、トリアジン 4 b および中間体 10 j から、合成方法 1 に従って製造する。

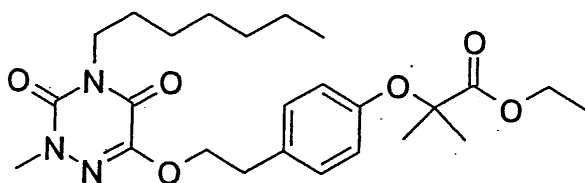
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、Rf = 0.45。

【0097】

50

実施例 26 : 2- {4- [2- (4-ヘプチル-2-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-イルオキシ) -エチル] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (26)

【化 87】



10

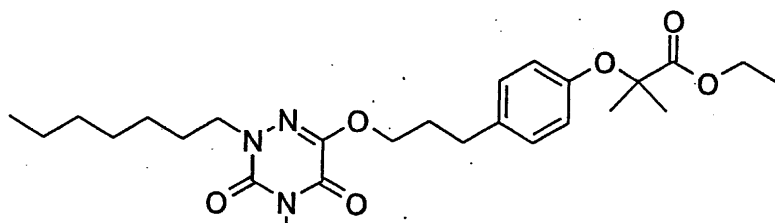
化合物 26 (油状物) は、トリアジン 7 a および中間体 10 j から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル : AcOEt 70 : 30、Rf = 0.46。

【0098】

実施例 27 : 2- {4- [3- (2-ヘプチル-4-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-イルオキシ) -プロピル] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (27)

【化 88】



20

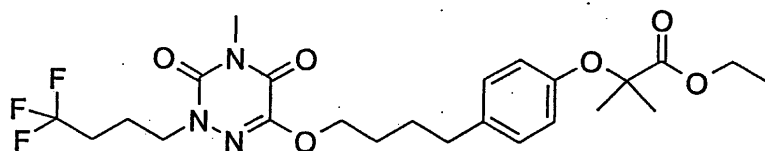
化合物 27 (油状物) は、トリアジン 4 b および中間体 12 c から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル : AcOEt 70 : 30、Rf = 0.33。

【0099】

実施例 28 : 2-メチル-2- (4- {4- [4-メチル-3, 5-ジオキソ-2- (4, 4-トリフルオロブチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシ] -ブチル} -フェノキシ) -プロピオン酸エチル (28)

【化 89】



化合物 28 (油状物) は、トリアジン 4 a および中間体 12 d から、合成方法 1 に従って製造する。

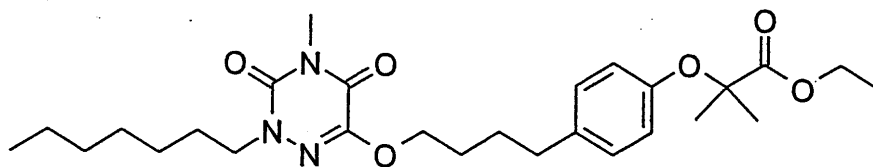
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル : AcOEt 70 : 30、Rf = 0.31。

【0100】

実施例 29 : 2- {4- [4- (2-ヘプチル-4-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-イルオキシ) -ブチル] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (29)

40

【化 9 0】



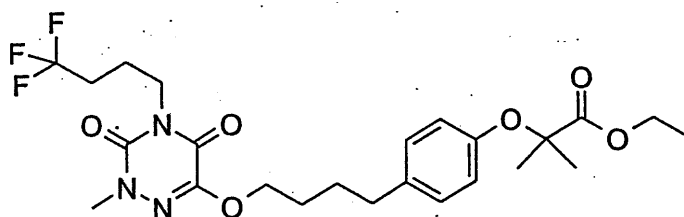
化合物 29 (油状物) は、トリアジン 4 b および中間体 12 d から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 70：30、Rf = 0.49。 10

【0101】

実施例 30：2-メチル-2-(4-{4-[2-メチル-3,5-ジオキソ-4-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-ブチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル (30)

【化 9 1】



20

化合物 30 (油状物) は、トリアジン 6 a および中間体 12 d から、合成方法 1 に従って製造する。

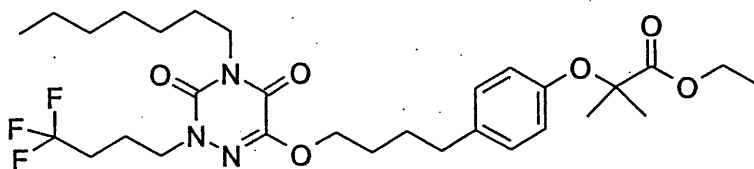
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 70：30、Rf = 0.35。

【0102】

実施例 31：2-(4-{4-[4-ヘプチル-3,5-ジオキソ-2-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-ブチル}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸エチル (31)

30

【化 9 2】



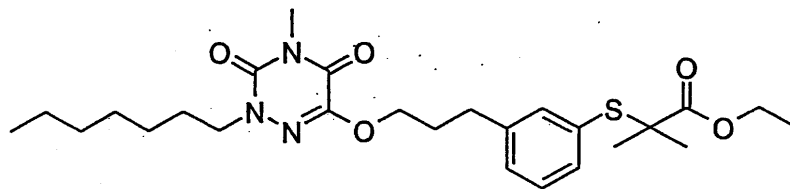
化合物 31 (油状物) は、トリアジン 7 b および中間体 12 d から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、Rf = 0.51。 40

【0103】

実施例 32：2-{3-[3-(2-ヘプチル-4-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-イルオキシ)-プロピル]-フェニルスルファニル}-2-メチル-プロピオン酸エチル (32)

【化 9 3】



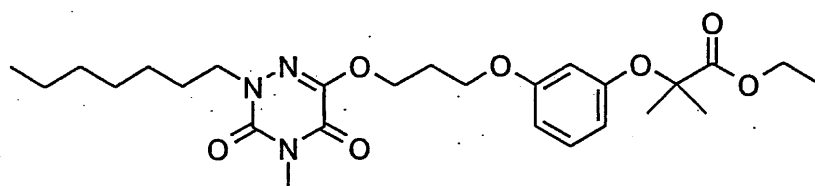
化合物 3 2（油状物）は、トリアジン 4 b および中間体 1 2 e から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 6 0 F 2 5 4 Merck、石油エーテル：AcOEt 8 0：2 0、Rf = 0. 3 7。 10

【0 1 0 4】

実施例 3 3：2－{3－[3－（2－ヘプチル－4－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－イルオキシ）－プロポキシ]－フェノキシ}－2－メチル－プロピオン酸エチル（3 3）

【化 9 4】



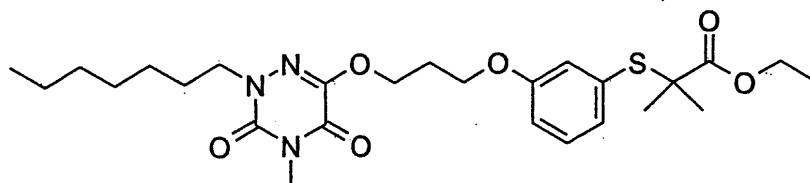
化合物 3 3 は次の合成方法 2 の従って製造する。トリアジン 9 q 1. 1 g (3. 7 mmol)、エステル 1 0 b 0. 8 3 g (3. 7 mmol) および PPh₃ 1. 2 5 g (4. 7 mmol) を 4 0℃で THF 3 0 ml 中に置く。THF 1 0 ml にて希釈した 0. 7 4 ml (4. 7 mmol) DEAD を滴下し、この混合物を 4 0℃で 1 時間攪拌する。その後、この反応媒体を濃縮乾固し、得られた残渣を中性アルミナでのフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：AcOEt 8 0：2 0）により精製する。化合物 3 3 0. 8 g が透明油状物の形態で単離される（収率 = 4 3 %）。

TLC シリカゲル 6 0 F 2 5 4 Merck、ヘプタン：AcOEt 5 0：5 0、Rf = 0. 3 0。 30

【0 1 0 5】

実施例 3 4：2－{3－[3－（2－ヘプチル－4－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－イルオキシ）－プロポキシ]－フェニルスルファニル}－2－メチル－プロピオン酸エチル（3 4）

【化 9 5】



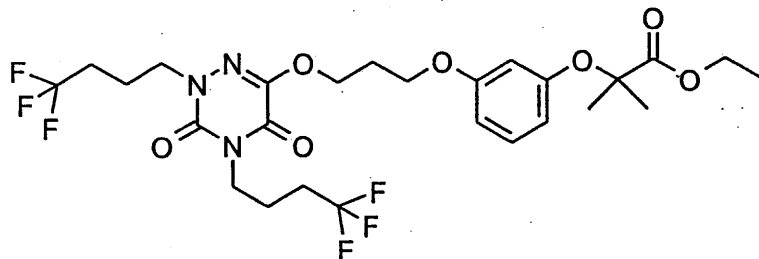
化合物 3 4（油状物）は、トリアジン 9 q および中間体 1 1 c から、合成方法 2 に従って製造する。

TLC シリカゲル 6 0 F 2 5 4 Merck、ヘプタン：AcOEt 5 0：5 0、Rf = 0. 3 3。 40

【0 1 0 6】

実施例 3 5：2－（3－{3－[3，5－ジオキソ－2，4－ビス－（4，4，4－トリフルオロ－ブチル）－2，3，4，5－テトラヒドロ－[1，2，4] トリアジン－6－イルオキシ]－プロポキシ}－フェノキシ）－2－メチル－プロピオン酸エチル（3 5） 50

【化 9 6】



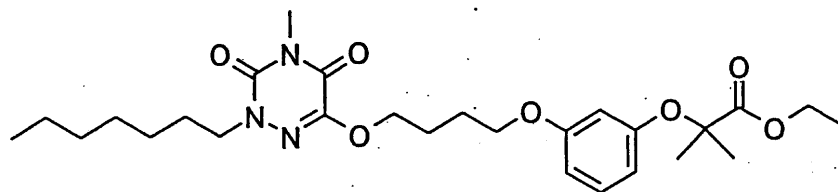
化合物 35 (油状物) は、トリアジン 9 r および中間体 10 b から、合成方法 2 に従って製造する。 10

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、ヘプタン：AcOEt 50：50、R_f = 0.50。

【0107】

実施例 36：2- {3- [4- (2-ヘプチル-4-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-イルオキシ) -ブトキシ] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (36)

【化 9 7】



20

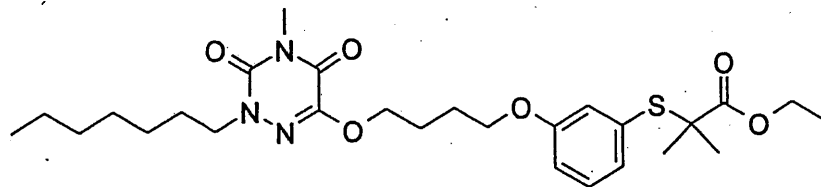
化合物 36 (油状物) は、トリアジン 9 s および中間体 10 b から、合成方法 2 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、ヘプタン：AcOEt 50：50、R_f = 0.34。

【0108】

実施例 37：2- {3- [4- (2-ヘプチル-4-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-イルオキシ) -ブトキシ] -フェニルスルファニル} -2-メチル-プロピオン酸エチル (37) 30

【化 9 8】



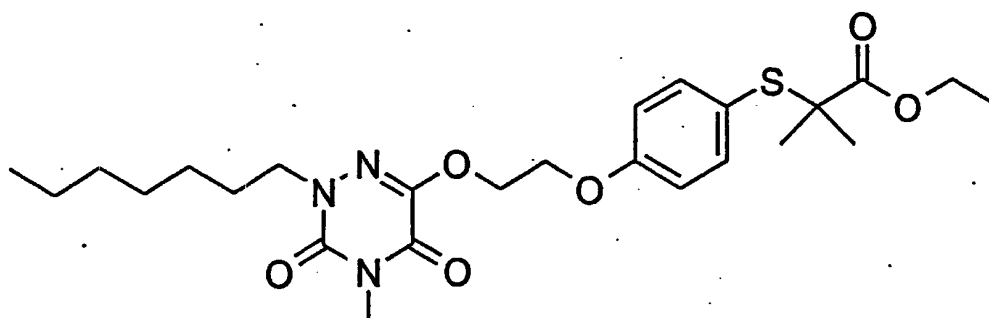
化合物 37 (油状物) は、トリアジン 9 s および中間体 11 c から、合成方法 2 に従って製造する。 40

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、ヘプタン：AcOEt 50：50、R_f = 0.37。

【0109】

実施例 38：2- {4- [2- (2-ヘプチル-4-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-イルオキシ) -エトキシ] -フェニルスルファニル} -2-メチル-プロピオン酸エチル (38)

【化 9 9】



10

化合物 38 (油状物) は、トリアジン 9 p および中間体 11 d から、合成方法 2 に従って製造する。

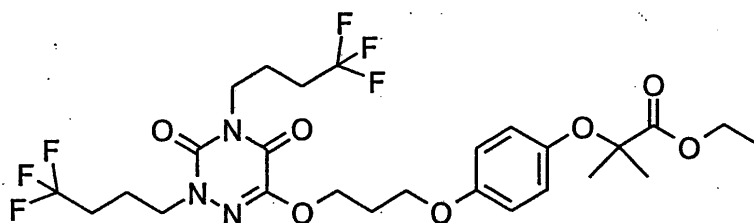
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、ヘプタン：AcOEt 50：50、R_f = 0.33。

【0110】

実施例 39：2- (4- {3- [3, 5-ジオキソ-2, 4-ビス- (4, 4, 4-トリフルオロブチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシ] -プロポキシ} -フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸エチル (39)

【化 100】

20



化合物 39 (油状物) は、トリアジン 9 r および中間体 10 c から、合成方法 2 に従って製造する。

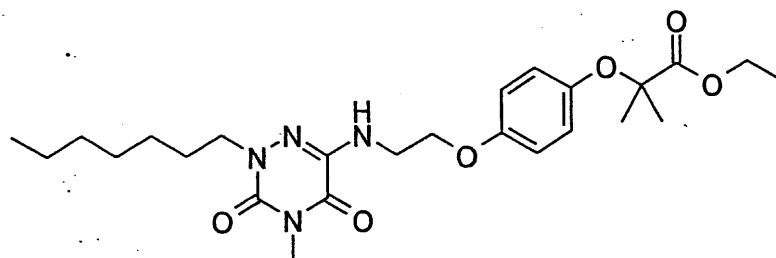
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、ヘプタン：AcOEt 50：50、R_f = 0.50。

30

【0111】

実施例 40：2- {4- [2- (2-ヘプチル-4-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-イルアミノ) -エトキシ] -フェノキシ} -2-メチルプロピオン酸エチル (40)

【化 101】



40

化合物 40 (油状物) は、トリアジン 9 b および中間体 10 c から、合成方法 2 に従って製造する。

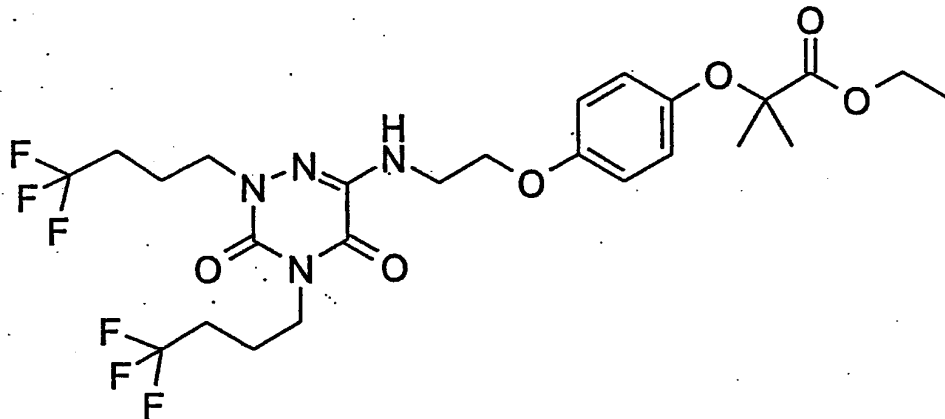
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、R_f = 0.29。

【0112】

実施例 41：2- (4- {2- [3, 5-ジオキソ-2, 4-ビス- (4, 4, 4-トリ

50

フルオロブチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イルアミノ] - エトキシ} - フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸エチル (41)
【化102】



10

化合物 41 (油状物) は、トリアジン 9 a および中間体 10 c から、合成方法 2 に従って製造する。

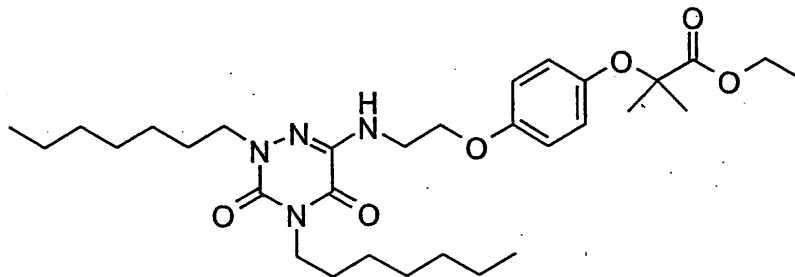
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.50。

【0113】

20

実施例 42: 2- {4- [2- (2, 4-ジヘプチル-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-イルアミノ) - エトキシ] - フェノキシ} - 2-メチルプロピオン酸エチル (42)

【化103】



30

化合物 42 (油状物) は、トリアジン 9 c および中間体 10 c から、合成方法 2 に従って製造する。

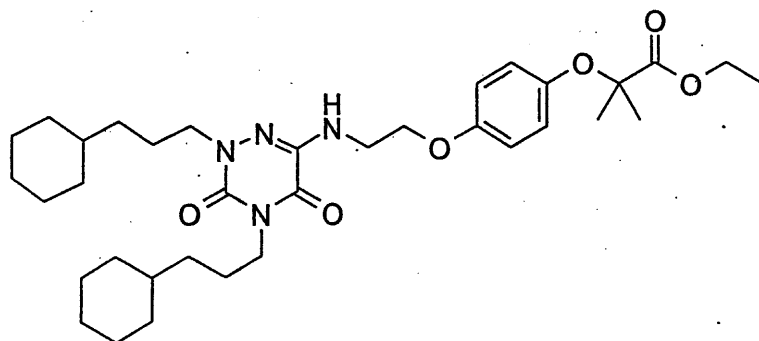
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.85。

【0114】

実施例 43: 2- (4- {2- [2, 4-ビス- (3-シクロヘキシルプロピル) - 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-イルアミノ] - エトキシ} - フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸エチル (43)

40

【化 104】



10

化合物 43 (油状物) は、トリアジン 9 d および中間体 10 c から、合成方法 2 に従って製造する。

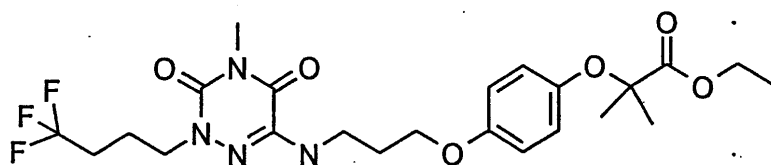
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、ヘプタン：AcOEt 80：20、R_f = 0.85。

【0115】

実施例 44：2-メチル-2-(4-{3-[4-メチル-3,5-ジオキソ-2-(4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-イルアミノ]-プロポキシ}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル (44)

20

【化 105】



化合物 44 (油状物) は、トリアジン 9 f および中間体 10 c から、合成方法 2 に従って製造する。

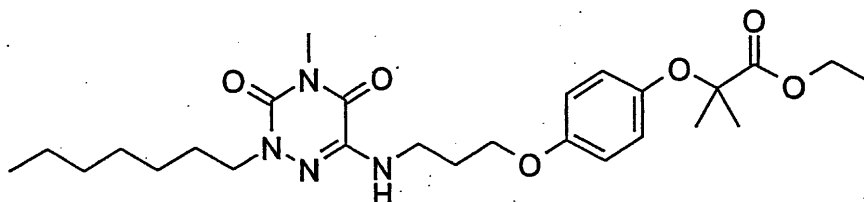
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 70：30、R_f = 0.36。

30

【0116】

実施例 45：2-{4-[3-(2-ヘプチル-4-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-イルアミノ)-プロポキシ]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル (45)

【化 106】



40

化合物 45 (油状物) は、トリアジン 9 g および中間体 10 c から、合成方法 2 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 70：30、R_f = 0.48。

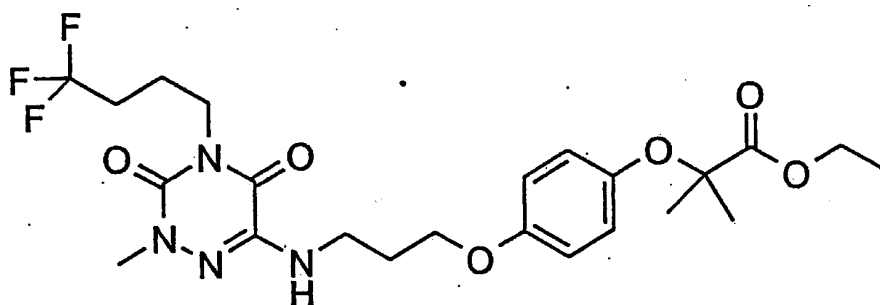
【0117】

実施例 46：2-メチル-2-(4-{3-[2-メチル-3,5-ジオキソ-4-(4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-イルアミノ]-プロポキシ}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル (46)

50

)

【化107】



10

化合物46（固体）は、トリアジン9hおよび中間体10cから、合成方法2に従って製造する。

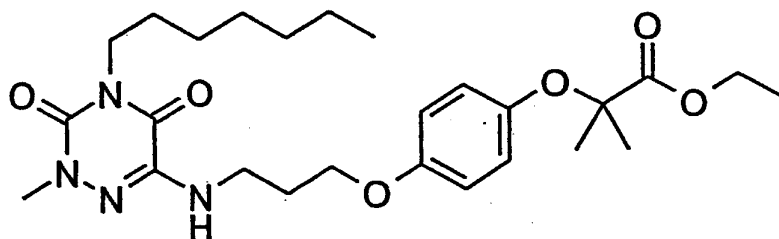
TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 70：30、Rf=0.37。F=116℃。

【0118】

実施例47：2-〔4-〔3-（4-ヘプチル-4-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-イルアミノ）-プロポキシ〕-フェノキシ〕-2-メチル-プロピオン酸エチル（47）

【化108】

20



化合物47（油状物）は、トリアジン9iおよび中間体10cから、合成方法2に従って製造する。

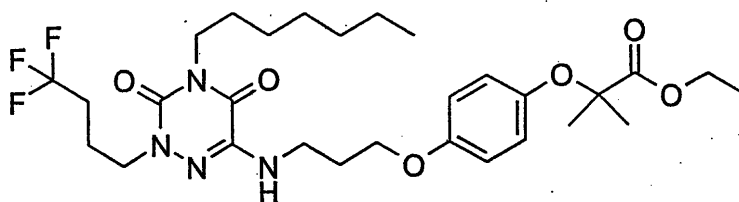
TLCシリカゲル60F 264 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、Rf=0.30。

【0119】

実施例48：2-（4-〔3-〔4-ヘプチル-3,5-ジオキソ-2-（4,4,4-トリフルオロブチル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-〔1,2,4〕トリアジン-6-イルアミノ〕-プロポキシ〕-フェノキシ）-2-メチル-プロピオン酸エチル（48）

【化109】

40



化合物48（油状物）は、トリアジン9jおよび中間体10cから、合成方法2に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、Rf=0.50。

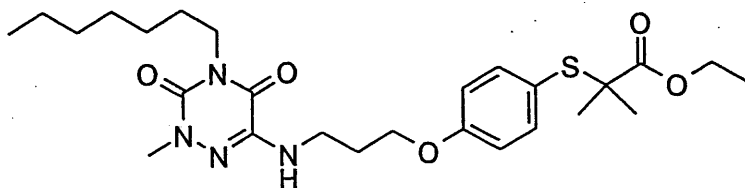
【0120】

実施例49：2-〔4-〔3-（4-ヘプチル-2-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-イルアミノ）-プロポキシ〕-フェノキシ〕-2-メチル-プロピオン酸エチル（49）

50

， 4， 5-テトラヒドロ- [1， 2， 4] トリアジン-6-イルアミノ) -プロポキシ] -フェニルスルファニル} -2-メチル-プロピオン酸エチル (49)

【化110】



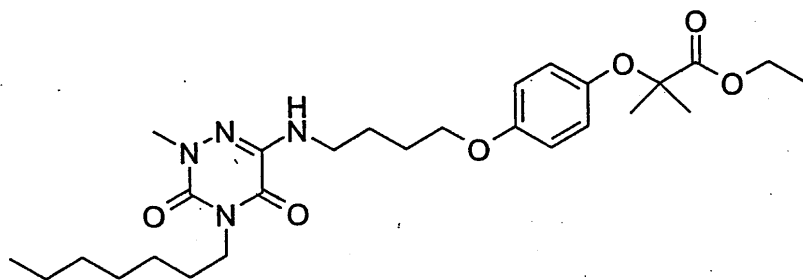
化合物49 (油状物) は、トリアジン9iおよび中間体11dから、合成方法2に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.46。

【0121】

実施例50: 2- {4- [4- (4-ヘプチル-2-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-イルアミノ) -ブトキシ] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (50)

【化111】



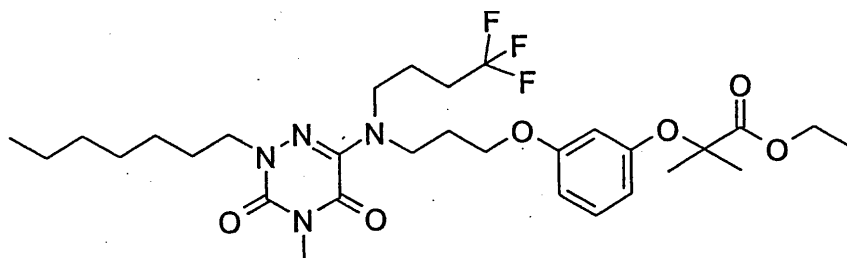
化合物50 (油状物) は、トリアジン9lおよび中間体10cから、合成方法2に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.50。

【0122】

実施例51: 2- (3- {3- [(2-ヘプチル-4-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) - (4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル) -アミノ] -プロポキシ} -フェノキシ) -2-メチル-プロピオン酸エチル (51)

【化112】



化合物51 (油状物) は、トリアジン9mおよび中間体10bから、実施例33に関して記載したような光延カップリング条件を用い、合成方法3に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 90:10、Rf=0.56。

【0123】

実施例52: 2- (3- {3- [(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) -ヘプチル-アミノ] -プロ

10

20

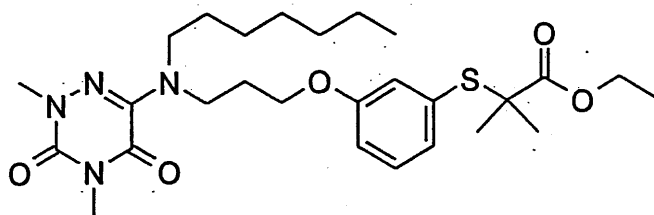
30

40

50

ポキシ}ーフェニルスルファニル)ー2ーメチループロピオン酸エチル(52)

【化113】



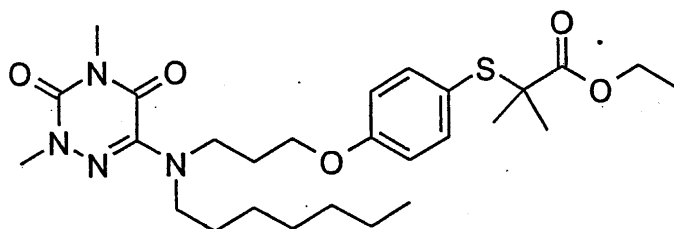
化合物52(油状物)は、トリアジン9nおよび中間体11cから、実施例33に関して記載したようなカップリング条件を用い、合成方法3に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、ヘプタン:AcOEt 70:30、Rf=0.22。

【0124】

実施例53: 2-(4-{3-[(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)ーヘプチルーアミノ]ープロポキシ}ーフェニルスルファニル)ー2-メチループロピオン酸エチル(53)

【化114】



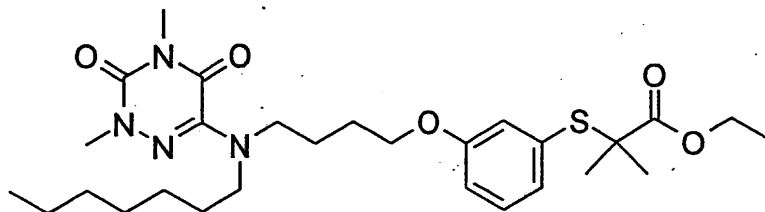
化合物53(油状物)は、トリアジン9nおよび中間体11dから、実施例33に関して記載したようなカップリング条件を用い、合成方法3に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、ヘプタン:AcOEt 80:20、Rf=0.45。

【0125】

実施例54: 2-(3-{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)ーヘプチルーアミノ]ーブトキシ}ーフェニルスルファニル)ー2-メチループロピオン酸エチル(54)

【化115】



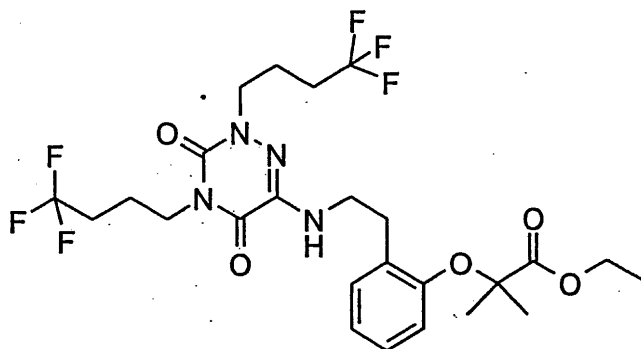
化合物54(油状物)は、トリアジン9oおよび中間体11cから、実施例33に関して記載したようなカップリング条件を用い、合成方法3に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、ヘプタン:AcOEt 70:30、Rf=0.25。

【0126】

実施例55: 2-(2-{2-[3,5-ジオキソ-2,4-ビス-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-イルアミノ]ーエチル}ーフェノキシ)ー2-メチループロピオン酸エチル(55)

【化 1 1 6】



10

化合物 55 は、次の合成方法 4 に従って製造する。トリアジン 1 d 6.6 g (16.1 mmol)、2 (2-メトキシフェニル)-エチルアミン 2 g (13.4 mmol) およびトリエチルアミン 4.7 ml (33.9 mmol) を、120℃で28時間、n-ブタノール 20 ml 中に置く。この反応媒体を濃縮乾固した後、得られた残渣を H₂O に取り、AcOEt で抽出する。有機相を MgSO₄ で乾燥させた後、濃縮乾固する。得られた油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル: AcOEt 90:10) により精製する。中間体 3.1 g が油状物の形態で単離され (収率=48%)、次にこれを 0℃、窒素下、CH₂Cl₂ 30 ml 中に置く。BBr₃ 溶液 (CH₂Cl₂ 中 1 M、12.8 ml) を滴下し、この反応媒体を周囲温度で 3.5 時間攪拌する。次に、これを 0℃に置き、0.1 N HCl 溶液で pH=1 まで酸性化する。有機相をデカントした後、水 100 ml で洗浄する。MgSO₄ で乾燥させた後、これを濃縮乾固し、得られた残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂: AcOEt 95:5) により精製する。対応するフェノール 1.9 g が単離され (収率=65%)、次に、これを DMF 2 ml 中、ブロモイソ酪酸エチル 1.9 ml (12.5 mmol) および K₂CO₃ 0.6 g (4.3 mmol) の存在下に置く。この反応媒体を 130℃で22時間加熱した後、濾過し、濃縮乾固する。得られた油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂: AcOEt 98:2) により精製する。化合物 55 0.8 g (収率=34%) が油状物の形態で単離される。

20

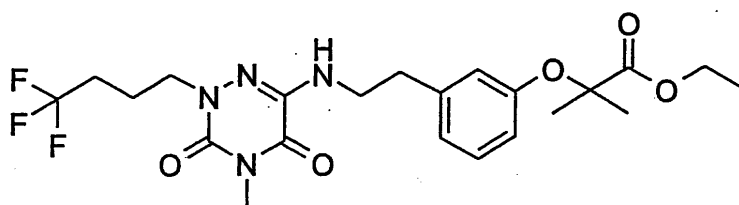
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、CH₂Cl₂: AcOEt 95:5、Rf=0.66。

30

【0 1 2 7】

実施例 56: 2-メチル-2-(3-{2-[4-メチル-3,5-ジオキソ-2-(4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-イルアミノ]-エチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル (56)

【化 1 1 7】



40

化合物 56 は、合成方法 1 に従って製造する。誘導体 13b 1.1 g (4.4 mmol) およびトリアジン 4a 1 g (3.7 mmol) を、nBuOH 10 ml 中、トリエチルアミン 1.3 ml (9.3 mmol) の存在下に置く。この混合物を 120℃で24時間攪拌する。この反応媒体を濃縮乾固した後、得られた残渣を H₂O に取り、AcOEt で抽出する。有機相を MgSO₄ で乾燥させた後、濃縮乾固する。得られた油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル: AcOEt 90:10) により精製する。化合物 56 0.4 g が油状物の形態で単離される (収率=27%)。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル: AcOEt 80:20

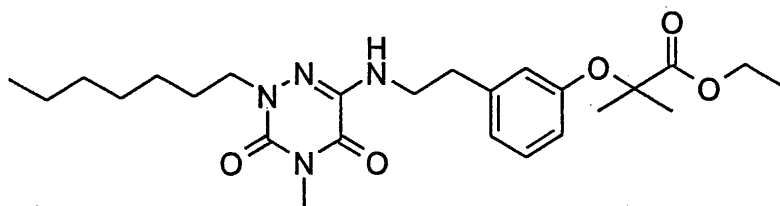
50

、R f = 0.19。

【0128】

実施例 57：2- {3- [2- (2-ヘプチル-4-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-イルアミノ) -エチル] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (57)

【化118】



10

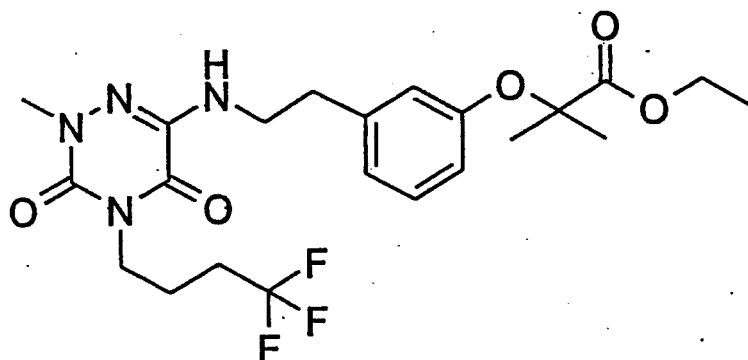
化合物 57 (油状物) は、トリアジン 4b および中間体 13b から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 70：30、R f = 0.44。

【0129】

実施例 58：2-メチル-2- (3- {2- [2-メチル-3,5-ジオキソ-4- (4,4,4-トリフルオロブチル) -2,3,4,5-テトラヒドロ- [1,2,4] トリアジン-6-イルアミノ] -エチル} -フェノキシ) -プロピオン酸エチル (58)

【化119】



30

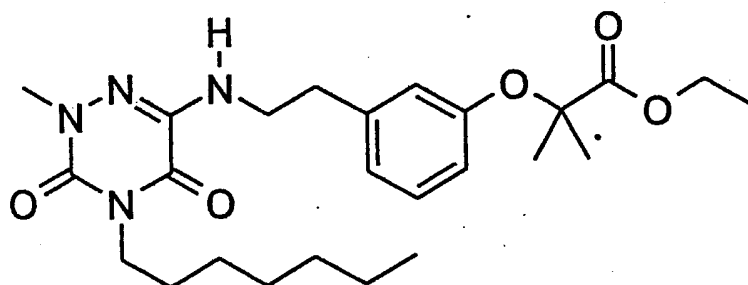
化合物 58 (油状物) は、トリアジン 6a および中間体 13b から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、R f = 0.33。

【0130】

実施例 59：2- {3- [2- (4-ヘプチル-2-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-イルアミノ) -エチル] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (59)

【化120】



化合物 59 (油状物) は、トリアジン 7a および中間体 13b から、合成方法 1 に従っ

50

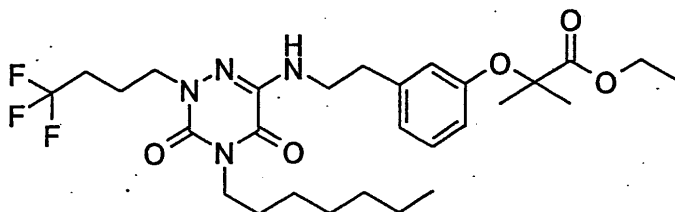
て製造する。

TLCシリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、 $R_f = 0.50$ 。

【0131】

実施例 60：2-（3- {2- [4-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-2-（4, 4, 4-トリフルオロブチル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イルアミノ] -エチル} -フェノキシ）-2-メチルプロピオン酸エチル（60）

【化121】



10

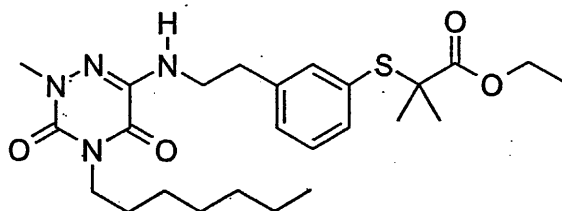
化合物 60（油状物）は、トリアジン 7 b および中間体 13 b から、合成方法 1 に従って製造する。

TLCシリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 90：10、 $R_f = 0.22$ 。

【0132】

実施例 61：2- {3- [2-（4-ヘプチル-2-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-イルアミノ）-エチル] -フェニルスルファニル} -2-メチルプロピオン酸エチル（61）

【化122】



30

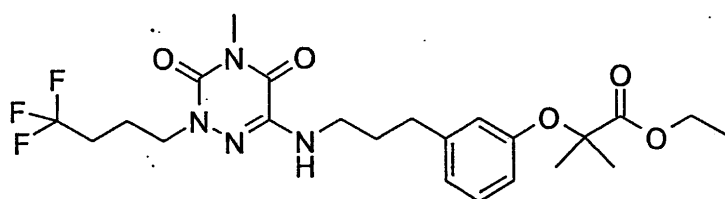
化合物 61（油状物）は、トリアジン 7 a および中間体 13 d から、合成方法 1 に従って製造する。

TLCシリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 70：30、 $R_f = 0.61$ 。

【0133】

実施例 62：2-メチル-2-（3- {3- [4-メチル-3, 5-ジオキソ-2-（4, 4, 4-トリフルオロブチル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イルアミノ] -プロピル} -フェノキシ）-プロピオン酸エチル（62）

【化123】



40

化合物 62（油状物）は、トリアジン 4 a および中間体 13 j から、合成方法 4 に従って製造する。

TLCシリカゲル 60 F 254 Merck、CH₂Cl₂：AcOEt 90：10

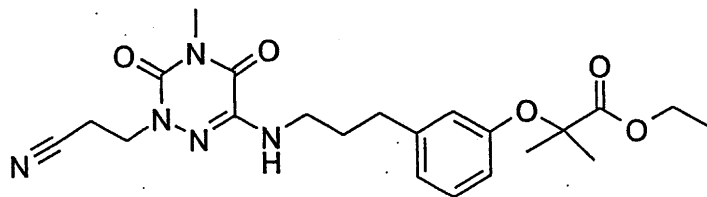
50

、R f = 0.60。

【0134】

実施例 63：2-（3- {3- [2-（2-シアノエチル）-4-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-イルアミノ]
-プロピル}-フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル（63）

【化124】



10

化合物 63（油状物）は、トリアジン 3a および中間体 13j から、合成方法 4 に従って行う。

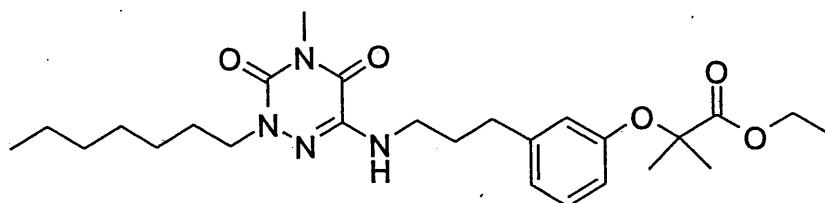
TLC シリカゲル 60F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、R f = 0.44。

【0135】

実施例 64：2- {3- [3-（2-ヘプチル-4-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-イルアミノ）-プロピル]-
フェノキシ}-2-メチルプロピオン酸エチル（64）

20

【化125】



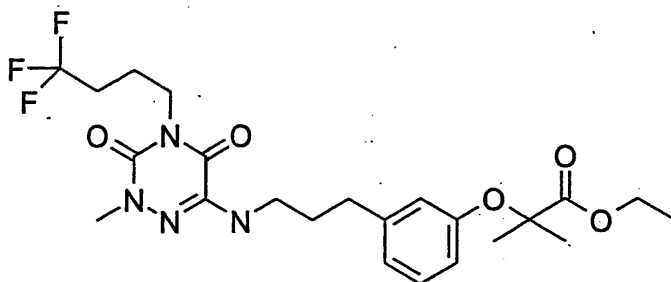
化合物 64（油状物）は、トリアジン 4b および中間体 13j から、合成方法 4 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、R f = 0.20。

【0136】

実施例 65：2-メチル-2-（3- {3- [2-メチル-3,5-ジオキソ-4-（4,4,4-トリフルオロブチル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-イルアミノ]-
プロピル}-フェノキシ）-プロピオン酸エチル（65）

【化126】



40

化合物 65（油状物）は、トリアジン 6a および中間体 13j から、合成方法 4 に従って製造する。

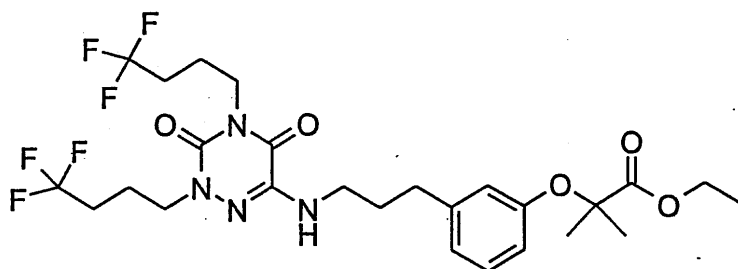
TLC シリカゲル 60F 254 Merck、CH₂Cl₂：AcOEt 90：10、R f = 0.78。

50

【0137】

実施例 66：2-（3- {3- [3, 5-ジオキソ-2, 4-ビス-（4, 4, 4-トリフルオロブチル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イルアミノ] -プロピル} -フェノキシ）-2-メチル-プロピオン酸エチル（66）

【化127】



10

化合物 66（油状物）は、トリアジン 1 d および中間体 131 から、合成方法 4 に従って製造する。

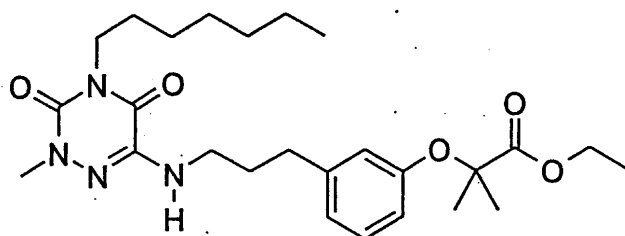
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 70：30、Rf = 0.49。

【0138】

実施例 67：2- {3- [3-（4-ヘプチル-2-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-イルアミノ）-プロピル] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル（67）

20

【化128】



化合物 67（油状物）は、トリアジン 7 a および中間体 13 c から、合成方法 1 に従って製造する。

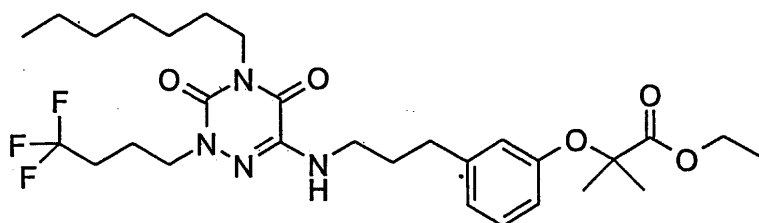
30

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、Rf = 0.50。

【0139】

実施例 68：2-（3- {3- [4-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-2-（4, 4, 4-トリフルオロブチル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イルアミノ] -プロピル} -フェノキシ）-2-メチル-プロピオン酸エチル（68）

【化129】



40

化合物 68（油状物）は、トリアジン 7 b および中間体 13 j から、合成方法 4 に従って製造する。

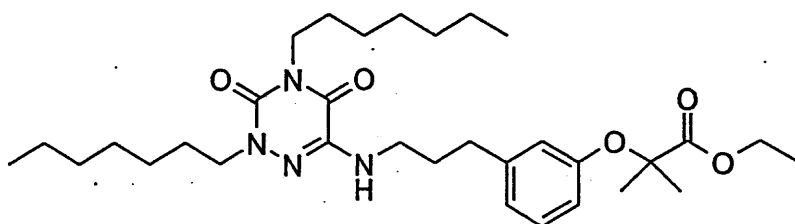
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、Rf = 0.63。

50

【0140】

実施例 69：2- {3- [3- (2, 4-ジヘプチル-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-イルアミノ) -プロピル] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (69)

【化130】



10

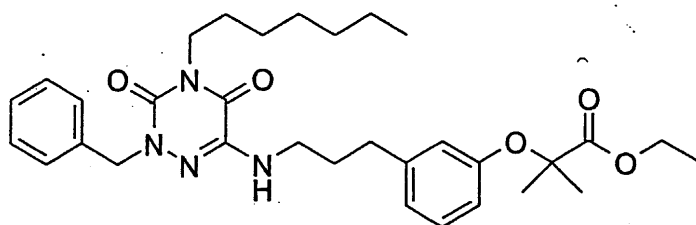
化合物 69 (油状物) は、トリアジン 1 e および中間体 13 j から、合成方法 4 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、Rf = 0.53。

【0141】

実施例 70：2- {3- [3- (2-ベンジル-4-ヘプチル-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-イルアミノ) -プロピル] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (70)

【化131】



20

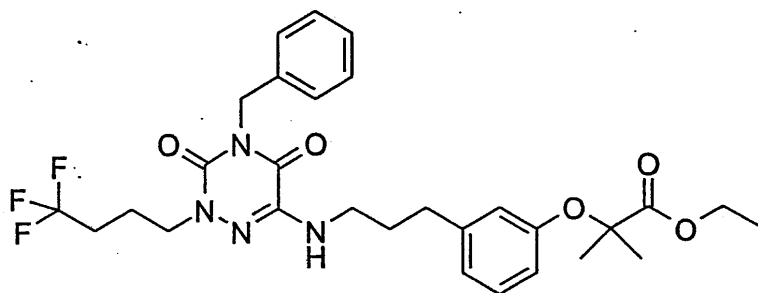
化合物 70 (油状物) は、トリアジン 7 c および中間体 13 j から、合成方法 4 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、Rf = 0.47。

【0142】

実施例 71：2- (3- {3- [4-ベンジル-3, 5-ジオキソ-2- (4, 4, 4-トリフルオロブチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルアミノ] -プロピル} -フェノキシ) -2-メチル-プロピオン酸エチル (71)

【化132】



40

化合物 71 (油状物) は、トリアジン 8 a および中間体 13 j から、合成方法 4 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20

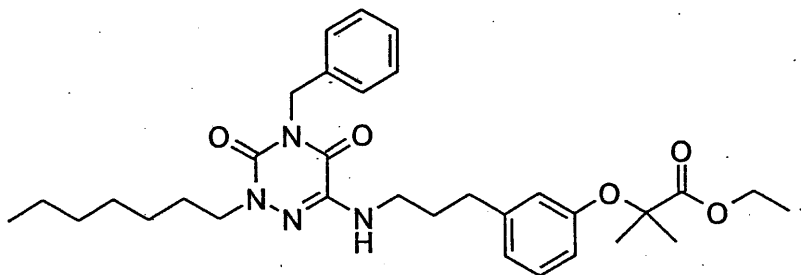
50

、R f = 0.30。

【0143】

実施例 72：2- {3- [3- (4-ベンジル-2-ヘプチル-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-イルアミノ) -プロピル] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (72)

【化133】



10

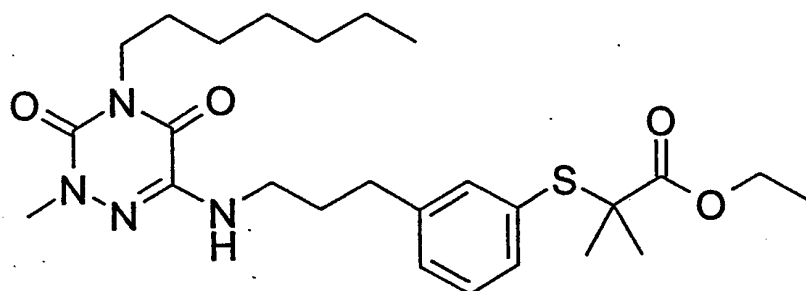
化合物 72 (油状物) は、トリアジン 8 b および中間体 13 j から、合成方法 4 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、R f = 0.42。

【0144】

実施例 73：2- {4- [3- (4-ヘプチル-2-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-イルアミノ) -プロピル] -フェニルスルファニル} -2-メチル-プロピオン酸エチル (73)

【化134】



30

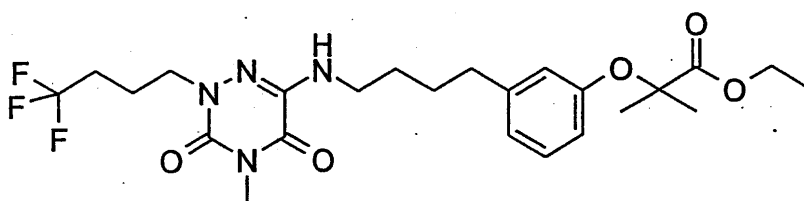
化合物 73 (油状物) は、トリアジン 7 a および中間体 13 e から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、R f = 0.58。

【0145】

実施例 74：2-メチル-2- (3- {4- [4-メチル-3, 5-ジオキソ-2- (4, 4-トリフルオロブチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イルアミノ] -ブチル} -フェノキシ) -プロピオン酸エチル (74)

【化135】



化合物 74 (油状物) は、トリアジン 4 a および中間体 13 m から、合成方法 4 に従っ

50

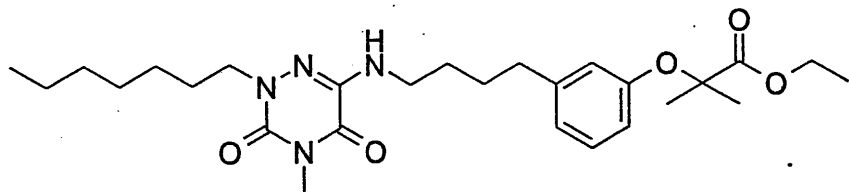
て製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、Rf=0.21。

【0146】

実施例75：2- {3- [4- (2-ヘプチル-4-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-イルアミノ) -ブチル] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (75)

【化136】



10

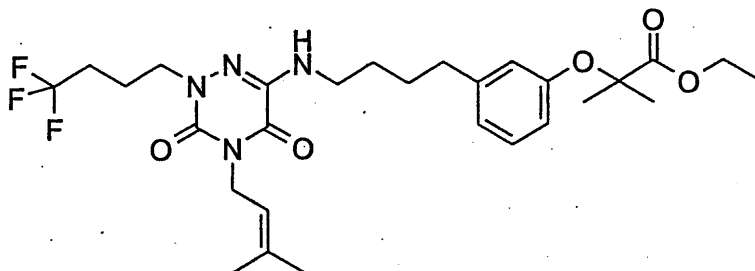
化合物75 (油状物) は、トリアジン4bおよび中間体13mから、合成方法4に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、Rf=0.44。

【0147】

実施例76：2-メチル-2- (3- {4- [4- (3-メチル-ブト-2-エニル) -3,5-ジオキソ-2- (4,4,4-トリフルオロ-ブチル) -2,3,4,5-テトラヒドロ [1,2,4] トリアジン-6-イルアミノ] -ブチル} -フェノキシ) -プロピオン酸エチル (76)

【化137】



30

化合物76 (油状物) は、トリアジン5dおよび中間体13mから、合成方法4に従って製造する。

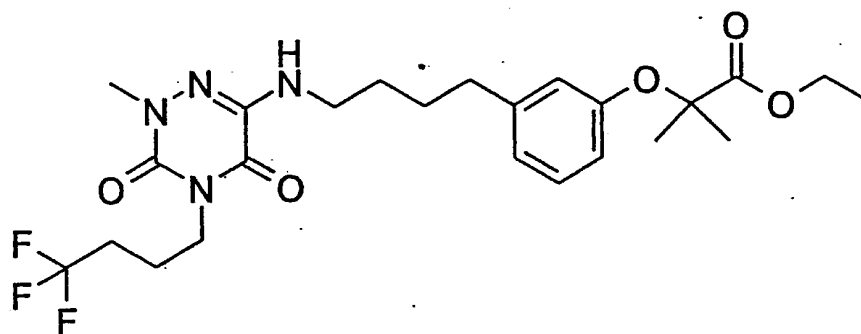
TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、Rf=0.50。

【0148】

実施例77：2-メチル-2- (3- {4- [2-メチル-3,5-ジオキソ-4- (4,4,4-トリフルオロ-ブチル) -2,3,4,5-テトラヒドロ [1,2,4] トリアジン-6-イルアミノ] -ブチル} -フェノキシ) -プロピオン酸エチル (77)

40

【化 1 3 8】



10

化合物 77 (油状物) は、トリアジン 6 a および中間体 1 3 k から、合成方法 4 に従って製造する。

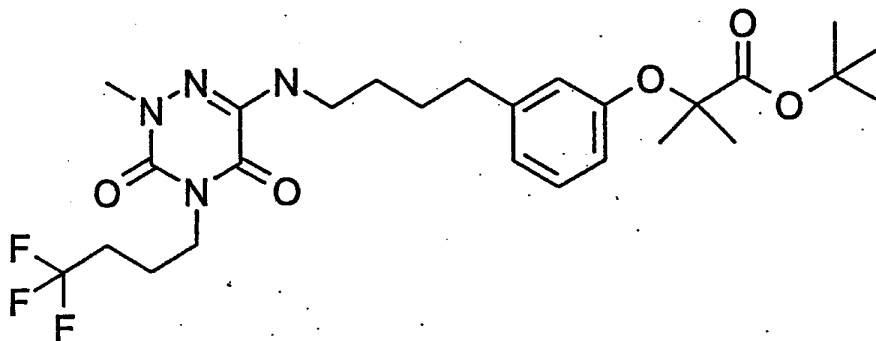
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、 $R_f = 0.35$ 。

【0149】

実施例 78: 2-メチル-2-(3-{4-[2-メチル-3,5-ジオキソ-4-(4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-イルアミノ]ブチル}-フェノキシ)-プロピオン酸 tert-ブチル (78)

20

【化 1 3 9】



30

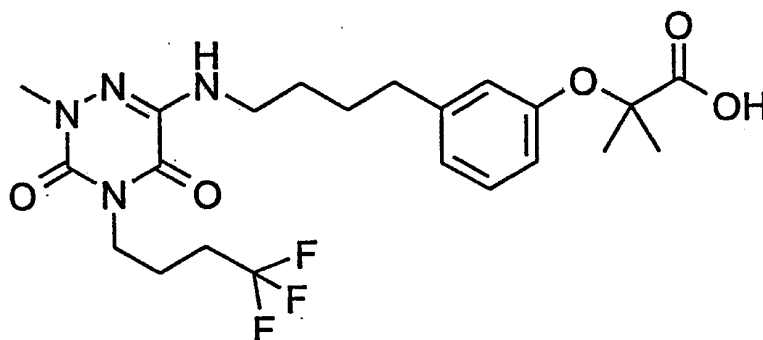
化合物 78 (油状物) は、トリアジン 6 a および中間体 1 3 m から、最終工程でプロモイソ酪酸 tert-ブチルを用い、合成方法 4 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、ヘプタン:AcOEt 60:40、 $R_f = 0.35$ 。

【0150】

実施例 79: 2-メチル-2-(3-{4-[2-メチル-3,5-ジオキソ-4-(4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-イルアミノ]ブチル}-フェノキシ)-プロピオン酸 (79)

【化 1 4 0】



40

化合物 78 の加水分解 (トリフルオロ酢酸/ CH_2Cl_2 、収率=61%) の後、化合

50

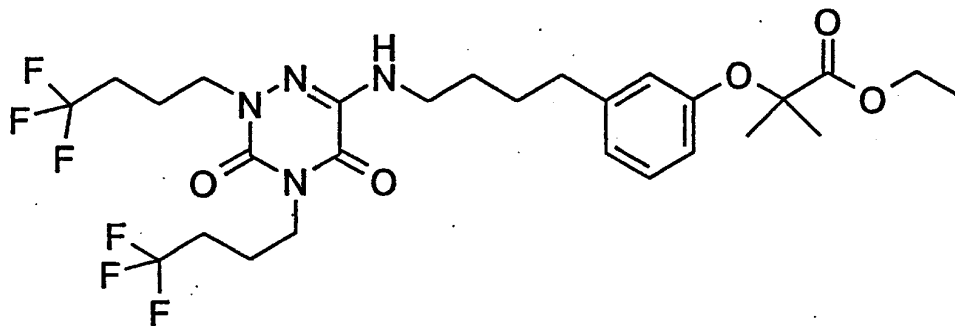
物 79 が固体形態で単離される。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、CH₂Cl₂ : MeOH 90 : 10、
R_f = 0.73。F = 116 °C。

【0151】

実施例 80 : 2- (3- {4- [3, 5-ジオキソ-2, 4-ビス- (4, 4, 4-トリフルオロブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イルアミノ] -ブチル} -フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸エチル (80)

【化 141】



10

化合物 80 (油状物) は、トリアジン 1 d および中間体 13 m から、合成方法 4 に従って製造する。

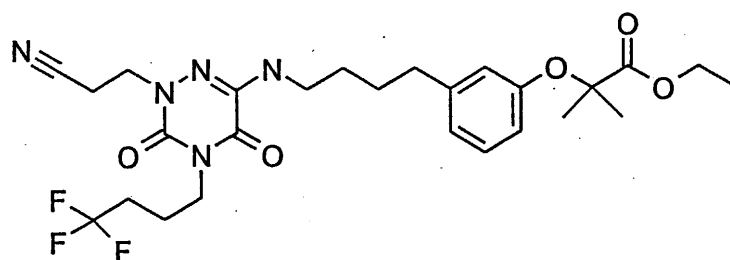
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル : AcOEt 80 : 20
、R_f = 0.32。

20

【0152】

実施例 81 : 2- (3- {4- [2- (2-シアノエチル)-3, 5-ジオキソ-4- (4, 4, 4-トリフルオロブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イルアミノ] -ブチル} -フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸エチル (81)

【化 142】



30

化合物 81 (油状物) は、トリアジン 3 b および中間体 13 k から、合成方法 4 に従って製造する。

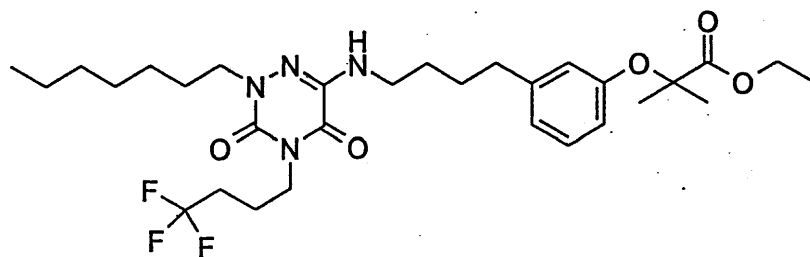
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル : AcOEt 70 : 30
、R_f = 0.20。

【0153】

実施例 82 : 2- (3- {4- [2-ヘプチル-3, 5-ジオキソ-4- (4, 4, 4-トリフルオロブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イルアミノ] -ブチル} -フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸エチル (82)

40

【化 1 4 3】



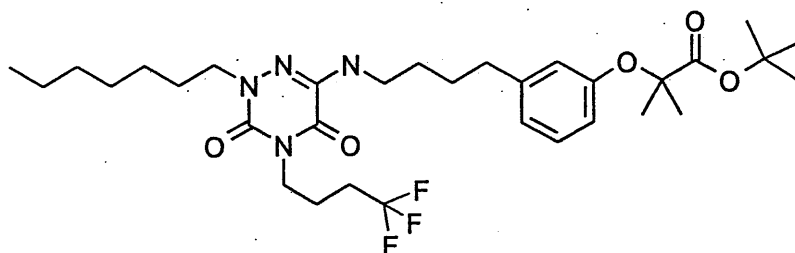
化合物 8 2（油状物）は、トリアジン 6 b および中間体 1 3 k から、合成方法 4 に従って製造する。

TLC シリカゲル 6 0 F 2 5 4 Merck、石油エーテル：AcOEt 8 0：2 0、Rf = 0. 3 7。

【0 1 5 4】

実施例 8 3：2 - (3 - {4 - [2 - ヘプチル - 3, 5 - ジオキソ - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルアミノ] - ブチル} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸 tert - ブチル (8 3)

【化 1 4 4】



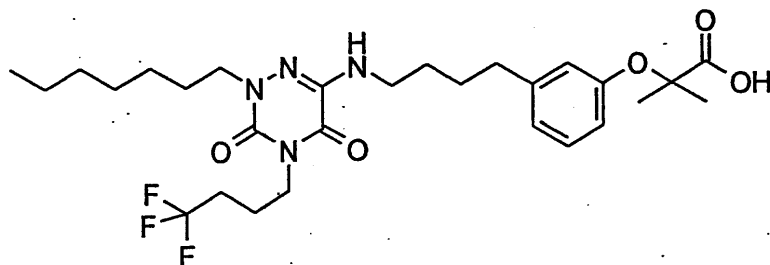
化合物 8 3（油状物）は、トリアジン 6 b および中間体 1 3 m から、最終工程でプロモイソ酪酸 tert - ブチルを用い、合成方法 4 に従って製造する。

TLC シリカゲル 6 0 F 2 5 4 Merck、ヘプタン：AcOEt 6 0：4 0、Rf = 0. 4 3。

【0 1 5 5】

実施例 8 4：2 - (3 - {4 - [2 - ヘプチル - 3, 5 - ジオキソ - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルアミノ] - ブチル} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸 (8 4)

【化 1 4 5】



化合物 8 3 の加水分解（トリフルオロ酢酸 / CH₂Cl₂、収率 = 7 6 %）の後、化合物 8 4 が油状物の形態で単離される。

TLC シリカゲル 6 0 F 2 5 4 Merck、CH₂Cl₂：MeOH 9 5：5、Rf = 0. 3 9。

【0 1 5 6】

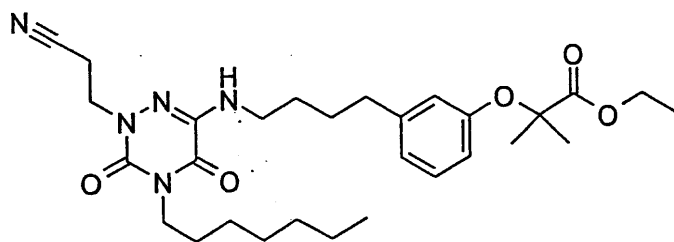
実施例 8 5：2 - (3 - {4 - [4 - ヘプチル - 3, 5 - ジオキソ - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン -

CCCCCCCCN1C(=O)N(C2=CC=CC=C2OC(=O)C(C)(C)C)C(=O)N(CCCF)(CCF)N1

10

【 0 1 5 7 】

【化 1 4 7】

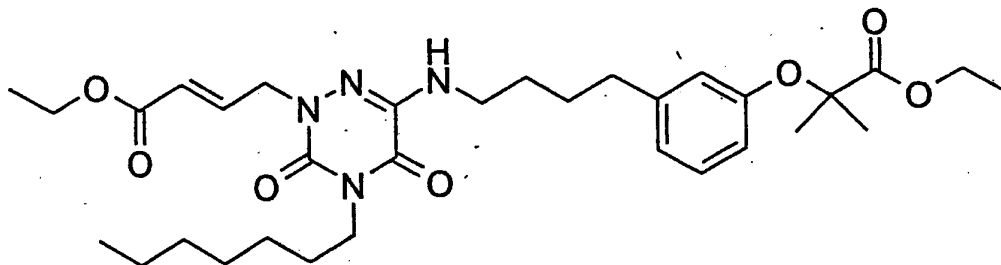


20

【 0 1 5 8 】

30

【化 1 4 8】



40

50

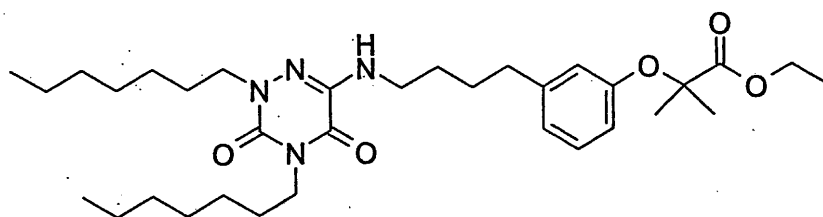
g (1.9 mmol) を、窒素下、0℃で、DMF 15 ml 中に懸濁させる。先に単離された固体 (0.8 g, 1.6 mmol) を DMF 5 ml にて希釈したものを滴下した後、この混合物を周囲温度で1時間攪拌する。4-ブロモブト-2-エノ酸エチル(ethyl 4-bromo-but-2-enoate; 0.29 ml (2.1 mmol)) を加えた後、9時間攪拌を続ける。濃縮乾固した後、得られた残渣をH₂Oに取り、AcOEtで抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させた後、濃縮乾固する。得られた油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル:AcOEt 80:20)により精製する。化合物87 0.6 g が油状物の形態で単離される(収率=56%)。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.33。

【0159】

実施例88: 2- {3- [4- (2, 4-ジヘプチル-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-イルアミノ) -ブチル] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (88)

【化149】



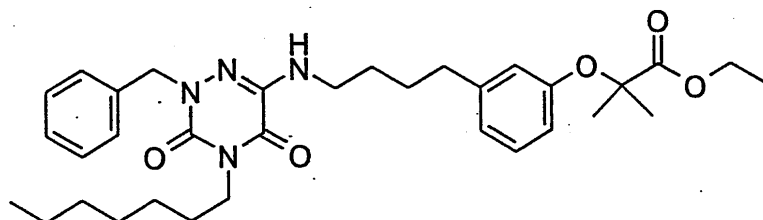
化合物88 (油状物) は、トリアジン1eおよび中間体13kから、合成方法4に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.53。

【0160】

実施例89: 2- {3- [4- (2-ベンジル-4-ヘプチル-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-イルアミノ) -ブチル] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (89)

【化150】



化合物89 (固体) は、トリアジン7cおよび中間体13kから、合成方法4に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.37。F=58℃。

【0161】

実施例90: 2- (3- {3- [4-ベンジル-3, 5-ジオキソ-2- (4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イルアミノ] -ブチル} -フェノキシ) -2-メチル-プロピオン酸エチル (90)

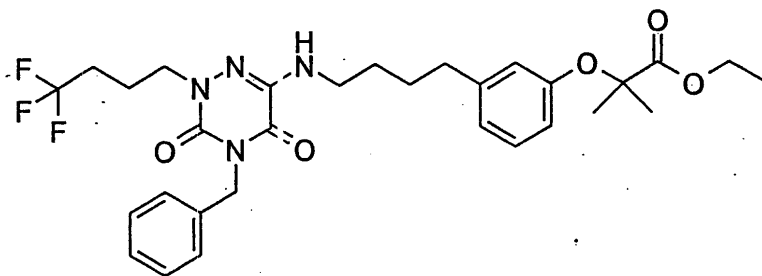
10

20

30

40

【化 1 5 1】



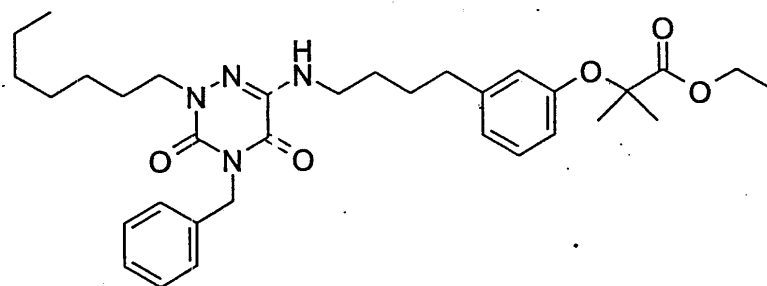
化合物 90 (油状物) は、トリアジン 8 a および中間体 13 k から、合成方法 4 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、 $R_f = 0.46$ 。

【0162】

実施例 9 1：2- {3- [4- (4-ベンジル-2-ヘプチル-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-イルアミノ) -ブチル] -フェノキシ} -2-メチル-プロピオン酸エチル (91)

【化 1 5 2】



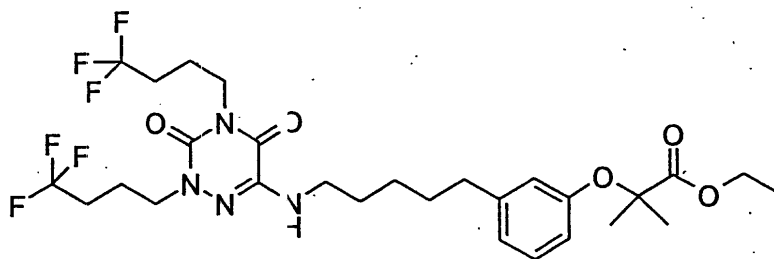
化合物 91 (油状物) は、トリアジン 8 b および中間体 13 k から、合成方法 4 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、 $R_f = 0.60$ 。

【0163】

実施例 9 2：2- (3- {5- [3, 5-ジオキソ-2, 4-ビス- (4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン-6-イルアミノ] -ペンチル} -フェノキシ) -2-メチル-プロピオン酸エチル (92)

【化 1 5 3】



化合物 92 (油状物) は、トリアジン 1 d および中間体 13 n から、合成方法 4 に従って製造する。

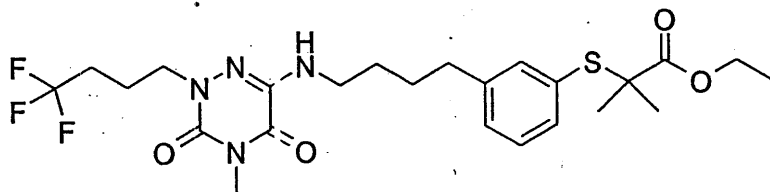
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、 $R_f = 0.45$ 。

【0164】

実施例 9 3：2-メチル-2- (3- {4- [4-メチル-3, 5-ジオキソ-2- (4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] ト

リアジン-6-イルアミノ] -ブチル} -フェニルスルファニル) プロピオン酸エチル (93)

【化154】



10

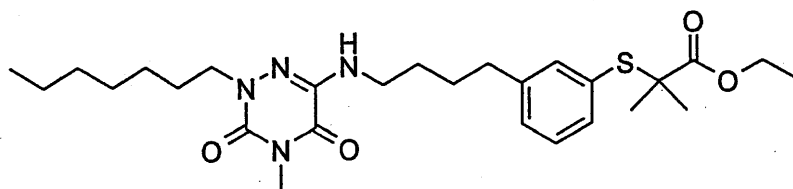
化合物93 (油状物) は、トリアジン4aおよび中間体13fから、合成方法1に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.45。

【0165】

実施例94: 2-{3-[4-(2-ヘプチル-4-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-イルアミノ)-ブチル]-フェニルスルファニル}-2-メチル-プロピオン酸エチル (94)

【化155】



20

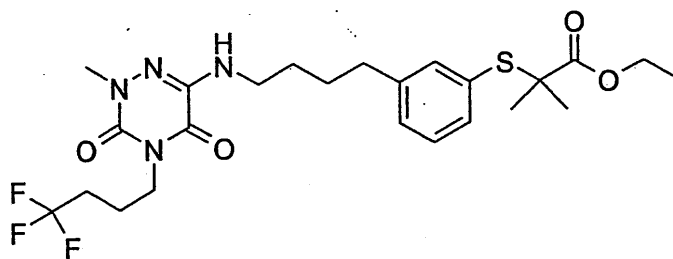
化合物94 (油状物) は、トリアジン4bおよび中間体13fから、合成方法1に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.26。

【0166】

実施例95: 2-メチル-2-(3-{4-[2-メチル-3,5-ジオキソ-4-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,2,4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェニルスルファニル)-プロピオン酸エチル (95)

【化156】



40

化合物95 (油状物) は、トリアジン6aおよび中間体13fから、合成方法1に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.34。

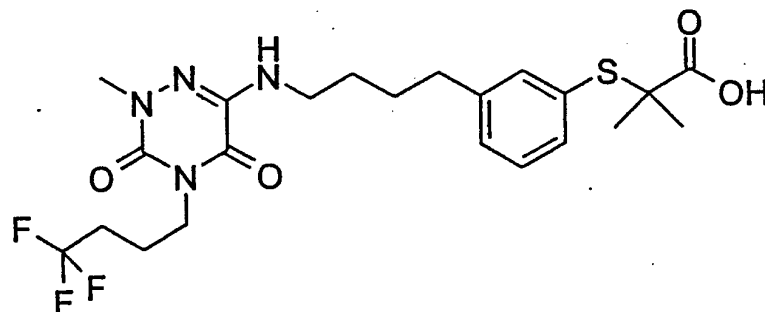
【0167】

実施例96: 2-メチル-2-(3-{4-[2-メチル-3,5-ジオキソ-4-(4

50

， 4， 4-トリフルオロ-ブチル)-2， 3， 4， 5-テトラヒドロ-[1， 2， 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェニルスルファニル)-プロピオン酸(96)

【化157】



10

化合物95の加水分解($\text{BB r}_3 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、収率=49%)の後、化合物96が固体の形態で単離される。

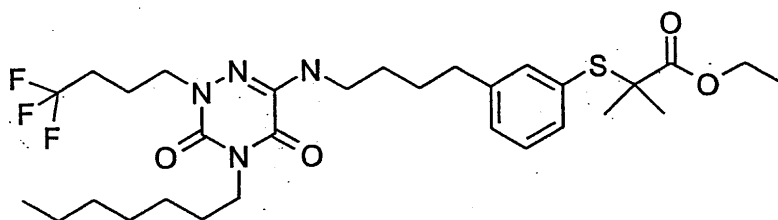
TLCシリカゲル60F 254 Merck、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{AcOEt}$ 80:20、 $R_f = 0.24$ 。F=106°C。

【0168】

実施例97: 2-(3-{4-[4-ヘプチル-3， 5-ジオキソ-2-(4， 4， 4-トリフルオロ-ブチル)-2， 3， 4， 5-テトラヒドロ-[1， 2， 4]トリアジン-6-イルアミノ]-ブチル}-フェニルスルファニル)-2-メチル-プロピオン酸エチル(97)

20

【化158】



30

化合物97(油状物)は、トリアジン7bおよび中間体13fから、合成方法1に従って製造する。

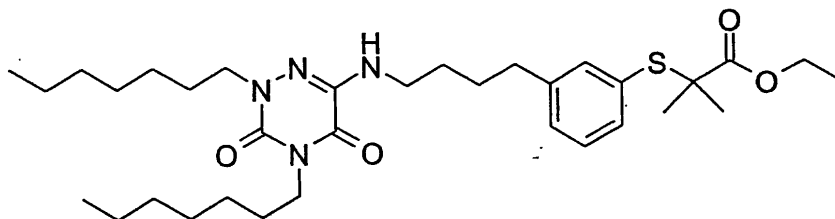
TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル: AcOEt 80:20、 $R_f = 0.74$ 。

【0169】

実施例98: 2-{3-[4-(2， 4-ジヘプチル-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-イルアミノ)-ブチル]-フェニルスルファニル}-2-メチル-プロピオン酸エチル(98)

【化159】

40



化合物98(油状物)は、トリアジン1eおよび中間体13fから、合成方法1に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル: AcOEt 80:20

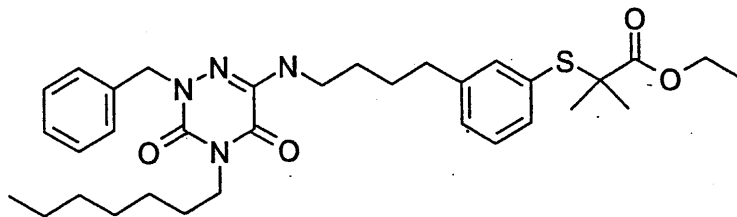
50

、 $R_f = 0.53$ 。

【0170】

実施例 99：2- {3- [4- (2-ベンジル-4-ヘプチル-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-イルアミノ) -ブチル] -フェニルスルファニル} -2-メチル-プロピオン酸エチル (99)

【化160】



10

化合物 99 (油状物) は、トリアジン 7c および中間体 13f から、合成方法 1 に従って製造する。

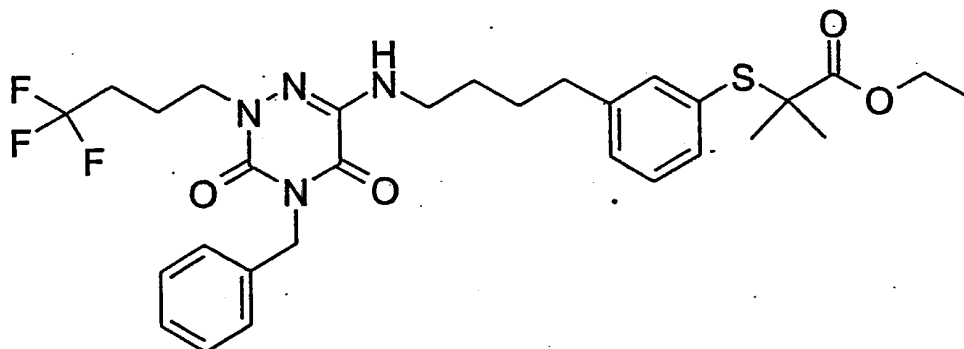
TLC シリカゲル 60F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、 $R_f = 0.43$ 。

【0171】

実施例 100：2- (3- {4- [4-ベンジル-3, 5-ジオキソ-2- (4, 4, 4-トリフルオロ-ブチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアジン-6-イルアミノ] -ブチル} -フェニルスルファニル) -2-メチル-プロピオン酸エチル (100)

20

【化161】



30

化合物 100 (油状物) は、トリアジン 8a および中間体 13f から、合成方法 1 に従って製造する。

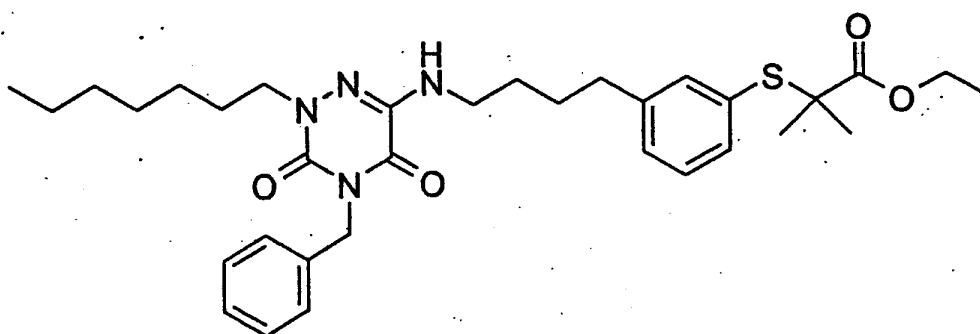
TLC シリカゲル 60F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、 $R_f = 0.27$ 。

【0172】

実施例 101：2- {3- [4- (4-ベンジル-2-ヘプチル-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-イルアミノ) -ブチル] -フェニルスルファニル} -2-メチル-プロピオン酸エチル (101)

40

【化162】



50

化合物 101 (油状物) は、トリアジン 8b および中間体 13f から、合成方法 1 に従って製造する。

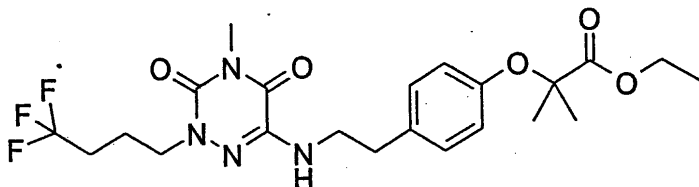
TLC シリカゲル 60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.39。

【0173】

実施例 102: 2-メチル-2-(4-{2-[4-メチル-3,5-ジオキソ-2-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-イルアミノ]-エチル}-フェノキシ)-プロピオン酸エチル (102)

【化 163】

10



化合物 102 (油状物) は、トリアジン 4a および中間体 13a から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.22。

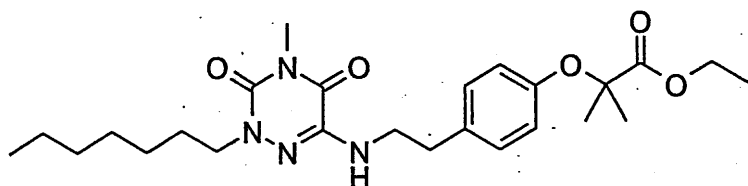
20

【0174】

実施例 103: 2-{4-[2-(2-ヘプチル-4-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-イルアミノ)-エチル]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸エチル (103)

【化 164】

30



化合物 103 (油状物) は、トリアジン 4b および中間体 13a から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60F 254 Merck、CH₂Cl₂:AcOEt 90:10、Rf=0.54。

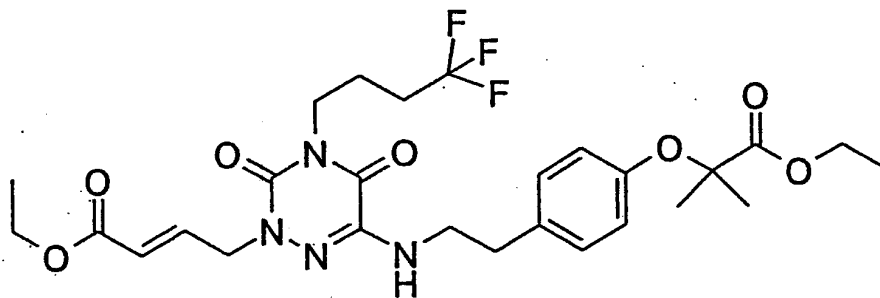
【0175】

実施例 104: 4-[6-{2-[4-(1-エトキシカルボニル-1-メチル-エトキシ)-フェニル]-エチルアミノ}-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]-ブト-2-エノ酸エチル

40

(Ethyl 4-[6-{2-[4-(1-ethoxycarbonyl-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-ethylamino}-3,5-dioxo-4-(4,4,4-trifluorobutyl)-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl]-but-2-enoate) (104)

【化 1 6 5】



10

化合物 104 (油状物) は、トリアジン 3b および中間体 13a から、アルキル工程で 4-ブロモブト-2-エノ酸エチル (4-bromo-but-2-enoate) を用い、合成方法 6 に従って製造する。

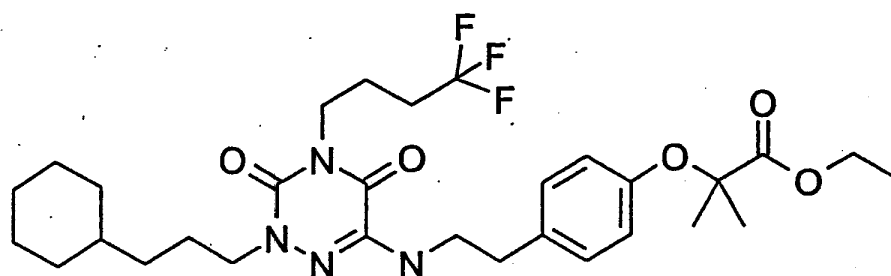
TLC シリカゲル 60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.34。

【0176】

実施例 105: 2-(4-{2-[2-(3-シクロヘキシルプロピル)-3,5-ジオキソ-4-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-イルアミノ]-エチル}-フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル (105)

20

【化 1 6 6】



化合物 105 (油状物) は、トリアジン 6c および中間体 13a から、合成方法 1 に従って製造する。

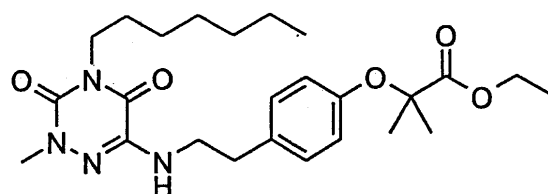
30

TLC シリカゲル 60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.44。

【0177】

実施例 106: 2-{4-[2-(4-ヘプチル-2-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-イルアミノ)-エチル]-フェノキシ}-2-メチルプロピオン酸エチル (106)

【化 1 6 7】



40

化合物 106 (固体) は、トリアジン 7a および中間体 13a から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 70:30、Rf=0.60。F=54℃。

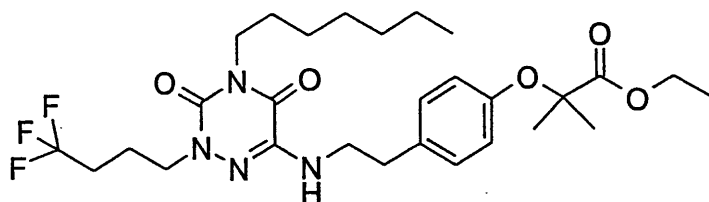
【0178】

実施例 107: 2-(4-{2-[4-ヘプチル-3,5-ジオキソ-2-(4,4,4

50

ートリフルオロブチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン
- 6-イルアミノ] - エチル} - フェノキシ) - 2-メチルプロピオン酸エチル (107)

【化168】



10

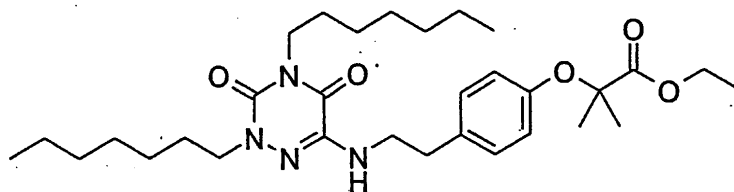
化合物107 (固体) は、トリアジン7bおよび中間体13aから、合成方法1に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.47。F=63℃。

【0179】

実施例108: 2- {4- [2- (2, 4-ジヘプチル-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-イルアミノ) - エチル] - フェノキシ} - 2-メチルプロピオン酸エチル (108)

【化169】



20

化合物108 (油状物) は、トリアジン1eおよび中間体13aから、合成方法1に従って製造する。

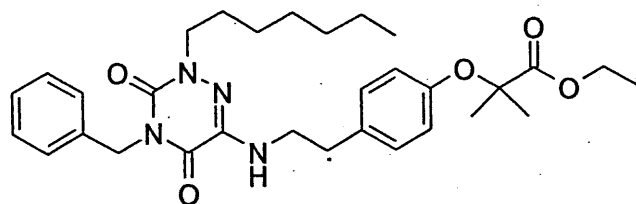
TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.57。

30

【0180】

実施例109: 2- {4- [2- (4-ベンジル-2-ヘプチル-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-イルアミノ) - エチル] - フェノキシ} - 2-メチルプロピオン酸エチル (109)

【化170】



40

化合物109 (固体) は、トリアジン8bおよび中間体13aから、合成方法1に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.60。F=65℃。

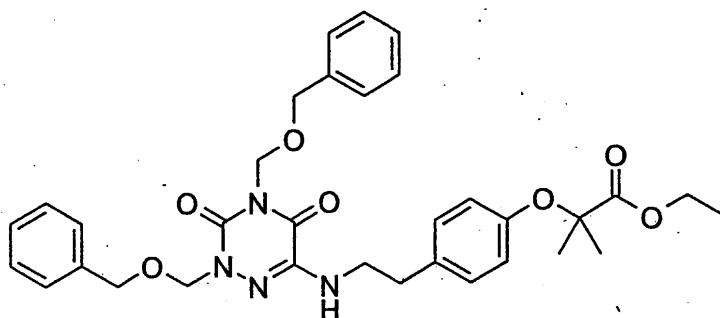
【0181】

実施例110: 2- {4- [2- (2, 4-ビス-ベンジルオキシメチル-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-イルアミノ) エ

50

チル] -フェノキシ} - 2 - メチル - プロピオン酸エチル (110)

【化171】



10

化合物110 (油状物) は、トリアジン1 g および中間体13a から、合成方法1に従って製造する。

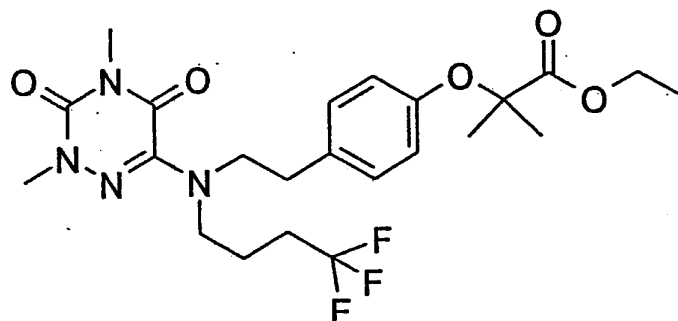
TLC シリカゲル 60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、Rf=0.34。

【0182】

実施例111: 2 - (4 - {2 - [(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) - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - アミノ} - エチル} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチル (111)

20

【化172】



30

化合物111は、次の合成方法5に従って製造する。トリアジン1b 3.2 g (14.7 mmol) および2 - (4 - メトキシフェニル) - エチルアミン5.4 ml (36.8 mmol) を、130℃、nBuOH 30 ml 中、トリエチルアミン 5.1 ml (36.8 mmol) の存在下に10.5時間置く。濃縮乾固した後、得られた残渣をH₂Oに取り、AcOEtで抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させた後、濃縮乾固する。得られた油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン:AcOEt 50:50) により精製し、固体2.3 g が単離される (収率=54%)。NaH (パラフィン中60%) 0.48 g (12 mmol) を窒素下、0℃でDMF 15 ml に懸濁させる。先に単離された固体2.3 g (7.9 mmol) をDMF 5 ml に希釈したものを滴下する。この混合物を周囲温度で0.5時間攪拌した後、1,1,1-トリフルオロ - 4 - ヨード - ブタン4.7 g (19.8 mmol) を加え、攪拌を6.5時間続ける。濃縮乾固した後、得られた残渣をH₂Oに取り、AcOEtで抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させた後、濃縮乾固する。得られた油状物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:AcOEt 95:5) により精製し、油状物0.82 g が単離される (収率=26%)。次に、この油状物0.4 g を-60℃、窒素下、CH₂Cl₂ 15 ml 中に置き、BBr₃ 溶液 (CH₂Cl₂ 中 1M) (CH₂Cl₂ 2 ml にて希釈したもの0.24 ml) を滴下し、この反応媒体を周囲温度で2時間攪拌する。次に、これを0℃に置き、1N HCl 溶液により中和する。有機相をデカントした後、水100 ml で洗浄する。MgSO₄で乾燥させた後、乾燥濃縮し、対応するフェノール0.38 g が単離される (定量的収率)。次に、これを150℃、プロモイソ酪酸エチル0

40

50

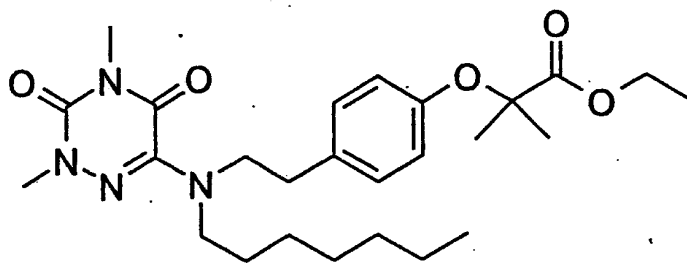
． 5 m l 中、 K_2CO_3 0.14 g (1 m m o l) の存在下に 5 時間置く。濾過および濃縮乾固した後、得られた残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : $AcOEt$ 95 : 5) により精製し、化合物 111 0.25 g が油状物の形態で単離される (収率 = 51%)。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、 CH_2Cl_2 : $AcOEt$ 90 : 10、 R_f = 0.65。

【0183】

実施例 112 : 2- (4- {2- [(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) -ヘプチル-アミノ] -エチル} -フェノキシ) -2-メチル-プロピオン酸エチル (112)

【化 173】



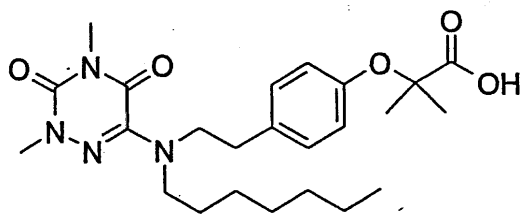
化合物 112 (油状物) は、トリアジン 1b および中間体 14a から、合成方法 1 に従って製造する。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、 CH_2Cl_2 : $AcOEt$ 70 : 30、 R_f = 0.70。

【0184】

実施例 113 : 2- (4- {2- [(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) -ヘプチル-アミノ] -エチル} -フェノキシ) -2-メチル-プロピオン酸 (113)

【化 174】



化合物 113 は、トリアジン 1b および 2- (4-メトキシフェニル) -エチルアミンから、窒素を 1-ブロモヘプタンでアルキル化し、プロモイソ酪酸 tert-ブチルを用い、合成方法 5 に従って製造する。 CH_2Cl_2 中トリフルオロ酢酸で加水分解した後、化合物 113 が油状物の形態で単離される。

TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、 CH_2Cl_2 : $MeOH$ 90 : 10、 R_f = 0.43。

【0185】

実施例 114 : 2- (4- {2- [(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) -フェネチル-アミノ] -エチル} -フェノキシ) -2-メチル-プロピオン酸エチル (114)

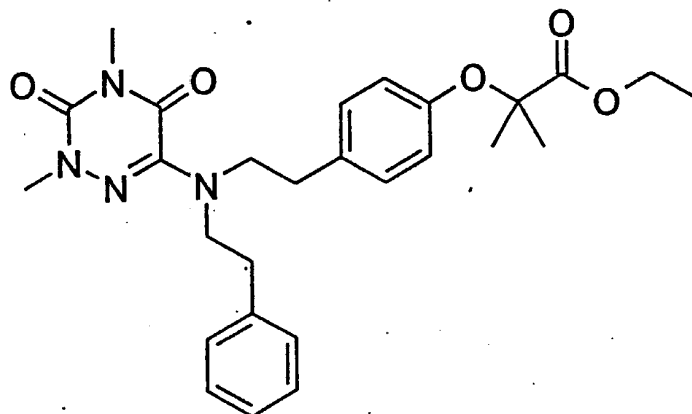
10

20

30

40

【化 175】



10

化合物 114 (油状物) は、トリアジン 1b および中間体 14b から、合成方法 1 に従って製造する。

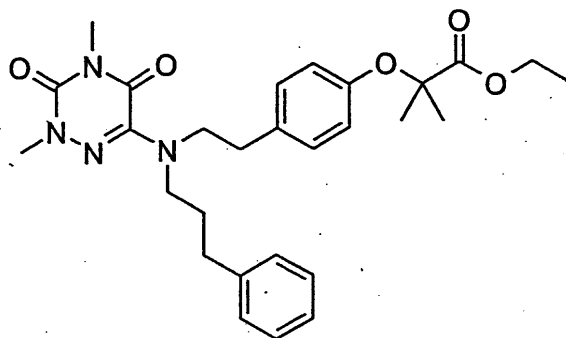
TLC シリカゲル 60F 254 Merck、CH₂Cl₂ : AcOEt 90 : 10、R_f = 0.74。

【0186】

実施例 115 : 2-((4-((2-((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)-(3-フェニルプロピル)-アミノ)-エチル)-フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル (115)

20

【化 176】



30

化合物 115 (油状物) は、トリアジン 1b および中間体 14c から、合成方法 1 に従って製造する。

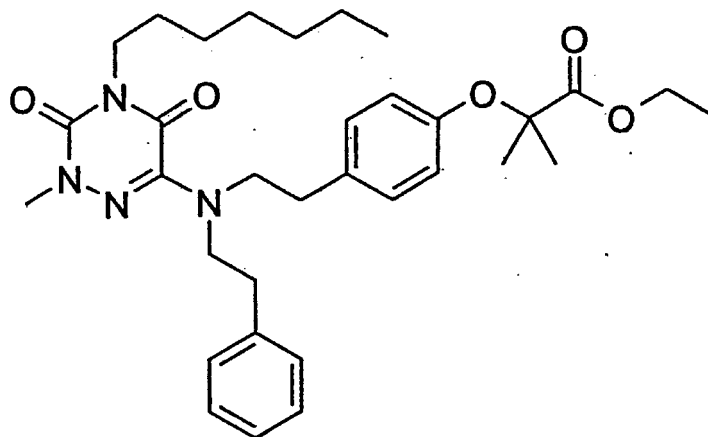
TLC シリカゲル 60F 254 Merck、CH₂Cl₂ : AcOEt 90 : 10、R_f = 0.63。

【0187】

実施例 116 : 2-((4-((2-((4-ヘプチル-2-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)-フェネチル)-アミノ)-エチル)-フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル (116)

40

【化 1 7 7】



10

化合物 116 (油状物) は、トリアジン 7 a および中間体 14 b から、合成方法 1 に従って製造する。

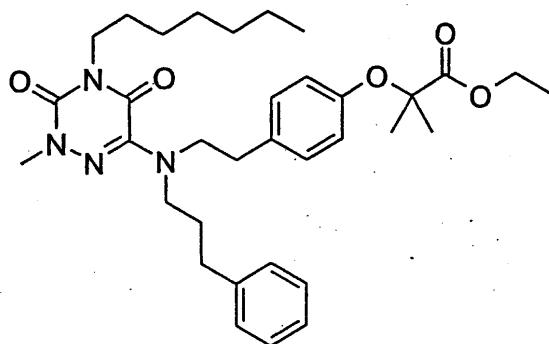
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、CH₂Cl₂、R_f = 0.52。

【0188】

実施例 117: 2-(4-{2-[(4-ヘプチル-2-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) -(3-フェニルプロピル)-アミノ]-エチル}-フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル (117)

20

【化 1 7 8】



30

化合物 117 (油状物) は、トリアジン 7 a および中間体 14 c から、合成方法 1 に従って製造する。

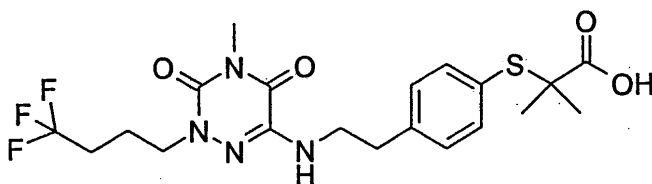
TLC シリカゲル 60 F 254 Merck、CH₂Cl₂、R_f = 0.46。

【0189】

実施例 118: 2-メチル-2-(4-{2-[4-メチル-3,5-ジオキソ-2-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4] トリアジン-6-イルアミノ]-エチル}-フェニルスルファニル)プロピオン酸 (118)

40

【化 1 7 9】



化合物 118 は、トリアジン 4 a および中間体 13 i から、合成方法 1 に従って製造す

50

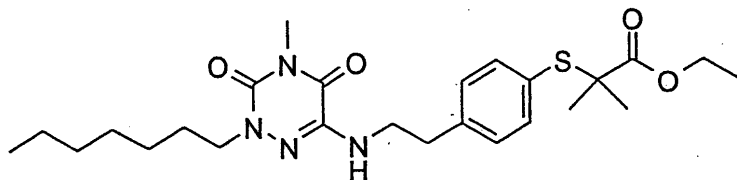
る。 CH_2Cl_2 中、トリフルオロ酢酸で加水分解した後、化合物118が固体の形態で単離される。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、AcOEt、 $R_f=0.42$ 。F=128℃。

【0190】

実施例119：2- {4- [2- (2-ヘプチル-4-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-イルアミノ) -エチル] -フェニルスルファニル} -2-メチル-プロピオン酸エチル (119)

【化180】



10

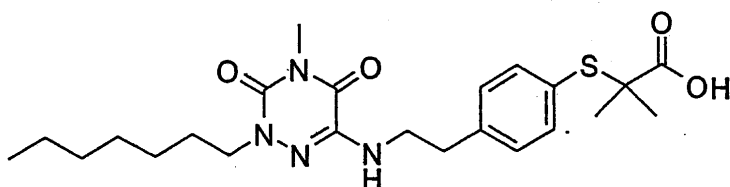
化合物119 (油状物) は、トリアジン4bおよび中間体13gから、合成方法1に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、 $R_f=0.60$ 。

【0191】

実施例120：2- {4- [2- (2-ヘプチル-4-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-イルアミノ) -エチル] -フェニルスルファニル} -2-メチル-プロピオン酸 (120)

【化181】



30

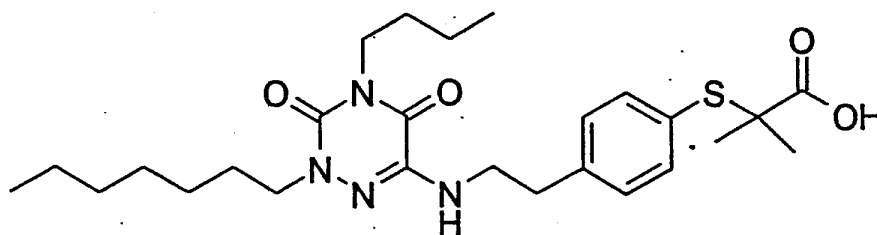
化合物120は、トリアジン4bおよび中間体13iから、合成方法1に従って製造する。 CH_2Cl_2 中、トリフルオロ酢酸で加水分解した後、化合物120が固体の形態で単離される。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、 CH_2Cl_2 ：MeOH 90：10、 $R_f=0.34$ 。F=70℃。

【0192】

実施例121：2- {4- [2- (4-ブチル-2-ヘプチル-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-イルアミノ) -エチル] -フェニルスルファニル} -2-メチル-プロピオン酸 (121)

【化182】



40

化合物121は、トリアジン5cおよび中間体13iから、合成方法1に従って製造する。 CH_2Cl_2 中、トリフルオロ酢酸で加水分解した後、化合物121が油状物の形態で単離される。

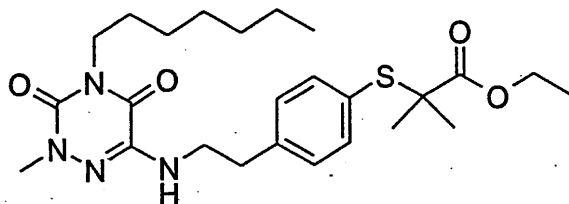
50

TLCシリカゲル60F 254 Merck、CH₂Cl₂:MeOH 98:2、R_f=0.46。

【0193】

実施例122: 2- {4- [2- (4-ヘプチル-2-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-イルアミノ)-エチル]-フェニルスルファニル}-2-メチル-プロピオン酸エチル(122)

【化183】



10

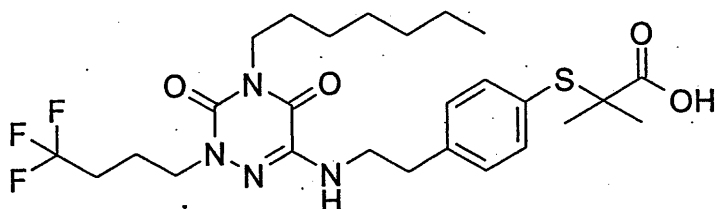
化合物122(固体)は、トリアジン7aおよび中間体13gから、合成方法1に従って製造する。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、R_f=0.67。F=49℃。

【0194】

実施例123: 2- (4- {2- [4-ヘプチル-3,5-ジオキソ-2- (4,4,4-トリフルオロブチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-イルアミノ]-エチル}-フェニルスルファニル)-2-メチル-プロピオン酸(123)

【化184】



30

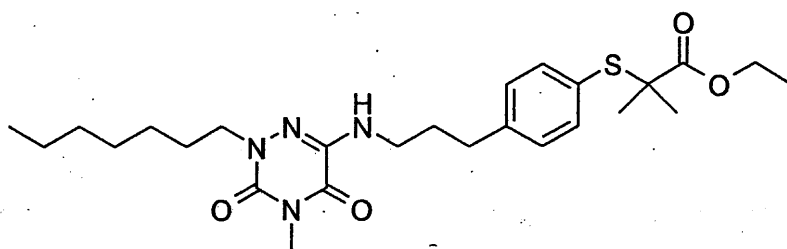
化合物123は、トリアジン7bおよび中間体13iから、合成方法1に従って製造する。CH₂Cl₂中、トリフルオロ酢酸で加水分解した後、化合物123が固体の形態で単離される。

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル:AcOEt 80:20、R_f=0.19。F=86℃。

【0195】

実施例124: 2- {4- [3- (2-ヘプチル-4-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-イルアミノ)-プロピル]-フェニルスルファニル}-2-メチル-プロピオン酸エチル(124)

【化185】



40

化合物125(油状物)は、トリアジン4bおよび中間体13hから、合成方法1に従って製造する。

50

TLCシリカゲル60F 254 Merck、石油エーテル：AcOEt 80：20、Rf=0.20。

【0196】

薬理学的評価

インビトロ

リガンドと受容体の結合後に特異的な応答エレメントにより制御されるリポーター遺伝子の転写の活性化（トランス活性化；transactivation）（リポーター遺伝子アッセイ）

これらの実験は、いくつか変更を加えたJ.M. Lehmann et al. (J. Biol. Chem 1995, 270:12953-12956)に従って行った。密集前のCos-7細胞（ATCC, CRL-1651）を、（i）酵母ガラクトシダーゼのDNA結合ドメイン（Gal-4）に結合した、
ヒトPPAR α またはPPAR γ またはPPAR δ リガンドに対する結合ドメインを含むキメラ受容体、および（ii）ルシフェラーゼ遺伝子に隣接するチミジンキナーゼプロモーターの上流において5コピーのGal-4応答エレメントを含むリポータープラスミド（p5xUAS-tk-Luc）にて、トランスフェクトした。24時間後、これらの細胞をその後24時間、化合物およびそれらのビヒクルにて処理し、細胞抽出後、製造業者（Promega）の提示に従ってルシフェラーゼ活性を評価した。

【0197】

これらの結果は以下の表17に示す。ここで、「hit」と表示したものは、トランス活性化レベルが有意であるが、EC₅₀の定義ができない化合物を示し、「nd」と表示したものはデータが収集されなかったことを示す。

【0198】

10

20

【表 17-1】

表17：種々のヒトPPARサブタイプによる リポーター遺伝子のトランス活性化

実施例	hPPAR-GAL4 α EC50 (μ M)	hPPAR-GAL4 γ EC50 (μ M)	hPPAR-GAL4 δ EC50 (μ M)
フェノフィブリン酸	16.9	65.2	>100
ロシグリタゾン	0	1.12	0
ピオグリタゾン	>10	4.77	0
1	3-10	0	0
2	>10	~10	0
3	~3	0	0
4	>10	0	0
5	~3	~10	0
6	~0.3	0	0
7	0.3-1	1-3	0
8	~0.3	3-10	0
9	3-10	~10	0
10	0.3-1	~1	0
11	0.3-1	1-3	0
12	~0.03	1-3	hit
13	0.01-0.03	0.1-0.3	~3
14	0.01-0.03	~1	~10
15	0.001-0.003	0.1-0.3	hit
16	~0.1	3-10	0
17	0.3-1	~0.3	0
18	0.03-0.1	~1	0
19	~3	3-10	0
20	hit	hit	0
21	3-10	0	0
22	10	hit	0
23	1	hit	0
24	>10	0	0
25	hit	>10	hit
26	>10	0	0
27	~3	3-10	3-10
28	~10	hit	0
29	3-10	3-10	3-10
30	0.03-0.1	>10	hit
31	~0.1	~1	3-10
32	1-3	hit	0
33	~3	~3	0
34	>10	>10	0
35	0.03-0.1	3-10	~10

10

20

30

40

【表 17-2】

実施例	hPPAR-GAL4 α	hPPAR-GAL4 γ	hPPAR-GAL4 δ
	EC50 (μ M)	EC50 (μ M)	EC50 (μ M)
36	0.3-1	3-10	hit
37	>10	~10	0
38	>10	>10	0
39	0.1-0.3	3-10	~3
40	3-10	~10	>10
41	~0.1	~10	1-3
42	~1	>10	1-3
43	~3	hit	0
44	>10	3-10	0
45	1-3	~3	hit
46	0.3-1	0	0
47	~0.3	~0.3	hit
48	0.3-1	0.3-1	~3
49	>10	>10	0
50	>10	~10	0
51	3-10	>10	0
52	hit	0	0
53	1-3	0	0
54	>10	0	0
55	>10	0	0
56	hit	hit	0
57	~3	1-3	hit
58	>10	0	0
59	1-3	nd	0
60	>10	hit	0
61	~3	nd	0
62	>10	0	0
63	0	hit	0
64	>10	3-10	hit
65	0.1-0.3	>10	0
66	0.03-0.1	>10	~10
67	~1	nd	0
68	0.1-0.3	3-10	0
69	1-3	~10	0
70	~1	~10	0
71	~1	hit	0
72	3-10	3-10	0
73	0.1-0.3	nd	0
74	~1	3-10	0
75	3-10	3-10	0
76	0.01-0.03	1-3	3-10
77	~0.3	3-10	0
78	>10	0	0
79	~0.03	3-10	0
80	0.01-0.03	0.3-1	>10

10

20

30

40

【表 17-3】

実施例	hPPAR-GAL4 α EC50 (μ M)	hPPAR-GAL4 γ EC50 (μ M)	hPPAR-GAL4 δ EC50 (μ M)
81	0.3-1	>10	0
82	~0.01	0.1-0.3	hit
83	>10	0	0
84	0.003-0.01	~0.3	1-3
85	~0.03	1-3	hit
86	>10	~1	hit
87	~0.3	0.1-0.3	hit
88	~0.3	~10	0
89	>10	1-3	3-10
90	~0.1	~10	0
91	0.3-1	3-10	0
92	0.003-0.01	3-10	0
93	>10	hit	0
94	3-10	3-10	0
95	1-3	>10	0
96	0.03-0.1	~10	>10
97	1-3	hit	0
98	>10	0	0
99	>10	3-10	0
100	1-3	>10	0
101	1-3	0	0
102	>10	hit	0
104	1-3	>10	0
105	1-3	~10	0
106	~1	nd	>10
107	~1	hit	0
108	>10	hit	0
109	~1	nd	3-10
110	1-3	hit	>10
111	0	hit	0
112	1-3	~10	1-3
113	0.3-1	3-10	0.3-1
114	~10	nd	0
115	~3	nd	>10
116	~10	nd	0
117	~10	nd	0
118	1-3	~10	0
119	0.3	0.3	hit
120	0.3-1	1-3	hit
121	0.03-0.1	1-3	hit
122	~0.3	nd	>10
123	0.1-0.3	~10	0
124	0.3-1	>10	0

【0199】

イン ビボ

評価化合物またはそれらの投与ビヒクルを用いて、1日1回4日間の経口経路により処置した後の、16~18時間絶食させたインスリン耐性雄ラット（Ico: ZUCKER-fa/fa）における代謝パラメーター（コレステロール、血漿トリグリセリド）のノーマライゼーション(normalization)

これらの代謝パラメーターは、各動物の処置の開始時と終了時に分光光度法により評価する。

【0200】

【表18-1】

表18:代謝パラメーターのノーマライゼーション

実施例	血漿トリグリセリド	血漿コレステロール
11	2.5mg/kgで不活性 10mg/kgで-37%	2.5mg/kgで-25% 10mg/kgで-25%
13	2.5mg/kgで不活性 10mg/kgで-28%	2.5mg/kgで-8% 10mg/kgで-12%
15	2.5mg/kgで-22% 10mg/kgで-63%	2.5mg/kgで-4% 10mg/kgで-8%
16	2.5mg/kgで不活性 10mg/kgで-15%	2.5mg/kgで-14% 10mg/kgで-25%
17	10mg/kgで-37%	10mg/kgで不活性
41	10mg/kgで不活性	10mg/kgで-28%
45	10mg/kgで不活性	10mg/kgで-16%
46	10mg/kgで-32%	10mg/kgで-13%
47	10mg/kgで-45%	10mg/kgで-23%
53	10mg/kgで不活性	2.5mg/kgで-7% 10mg/kgで-28%
59	2.5mg/kgで-13%	2.5mg/kgで-37%
65	2.5mg/kgで不活性 10mg/kgで-13%	2.5mg/kgで-13% 10mg/kgで-23%
66	10mg/kgで不活性	10mg/kgで-9%
67	10mg/kgで-23%	10mg/kgで-14%

10

20

30

【表 18-2】

実施例	血漿トリグリセリド	血漿コレステロール
68	10mg/kgで活性	10mg/kgで-21%
72	10mg/kgで不活性	10mg/kgで-21%
73	10mg/kgで不活性	10mg/kgで-14%
74	2.5mg/kgで不活性 10mg/kgで-26%	2.5mg/kgで-18% 10mg/kgで-29%
75	10mg/kgで活性	2.5mg/kgで-19% 10mg/kgで-13%
76	10mg/kgで-7%	2.5mg/kgで-16% 10mg/kgで-22%
77	10mg/kgで活性	2.5mg/kgで-29% 10mg/kgで-35%
79	2.5mg/kgで-55%	2.5mg/kgで-32%
80	10mg/kgで不活性	10mg/kgで-16%
81	10mg/kgで-17%	10mg/kgで-12%
82	10mg/kgで活性	10mg/kgで-13%
84	2.5mg/kgで不活性 10mg/kgで-7%	2.5mg/kgで不活性 10mg/kgで-13%
85	10mg/kgで活性	10mg/kgで-21%
92	10mg/kgで不活性	10mg/kgで-18%
95	10mg/kgで不活性	2.5mg/kgで-18% 10mg/kgで-40%
96	2.5mg/kgで-26% 10mg/kgで-60%	2.5mg/kgで-28% 10mg/kgで-21%
112	10mg/kgで-31%	10mg/kgで-43%
113	2.5mg/kgで不活性 10mg/kgで-26%	2.5mg/kgで-30% 10mg/kgで-40%
119	2.5mg/kgで活性 10mg/kgで-29%	2.5mg/kgで-21% 10mg/kgで-32%
120	2.5mg/kgで-27% 10mg/kgで-73%	2.5mg/kgで-32% 10mg/kgで-33%
121	2.5mg/kgで-24%	2.5mg/kgで-7%
122	10mg/kgで-35%	10mg/kgで-22%
123	2.5mg/kgで-6% 10mg/kgで-20%	2.5mg/kgで-8% 10mg/kgで-14%

【0201】

よって、本発明は、PPAR α および/またはPPAR γ 受容体アゴニストを必要とする疾病の治療用の新規薬剤としての、以上に定義した式Iの化合物に関する。これらの化合物は、糖尿病性脂質異常症(diabetic dyslipidemia)、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高インスリン血症、高血糖症、代謝症候群、肥満、アテローム性動脈硬化症などの疾病の予防および治療、ならびに皮膚科では、炎症性を有するかまたは異常な

細胞分化によって生じる病態、ならびに乾癬、座瘡、アトピー性皮膚炎、皮膚老化および光線による老化などの疾病の治療に用いられる。

【0202】

さらに、本発明は、有効成分としての以上に定義された式 I の少なくとも 1 種類の化合物と、好ましくは好適な賦形剤とを含んでなる医薬組成物に関する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
			A 6 1 P 9/10 1 0 1

(72)発明者 エリザベート、デュボン - パセレーグ
フランス国カストル、リュ、ド、ケルブノエル、5 8

(72)発明者 イザベル、リロイ
フランス国セ、アモ、ド、フェデビユー、3 9

(72)発明者 ジャン - フランソワ、パトワソ
フランス国カストル、リュ、ジュール - フェリー、7

(72)発明者 ディディエ、ジュンケロ
フランス国カストル、シュマン、デ、フルシュ、1 1 2

(72)発明者 イブ、リバル
フランス国ラガリグ、リュ、フランソワ、ミッテラン、4 0

(72)発明者 アンドレ、デロン
フランス国カストル、リュ、エクトル - ベルリオ、3 6

審査官 清水 紀子

(56)参考文献 特表平08-512304 (JP, A)
特表2004-532266 (JP, A)
特表2004-513166 (JP, A)
Xu,Y. et al., J. Med. Chem., 2003年, Vol.46, No.24, p.5121-4

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 2 5 3 / 0 6
A 6 1 K 3 1 / 5 3
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
CAPLUS/REGISTRY (STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)