

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2009年4月9日 (09.04.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/044788 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 239/80 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
 A61K 31/517 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
 A61K 31/536 (2006.01) A61P 3/12 (2006.01)
 A61P 1/00 (2006.01) A61P 5/00 (2006.01)
 A61P 1/04 (2006.01) A61P 5/24 (2006.01)
 A61P 1/10 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
 A61P 1/16 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)
 A61P 1/18 (2006.01) A61P 9/06 (2006.01)
 A61P 3/00 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
 A61P 3/04 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)

[続葉有]

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/067883

(22) 国際出願日: 2008年10月2日 (02.10.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2007-261629 2007年10月5日 (05.10.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号北の丸スクエア Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石川 史歩

(ISHIKAWA, Shiho) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 水谷 尊志 (MIZUTANI, Takashi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 長瀬剛 (NAGASE, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 佐藤 長明 (SATO, Nagaaki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 高橋 秀和 (TAKAHASHI, Hidekazu) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).

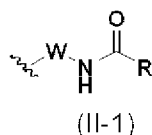
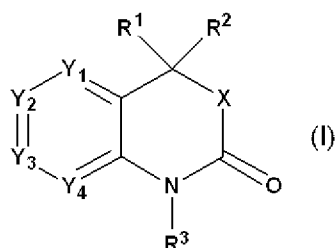
(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号北の丸スクエア Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE,

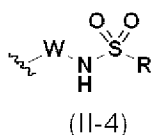
[続葉有]

(54) Title: BENZOXAZINONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ベンゾオキサジノン誘導体



(II-1)



(II-4)

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a compound useful as an agent for the treatment of circulatory diseases, nervous system diseases, metabolic diseases, reproductive system diseases, and digestive tract diseases. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] The compound, which is for use as an active ingredient, is represented by the formula (I): [wherein R¹ represents optionally halogenated C₁₋₆ alkyl, etc.; R² represents, e.g., a group represented by the formula (II-1) or (II-4) (wherein W represents C₁₋₆ alkylene, etc. and R represents C₁₋₆ alkyl, etc.); R³ represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl, etc.; X represents -O-, -NH-, etc.; and Y₁, Y₂, Y₃, and Y₄ each independently represents -CH-, -N-, etc.].

(57) 要約: 【課題】 循環器系疾患、神経系疾患、代謝性疾患、生殖系疾患、消化管系疾患の処置剤として有用な化合物を提供する。【解決手段】 式 (I) [式中、R¹は、ハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル等を表し、R²は、(II-1)、(II-4)等を表し、Wは、C₁₋₆アルキレン等を表し、Rは、C₁₋₆アルキル等を表し、R³は、水素原子、C₁₋₆アルキル等を表し、Xは、-O-、-NH-等を表し、Y₁、Y₂、Y₃、及びY₄は、独立して、-CH-、-N-等を表す] で表される化合物を有効成分とする。



SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(51) 国際特許分類 [統葉有]:

<i>A61P 11/00</i> (2006.01)	<i>A61P 31/04</i> (2006.01)
<i>A61P 13/12</i> (2006.01)	<i>A61P 31/10</i> (2006.01)
<i>A61P 15/00</i> (2006.01)	<i>A61P 33/00</i> (2006.01)
<i>A61P 15/08</i> (2006.01)	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>A61P 15/10</i> (2006.01)	<i>A61P 37/08</i> (2006.01)
<i>A61P 17/02</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
<i>A61P 19/02</i> (2006.01)	<i>C07D 265/18</i> (2006.01)
<i>A61P 19/06</i> (2006.01)	<i>C07D 403/04</i> (2006.01)
<i>A61P 25/00</i> (2006.01)	<i>C07D 413/04</i> (2006.01)
<i>A61P 25/02</i> (2006.01)	<i>C07D 413/12</i> (2006.01)
<i>A61P 27/02</i> (2006.01)	<i>C07D 413/14</i> (2006.01)
<i>A61P 29/00</i> (2006.01)	<i>C07D 417/12</i> (2006.01)
<i>A61P 31/00</i> (2006.01)	<i>C07D 498/04</i> (2006.01)

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

ベンゾオキサジノン誘導体

技術分野

[0001] 本発明のベンゾオキサジノン誘導体は、長鎖脂肪酸伸長酵素(Long chain fatty acyl elongase;以下、LCEと略記する場合がある)阻害剤として、各種の循環器系疾患、神経系疾患、代謝性疾患、生殖系疾患、消化管系疾患の処置剤として有用である。

背景技術

[0002] 脂肪酸の生合成はアセチルCoAカルボキシラーゼと脂肪酸合成酵素によって行われる。LCEは脂肪酸合成酵素の一種であり、アセチルCoAを基質として合成が始まる脂肪酸合成経路において、ラウリン酸からミリスチン酸、ミリスチン酸からパルミチン酸、パルミチン酸からステアリン酸、パルミトレイン酸からワクセン酸等、主に炭素数が12以上の脂肪酸の炭素鎖の伸長を司ることが知られている[ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem.), 276(48), 45358-45366, (2001)](非特許文献1)。また、生体内において過剰な長鎖脂肪酸類は中性脂肪、リン脂質、コレステリルエステル等の増加を引き起こし、ひいては脂肪の蓄積の原因となることが知られている。

[0003] そして過剰に蓄積された脂肪は、例えばインスリン抵抗性、糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満等を引き起こし、これらの因子が複数组み合わさることで、動脈硬化症発症の危険性が非常に高まることが知られており、このような症状はメタボリックシンドロームと称されている。更には高中性脂肪又は肥満は、例えば膵炎、肝機能障害、乳癌・子宮癌・卵巣癌・大腸癌・前立腺癌などの癌、月経異常、関節炎、痛風、胆のう炎、胃食道逆流、肥満低換気症候群(ピックウィック症候群)、睡眠時無呼吸症候群等のリスクを高めることが知られている。また、糖尿病により、例えば狭心症、心不全、脳卒中、跛行、網膜症、視力低下、腎不全、神経障害、皮膚潰瘍、感染症等が起きやすくなることは広く知られている[ザ・メルク・マニュアル・オブ・メディカル・インフォメーション(The Merck Manual of Medical Information)、second home edi

tion, Merck & Co, 2003年参照]。

[0004] したがって、LCE阻害剤はこれらの疾病の予防及び／又は治療薬として有用である。

従来知られているベンゾオキサジノン誘導体としては、例えば、特表2002-543193号が挙げられる。この化合物は、ベンゾオキサジノン骨核を有しているが、本発明におけるR²の部分が、C1-6アルキル又はC2-6アルケニルに限定されており、本発明とは異なる。更に、この引例は、プロゲステロン受容体モジュレーターに関するものであり、LCE阻害効果については開示がない。

更に、LCE阻害活性を有する化合物は、従来全く知られていない。

非特許文献1:ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem.), 276(48), 45358-45366, (2001)

特許文献1:特表2002-543193号

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の目的は、LCE阻害作用を有する化合物を提供することにある。

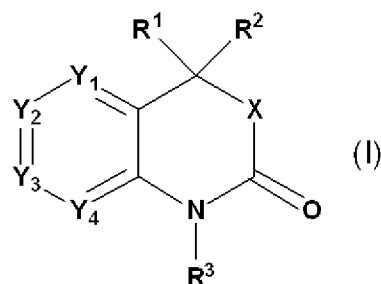
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、鋭意研究の結果、一般式(I)で表される化合物が優れたLCE阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

[0007] 即ち、本発明は、

(1) 式(I)

[0008] [化1]

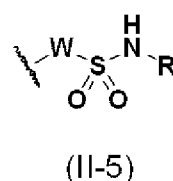
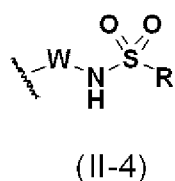
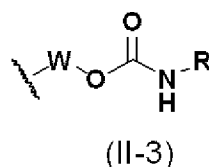
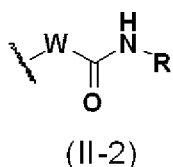
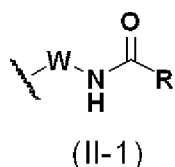


[式中、

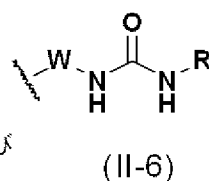
R^1 は、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又はハロゲンで置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルを表し、

R^2 は、

[0009] [化2]



及び



よりなる群から選択される基を表し、ここで、

Wは、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン又は C_{3-6} シクロアルキレンを表し、前記アルキレン、アルケニレン、アルキニレン又はシクロアルキレンは、ハロゲンで置換されてもよい C_{1-3} アルキル、ハロゲンで置換されてもよい C_{1-3} アルキルオキシ、ヒドロキシル又はハロゲンで置換されていてもよく、

Rは、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、シアノ、フェニル、 C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノアルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ又は C_{1-6} アルキルアミノスルホニルで置換されていてもよく、

R^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、

Xは、 $-O-$ 、 $-C(R^{4a})(R^{4b})-$ 又は $-NR^5-$ を表し、

R^{4a} 、 R^{4b} 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリーール又はヘテロアリーールを表し、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリーール又はヘテロアリーールは、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、シアノ、アリーール又はヘテロアリーールで置換されていてもよく、

Y_1 は、 $-CR^6-$ 又は $-N-$ を表し、

Y_2 は、 $-CR^7-$ 又は $-N-$ を表し、

Y_3 は、 $-CR^8-$ 又は $-N-$ を表し、

Y_4 は、 $-CR^9-$ 又は $-N-$ を表し、

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルチオ、アリーールスルホニル、ヘテロアリーールスルホニル、アリーールスルフィニル、ヘテロアリーールスルフィニル、アリーールチオ、ヘテロアリーールチオ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリーールカルボニル、ヘテロアリーールカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノ、ヘテロアリーールカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル、ヘテロシクリルカルバモイル、アリーールカルバモイル、ヘテロアリーールカルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アリーールスルホニルアミノ、ヘテロアリーールスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、アリーールスルファモイル又はヘテロアリーールスルファモイルを表し、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール又はヘテロアリーールは、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルボキシル及びシアノよりなる群から選択される基で置換されていてもよい]で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩、を提供する。

[0010] 更に、本発明は、

- (2) 式(1)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩を有効成分とする長鎖脂肪酸伸長酵素(LCE)阻害剤、
- (3) 式(1)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される添加剤、を含有する医薬組成物、
- (4) 式(1)で表される化合物化合物又は薬学的に許容されるその塩を有効成分とする、メタボリックシンドローム、脂肪肝、高脂血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、肥満症、糖尿病、過食症、悪性新生物又は感染性疾患の処置剤、を提供する。

[0011] 以下に、本明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。

[0012] 「アリール」としては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられる。

[0013] 「ヘテロアリール」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1～3の複素原子を含有する5員若しくは6員の単環式ヘテロアリール又は該単環式ヘテロアリールと前記アリールが縮合した、若しくは同一若しくは異なる該単環式ヘテロアリールが互いに縮合した縮合環式ヘテロアリールを意味し、例えばピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、インダゾリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、ピリド[3, 2-b]ピリジル等が挙げられる。

[0014] 「ヘテロシクリル」とは、飽和、部分的に飽和、又は不飽和の、窒素、酸素及び硫黄から選択される1, 2又は3個のヘテロ原子を含む4～10個の原子を含む単環式或いは二環式の環であつて、例えば、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリドンイル、ピリドンイル、ジオキサソラニル

、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルが例示される。

[0015] 「C₃₋₈ シクロアルキル」とは、炭素数3～8のシクロアルキルを意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

[0016] 「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

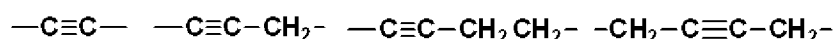
[0017] 「C₁₋₆ アルキル」とは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐状のアルキルを意味し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。

[0018] 「C₁₋₆ アルキレン」とは、炭素数1～6の直鎖状又は炭素数3～6の分岐状のアルキレンが包含され、具体的には、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシル等が挙げられる。

[0019] 「C₂₋₆ アルケニレン」とは、鎖中に1個の炭素-炭素二重結合を含む炭素数2～6の直鎖状又は炭素数3～6の分岐状のアルケニレンが包含され、具体的には、例えば、ビニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、1-ヘキセニレン等が挙げられる。

[0020] 「C₂₋₆ アルキニレン」とは、炭素数2～6の直鎖状又は炭素数3～6の分岐状のアルキニレンが包含され、具体的には、例えば、以下のものが例示される。

[0021] [化3]



[0022] 「C₃₋₆ シクロアルキレン」とは、炭素数3～6のシクロアルキレンが包含され、具体的には、例えば、1,1-シクロプロピレン、1,2-シクロプロピレン、1,1-シクロブタニレン、1,2-シクロブタニレン、1,3-シクロブタニレン、1,1-シクロペンテニレン、1,2-シクロヘキセニレン、1,3-シクロヘキセニレン、1,4-シクロヘキセニレン等が挙げられる。

[0023] 「ハロゲンで置換されていてよいC₁₋₆ アルキル」とは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1～3の同一又は異なる前記ハロゲンで置換されていてよいC₁₋₆ アルキルであり、例えば未置換のC₁₋₆ アルキル以外にフルオロメチル、ジフルオ

ロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、クロロメチル、2-クロロエチル、1, 2-ジクロロエチル、ブロモメチル、ヨードメチル等のハロゲン置換 C_{1-6} アルキルが挙げられる。又、同様にハロゲンで置換されていてもよい C_{1-3} アルキルとは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1~3の同一又は異なる前記ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを意味する。

[0024] 「 C_{1-6} アルコキシ」とは、炭素数1~6の直鎖状又は分岐状のアルコキシであり、「 C_{1-6} アルキルオキシ」ともいい、例えばメキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ等が挙げられる。

[0025] 「ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」とは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1~3の同一又は異なる前記ハロゲンで置換されていてもよい炭素数1~6の直鎖状又は分岐状のアルコキシであり、例えば未置換の C_{1-6} アルコキシ以外に、クロロメキシ、フルオロメキシ、トリフルオロメキシ、クロロエトキシ、フルオロエトキシ、ジクロロエトキシ、ジフルオロエトキシ等が挙げられる。同様に、「ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ」とは置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1~3の同一又は異なる前記ハロゲンで置換されていてもよい炭素数1~3の直鎖状又は分岐状のアルコキシを意味する。

[0026] 「 C_{1-6} アルキルスルホニル」とは、スルホニルに C_{1-6} アルキルが結合した基であり、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル等が挙げられる。

[0027] 「 C_{1-6} アルキルスルフィニル」とは、スルフィニルに C_{1-6} アルキルが結合した基であり、具体的には、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル等が挙げられる。

[0028] 「 C_{1-6} アルキルチオ」とは、硫黄原子に C_{1-6} アルキルが結合した基であり、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ等が挙げられる。

[0029] 「 C_{1-6} アルキルアミノ」とは、前記 C_{1-6} アルキルによりモノ置換されたアミノであり、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等が挙げられる。

- [0030] 「ジC₁₋₆ アルキルアミノ」とは、同一の又は異なる前記C₁₋₆ アルキルによりジ置換されたアミノであり、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、メチルプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ等が挙げられる。
- [0031] 「C₁₋₆ アルキルアミノC₁₋₆ アルキル」とは、前記C₁₋₆ アルキルアミノによりモノ置換されたC₁₋₆ アルキルであり、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノメチル等が挙げられる。
- [0032] 「ジC₁₋₆ アルキルアミノC₁₋₆ アルキル」とは、前記ジC₁₋₆ アルキルアミノによりモノ置換されたC₁₋₆ アルキルであり、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、エチルメチルアミノメチル等が挙げられる。
- [0033] 「アミノC₁₋₆ アルキル」とは、水素原子の1つがアミノ基で置換された前記アルキルであり、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル等が挙げられる。
- [0034] 「C₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキル」とは、C₁₋₆ アルキルオキシ基で置換されたC₁₋₆ アルキルを意味し、具体的には、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、n-プロピルオキシメチル、イソプロピルオキシメチル、1-メトキシエチル等が挙げられる。
- [0035] 「C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル」とは、カルボニル基(—CO—)にC₁₋₆ アルキルオキシが結合した基であり、炭素数1～6のアルキルオキシカルボニル基を包含し、具体的には、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。
- [0036] 「C₁₋₆ アルキルオキシカルボニルアミノ」とは、アミノ基(—NH₂)にC₁₋₆ アルキルオキシカルボニルが結合した基であり、炭素数1～6のアルキルオキシカルボニルアミノを包含し、具体的には、例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、n-プロピルオキシカルボニルアミノ、イソプロピルオキシカルボニルアミノ、n-ブトキシカルボニルアミノ等が挙げられる。
- [0037] 「C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル(C₁₋₆ アルキル)アミノ」とは、モノC₁₋₆ アルキルアミノの窒素原子上の水素原子の代わりに低級アルキルオキシカルボニルが結合した基であり、具体的には、例えば、メトキシカルボニル(メチル)アミノ、エトキシカルボニル(メチル)アミノ、n-プロピルオキシカルボニル(メチル)アミノ等が挙げられる。

- [0038] 「C₁₋₆ アルキルカルボニル」とは、カルボニルにC₁₋₆ アルキルが結合した基であり、炭素数1～6のアルキルカルボニルを包含し、具体的には、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル等が挙げられる。
- [0039] 「C₁₋₆ アルキルカルボニルオキシ」とは、酸素原子にC₁₋₆ アルキルカルボニルが結合した基であり、具体的には、例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ等が挙げられる。
- [0040] 「C₁₋₆ アルキルカルボニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つがC₁₋₆ アルキルカルボニルと置換した基であり、具体的には、例えば、アセトアミド、プロピオニルアミノ、イソブチリルアミノ、バレリルアミノ等が挙げられる。
- [0041] 「C₁₋₆ アルキルカルボニル(C₁₋₆ アルキル)アミノ」とは、モノC₁₋₆ アルキルアミノの窒素原子上の水素原子が低級アルキルカルボニルと置換した基であり、例えば、メチルカルボニル(メチル)アミノ、エチルカルボニル(メチル)アミノ、n-プロピルカルボニル(メチル)アミノ等が挙げられる。
- [0042] 「モノC₁₋₆ アルキルカルバモイル」とは、カルバモイル基(—CONH₂)の水素原子の1つがC₁₋₆ アルキルと置換した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、n-プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、n-ブチルカルバモイル等が挙げられる。
- [0043] 「ジC₁₋₆ アルキルカルバモイル」とは、カルバモイル基の2個の水素原子がC₁₋₆ アルキルと置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、ジ(n-プロピル)カルバモイル、メチル(n-プロピル)カルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル等が挙げられる。又、ジC₁₋₆ アルキルカルバモイルには、2つのアルキル基が一緒になって窒素原子とともに含窒素ヘテロシクリルを形成するものも含まれる。
- [0044] 「C₃₋₈ シクロアルキルカルバモイル」とは、カルバモイルの水素原子の1つがC₃₋₈ シクロアルキルと置換した基であり、具体的には、例えば、シクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル等が挙げられる。
- [0045] 「モノC₁₋₆ アルキルカルバモイルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つがモノC₁₋₆ アルキルカルバモイルと置換した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイ

ルアミノ、エチルカルバモイルアミノ、*n*-プロピルカルバモイルアミノ、イソプロピルカルバモイルアミノ等が挙げられる。

[0046] 「ジC₁₋₆ アルキルカルバモイルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つがジC₁₋₆ アルキルカルバモイルと置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルアミノ、ジエチルカルバモイルアミノ、ジ(*n*-プロピル)カルバモイルアミノ、ジイソプロピルカルバモイルアミノ等が挙げられる。

[0047] 「モノC₁₋₆ アルキルカルバモイル(C₁₋₆ アルキル)アミノ」とは、モノ低級アルキルアミノの窒素原子上の水素原子がモノ低級アルキルカルバモイルと置換した基であり、具体的には、例えば、モノメチルカルバモイル(メチル)アミノ、モノエチルカルバモイル(メチル)アミノ、[モノ(*n*-プロピル)カルバモイル](メチル)アミノ等が挙げられる。

[0048] 「ジC₁₋₆ アルキルカルバモイル(C₁₋₆ アルキル)アミノ」とは、モノC₁₋₆ アルキルアミノの窒素原子上の水素原子がジC₁₋₆ アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイル(メチル)アミノ、ジエチルカルバモイル(メチル)アミノ、[ジ(*n*-プロピル)カルバモイル](メチル)アミノ等が挙げられる。

[0049] 「モノC₁₋₆ アルキルカルバモイルオキシ」とは、酸素原子にモノC₁₋₆ アルキルカルバモイルが結合した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、*n*-プロピルカルバモイルオキシ、イソプロピルカルバモイルオキシ等が挙げられる。

[0050] 「ジC₁₋₆ アルキルカルバモイルオキシ」とは、酸素原子にジC₁₋₆ アルキルカルバモイルが結合した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ、エチルメチルカルバモイルオキシ、ジ(*n*-プロピル)カルバモイルオキシ、メチル(*n*-プロピル)カルバモイルオキシ等が挙げられる。

[0051] 「C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つがC₁₋₆ アルキルスルホニルと置換した基であり、具体的には、例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、*n*-プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ等が挙げられる。

[0052] 「C₁₋₆ アルキルスルホニル(C₁₋₆ アルキル)アミノ基」とは、モノC₁₋₆ アルキルアミノの窒素原子上の水素原子がC₁₋₆ アルキルスルホニルで置換した基であり、具体的に

は、例えば、メタンスルホニルメチルアミノ、エタンスルホニルメチルアミノ、n-プロパンスルホニルメチルアミノ等が挙げられる。

[0053] 「モノC₁₋₆ アルキルスルファモイル」とは、スルファモイル基($-\text{SO}_2\text{NH}_2$)の水素原子の1つがC₁₋₆ アルキルと置換した基であり、具体的には、例えば、モノメチルスルファモイル、モノエチルスルファモイル、モノ(n-プロピル)スルファモイル等が挙げられる。

[0054] 「ジC₁₋₆ アルキルスルファモイル」とは、スルファモイル基の2個の水素原子がそれぞれC₁₋₆ アルキルと置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、ジ(n-プロピル)スルファモイル等が挙げられる。

[0055] 「モノC₁₋₆ アルキルスルファモイルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つがモノC₁₋₆ アルキルスルファモイルと置換した基であり、具体的には、例えば、(モノメチルスルファモイル)アミノ、(モノエチルスルファモイル)アミノ、[モノ(n-プロピル)スルファモイル]アミノ等が挙げられる。

[0056] 「(ジC₁₋₆ アルキルスルファモイル)アミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つがジC₁₋₆ アルキルスルファモイルと置換した基であり、具体的には、例えば、(ジメチルスルファモイル)アミノ、(ジエチルスルファモイル)アミノ、(エチルメチルスルファモイル)アミノ等が挙げられる。

[0057] 「モノC₁₋₆ アルキルスルファモイル(C₁₋₆ アルキル)アミノ」とは、モノC₁₋₆ アルキルアミノの窒素原子上の水素原子がモノC₁₋₆ アルキルスルファモイルと置換した基であり、具体的には、例えば、モノメチルスルファモイル(メチル)アミノ、モノエチルスルファモイル(メチル)アミノ、[モノ(n-プロピル)スルファモイル](メチル)アミノ等が挙げられる。

[0058] 「ジC₁₋₆ アルキルスルファモイル(C₁₋₆ アルキル)アミノ」とは、モノC₁₋₆ アルキルアミノの窒素原子上の水素原子がジC₁₋₆ アルキルスルファモイルと置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルスルファモイル(メチル)アミノ、ジエチルスルファモイル(メチル)アミノ、[ジ(n-プロピル)スルファモイル](メチル)アミノ等が挙げられる。

[0059] 「アリールチオ」とは、硫黄原子に前記アリールが結合した基である。

[0060] 「ヘテロアリールチオ」とは、硫黄原子に前記ヘテロアリールが結合した基である。

- [0061] 「アリールスルホニル」とは、スルホニルに前記アリールが結合した基である。
- [0062] 「ヘテロアリールスルホニル」とは、スルホニルに前記ヘテロアリールが結合した基である。
- [0063] 「アリールスルホニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つがアリールスルホニルと置換した基である。
- [0064] 「ヘテロアリールスルホニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つがヘテロアリールスルホニルと置換した基である。
- [0065] 「アリールスルフィニル」とは、スルフィニルに前記アリールが結合した基である。
- [0066] 「ヘテロアリールスルフィニル」とは、スルフィニルに前記ヘテロアリールが結合した基である。
- [0067] 「アリールカルボニル」とは、カルボニルに前記アリールが結合した基である。
- [0068] 「ヘテロアリールカルボニル」とは、カルボニルに前記ヘテロアリールが結合した基である。
- [0069] 「アリールカルボニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つが前記アリールカルボニルと置換した基である。
- [0070] 「ヘテロアリールカルボニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つが前記ヘテロアリールカルボニルと置換した基である。
- [0071] 「ヘテロシクリルカルバモイル」とは、カルバモイルの水素原子の1つが前記ヘテロシクリルと置換した基である。
- [0072] 「アリールカルバモイル」とは、カルバモイルの水素原子の1つが前記アリールと置換した基である。
- [0073] 「ヘテロアリールカルバモイル」とは、カルバモイルの水素原子の1つが前記ヘテロアリールと置換した基である。
- [0074] 「アリールスルファモイル」とは、スルファモイルの水素原子の1つがアリールと置換した基である。
- [0075] 「ヘテロアリールスルファモイル」とは、スルファモイルの水素原子の1つがヘテロアリールと置換した基である。
- [0076] 本発明に係る化合物の「塩」とは、医薬として許容される慣用的なものを意味し、塩

基性の官能基を有する場合の当該塩基性官能基における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

[0077] 該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

[0078] 「処置剤」とは、各種疾患に対して治療及び／又は予防の目的で供せられる薬剤を意味する。

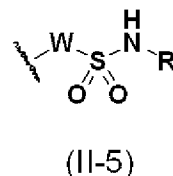
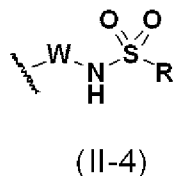
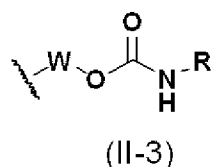
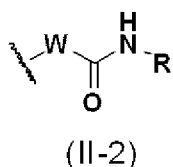
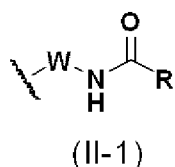
[0079] 本発明に係る化合物を更に具体的に開示するため、式(I)等において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

[0080] R^1 は、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又はハロゲンで置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルを表す。

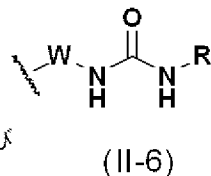
[0081] 具体的な R^1 としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、フロオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2-クロロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、トリクロロエチル、トリフルオロエチル等の C_{1-6} アルキル；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フロオロシクロプロピル、フルオロシクロブチル、フルオロシクロペンチル等の C_{3-8} シクロアルキルが例示され、好ましくは、メチル、エチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル等が推奨され、特にトリフルオロメチルが推奨される。

[0082] R^2 は、

[0083] [化4]



及び



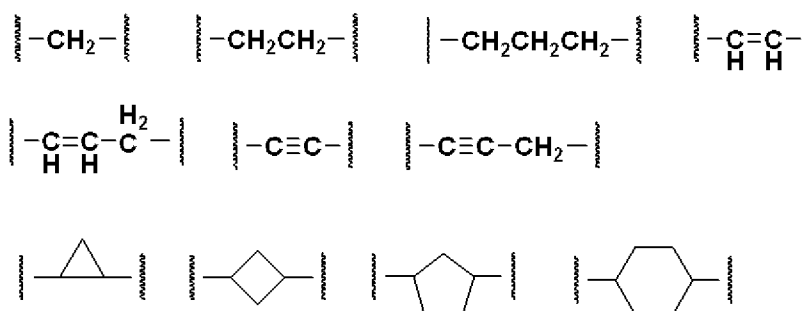
からなる群から選択される基を表し、ここで、

Wは、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン又は C_{3-8} シクロアルキレンを表し、該アルキレン、アルケニレン、アルキニレン又はシクロアルキレンは、ハロゲンで置換されてもよい C_{1-3} アルキル、ハロゲンで置換されてもよい C_{1-3} アルキルオキシ、ヒドロキシル又はハロゲンで置換されていてもよく、

Rは、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、シアノ、フェニル、 C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6})アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ又は C_{1-6} アルキルアミノスルホニルで置換されていてもよい。

[0084] Wとして具体的には、

[0085] [化5]



等が例示され、好ましくは $\text{---CH}_2\text{---}$ 、 $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ 、 $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ が推奨される。

[0086] Rとして具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ジフルオロフェニル、メタンスルホニルフェニル、メチルフェニル、イソプロピルフェニル、メトキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、シアノフェニル、ナフチル、ピリジニル、フルオロピリジニル、メチルピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、メトキシピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、ベンズイミダゾールイル、オキサゾリル、エチルオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、メチルチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル等が例示される。

[0087] 式(II-1)におけるRとして好ましくは、フェニル又はヘテロアリール(特にピリジル)が例示され、前記フェニル又はヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{1-6} アルキルアミノスルホニルよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい。

[0088] 式(II-1)におけるRとしてより好ましくは、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、トリル、イソプロピルフェニル、メトキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、メタン

スルホニルフェニル;ピリジル、フルオロピリジル、メチルピリジル、トリフルオロメチルピリジル、メトキシピリジル等が推奨される。

[0089] 又、式(II-1)におけるWとして好ましくは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ が例示される。

[0090] 式(II-2)におけるR及びWとして好ましくは、式(II-1)と同じものが例示される。

式(II-3)におけるR及びWとして好ましくは、式(II-1)と同じものが例示される。

式(II-4)におけるR及びWとして好ましくは、式(II-1)と同じものが例示される。

式(II-5)におけるR及びWとして好ましくは、式(II-1)と同じものが例示される。

式(II-6)におけるR及びWとして好ましくは、式(II-1)と同じものが例示される。

[0091] なかでも R^2 として好ましくは、式(II-1)、式(II-4)又は式(II-6)で表されるものが例示される。

[0092] R^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、アリール又はヘテロアリールを表す。

[0093] 具体的な R^3 としては、水素原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル等の C_{1-6} アルキル;フェニル、ナフチル等のアリール;ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、インダゾリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、ピリド[3,2-b]ピリジル等のヘテロアリールが例示され、好ましくは水素原子が推奨される。

[0094] Xは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{4a})(\text{R}^{4b})-$ 又は $-\text{NR}^5-$ を表し、 R^{4a} 、 R^{4b} 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、シアノ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい。

[0095] Xとして好ましくは、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{NR}^5-$ が例示され、 R^5 としては、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル等が例示され、特に、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 等が推奨される。

[0096] Y_1 は、 $-\text{CR}^6-$ 又は $-\text{N}-$ を表し、
 Y_2 は、 $-\text{CR}^7-$ 又は $-\text{N}-$ を表し、
 Y_3 は、 $-\text{CR}^8-$ 又は $-\text{N}-$ を表し、
 Y_4 は、 $-\text{CR}^9-$ 又は $-\text{N}-$ を表す。

[0097] R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルチオ、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル、ヘテロシクリルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル又はヘテロアリールスルファモイルを表し、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルボキシ及びシアノよりなる群から選択される基で置換されていてもよい。

[0098] Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及び Y_4 として具体的には、
 $-\text{CR}^6-$ ； $-\text{CR}^7-$ ； $-\text{CR}^8-$ ； $-\text{CR}^9-$ 、
 $-\text{N}-$ ； $-\text{CR}^7-$ ； $-\text{CR}^8-$ ； $-\text{CR}^9-$ 、
 $-\text{CR}^6-$ ； $-\text{N}-$ ； $-\text{CR}^8-$ ； $-\text{CR}^9-$ 、

$-\text{CR}^6-$; $-\text{CR}^7-$; $-\text{N}-$; $-\text{CR}^9-$ 、
 $-\text{CR}^6-$; $-\text{CR}^7-$; $-\text{CR}^8-$; $-\text{N}-$ 、が例示され、より好ましくは
 $-\text{CR}^6-$; $-\text{CR}^7-$; $-\text{CR}^8-$; $-\text{CR}^9-$ 又は
 $-\text{CR}^6-$; $-\text{CR}^7-$; $-\text{N}-$; $-\text{CR}^9-$
 が推奨される。

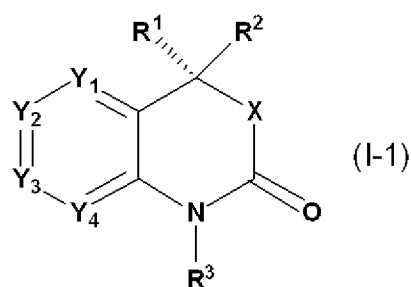
[0099] 具体的な R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 としては、それぞれ独立して、
 水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ、メチル、エチル、メキシ、フェ
 ニル、カルボキシフェニル、p-トルイル、ピリジル、メチルピリジル、メキシピリジル、
 オキサゾール、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、N-メチ
 ルピラゾリル、チエニル、フリル、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、メ
 チルカルバモイル、ジフルオロエチルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル
 、シクロペンチルカルバモイル、テトラヒドロフラニルカルバモイル、ピロリドン、ピリドン
 等が例示される。

[0100] Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及び Y_4 について、それぞれ R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 が存在する場合、即ち、
 各々 $-\text{CR}^6-$ 、 $-\text{CR}^7-$ 、 $-\text{CR}^8-$ 及び $-\text{CR}^9-$ となる場合、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 とし
 て好ましくは、
 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 のうち、少なくともいずれか一つがハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル
 、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ
 、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミ
 ノ C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノアルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ヘ
 テロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルス
 ルフィニル、 C_{1-6} アルキルチオ、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ア
 リールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ
 、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、 C_{1-6}
 アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミ
 ノ、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル、ヘテロシクリルカ
 ルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、 C_{1-6} アルキルスル
 ホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、 C_{1-6} アル

キルスルファモイル、アリールスルファモイル及びヘテロアリールスルファモイルよりなる群から選択されるものであり、ここで前記アリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルボキシル及びシアノよりなる群から選択される基で置換されていてもよく、そして残りが水素原子であるものが推奨される。

[0101] 式(I)で表される化合物として好ましい形態としては、式(I-1)で表される化合物が例示される。ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及び Y_4 としては、前記に同じである。

[0102] [化6]



[0103] 式(I)で表される化合物として具体的には、

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(ピリジン-3-イル)カーバメート、
 [6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(シクロペンチル)カーバメート、
 N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド、
 N-{[(4S*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド、
 N-{2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]エチル}-4-フルオロベンズアミド、
 N-{2-[(4R*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]エチル}-4-フルオロベンズアミド、

N-{3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]プロピル}-4-フルオロベンズアミド、
N-{3-[(4R*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]プロピル}-4-フルオロベンズアミド、
、
N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-メチルベンズアミド、
N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド、
3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-ピリジン-3-イルプロパンアミド、
N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ピリジン-2-スルホンアミド、
N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンゼンスルホンアミド、
N-{2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]エチル}ベンゼンスルホンアミド、
N-{3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]プロピル}ピリジン-2-スルホンアミド、
N-{3-[(4R*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]プロピル}ピリジン-2-スルホンアミド、
、
N-{2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]エチル}ピリジン-2-スルホンアミド、
N-{2-[(4R*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]エチル}ピリジン-2-スルホンアミド、
、

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-4-イル]メチル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-{[(4S^{*})-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-4-イル]メチル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-4-イル]メチル}-N'-ピリジン-4-イルウレア、

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

(4S^{*})-4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[6-イソキサゾール-4-イル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

(4S^{*})-4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

(4S^{*})-4-フルオロ-N-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[6-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピロール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[6-(2-フリル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(2-チエニル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンゼンスルホンアミド、

4-フルオロ-N-{[(4S^{*})-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンゼンスルホンアミド、

N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ピリジン-2-スルホンアミド、

N-{[(4S^{*})-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ピリジン-2-スルホンアミド、

4-フルオロ-N-({2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル}メチル)ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

(4S^{*})-4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(プロピオニルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

N-{[6-(ベンゾイルアミノ)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[(4S^{*})-2-オキソ-6-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[6-(3-メチル-2-オキサゾリジン-1-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N- {[(4S^{*}) -2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N- {[6-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N- {[6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

N- {[6-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド、

4-フルオロ-N- {[2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N- {[6-[(3S) -3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N- {[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

4-フルオロ-N- {[(4S^{*}) 2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}ベンズアミド、

N- {[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}4-フルオロベンズアミド、

N- {[(4S^{*}) -6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}4-フルオロベンズアミド、

4-フルオロ-N- {[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(トリフル

オロメチル)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキナゾリン－4－イル]メチル}ベンズアミド、
N－{[2－オキソ－4－(トリフルオロメチル)－1, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンズ
オキサジン－4－イル]メチル}ベンズアミド、
4－フルオロ－N－{[2－オキソ－4－(トリフルオロメチル)－1, 4－ジヒドロ－2H－
3, 1－ベンズオキサジン－4－イル]メチル}ベンズアミド、
4－フルオロ－N－{[6－メチル－2－オキソ－4－(トリフルオロメチル)－1, 4－ジヒ
ドロ－2H－3, 1－ベンズオキサジン－4－イル]メチル}ベンズアミド、
N－{[2－オキソ－6－(1H－ピラゾール－4－イル)－4－(トリフルオロメチル)－1
, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンズオキサジン－4－イル]メチル}ピリジン－2－スル
ホンアミド、
N－ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン－2－イル－4－{[(4－フルオロベンゾイル)アミノ]メ
チル}－2－オキソ－4－(トリフルオロメチル)－1, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンズ
オキサジン－6－カルボキシアミド、
4－フルオロ－N－{[2－オキソ－6－(3－フェニル－1H－ピラゾール－5－イル)
－4－(トリフルオロメチル)－1, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンズオキサジン－4－
イル]メチル}ベンズアミド等が例示される。

[0104] 式(I)で表される化合物の製造方法

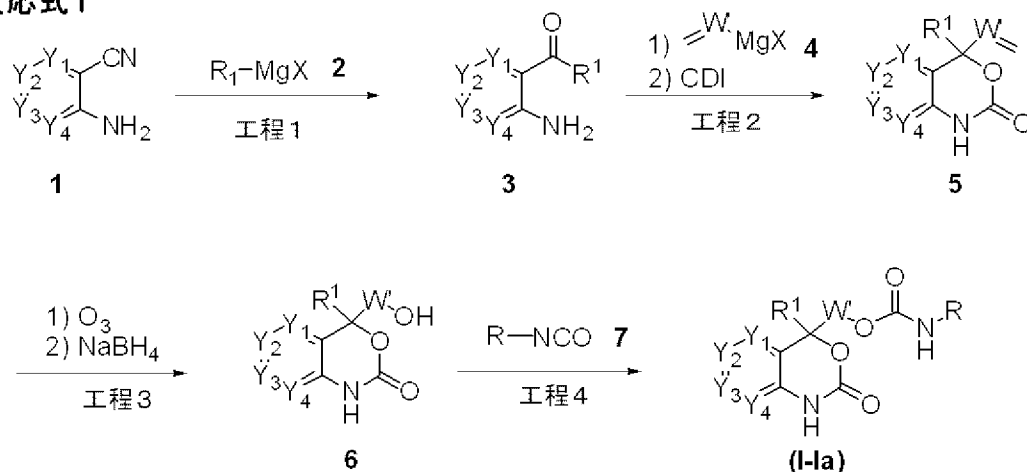
式(I)で表される化合物は、以下の方法で調製することができる。

製造方法1

製造方法1は、式(I－Ia)で表される化合物の製造方法である。

[0105] [化7]

反応式 1



[式中、W' は、W 又は保護された W を表し、特に C₁₋₆ アルキレンが好ましく、他の記号は前記に同じである]

[0106] 工程 1

化合物 1 と化合物 2 とを反応溶媒中でグリニャール反応を行い、化合物 3 を得る。化合物 2 の使用量としては、1 モルの化合物 1 に対して 1 ～ 10 モルが例示され、好ましくは 1 ～ 2 モルが推奨される。

[0107] 反応溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(以下、「THF」という)、1, 4-ジオキサン(以下、「ジオキサン」という)、N, N-ジメチルホルムアミド(以下、「DMF」という)等が例示される。

[0108] 反応温度としては、0 ～ 100℃ が例示され、通常、1 ～ 24 時間で反応が完結する。反応後、反応液中に酸を加えて、反応を停止し化合物 3 を得る。

[0109] 化合物 3 は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる(以下の反応において同様である。)

[0110] 化合物 2 としては、例えば、メチルマグネシウムブロマイド等が例示される。又、化合物 1 としては、例えば、2-アミノ-5-クロロベンズニトリル等が例示される。

[0111] 工程 2

化合物 3 を化合物 4 とグリニャール反応を行い生成物を得た後、得られた化合物をカルボニルジイミダゾール(以下、「CDI」という)と反応を行い、化合物 5 を得る。

[0112] 化合物 4 としては、ビニルマグネシウムブロマイド等が例示される。

[0113] グリニャール反応は工程1に準じて行うことができる。

[0114] 又、得られた化合物とCDIとの反応において、CDIの使用量としては、1モルの化合物3に対して1～5モルが例示され、好ましくは1～3モルが推奨される。

[0115] 反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン等が例示される。

[0116] 反応温度としては、0～80℃が例示され、通常、1～24時間で反応が完結する。

[0117] 尚、CDIの代わりに、例えばトリホスゲン等も使用可能である。

[0118] 工程3

化合物5をオゾン分解し、得られた生成物を還元することにより化合物6を得る。化合物5のオゾン分解は、化合物5をジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール等またはその混合溶媒中、オゾンを通気することにより行う。

[0119] 反応温度としては、－78～0℃が例示され、通常、1～24時間で反応が完結する。

得られた反応液から窒素置換等によりオゾンを除去後、水素化ホウ素ナトリウムを反応系に加えて還元し、化合物6を得る。

[0120] 水素化ホウ素ナトリウムの使用量としては、1モルの化合物5に対して1～10モルが例示され、好ましくは1～3モルが推奨される。

[0121] 反応温度としては、0～20℃が例示され、通常、0.1～1時間で反応が完結する。

[0122] 工程4

化合物6と化合物7とを縮合することにより式(I-1a)で表される化合物を得る。化合物7の使用量としては、1モルの化合物6に対して1～3モルが例示され、好ましくは1～2モルが推奨される。

[0123] 反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、DMF等が例示される。

[0124] 反応温度としては、0～80℃が例示され、通常、1～24時間で反応が完結する。

[0125] 尚、化合物7としては、例えば、4-フルオロフェニルイソシアネート等が例示される。

[0126] かくして得られる式(I-1a)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製する。

ことができる(以下の反応において同様である)。

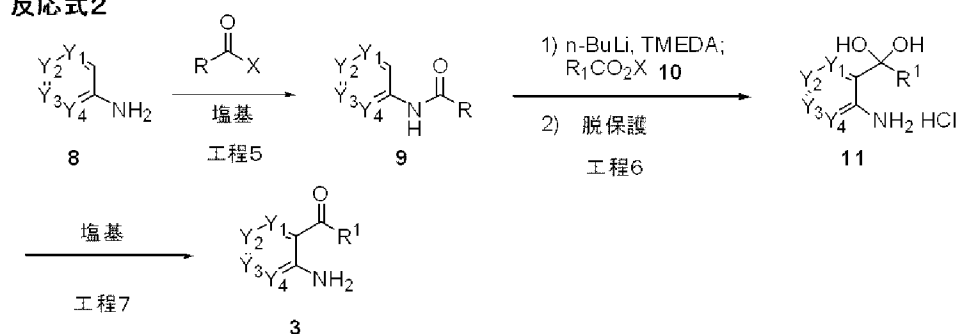
[0127] 製造方法2

製造方法2は、化合物8を原料とした化合物3の別途合成方法である。

また製造方法2は、公知の方法(J. Org. Chem. 1998, 63, 8536)等に準じて行うことも可能である。

[0128] [化8]

反応式2



[式中、各記号は前記に同じである]

[0129] 工程5

反応溶媒中、化合物8と酸ハライド又は酸無水物を塩基存在下で反応させ、化合物9を得る。酸ハライド又は酸無水物としては、ピバロイルクロライド、ジ炭酸-ジ-tert-ブチル等が例示され、酸ハライド又は酸無水物の使用量としては、1モルの化合物8に対して1～5モルが例示され、好ましくは1～2モルが推奨される。

[0130] 塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメキシド、ナトリウムエトキシド等が例示され、塩基の使用量としては、1モルの化合物8に対して1～3モルが例示され、好ましくは1～2モルが推奨される。

[0131] 反応溶媒としては、THF、ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル又はそれらの混合溶媒が例示される。

[0132] 反応温度としては、0～50℃が例示され、通常、1～24時間で反応が完結する。

[0133] 化合物8としては、4-クロロアニリン等が例示される。

[0134] 工程6

化合物9を反応溶媒中、塩基で処理した後、引き続き得られた生成物を化合物10

と反応を行い、脱保護を経て化合物11を得る。

[0135] 即ち、化合物9のTHF溶液に、*n*-ブチルリチウム及びテトラメチルエチレンジアミン(以下、「TMEDA」という)を加え、 $-20\sim 0^{\circ}\text{C}$ にて30分程度反応を行う。続いて化合物10を加えて $-78\sim 0^{\circ}\text{C}$ にて1～10時間反応を行う。得られた生成物に酸を加えて $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ にて0.1～2時間攪拌して脱保護を行い、化合物11とする。

[0136] 化合物10としてはトリフルオロ酢酸エチル等が例示される。

[0137] 酸としては、硫酸、硝酸、酢酸又はそれらの混合物が例示され、その使用量としては、1モルの化合物9に対して5～100モルが例示される。

[0138] 工程7

化合物11を反応溶媒中、塩基で処理することにより化合物3を得る。

[0139] 塩基としては、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメキシド、ナトリウムエトキシド等が例示され、塩基の使用量としては、1モルの化合物11に対して1～10モルが例示され、好ましくは1～3モルが推奨される。

[0140] 反応溶媒としては、THF、ジオキサン、*t*-ブチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒若しくは水、又はその混合溶媒が例示される。

[0141] 反応温度としては、 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ が例示され、好ましくは $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ が推奨され、通常0.1～1時間で反応が完結する。

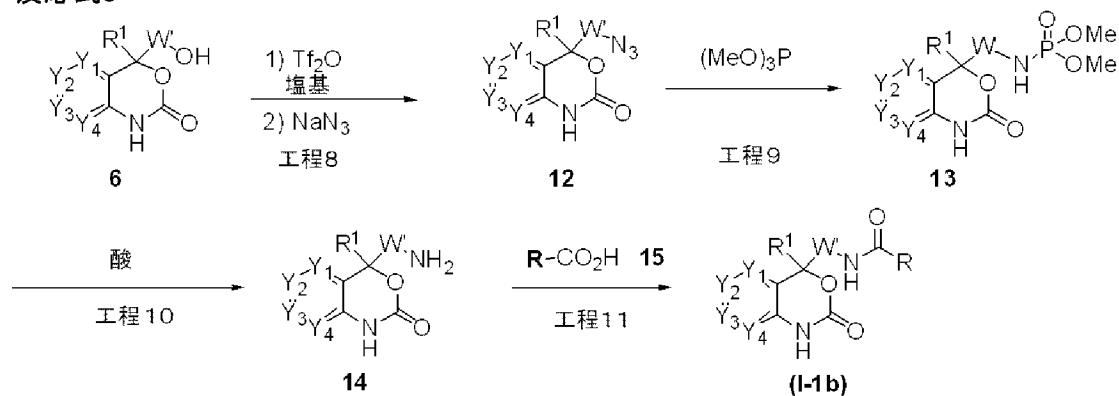
[0142] かくして得られる化合物3は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

[0143] 製造方法3

製造方法3は、式(I-1b)で表される化合物の製造方法である。

[0144] [化9]

反応式3



[式中、各記号は前記に同じである]

[0145] 工程8

反応溶媒中、化合物6とトリフルオロメタンスルホン酸無水物とを塩基の存在下で反応を行い、続いて得られた化合物をアジ化ナトリウムと反応することにより、化合物12を得る。

[0146] トリフルオロメタンスルホン酸無水物の使用量としては、1モルの化合物6に対して1～5モルが例示され、好ましくは1～3モルが推奨される。

[0147] 塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、2, 6-ルチジン、ピリジン等が例示され、塩基の使用量としては、1モルの化合物6に対して1～10モル、好ましくは1～5モルが例示される。

[0148] 反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、THF、DMF等が例示される。

[0149] 反応温度としては、0～60℃が例示され、好ましくは0～30℃が推奨され、通常、1～3時間で反応が完結する。

[0150] 得られた中間体は、そのまま次反応に用いることが可能であるが、単離、精製後に次反応を行ってもよい。

[0151] 即ち、得られた中間体を反応溶媒中、アジ化ナトリウムと反応することにより、化合物12を得る。アジ化ナトリウムの使用量としては、1モルの化合物6に対して1～10モルが例示され、好ましくは1～5モルが推奨される。

[0152] 反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、THF、DMF等が例示される。

[0153] 反応温度としては、0～100℃が例示され、好ましくは0～80℃が推奨され、通常、6～24時間で反応が完結する。

[0154] 工程9

化合物12を反応溶媒中、トリメチルホスファイトと反応を行い、化合物13を得る。

[0155] トリメチルホスファイトの使用量としては、1モルの化合物12に対して、1～3モルが例示され、好ましくは1～1.5モルが推奨される。

[0156] 反応溶媒としては、THF、ジオキサン、THF－水混合溶媒等が例示される。

[0157] 反応温度としては、0～100℃が例示され、好ましくは0～80℃が推奨され、通常、1～24時間で反応が完結する。

[0158] 工程10

化合物13を酸で処理することにより化合物14を得る。酸としては4N－塩酸／ジオキサン等が例示される。

[0159] 酸の使用量としては、1モルの化合物13につき10～100モルが例示される。

[0160] 反応温度としては、0～100℃が例示され、好ましくは25～80℃が推奨され、通常、6～24時間で反応が完結する。

[0161] 工程11

化合物14と化合物15とを縮合することにより、式(I-1b)で表される化合物を得る。

[0162] 縮合は、従来公知の方法によって行うことが可能であり、化合物14と化合物15とを縮合剤の存在下で反応させる方法、又は化合物15のカルボン酸部分を従来公知の方法により活性化させ反応性誘導体とし、次いで該誘導体と化合物14とをアミド化する方法等、が例示される(「ペプチド合成の基礎と実験」(泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年)参照))。

[0163] 例えば縮合剤を用いる反応としては以下の方法が例示される。

[0164] 即ち、化合物15と化合物14とを反応溶媒中、縮合剤を用いて縮合し、式(I-1b)で表される化合物を得る。

[0165] 化合物15の使用量としては、1モルの化合物14につき1～3モルが例示される。

[0166] 該縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1－エチルー3－(3－ジメチ

ルアミノプロピル)ーカルボジイミド等が例示され、縮合剤の使用量としては、1モルの化合物14につき1～3モルが例示される。

[0167] 又、反応を促進する目的でヒドロキシベンゾトリアゾール(以下、「HOBT」という)等を反応系に添加してもよい。HOBTの使用量としては、1モルの化合物14につき1～3モルが例示される。

[0168] 反応溶媒としては、THF、ジオキサン、DMF、DMSO、ジクロロメタン又はその混合溶媒が例示される。

[0169] 反応温度としては、20～100℃が例示され、好ましくは20～50℃が推奨され、通常、1～24時間で反応が完結する。

[0170] 化合物15としては、4-フルオロ安息香酸等が例示される。

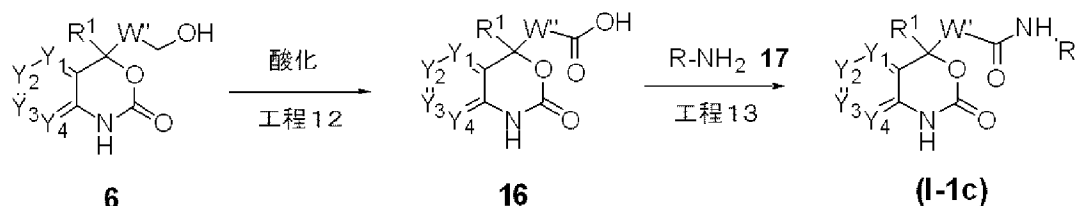
[0171] かくして得られる式(I-1b)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離・精製することができる。

[0172] 製造方法4

製造方法4は、式(I-1c)で表される化合物の製造方法である。

[0173] [化10]

反応式4



[式中、W''は、W'と同義であり、特にC₁₋₅アルキレンが好ましく、他の記号は前記に同じである]

[0174] 工程12

化合物6を反応溶媒中で酸化することにより化合物16を得る。酸化の方法は特に限定されないが、例えばクロム酸／濃硫酸を用いて行うことができる。

[0175] クロム酸の使用量としては、1モルの化合物6につき、1～3モルが例示され、又、濃硫酸の使用量としては、1モルの化合物6につき、1～20モルが例示される。

[0176] 反応溶媒としては、アセトノー水の混合溶媒が例示される。

[0177] 反応温度としては、0～50℃が例示され、好ましくは0～30℃が推奨され、通常1～24時間で反応が完結する。

[0178] 工程13

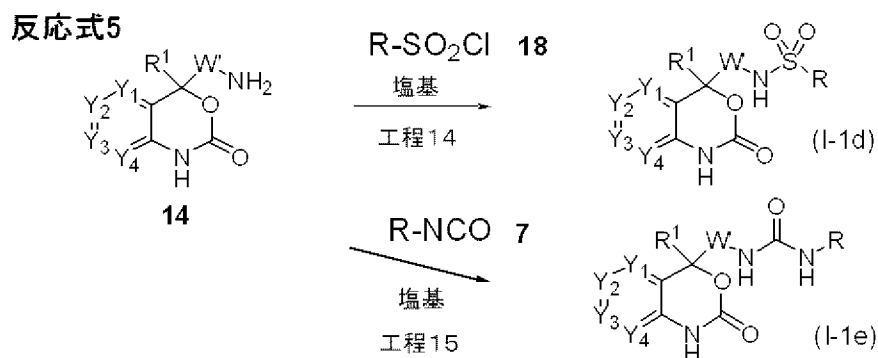
化合物16と化合物17とを縮合することにより、式(I-1c)で表される化合物を得る。縮合の方法は特に限定されないが、例えば、工程11に準じて行うことが可能である。

[0179] かくして得られる式(I-1c)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離・精製することができる。

[0180] 製造方法5

製造方法5は、式(I-1d)又は式(I-1e)で表される化合物の製造方法である。

[0181] [化11]



[式中、各記号は前記に同じである]

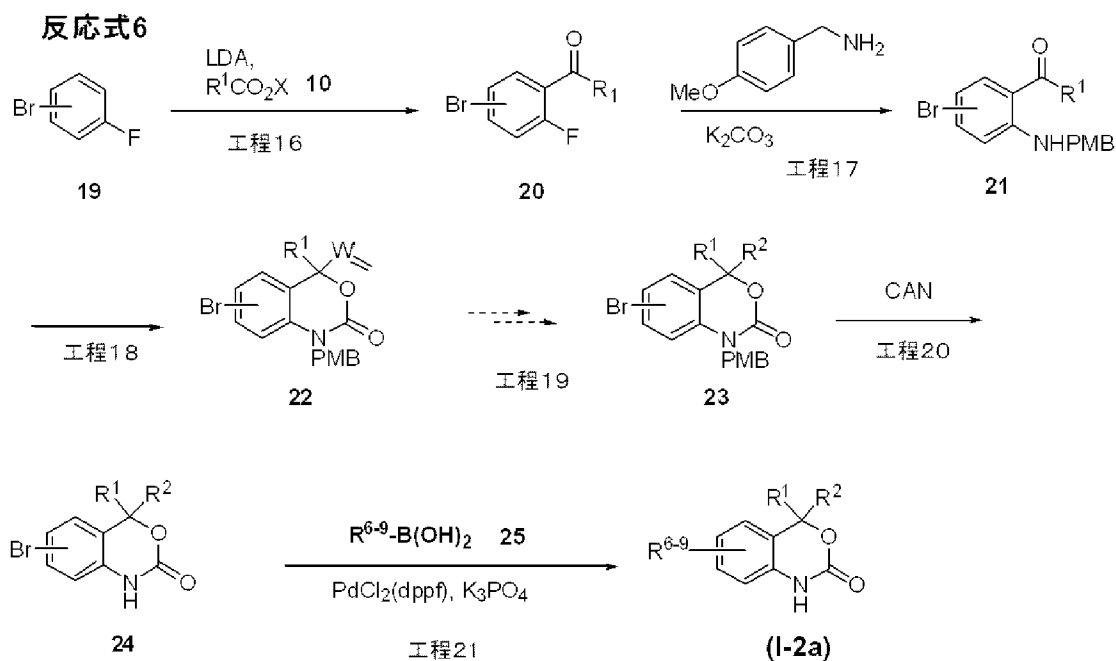
[0182] 工程14

化合物14と化合物18とを反応溶媒中、塩基存在下で反応することにより式(I-1d)で表される化合物を得る。

[0183] 化合物18の使用量としては、1モルの化合物14につき1～5モルが例示され、好ましくは1～3モルが推奨される。

[0184] 塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、2, 6-ルチジン、ピリジン等が例示され、塩基の使用量としては、1モルの化合物14に対して1～10モル、好ましくは1～5モルが例示される。

- [0185] 反応溶媒としては、THF、ジオキサン、DMF、DMSO、ジクロロメタン又はその混合溶媒が例示される。
- [0186] 反応温度としては、0～60℃が例示され、好ましくは0～30℃が推奨され、通常1～24時間で反応が完結する。
- [0187] 工程15
- 化合物14と化合物7とを塩基存在下、反応溶媒中で反応することにより式(I-1e)で表される化合物を得る。
- [0188] 化合物7の使用量としては、1モルの化合物14につき1～5モルが例示され、好ましくは1～3モルが推奨される。
- [0189] 塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、2,6-ルチジン、ピリジン等が例示され、塩基の使用量としては、1モルの化合物14に対して1～10モル、好ましくは1～5モルが例示される。
- [0190] 反応溶媒としては、THF、ジオキサン、DMF、DMSO、ジクロロメタン又はその混合溶媒が例示される。
- [0191] 反応温度としては、0～50℃が例示され、好ましくは0～30℃が推奨され、通常1～24時間で反応が完結する。
- [0192] 化合物18としては、ベンゼンスルホニルクロリド等が例示される。
- [0193] かくして得られる式(I-1d)又は(I-1e)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離・精製することができる。
- [0194] 製造方法6
- 製造方法6は、式(I)においてR⁶乃至R⁹の置換基を有する化合物の製造方法である。
- [0195] [化12]



[式中、 R^{6-9} は、 R^6 乃至 R^9 のいずれかを意味し、他の記号は前記に同じである]

[0196] 工程16

化合物19を反応溶媒中、塩基の存在下、化合物10と反応を行い、化合物20を得る。化合物10の使用量としては、1モルの化合物19に対して1～5モルが例示され、好ましくは1～3モルが推奨される。

[0197] 又、塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド等が例示され、その使用量としては、1モルの化合物19に対して1～5モルが例示され、好ましくは1～2モルが推奨される。

[0198] 反応溶媒としては、THF、ジエチルエーテル、DMF等が例示される。

[0199] 反応温度としては、 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ が例示され、好ましくは $-78 \sim 0^\circ\text{C}$ が推奨され、通常1～24時間で反応が完結する。

[0200] 工程17

化合物20を、反応溶媒中、塩基の存在下、4-メトキシベンジルアミンと反応を行い、化合物21を得る。

[0201] 4-メトキシベンジルアミンの使用量としては、1モルの化合物20に対して1～10モルが例示され、好ましくは1～5モルが推奨される。

[0202] 又、塩基としては、炭酸カリウム、トリエチルアミン等が例示され、その使用量として

は、1モルの化合物20に対して1～10モルが例示され、好ましくは1～5モルが推奨される。

[0203] 反応溶媒としては、トルエン、キシレン等が例示される。

[0204] 反応温度としては、0～100℃が例示され、好ましくは50～100℃が推奨され、通常1～24時間で反応が完結する。

[0205] 工程18

化合物21を工程2に準じて反応を行い化合物22を得る。反応条件は工程2に準じる。

[0206] 工程19

化合物22を製造方法1に準じて又はそれらを組み合わせることにより、化合物23を得る。

[0207] 工程20

化合物23を反応溶媒中、硝酸セリウムアンモニウム(CAN)と反応を行い化合物24を得る。

[0208] CANの使用量としては、1モルの化合物23に対して1～10モルが例示され、好ましくは1～5モルが推奨される。

[0209] 反応溶媒としては、アセトニトリル-水の混合溶媒が例示される。

[0210] 反応温度としては、0～100℃が例示され、好ましくは0～50℃が推奨され、通常1～24時間で反応が完結する。

[0211] 工程21

化合物24を、塩化パラジウム・1, 1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン錯体および塩基の存在下、化合物25と反応を行うことにより、式(I-2a)で表される化合物を得る。

[0212] 化合物25の使用量としては、1モルの化合物24につき、1～5モルが例示され、好ましくは2～4モルが推奨される。

[0213] 塩化パラジウム・1, 1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン錯体の使用量としては、1モルの化合物24につき、0.1～1.0モルが例示され、好ましくは0.1～0.3モルが推奨される。

[0214] 塩基としては、リン酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等が例示され、その場合の使用量としては、1モルの化合物24につき1～5モルが例示される。

[0215] 又、反応は、マイクロ波照射下で行うことが好ましい。

[0216] 反応溶媒としては、DMF－水の混合溶媒が例示される。

[0217] 反応温度としては、20～150℃が例示され、好ましくは80～120℃が推奨され、通常1～24時間で反応が完結する。

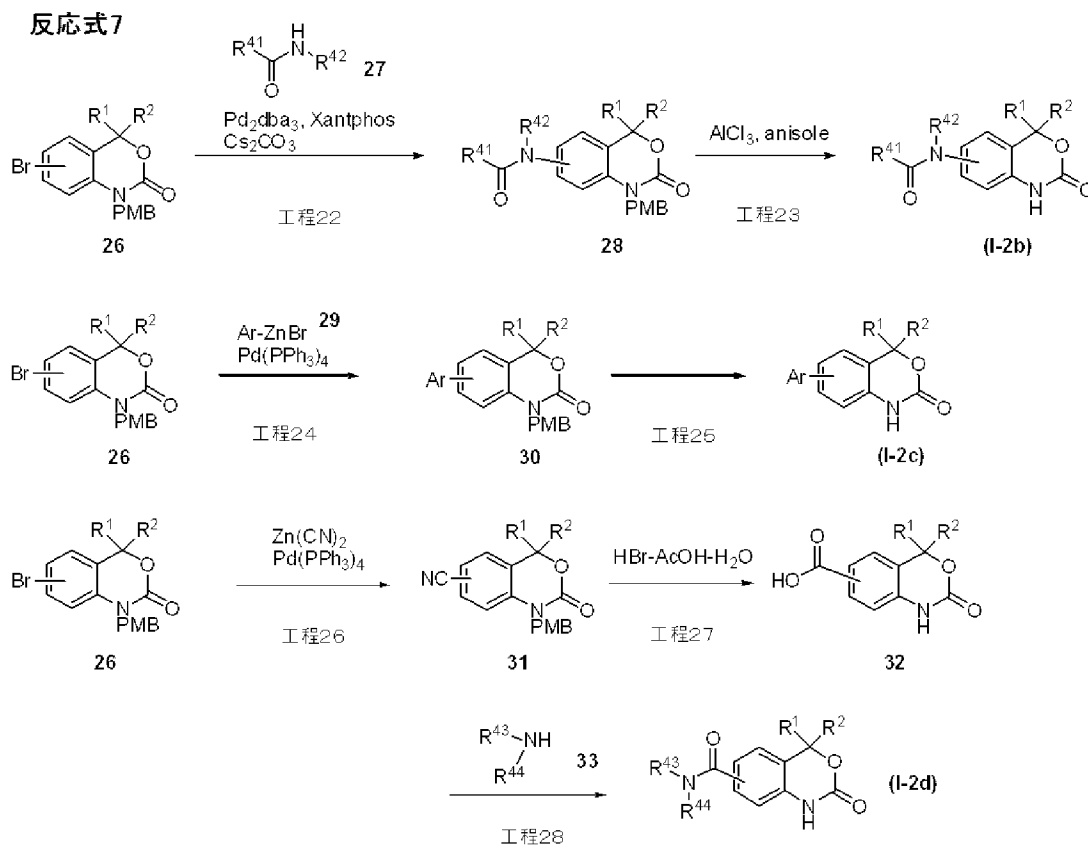
[0218] 尚、化合物25としては、例えば、3－ピラゾールボロン酸等が例示される。

[0219] かくして得られる式(I-2a)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

[0220] 製造方法7

製造方法7は、式(I)においてR⁶乃至R⁹として各種置換基を有する化合物の別途製造方法である。

[0221] [化13]



[式中、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 及び R^{44} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール等を表し、他の記号は前記に同じである]

[0222] 工程22

化合物26を炭酸セシウム、キサントホス及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムの存在下、化合物27と反応を行い、化合物28を得る。

[0223] 化合物27の使用量としては、1モルの化合物26に対して1～10モルが例示され、好ましくは1～5モルが推奨される。

[0224] キサントホス及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムの使用量としては、1モルの化合物26に対して、各々0.01～1モル、及び0.01～1モル、が例示される。

[0225] 又、炭酸セシウムの使用量としては、1モルの化合物26に対して1～10モルが例示され、好ましくは1～3モルが推奨される。

[0226] 反応溶媒としては、DMF、THF、ジオキサン等が例示される。反応温度としては、30～150℃が例示され、好ましくは60～120℃が推奨され、通常1～24時間で反応が完結する。

[0227] 化合物27としては、2-ピロリジノン等が例示される。

[0228] 工程23

化合物28のp-メトキシベンジル基を脱保護することにより式(I-2b)で表される化合物を得る。脱保護は、化合物28を反応溶媒中、アニソールの存在下、塩化アルミニウムで処理することにより行われる。

[0229] 塩化アルミニウムの使用量としては、1モルの化合物28に対して1～20モルが例示され、好ましくは5～15モルが推奨される。

[0230] 又、アニソールの使用量としては、1モルの化合物28に対して5～50モルが例示され、好ましくは10～20モルが推奨される。

[0231] この反応では、アニソールを反応溶媒として用いることも可能であるが、ジクロロエタン等の溶媒を用いてもよい。

[0232] 反応温度としては、20～150℃が例示され、好ましくは60～120℃が推奨され、通常1～24時間で反応が完結する。

[0233] 工程24

化合物26を反応溶媒中で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムの存在下、化合物29と反応を行い、化合物30を得る。

[0234] テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムの使用量としては、1モルの化合物26に対して0.01～1モルが例示され、好ましくは0.01～0.2モルが推奨される。

[0235] 又、化合物29の使用量としては、1モルの化合物26に対して1～10モルが例示され、好ましくは1～5モルが推奨される。

[0236] 反応溶媒としては、DMF、THF、ジオキサン等が例示される。

[0237] 反応温度としては、20～150℃が例示され、好ましくは50～100℃が推奨され、通常1～24時間で反応が完結する。

[0238] 化合物29としては、(1H-イミダゾール-2-イル)臭化亜鉛等が例示される。

[0239] 工程25

化合物30のp-メキシベンジル基を、後述するProtective Groups in Organic Synthesisに記載の方法により脱保護することにより式(I-2c)で表される化合物を得る。

[0240] 工程26

化合物26をDMF等の反応溶媒中で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムの存在下、シアン化亜鉛と反応を行い、化合物31を得る。反応条件は工程17に準じる。

[0241] 工程27

化合物31のシアノ基を臭化水素により加水分解を行い、化合物32を得る。

[0242] 臭化水素の使用量としては、1モルの化合物31に対して1～20モルが例示される。反応温度としては、50～150℃が例示され、好ましくは50～100℃が推奨され、通常1～24時間で反応が完結する。

[0243] 工程28

化合物32と化合物33とを工程13に準じてアミド化し、式(I-2d)で表される化合物を得る。アミド化の方法は、工程11に準じて行うことができる。

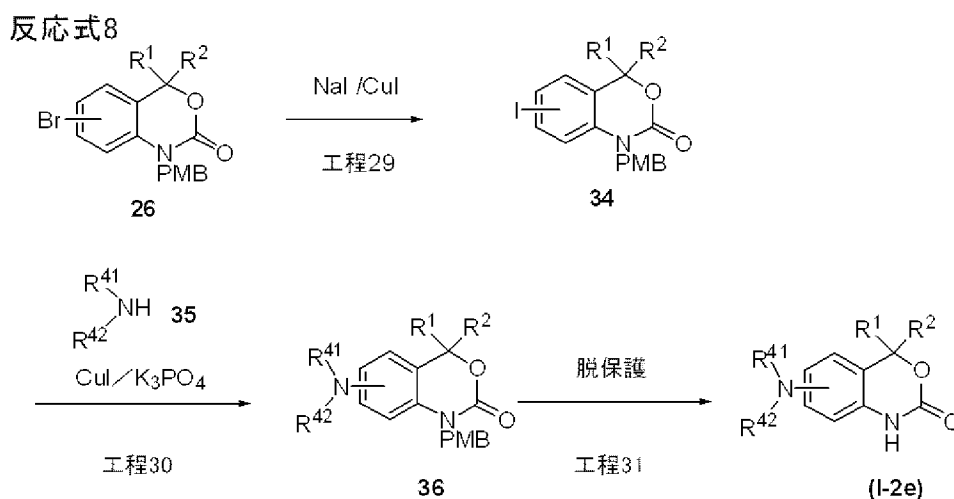
[0244] 化合物33としては、4-フルオロアニリン等が例示される。

[0245] かくして得られる式(I-2b)、式(I-2c)及び式(I-2d)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

[0246] 製造方法8

製造方法8は、式(I)において、 R^6 乃至 R^9 として各種含窒素置換基を有する化合物の別途製造方法である。

[0247] [化14]



[式中、各記号は前記に同じである]

[0248] 工程29

反応溶媒中、化合物26を、配位子の存在下、ヨウ化ナトリウム及びヨウ化銅を用いて反応を行い、化合物34を得る。

[0249] ヨウ化ナトリウム及びヨウ化銅の使用量としては、1モルの化合物26に対して、ヨウ化ナトリウムが1～20モル、好ましくは1～5モルが例示され、ヨウ化銅が、0.1～2モル、好ましくは0.2～1モルが例示される。

[0250] 配位子としては、N,N-ジメチルエチレンジアミン等が例示され、その使用量としては、1モルの化合物26に対して、0.1～3モル、好ましくは0.2～2モルが推奨される。

[0251] 反応溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン等が例示される。

[0252] 反応温度としては、20～150℃が例示され、好ましくは50～120℃が推奨され、通

常1～48時間で反応が完結する。

[0253] 工程30

反応溶媒中、化合物34を、配位子、ヨウ化銅及びリン酸カリウムの存在下、含窒素化合物(化合物35)と反応を行い化合物36を得る。

[0254] ヨウ化銅及びリン酸カリウムの使用量としては、1モルの化合物34に対して、ヨウ化銅が、0.1～2モル、好ましくは0.1～1モルが例示され、リン酸カリウムが、1～10モル、好ましくは1～3モルが例示される。

[0255] 化合物35としては、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピロリドン等が例示され、その使用量としては、1モルの化合物34に対して1～10モル、好ましくは1～5モルが例示される。

[0256] 配位子としては、N, N-ジメチルエチレンジアミン等が例示され、その使用量としては、1モルの化合物26に対して、0.1～3モル、好ましくは0.2～2モルが推奨される。

反応溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン等が例示される。

[0257] 反応温度としては、20～150℃が例示され、好ましくは50～120℃が推奨され、通常1～24時間で反応が完結する。

[0258] 工程31

化合物36の保護基を工程23に準じて脱保護することにより、式(I-2e)で表される化合物を得る。

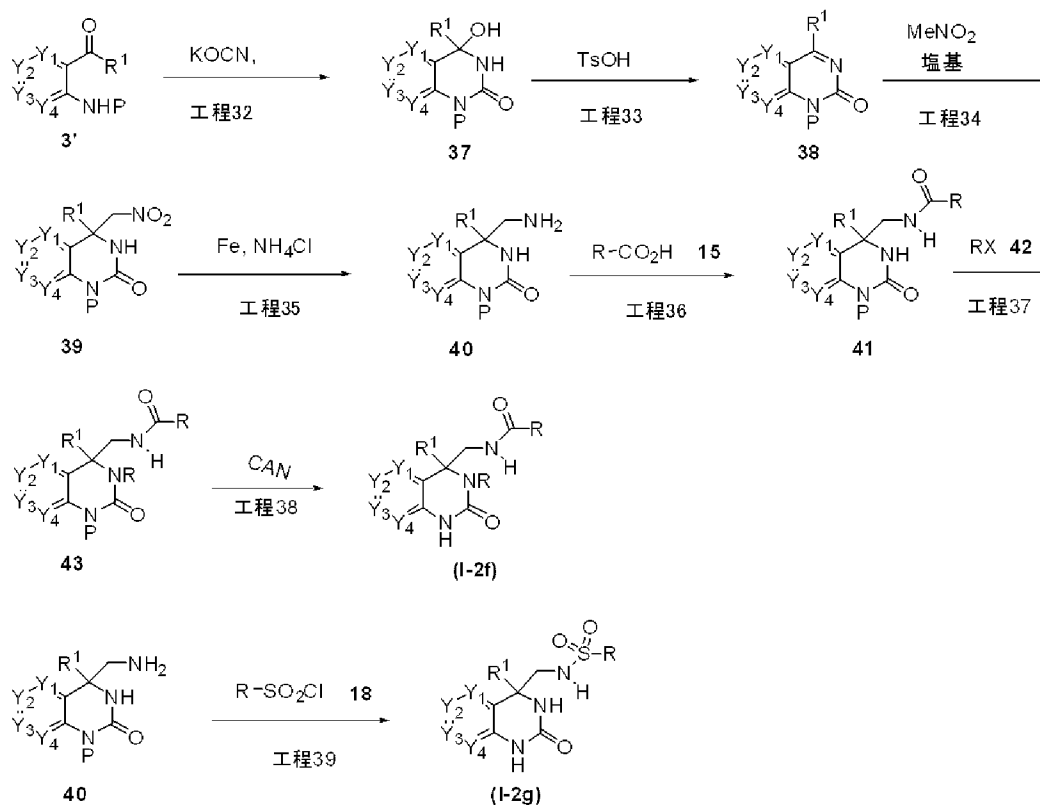
[0259] かくして得られる式(I-2e)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離・精製することができる。

[0260] 製造方法9

製造方法9は、式(I)において、Xが $-NR^5-$ である化合物の製造方法である。

[0261] [化15]

反応式9



[式中、Pは、4-メトキシベンジル基等の保護基を表すか又は水素を表し、他の記号は前記に同じである]

[0262] 工程32

化合物3'を、反応溶媒中、 KOCN と反応を行い、化合物37を得る。 KOCN の使用量としては、1モルの化合物3'に対して1～10モルが例示され、好ましくは1～5モルが推奨される。尚、化合物3'は、化合物3と同一物であるか、アミノ基が保護されたものである。

[0263] 反応温度としては、 $30\sim 100^\circ\text{C}$ が例示され、好ましくは $50\sim 80^\circ\text{C}$ が推奨され、通常1～24時間で反応が完結する。

[0264] 反応溶媒としては、例えば、酢酸－水の混合溶媒が例示される。

[0265] 工程33

化合物37を、反応溶媒中、p-トルエンスルホン酸の存在下で反応を行い、化合物38を得る。

[0266] p-トルエンスルホン酸の使用量としては、1モルの化合物37に対して0.01～1モ

ルが例示され、好ましくは0.01～0.1モルが推奨される。

[0267] 反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等が例示される。

[0268] 反応温度としては、50℃乃至溶媒の沸点が例示され、通常1～12時間で反応が完結する。

[0269] 工程34

化合物38を、塩基の存在下、ニトロメタンと反応を行い化合物39を得る。

[0270] ニトロメタンの使用量としては、1モルの化合物38に対して1～100モルが例示され、好ましくは1～20モルが推奨される。又、ニトロメタンは溶媒として用いても良い。

[0271] 塩基としては、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等が例示され、その使用量としては、1モルの化合物38に対して1～20モルが例示され、好ましくは1～10モルが推奨される。

[0272] 反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等が例示される。

[0273] 反応温度としては、30～100℃が例示され、通常1～12時間で反応が完結する。

[0274] 工程35

化合物39のニトロ基を鉄／塩化アンモニウムを用いて還元し、化合物40を得る。

[0275] 鉄／塩化アンモニウムの使用量としては、1モルの化合物39に対して鉄が、1～10モルが例示され、好ましくは1～5モルが推奨され、一方、塩化アンモニウムの使用量としては、1～10モルが例示され、好ましくは1～5モルが推奨される。

[0276] 反応温度としては、30～120℃が例示され、通常1～24時間で反応が完結する。

[0277] 反応溶媒としては、メタノールー水混合溶媒が例示される。

[0278] 工程36

化合物40を、工程11に準じて化合物15と縮合を行い、化合物41を得る。

[0279] 工程37

化合物41を、塩基存在下、化合物42と反応させて、化合物43を得る。塩基の使用量としては、1モルの化合物41に対して、1～20モルが例示され、好ましくは1～5モルが推奨される。

[0280] 塩基としては、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等が用いられる。

[0281] 化合物42の使用量としては、1モルの化合物41に対して1～20モルが例示され、

好ましくは1～5モルが推奨される。

[0282] 化合物42としては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ベンジルブロミド等が用いられる。

[0283] 工程38

化合物43を用いて、工程20に準じた方法により脱保護を行い、式(I-2f)で表される化合物を得る。又、脱保護は、Protective Groups in Organic Synthesisに記載の方法に準じて反応を行ってもよい。

[0284] 工程39

化合物40と化合物18とを工程14に準じて反応を行い、式(I-2g)で表される化合物を得る。

[0285] かくして得られる式(I-2f)で表される化合物又は式(I-2g)で表される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離、精製することができる。

[0286] 上記製造方法において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシ基、オキシ基、カルボニル基等が存在する場合、当該アミノ基、水酸基、カルボキシ基、オキシ基、カルボニル基は、適宜、アミノ基の保護基、水酸基の保護基、カルボキシ基の保護基又はオキシ基若しくはカルボニル基の保護基で保護した後に上記製造方法の各反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。

[0287] 保護基の導入及び除去は、保護基の種類や目的化合物の安定性等により異なるが、例えば、文献記載の方法[Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons(1981年)参照]又はそれに準じる方法に従って、例えば、酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば0.01モルないし大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法;水素化金属錯体等を用いる化学的還元;パラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

[0288] アミノ基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基等の

アラルキル基;アセチル基、ピバロイル基等の C_{1-6} アルカノイル基;ベンゾイル基;フェニルアセチル基等のアリールアルカノイル基;エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等の C_{1-6} アルコキシカルボニル基;ベンジルオキシカルボニル基等のアルキルオキシカルボニル基;トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等の C_{1-6} アルキルシリル基;テトラヒドロピラニル基;トリメチルシリルエトキシメチル基;トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基等が挙げられ、特に、アセチル基、ベンゾイル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、メチルスルホニル基等が好ましい。

[0289] 水酸基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基等の C_{1-6} アルキル基;トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等の C_{1-6} アルキルシリル基;メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の C_{1-6} アルコキシメチル基;テトラヒドロピラニル基;トリメチルシリルエトキシメチル基;ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基等のアラルキル基;アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特に、メチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

[0290] カルボキシ基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、メチル基、エチル基等の C_{1-6} アルキル基;2, 2, 2-トリクロロエチル基等のハロ C_{1-6} アルキル基;ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基等のアラルキル基等が挙げられ、特に、メチル基、エチル基、*t*-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基等が好ましい。

[0291] オキソ基及びカルボニル基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、エチレンケタール、ジメチルケタール、*S*, *S'*-ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

[0292] かくして得られる本発明化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離・精製することができる。

[0293] これらの化合物は、常法により医薬として許容される塩又とすることができ、また逆に、塩から遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

- [0294] 本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体、互変異性体及びそれらの混合物をも包含する。
- [0295] 本発明に係る化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例において証明される。

薬理試験例1 (LCE酵素活性阻害試験)

被検化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に10mMとなるように溶解し、更にDMSOで希釈し、評価濃度の1000倍濃縮溶液を作製した。LCE酵素活性阻害試験はMoon(J. Biol. Chem. , 276巻, 45358-45366頁(2001年))らの方法を改良して行った。すなわち、希釈した被検化合物を96ウェルアッセイプレート(Corning、96ウェルアッセイブロック)へ1ウェルあたり1.0 μ L添加した後、50 μ Lのリン酸緩衝溶液(100mM リン酸カリウム緩衝溶液(pH6.5))、25 μ Lの基質溶液(100mM リン酸カリウム緩衝溶液(pH6.5)、4.0 μ M rotenone、80 μ M 脂肪酸不含ウシ血清アルブミン、160 μ M パルミトイルCoA、80 μ M マロニルCoA、3.5 μ M [^{14} C]-マロニルCoA(1.92GBq/mmol、Amersham製))を各ウェルに加え、更に25 μ Lの酵素溶液(100mM リン酸カリウム緩衝溶液(pH6.5)、100 μ g/mL ヒトLCE)を添加してプレート上部をシールで密閉し、37°Cで90分間穏やかに振盪攪拌しながらインキュベーションした。その後、各ウェルに100 μ Lの5N HClを添加して室温で5分間アッセイプレートを攪拌して酵素反応を停止させるとともにアシルCoAを加水分解した。その後、各ウェルの酵素反応溶液をあらかじめ水を通液させておいた96ウェルGF/Cフィルタープレート(PerkinElmer ユニフィルター96GF/C)の各ウェルに吸着させ、各ウェルを水で洗浄し非吸着のマロニルCoAを除去した後、50°Cで60分間GF/Cフィルタープレートを乾燥させた。その後、各ウェルに30 μ Lのシンチレーター(PerkinElmer マイクロシンチ0)を加えてプレート上部をシールし、固定された[^{14} C]の放射活性をマイクロプレートシンチレーションカウンター(PerkinElmer トップカウント)で測定し酵素活性とした。被検化合物によるヒトLCEの酵素阻害活性は被検化合物を含まないDMSO添加のウェルにおける放射活性を

コントロールとして算出した。本発明化合物の活性を本アッセイを用いて調べたところ、それらの化合物はヒトLCEの活性を阻害した。結果を表1に示す。

[0296] [表1]

実施例 番号	名称	IC ₅₀ (nM)	実施例 番号	名称	IC ₅₀ (nM)
27	N-[(4S*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド	13	147	4-フルオロ-N-[[2-オキソ-6-(2-チエニル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル]ベンズアミド	13
32	N-{2-[(4R*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]エチル}-4-フルオロベンズアミド	22	150	4-フルオロ-N-[(4S*)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	17
33	N-{3-[(4R*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]プロピル}-4-フルオロベンズアミド	17	151	N-[(4S*)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル]ピリジン-2-スルホンアミド	16
119	N-{3-[(4R*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]プロピル}ピリジン-2-スルホンアミド	128	154	(4S*)-4-フルオロ-N-[[2-オキソ-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル]ベンズアミド	15
120	N-{2-[(4R*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]エチル}ピリジン-2-スルホンアミド	5.4	173	4-フルオロ-N-[(4S*)-2-オキソ-6-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル]ベンズアミド	108
123	N-[(4S*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア	18	174	4-フルオロ-N-[[6-(3-メチル-2-オキサゾリジン-1-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル]ベンズアミド	5.3
125	(4S*)-4-フルオロ-N-[[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル]ベンズアミド	2.7	176	4-フルオロ-N-[(4S*)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル]ベンズアミド	19
132	(4S*)-4-フルオロ-N-[[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル]ベンズアミド	9.6	178	4-フルオロ-N-[[6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル]ベンズアミド	7.3
133	(4S*)-4-フルオロ-N-[[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル]ベンズアミド	119	182	4-フルオロ-N-[(4S*)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル]ベンズアミド	6.6
146	4-フルオロ-N-[[6-(2-フリル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル]ベンズアミド	14	187	N-[(4S*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}4-フルオロベンズアミド	45

[0297] 一般式(I)で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、例えば高血圧、狭心症、心不全、心筋梗塞、脳卒中、跛行、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、視力低下、電解質異常、動脈硬化症等の循環器系疾患、例えば過食症、糖尿病性神経障害等の中枢

神経系疾患、例えばメタボリックシンドローム、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、ホルモン分泌異常、痛風、脂肪肝等の代謝性疾患、例えば月経障害、性機能障害等の生殖系疾患、肝機能障害、膵炎、胆のう炎、胃食道逆流などの消化管系疾患、肥満低換気症候群(ピックウィック症候群)、睡眠時無呼吸症候群などの呼吸器系疾患、細菌・真菌・寄生虫による感染性疾患、悪性新生物、関節炎、皮膚潰瘍などの炎症性疾患等の処置剤として供することができる。

[0298] 本発明の1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物(I)、又はそれらの薬学的に許容される塩を、それらを必要とする対象に投与することからなる、LCEの変調に起因する疾患、病気又は状態の治療法又は予防法を提供することである。

[0299] 本発明のもう1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩を、それらを必要とする対象に投与することからなる、メタボリックシンドローム、脂肪肝、高脂血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、肥満症、糖尿病、過食症、悪性新生物又は感染性疾患の治療法又は予防法を提供することである。

[0300] 本発明のもう1つの側面としては、治療的に有効量の本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩を、それらを必要とする対象に投与することからなる、メタボリックシンドローム、脂肪肝、高脂血症、肥満症、糖尿病、過食症、悪性新生物又は感染性疾患の治療法を提供することである。

[0301] 本発明のもう1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩を、それらを必要とする対象に投与することからなる、糖尿病の治療法又は予防法を提供することである。

[0302] 本発明のもう1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩を、それらを必要とする対象に投与することからなる、肥満症の治療法又は予防法を提供することである。

[0303] 本発明のもう1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩を、それらを必要とする対象に投与する

ことからなる、食べ過ぎ、過食症、高血圧、血漿インスリン濃度の上昇、インスリン抵抗性、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、大腸癌、腎癌、変形性関節症、閉塞型睡眠時無呼吸症、心臓病、異常心拍リズム、不整脈、心筋梗塞、うつ血性心不全、冠状動脈性心臓病、突然死、脳卒中、多嚢胞卵巣、頭蓋咽頭腫、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性症候群、性機能及び生殖機能障害、不妊症、性腺機能低下症、多毛症、肥満関連の胃食道逆流、肥満低換気症候群(ピックウィック症候群)、炎症、全身性脈管炎、動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、炎症、全身性脈管炎、動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、胆嚢疾患、痛風、便秘、過敏性腸症候群、炎症性腸症候群、心臓肥大及び左心室肥大からなる群より選択される肥満関連疾患の治療法又は予防法を提供することである。

[0304] 本発明のもう1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩を、それらを必要とする対象に投与することからなる、高脂血症又は異常脂質血症の治療法又は予防法を提供することである。

[0305] 本発明のもう1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩を、それらを必要とする対象に投与することからなる、カロリー摂取の方法を提供することである。

[0306] 本発明のもう1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩を、それらを必要とする対象に投与することからなる、摂食量の低減方法を提供することである。

[0307] 本発明のもう1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩を、それらを必要とする対象に投与することからなる、満腹感の増加方法を提供することである。

[0308] 本発明のもう1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩を、それらを必要とする対象に投与することからなる、食欲の低減方法を提供することである。

[0309] また本発明は本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩を、その状態の治療又は予防に有用であるとして知られた他の薬剤の治療的又は予防的に

有効な量と組み合わせて投与することからなる肥満症の治療法又は予防法に関する。

[0310] また本発明は本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩を、その状態の治療又は予防に有用であるとして知られた他の薬剤の治療的又は予防的に有効な量と組み合わせて投与することからなる糖尿病の治療法又は予防法に関する。また本発明は本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩を、その状態の治療又は予防に有用であるとして知られた他の薬剤の治療的又は予防的に有効な量と組み合わせて投与することからなる高脂血症又は異常脂質血症の治療法又は予防法に関する。

[0311] 本発明のもう1つの側面としては、本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体からなる医薬組成物を提供することである。

本発明の更にもう1つの側面としては、医薬として使用するための本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩に関する。

[0312] 本発明の更にもう1つの側面としては、それらを必要とする対象のLCEに起因する疾患の治療、予防、抑制に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩の使用に関する。

[0313] 本発明の更にもう1つの側面としては、それらを必要とする対象のメタボリックシンドローム、高脂血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、肥満症、糖尿病、過食症、悪性新生物又は感染性疾患の治療又は予防に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩の使用に関する。

[0314] 本発明の更にもう1つの側面としては、それらを必要とする対象の肥満症の治療又は予防に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩の使用に関する。本発明の更にもう1つの側面としては、それらを必要とする対象の糖尿病の治療又は予防に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩の使用に関する。本発明の更にもう1つの側面としては、それらを必要とする対象の高脂血症又は異常脂質血症の治療又は予防に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的

に許容される塩の使用に関する。

[0315] 本発明の更にもう1つの側面としては、本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩の治療的に有効量と、インスリン抵抗性改善薬、インスリン類似薬、スルホニルウレア類、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4又はDPP-IV)阻害剤、グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1)作動薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、セロトニン様物質、 β 3-アドレナリン受容体作動薬、神経ペプチドY1拮抗薬、神経ペプチドY2作動薬、神経ペプチドY5拮抗薬、腓リパーゼ阻害剤、カンナビノイドCB1受容体拮抗薬若しくはインバースアゴニスト、メラニン濃縮ホルモン受容体作動薬、メラノコルチン4受容体作動薬、ボムベシンレセプターサブタイプ3作動薬、グレリン拮抗剤、PYY、PYY₃₋₃₆及びNK-1拮抗剤からなる群より選択される薬剤又はそれらの薬学的に許容される塩の治療的に有効量の使用であって、それらを必要とする対象の肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患又は肥満関連疾患の治療、コントロール又は予防に有用な医薬の製造のための上記使用に関する。

[0316] 本発明の更にもう1つの側面としては、本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩の治療的に有効量と、インスリン抵抗性改善薬、インスリン類似薬、スルホニルウレア類、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4又はDPP-IV)阻害剤、グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1)作動薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、セロトニン様物質、 β 3-アドレナリン受容体作動薬、神経ペプチドY1拮抗薬、神経ペプチドY2作動薬、神経ペプチドY5拮抗薬、腓リパーゼ阻害剤、カンナビノイドCB1受容体拮抗薬若しくはインバースアゴニスト、メラニン濃縮ホルモン受容体作動薬、メラノコルチン4受容体作動薬、ボムベシンレセプターサブタイプ3作動薬、グレリン拮抗剤、PYY、PYY₃₋₃₆及びNK-1拮抗剤からなる群より選択される薬剤又はそれらの薬学的に許容される塩の治療的に有効量の肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患又は肥満関連疾患の治療又は予防に用いる医薬の製造のための使用であって、本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩の有効量と、上記薬剤の有効量の同時又は別々の使用に関する。

[0317] 本発明の更にもう1つの側面としては、本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容される塩の治療的に有効量と、インスリン抵抗性改善薬、インスリン類似薬、

スルホニルウレア類、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4又はDPP-IV) 阻害剤、グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) 作動薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、セロトニン様物質、 β 3-アドレナリン受容体作動薬、神経ペプチドY1拮抗薬、神経ペプチドY2作動薬、神経ペプチドY5拮抗薬、腓リパーゼ阻害剤、カンナビノイドCB1受容体拮抗薬若しくはインバースアゴニスト、メラニン濃縮ホルモン受容体作動薬、メラノコルチン4受容体作動薬、ボムベシンレセプターサブタイプ3作動薬、グレリン拮抗剤、PYY、PYY₃₋₃₆ 及びNK-1拮抗剤からなる群より選択される薬剤又はそれらの薬学的に許容される塩の治療的に有効量からなる、肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患又は肥満関連疾患の同時、別々若しくは連続的な使用のための合剤としての製品に関する。

[0318] 本発明の更にもう1つの側面としては、本発明に係る化合物(I) 又はそれらの薬学的に許容される塩の治療的に有効量と、シンバスタチン、メバスタチン、エゼチミベ、アトルバスタチン、シタグリブチン、メトホルミン、シブトラミン、オルリスタット、Qnexa (商品名) 及びフェンテルミンからなる群より選択される薬剤又はそれらの薬学的に許容される塩の治療的に有効量の使用であって、それらを必要とする対象の肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患又は肥満関連疾患の治療、コントロール又は予防に有用な医薬の製造のための上記使用に関する。

[0319] 本発明に係る化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、メチル化セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、パルミトオレイン酸、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又

はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

[0320] これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあつては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であつてもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

[0321] 本発明に係る化合物はヒト又はそれ以外の哺乳動物を含む動植物であつて、当該化合物による処置を必要とするものに対して有効である。当該哺乳動物としてはヒトが好ましく、男性であつても女性であつてもよい。ヒト以外の哺乳動物としては、例えばイヌ、ネコ等の愛玩動物等が挙げられる。本発明に係る化合物は、これらイヌ、ネコ等の肥満又は肥満に関係する疾患に対しても有効である。当該化合物による処置を必要とするか否かは、通常の内科医、獣医又は臨床医によって、容易に決定することができる。

[0322] 本発明に係る化合物を例えば臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01～100mg/kg、好ましくは0.03～1mg/kgを1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001～10mg/kg、好ましくは0.001～0.1mg/kg、より好ましくは0.01～0.1mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。

[0323] 経口投与のためには、1.0～1000mgの有効成分、特に治療される患者の症状に合わせて薬用量を調整するために1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及び1000.0mgの有効成分を含む錠剤が好ましい。当該化合物は一日あたり、1～4回、好ましくは一日あたり、1回又は2回の処方により投与することができる。

[0324] 本発明に係る化合物が、肥満症及び／又は糖尿病及び／又は高脂血症及び／又

は異常脂質血症及び／又は非アルコール性脂肪肝、又は他の疾患の治療又は予防に対して適用される場合、本発明に係る化合物の一日当たりの薬用量が動物の体重1kgに対し約0.1mg～約100mgであるとき、より好ましくは一日当たり単回若しくは2回～6回の分割投与、又は徐放性製剤によるとき、一般に十分な結果を得ることができる。多くの大型哺乳動物にとって、一日当たりの全薬用量は約1.0mg～約1000mg、好ましくは約1mg～約50mgである。70kgの大人の場合、一日当たりの全薬用量は、通常、約7mg～約350mgであろう。この薬用量の処方 highest の治療効果を得るため調整することができる。

[0325] 通常の内科医、獣医又は臨床医は病状進行を治療し、予防し、阻止し、抑制し又は停止させるに必要な効果的薬物量を容易に決定し処理することができる。

[0326] これらの製剤は、本発明に係る化合物を全薬剤1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

[0327] 本発明に係る化合物は高血圧、狭心症、心不全、心筋梗塞、脳卒中、跛行、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、視力低下、電解質異常、動脈硬化症等の循環器系疾患、例えば過食症、糖尿病性神経障害等の中樞神経系疾患、例えばメタボリックシンドローム、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、ホルモン分泌異常、痛風、脂肪肝等の代謝性疾患、例えば月経障害、性機能障害等の生殖系疾患、肝機能障害、膵炎、胆のう炎、胃食道逆流などの消化管系疾患、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、睡眠時無呼吸症候群などの呼吸器系疾患、細菌・真菌・寄生虫による感染性疾患、悪性新生物、関節炎、皮膚潰瘍などの炎症性疾患などの疾病の処置に有用な他剤と組み合わせて使用することができる。そのような組み合わせの個々の成分は、処置期間中、別々の異なる時に又は同時に、分割された又は単一の製剤で投与することができる。したがって、本発明は同時の又は時間が異なる投与の全てを含むと解釈すべきであり、本発明における投与はそのように解釈すべきである。本発明に係る化合物と上記の疾患の処置に有用な他剤との組み合わせの範囲には、原則として上記疾患の処置に有用ないかなる医薬製剤との組み合わせも包含さ

れる。

[0328] 上記組み合わせは、本発明の組成物に一つの他の活性物質のみならず、2又はそれ以上の他の活性物質を組み合わせたものを包含する。本発明の組成物と、上記疾患の治療薬から選ばれた1、2又はそれ以上の活性化物質との組み合わせには多くの例が存在する。例えば、メタボリックシンドロームの治療・管理、予防を目的とする場合、本発明の組成物と高脂血症治療剤、脂質低減薬剤及び抗糖尿病薬剤から選ばれた1、2又はそれ以上の活性化物質との組み合わせが有益である。特に、抗糖尿病薬剤及び／又は高脂血症治療剤又は脂質低減剤に加えて、抗肥満薬剤、抗高血圧薬剤を包含する組成物はメタボリックシンドロームの治療、管理又は予防に相乗的な効果を発揮する。

本剤と組み合わせる薬剤としては、例えば、ACAT阻害剤、 α ブロッカー、アルドースリダクターゼ阻害剤、 α アミラーゼ阻害剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン受容体拮抗剤、陰イオン交換樹脂、食欲抑制剤、抗酸化剤、抗血小板剤、 β ブロッカー、ビッグアニド剤、カルシウム拮抗剤、CB1受容体インバースアゴニスト／拮抗剤、CETP阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、DGAT阻害剤、DP-1V阻害剤、利尿剤、エイコサペンタエン酸、エンドセリン拮抗剤、FLAP阻害剤、FXRモジュレーター、グレリン拮抗剤、GLP-1アゴニスト、GLP-1分泌剤、グルカゴン拮抗剤、グルコキナーゼ活性化剤、グルココルチコイド受容体リガンド、 α グリコシダーゼ阻害剤、GPAT阻害剤、ヒスタミンH3受容体リガンド、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤、HSD阻害剤、インスリンとその類似薬、VEGF阻害剤及びPDGF阻害剤等のキナーゼ阻害剤、レプチン、リパーゼ阻害剤、5-LO阻害剤、LXRリガンド、メラノコルチンアゴニスト、MCH拮抗剤、MTTP阻害剤、オレキシン拮抗剤、オピオイド拮抗剤、ニューロペプチドY拮抗剤、ニコチン酸アゴニスト、PPARリガンド、PTP-1B阻害剤、SCD-1阻害剤、セロトニン輸送体阻害剤、SGLT阻害剤、SURリガンド、甲状腺ホルモンアゴニスト、UCP活性化剤、VPAC受容体アゴニスト等を挙げることができる。

発明の効果

[0329] 本発明に係る化合物は、優れたLCE阻害作用を有し、LCEが関与する各種疾患、

例えば循環器系疾患、神経系疾患、代謝性疾患、生殖系疾患、消化管系疾患の処置剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0330] 以下に実施例・製造例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例

[0331] 実施例及び製造例の薄層クロマトグラフィーは、プレートとしてSilica gel F_{60 254} (Merck)を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、Wakogel^T M-C-300又はC-200(和光純薬)、FLASH+カートリッジ(Biotage)又はChromatorex(FUJI SILYSIA CHEMICAL)を用いた。MSスペクトルは、ZQ2000(Waters)を用いて測定した。NMRスペクトルは、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合には内部基準としてジメチルスルホキシドを用い、JNM-AL400(日本電子(JEOL))、Mercury400(400MHz; Varian)、又はInova400(400MHz; Varian)型スペクトロメータを用いて測定し、全 δ 値をppmで示した。

NMR測定における略号の意味を以下に示す。

s: シングレット

d: ダブルレット

dd: ダブル ダブルレット

t: トリプレット

dt: ダブル トリプレット

q: クアルテット

m: マルチプレット

br: ブロード

J: カップリング定数

Hz: ヘルツ

DMSO-d₆: 重ジメチルスルホキシド

[0332] 実施例1

(6-クロロ-4-シクロプロピル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズ

オキサジン-4-イル)メチル(4-フルオロフェニル)カーバメート

1) (2-アミノ-5-クロロフェニル) (シクロプロピル)メタノンの合成

2-アミノ-5-クロロベンズニトリル(500mg、3.28mmol)をTHF(10mL)に溶解し、シクロプロピルマグネシウムブロマイド(0.5M, THF溶液、26.4mL)を、0°Cで攪拌した反応溶液に滴下した。反応溶液を80°Cで終夜加熱攪拌した後、氷冷し、氷冷下2N塩酸を加えた。反応溶液を室温で2時間攪拌後、溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=3/1)で精製し、(2-アミノ-5-クロロフェニル) (シクロプロピル)メタノン(453mg、83%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.98–1.03(2H, m), 1.16–1.20(2H, m), 2.54–2.60(1H, m), 6.61(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

2) 6-クロロ-4-シクロプロピル-4-ビニル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンの合成

(2-アミノ-5-クロロフェニル) (シクロプロピル)メタノン(450mg、2.30mmol)をTHF(5mL)に溶解し、ビニルマグネシウムブロマイド(1.0MTHF溶液、5.7mL)を、0°Cで攪拌した反応溶液に滴下した。反応溶液を室温で終夜攪拌した後、溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。溶液を酢酸エチルで希釈後有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をTHF(5mL)に溶解し、室温下1,1-カルボニルジイミダゾール(CDI)(745mg)を加えた。反応溶液を室温下2時間攪拌後、氷冷下、水を反応溶液に加えた。溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)で精製し、6-クロロ-4-シクロプロピル-4-ビニル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オン(610mg)を定量的に淡白色固

体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.30–0.36 (1H, m), 0.44–0.58 (2H, m), 0.65–0.72 (1H, m), 1.50–1.57 (1H, m), 5.10 (1H, dd, $J=17.1, 1.0\text{Hz}$), 5.27 (1H, dd, $J=10.7, 1.0\text{Hz}$), 5.90 (1H, dd, $J=17.1, 10.7\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.40 (1H, s).

3) 6-クロロ-4-シクロプロピル-4-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オンの合成

6-クロロ-4-シクロプロピル-4-ビニル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オン (590mg, 2.36mmol) をジクロロメタン (2.5mL) およびメタノール (2.5mL) に溶解し、オゾン気流下 -78°C にて攪拌した。原料の消失を薄層クロマトグラフィーにて確認後、オゾン気流を窒素気流に換え5分攪拌した。反応溶液を 0°C に昇温し、水素化ホウ素ナトリウム (26.8mg, 7.1mmol) を加えた。反応溶液を 0°C 下30分攪拌後、アセトンを加えて反応を止めた。溶媒を減圧留去後、残渣に水 (50mL) および1N塩酸を加えて $\text{pH}=4$ 程度に調整後、室温で攪拌した。生じる白色固体をろ取、水で洗浄後、減圧乾燥して、目的物 (487mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.09–0.15 (1H, m), 0.29–0.35 (1H, m), 0.37–0.49 (2H, m), 1.33–1.40 (1H, m), 3.69 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

4) (6-クロロ-4-シクロプロピル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル)メチル(4-フルオロフェニル)カーバメートの合成

6-クロロ-4-シクロプロピル-4-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オン (30mg, 0.124mmol) およびTEA (20.7 μL , 0.15mmol) のTHF (0.5mL) 溶液中に、1-フルオロフェニル-4-イソシアネート (17 μL , 0.15mmol) を室温下滴下した。反応溶液を室温で終夜攪拌後、溶媒を減圧留去し、残渣をろ別、クロロホルムで洗浄した。母液を濃縮後、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) で精製し、酢酸エチル

ーヘプタンにて結晶化することで、目的物(9.5mg、20%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.12–0.18 (1H, m), 0.23–0.29 (1H, m), 0.44–0.55 (2H, m), 1.39–1.46 (1H, m), 4.51 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.10 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), 7.38–7.48 (2H, brm), 7.51 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

[0333] 実施例2

(4-メチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル)メチル(4-フルオロフェニル)カーバメート

2-アミノベンゾニトリル、メチルマグネシウムブロマイド、1-フルオロフェニル-4-イソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.64 (3H, s), 4.31 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.55 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.05–7.15 (2H, m), 7.27 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.44 (2H, brs)

[0334] 実施例3

[6-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(4-フルオロフェニル)カーバメート

2-アミノ-5-クロロベンゾニトリル、フェニルマグネシウムブロマイド、1-フルオロフェニル-4-イソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 4.70 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.94 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.09–7.13 (2H, m), 7.32–7.34 (2H, m), 7.38–7.46 (6H, m), 7.76 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

[0335] 実施例4

[6-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(ピリジン-3-イル)カーバメート

2-アミノ-5-クロロベンゾニトリル、フェニルマグネシウムブロマイド、3-イソシア

ネートピリジンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.74 (1H, d, $J=12.7\text{Hz}$), 4.97 (1H, d, $J=12.7\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.29–7.34 (3H, m), 7.37–7.46 (4H, m), 7.78 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.87 (1H, brs), 8.21 (1H, dd, $J=4.4, 1.5\text{Hz}$), 8.61 (1H, brs).

[0336] 実施例5

[6-クロロ-4-メチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(4-フルオロフェニル)カーバメート

2-アミノ-5-クロロベンゾニトリル、メチルマグネシウムブロマイド、1-フルオロフェニル-4-イソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.64 (3H, s), 4.33 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.57 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.11 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.42 (2H, brs), 7.46 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.73 (1H, brs).

[0337] 実施例6

[6-クロロ-4-イソプロピル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(4-フルオロフェニル)カーバメート

2-アミノ-5-クロロベンゾニトリル、イソプロピルマグネシウムブロマイド、1-フルオロフェニル-4-イソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.80 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.28 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.51 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.69 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.05–7.12 (2H, brm), 7.31 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.36–7.43 (2H, brm), 7.44 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

[0338] 実施例7

[6-クロロ-4-エチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジ

ン-4-イル]メチル(4-フルオロフェニル)カーバメート

2-アミノ-5-クロロベンゾニトリル、エチルマグネシウムブロマイド、1-フルオロフェニル-4-イソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.79 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.91–2.08 (2H, m), 4.35 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.58 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.36–7.46 (2H, brm), 7.44 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

[0339] 実施例8

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート

6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンおよびピロリジン-1-カルボニルクロリドを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.64–1.85 (4H, m), 3.03–3.09 (1H, m), 3.18–3.24 (1H, m), 3.33–3.37 (2H, m), 4.59 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.81 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.34 (1H, brs), 7.36 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 9.36 (1H, brs).

[0340] 実施例9

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(4-メトキシフェニル)カーバメート

6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンおよび4-メトキシフェニルイソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.71 (3H, s), 4.79 (1H, d, $J=12.7\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=12.7\text{Hz}$), 6.84–6.86 (2H, brm), 7.00 (1H, dd, $J=8.8, 1.0\text{Hz}$), 7.32 (2H, s), 7.52–7.54 (1H, m), 7.75 (1H, s), 9.60–9.63 (1H, brm).

[0341] 実施例10

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(4-フェノキシフェニル)カーバメート

6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンおよび4-フェノキシフェニルイソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 4.83 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 6.93–7.02 (5H, m), 7.09 (1H, dd, $J=7.3, 7.3\text{Hz}$), 7.35 (2H, dd, $J=8.8, 7.3\text{Hz}$), 7.44 (2H, brs), 7.53 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.76 (1H, brs).

[0342] 実施例11

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル[4-(ベンジルオキシ)フェニル]カーバメート

6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンおよび4-(ベンジルオキシ)フェニルイソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 4.79 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 5.04 (2H, s), 5.04 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 6.92–6.95 (2H, brm), 7.00 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30–7.44 (7H, m), 7.52 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.73–7.75 (1H, brm).

[0343] 実施例12

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(4-フルオロフェニル)カーバメート

6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンおよび(4-フルオロフェニル)イソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 4.82 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10–7.15 (2H, brm), 7.44

(2H, brs), 7.53(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.76(1H, brs).

[0344] 実施例13

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(4-クロロフェニル)カーバメート

6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンおよび(4-クロロフェニル)イソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 4.77(1H, d, J=12.3Hz), 5.04(1H, d, J=12.3Hz), 6.94(1H, d, J=8.6Hz), 7.23(2H, d, J=8.2Hz), 7.37(2H, brs), 7.44(1H, dd, J=8.6, 2.2Hz), 7.56(1H, brs).

[0345] 実施例14

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(2,4-ジフルオロフェニル)カーバメート

6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンおよび(2,4-ジフルオロフェニル)イソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.74(1H, d, J=12.7Hz), 4.92(1H, d, J=12.7Hz), 6.72-6.89(2H, m), 6.85(1H, d, J=8.8Hz), 7.32(1H, brs), 7.39(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.95(1H, brs), 8.31(1H, s).

[0346] 実施例15

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(3-フルオロフェニル)カーバメート

6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンおよび(3-フルオロフェニル)イソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.85(1H, d, J=12.2Hz), 5.09(1H, d, J=12.2Hz), 6.84(1H, td, J=8.8, 2.0Hz), 7.01(1H, d, J=8.3Hz), 7.19-7.23(1H, brm), 7.31(2H, dd, J=15.6, 8.3Hz), 7.54(1H, d

d, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 77(1H, s).

[0347] 実施例16

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジン-4-イル]メチル(4-フルオロフェニル)カーバメート
1) 1-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノンの合成

N-(5-クロロ-2-ピリジニル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド(20. 0g, 94. 0 mmol)およびTMEDA(12. 0g, 103mmol)をt-ブチルメチルエーテル(150mL)に溶解し、反応溶液を-20℃で攪拌下、n-ブチルリチウム(2. 66Mヘキサン溶液、88. 3mL)を滴下し加えた。反応溶液を0℃で2時間攪拌後、-78℃に冷却し、トリフルオロ酢酸エチル(16. 8mL、140mmol)を加えた。反応溶液を0℃に昇温して3時間攪拌後、水、2N塩酸を順に加え、反応溶液をpH=9程度に調整した。溶液を酢酸エチルで希釈後、有機層を分離し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸(60mL)、濃塩酸(20mL)および水(40mL)を加え、溶液を100℃で10時間加熱攪拌した。溶液を室温に冷却後、生じる固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄した。得られた固体と酢酸ナトリウム(7. 64g)を水(15mL)およびt-ブチルメチルエーテル(70mL)中混合し、溶液を室温で30分攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去し、目的物(10. 1g、47. 8%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6. 32(2H, brs), 7. 54(1H, brs), 8. 15(1H, brs).

2) [6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジン-4-イル]メチル(4-フルオロフェニル)カーバメートの合成。

1-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノンおよび(4-フルオロフェニル)イソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4. 86(1H, d, J=12. 2Hz), 5. 05(1H

, d, J=12.2Hz), 7.12–7.14(2H, brm), 7.42–7.44(2H, brm), 8.37(1H, d, J=2.4Hz), 8.50(1H, d, J=2.4Hz).

[0348] 実施例17

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-4-イル]エチル(4-フルオロフェニル)カーバメート
2-アミノ-5-クロロピリジン、トリフルオロ酢酸エチル、アリルマグネシウムブロマイドおよび(4-フルオロフェニル)イソシアネートを原料として用い、実施例1および実施例16に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.97–3.04(1H, m), 3.27–3.38(1H, m), 4.18–4.30(2H, m), 7.09(2H, dd, J=8.8, 8.8Hz), 7.33(2H, brs), 8.23(1H, brs), 8.34(1H, d, J=2.0Hz).

[0349] 実施例18

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル[4-(メチルスルホニル)フェニル]カーバメート
6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンおよび4-(メチルスルホニル)フェニルイソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.15(3H, s), 4.87(1H, d, J=12.2Hz), 5.11(1H, d, J=12.2Hz), 7.00(1H, d, J=8.8Hz), 7.53(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.66(2H, d, J=8.8Hz), 7.76(1H, s), 7.83(2H, d, J=8.8Hz).

[0350] 実施例19

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(ピリジン-3-イル)カーバメート
6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンおよび3-イソシアネートピリジンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 4.84(1H, d, J=12.2Hz), 5.08(1H

, d, J=12.2Hz), 6.99(1H, d, J=8.8Hz), 7.32(1H, brs), 7.51(1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.75(1H, s), 7.87(1H, brs), 8.23(1H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 8.59(1H, brs).

[0351] 実施例20

2-[({[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メトキシ}カルボニル)アミノ]ピリジニウムトリフルオロアセテート

6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンおよび2-イソシアネートピリジン为原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 4.80(1H, d, J=12.2Hz), 5.08(1H, d, J=12.2Hz), 7.00(1H, d, J=8.3Hz), 7.05-7.08(1H, m), 7.53(1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 7.69-7.72(1H, m), 7.74-7.78(2H, m), 8.24-8.26(1H, m).

[0352] 実施例21

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(シクロペンチル)カーバメート

6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンおよびシクロペンチルイソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28-1.57(6H, m), 1.68-1.76(2H, m), 3.70-3.75(1H, m), 4.62(1H, d, J=12.2Hz), 4.92(1H, d, J=12.2Hz), 6.97(1H, d, J=8.8Hz), 7.38(1H, d, J=6.8Hz), 7.50(1H, d, J=8.8Hz), 7.63(1H, s).

[0353] 実施例22

[8-メトキシ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(4-フルオロフェニル)カーバメート

2-メトシアニリン、トリフルオロ酢酸エチルおよび(4-フルオロフェニル)イソシア

ネートを原料として用い、実施例1および実施例16に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.84 (3H, s), 4.75 (1H, d, $J=12.2$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=12.2$ Hz), 7.10–7.14 (5H, m), 7.41–7.46 (2H, brm).

[0354] 実施例23

[6-クロロ-1-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(4-フルオロフェニル)カーバメート
1) 6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-4-ビニル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンの合成

4-クロロアニリン、トリフルオロ酢酸エチル、ビニルマグネシウムブロマイドを原料として用い、実施例1および実施例16に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 5.66 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 5.69 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.64 (1H, dd, $J=16.8, 11.0$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.99 (1H, s).

2) 6-クロロ-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-4-ビニル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンの合成

6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-4-ビニル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オン (100mg, 0.36mmol) のDMF (1mL) 攪拌溶液に、0℃下、水素化ナトリウム (60%、29mg, 0.72mmol) を加えた。0℃で30分攪拌後、ヨウ化メチル (44.8 μL , 0.72mmol) を滴下し加えた。反応溶液を室温下、終夜攪拌後、水を反応溶液に加えた。溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去し、目的物 (107mg, quant.) を薄茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.41 (3H, s), 5.66 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 5.67 (1H, d, $J=17.1$ Hz), 6.18 (1H, dd, $J=17.1, 10.7$ Hz), 6.94 (1H,

d, J=8.8Hz), 7.34(1H, d, J=2.4Hz), 7.42(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz).

3)[6-クロロ-1-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル(4-フルオロフェニル)カーバメート

6-クロロ-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-4-ビニル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オンおよび(4-フルオロフェニル)イソシアネートを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.36(3H, s), 4.85(1H, d, J=12.2 Hz), 5.10(1H, d, J=12.2Hz), 7.09-7.15(2H, m), 7.29(1H, d, J=8.8Hz), 7.41-7.46(2H, brm), 7.66(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.82(1H, d, J=2.4Hz).

[0355] 実施例24

[5-メトキシ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル(4-フルオロフェニル)カーバメート

3-メトキシアニリン、トリフルオロ酢酸エチルおよび(4-フルオロフェニル)イソシアネートを原料として用い、実施例1および実施例16に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.84(3H, s), 4.75(1H, d, J=12.2 Hz), 5.01(1H, d, J=12.2Hz), 7.08-7.15(5H, m), 7.44(2H, brs).

[0356] 実施例25

[6-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル(4-フルオロフェニル)カーバメート

4-フルオロアニリン、トリフルオロ酢酸エチルおよび(4-フルオロフェニル)イソシアネートを原料として用い、実施例1および実施例16に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 4.80(1H, d, J=12.2Hz), 5.03(1H, d, J=12.2Hz), 7.01(1H, dd, J=8.8, 4.9Hz), 7.05-7.18(2H, brm), 7.33-7.38(1H, m), 7.44(2H, brs), 7.59(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz),

9. 85(1H, brs)

[0357] 実施例26

[6-フルオロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル(ピリジン-3-イル)カーバメイト

4-フルオロアニリン、トリフルオロ酢酸エチルおよび3-イソシアネートピリジンを原料として用い、実施例1および実施例16に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 4. 82(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 5. 05(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 7. 00(1H, dd, $J=9.0, 4.6\text{Hz}$), 7. 24-7. 39(2H, m), 7. 60(1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 7. 85(1H, brs), 8. 21(1H, dd, $J=4.6, 1.2\text{Hz}$), 8. 57(1H, brs), 10. 03(1H, brs)

[0358] 実施例27

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド

1) 6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-2-オンの合成

実施例1に従い、公知の化合物(J. Org. Chem. 1998, 63, 8536)1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノンより合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3. 93(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4. 23(1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 6. 91(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7. 43(1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 7. 52(1H, brs).

2) 4-(アジドメチル)-6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-2-オンの合成

6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-2-オン(4. 0g, 14. 2mmol)をクロロホルム(30mL)およびTHF(15mL)に溶解し、0°Cで攪拌下、2, 6-ジメチルピリジン(13. 2mL, 113mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物(9. 6mL, 56. 8mmol)を順次加えた。反応溶液を氷冷下3時間攪拌後、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を反応溶液に加えた。溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を

、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、DMF (50mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(1.53g, 23.5mmol)を加えた。反応溶液を80℃で終夜攪拌後、室温に戻し、水を反応溶液に加えた。溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン=1／2)で精製し、目的物(3.47g, 80%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.25(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.55(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 11.03(1H, brs)

3) [6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩の合成

4-(アジドメチル)-6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オン(2.59g, 8.44mmol)のTHF (20mL)および水(10mL)の混合溶液に、室温下、トリメチルホスファイト(2mL, 16.9mmol)を加え、反応溶液を60℃で5時間攪拌した。反応溶液を放冷後、水を反応溶液に加え、溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣に、4N塩酸-ジオキサン溶液(30mL)を加え、40℃で24時間攪拌した。放冷後、生じる固体をろ取、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥し、目的物(2.31g, 86%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.57(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.27(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.44(2H, s), 11.10(1H, s)

4) N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドの合成

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩(2.0g, 6.3mmol)、4-フルオロ

安息香酸(972mg, 6.94mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール塩酸塩(852mg, 6.3mmol)およびトリエチルアミン(2.1mL, 15.8mmol)のDMF(20mL)溶液を、0°Cで攪拌下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.45g, 7.57mmol)を少量ずつ加えた。反応溶液を室温で5時間攪拌後、水を反応溶液に加え、溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し、目的物(2.1g, 82%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.87(1H, dd, $J=14.4, 4.4\text{Hz}$), 4.58(1H, dd, $J=14.4, 7.6\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.25(2H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 7.43–7.50(2H, m), 7.71–7.78(2H, m), 8.81(1H, dd, $J=7.6, 4.4\text{Hz}$), 10.19(1H, s)

[0359] $\text{N}-\{[(4\text{S}^*)-6\text{-クロロ}-2\text{-オキソ}-4\text{-}(\text{トリフルオロメチル})-1,4\text{-ジヒドロ}-2\text{H}-3,1\text{-ベンゾキサジン}-4\text{-イル}]メチル\}-4\text{-フルオロベンズアミド}$ の合成
 $\text{N}-\{[6\text{-クロロ}-2\text{-オキソ}-4\text{-}(\text{トリフルオロメチル})-1,4\text{-ジヒドロ}-2\text{H}-3,1\text{-ベンゾキサジン}-4\text{-イル}]メチル\}-4\text{-フルオロベンズアミド}$ をHPLC(キラルパックAD-H、 $n\text{-ヘキサン}:2\text{-プロパノール}=4:1$)にて光学分割を行い、後半に溶出されるフラクションを濃縮して目的物を得た。

[0360] 実施例28

$\text{N}-\{[6\text{-クロロ}-2\text{-オキソ}-4\text{-}(\text{トリフルオロメチル})-1,4\text{-ジヒドロ}-2\text{H}-ピリド[3,4-d][1,3]\text{オキサジン}-4\text{-イル}]メチル\}-4\text{-フルオロベンズアミド}$

3-アミノ-6-クロロピリジン、トリフルオロ酢酸エチル、4-フルオロ安息香酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.07(1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 4.23(1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 7.36(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.64(1H, s), 8.01(2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 8.51(1H, s), 8.65(1H, s).

[0361] 実施例29

$\text{N}-\{[2\text{-オキソ}-4\text{-}(\text{トリフルオロメチル})-1,4\text{-ジヒドロ}-2\text{H}-3,1\text{-ベンズ}$

オキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

アニリン、トリフルオロ酢酸エチルおよび安息香酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.82 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.62 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.34–7.41 (4H, m), 7.46–7.50 (1H, m), 7.64 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

[0362] 実施例30

N-{[2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ピリジン-2-カルボキシアミド

アニリン、トリフルオロ酢酸エチルおよびピリジン-2-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.14 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.39 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.08 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.55–7.58 (1H, m), 7.93–7.98 (2H, m), 8.56 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$).

[0363] 実施例31

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

アニリン、トリフルオロ酢酸エチルおよび4-フルオロ安息香酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.78 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 4.57 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.20 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.32 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.67–7.71 (2H, m).

[0364] 実施例32

N-{2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]エチル}-4-フルオロベンズアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、アリルマグネシウムブロマイドおよび4-フルオロ安息香酸を原料として用い、実施例27に準じた

方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.29–2.40 (1H, m), 2.70–2.80 (1H, m), 3.31 (2H, dd, $J=13.2, 6.8\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21–7.28 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.51–7.53 (1H, m), 7.72–7.79 (2H, m), 8.48 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 10.83 (1H, s)

- [0365] $\text{N-}\{2-[(4\text{R}^*)-6\text{-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを-4-イル}]エチル\}-4\text{-フルオロベンズアミド}$
 $\text{N-}\{2-[6\text{-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを-4-イル}]エチル\}-4\text{-フルオロベンズアミド}$ をHPLC (キラルパックAD-H、 $n\text{-ヘキサン:2-プロパノール}=3:1$)にて光学分割を行い、後半に溶出されるフラクションを濃縮して目的物を得た。

[0366] 実施例33

$\text{N-}\{3-[6\text{-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを-4-イル}]プロピル\}-4\text{-フルオロベンズアミド}$
 $1-(2\text{-アミノ-5-クロロフェニル})-2,2,2\text{-トリフルオロエタノン}$ 、 3-ブテニル マグネシウムブロマイドおよび 4-フルオロ安息香酸 を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.25–1.40 (1H, m), 1.47–1.64 (1H, m), 2.03–2.17 (1H, m), 2.54–2.64 (1H, m), 3.19–3.37 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.24–7.29 (2H, m), 7.48 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 7.60 (1H, s), 7.84–7.91 (2H, m), 8.51 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 10.85 (1H, s)

- [0367] $\text{N-}\{3-[(4\text{R}^*)-6\text{-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを-4-イル}]プロピル\}-4\text{-フルオロベンズアミド}$
 $\text{N-}\{3-[6\text{-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを-4-イル}]プロピル\}-4\text{-フルオロベンズアミド}$ をHPLC (キラルパックAD-H、 $n\text{-ヘキサン:2-プロパノール}=3:1$)にて光学分割を行い、後半に溶出されるフラクションを濃縮して目的物を得た。

[0368] 実施例34

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-3-フルオロベンズアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および3-フルオロ安息香酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.87 (1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.57 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.32–7.39 (1H, m), 7.42–7.53 (6H, m), 8.88 (1H, dd, $J=7.8, 4.4\text{Hz}$), 10.87 (1H, s)

[0369] 実施例35

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-2-フルオロベンズアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および2-フルオロ安息香酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.86 (1H, dd, $J=14.4, 4.4\text{Hz}$), 4.55 (1H, dd, $J=14.4, 7.6\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.16–7.23 (2H, m), 7.29 (1H, td, $J=7.4, 1.8\text{Hz}$), 7.42–7.50 (3H, m), 8.78 (1H, dd, $J=7.6, 4.4\text{Hz}$), 10.85 (1H, s)

[0370] 実施例36

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-メチルベンズアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および4-メチル安息香酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.30 (3H, s), 3.82 (1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.58 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.

. 20 (2H, d, J=8.3Hz), 7.40–7.48 (2H, m), 7.57 (2H, d, J=8.3Hz),
8.69 (1H, dd, J=7.8, 4.4Hz), 10.84 (1H, s)

[0371] 実施例37

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,
1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-2-メチルベンズアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-
ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および2-メチル安息香酸を原料と
して用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.01 (3H, s), 3.76 (1H, dd, J=14.
6, 4.4Hz), 4.62 (1H, dd, J=14.6, 7.8Hz), 6.93 (1H, d, J=8.8Hz), 7
.04–7.06 (1H, m), 7.13–7.16 (2H, m), 7.23–7.29 (1H, m), 7.47
–7.50 (2H, m), 8.75 (1H, dd, J=7.8, 4.4Hz), 10.85 (1H, s)

[0372] 実施例38

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,
1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-3-メチルベンズアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-
ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および3-メチル安息香酸を原料と
して用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.29 (3H, s), 3.83 (1H, dd, J=14.
6, 4.4Hz), 4.58 (1H, dd, J=14.6, 7.8Hz), 6.91 (1H, d, J=8.3Hz), 7
.25–7.31 (2H, m), 7.41–7.49 (5H, m), 8.73 (1H, dd, J=7.8, 4.4H
z), 10.86 (1H, s)

[0373] 実施例39

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,
1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ビフェニル-4-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-
ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および4-フェニル安息香酸を原
料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.87 (1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.62 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.37–7.49 (5H, m), 7.64–7.79 (6H, m), 8.84 (1H, dd, $J=7.8, 4.4\text{Hz}$), 10.86 (1H, s)

[0374] 実施例40

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ビフェニル-2-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および2-フェニル安息香酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.70 (1H, dd, $J=14.4, 4.6\text{Hz}$), 4.37 (1H, dd, $J=14.4, 7.3\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$), 7.21–7.25 (2H, m), 7.27–7.36 (5H, m), 7.41–7.51 (3H, m), 8.65 (1H, dd, $J=7.3, 4.6\text{Hz}$), 10.83 (1H, s)

[0375] 実施例41

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}イソニコチンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびイソニコチン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.90 (1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.57 (1H, dd, $J=14.6, 7.6\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.43–7.49 (2H, m), 7.53 (2H, dd, $J=4.4, 1.5\text{Hz}$), 8.66 (2H, dd, $J=4.4, 1.5\text{Hz}$), 9.08 (1H, dd, $J=7.6, 4.4\text{Hz}$), 10.87 (1H, s)

[0376] 実施例42

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ニコチンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-

ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびニコチン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.89 (1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.58 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.41–7.52 (3H, m), 7.98 (1H, dt, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 8.66 (1H, dd, $J=4.9, 2.0\text{Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.99 (1H, dd, $J=7.8, 4.4\text{Hz}$), 10.87 (1H, s)

[0377] 実施例43

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ピリジン-2-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびピリジン-2-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.16 (1H, dd, $J=14.6, 5.9\text{Hz}$), 4.42 (1H, dd, $J=14.6, 7.3\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.57–7.62 (1H, m), 7.63–7.65 (1H, brm), 7.94–8.02 (2H, m), 8.57–8.62 (1H, m), 8.73 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 10.88 (1H, s)

[0378] 実施例44

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-メトキシベンズアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および4-メトキシ安息香酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.76 (3H, s), 3.81 (1H, dd, $J=14.4, 4.4\text{Hz}$), 4.57 (1H, dd, $J=14.4, 7.8\text{Hz}$), 6.88–6.95 (3H, m), 7.41–7.45 (2H, m), 7.64–7.68 (2H, m), 8.61 (1H, dd, $J=7.8, 4.4\text{Hz}$), 10.84 (1H, s)

[0379] 実施例45

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および4-トリフルオロメチル安息香酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.89 (1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.59 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.78–7.84 (4H, m), 9.03 (1H, dd, $J=7.8, 4.4\text{Hz}$), 10.86 (1H, s)

[0380] 実施例46

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-(メタンスルホニル)ベンズアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および4-(メタンスルホニル)安息香酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.22 (3H, s), 3.89 (1H, dd, $J=14.6, 4.0\text{Hz}$), 4.60 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.86 (2H, dd, $J=6.8, 2.0\text{Hz}$), 7.96 (2H, dd, $J=6.8, 2.0\text{Hz}$), 9.06 (1H, dd, $J=7.6, 4.0\text{Hz}$), 10.87 (1H, s)

[0381] 実施例47

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-6-フルオロニコチンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および6-フルオロニコチン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.90 (1H, dd, $J=14.6, 4.1\text{Hz}$), 4.58 (1H, dd, $J=14.6, 7.6\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.78–7.84 (4H, m), 9.03 (1H, dd, $J=7.8, 4.4\text{Hz}$), 10.86 (1H, s)

=8.3, 2.2Hz), 7.43–7.49(2H, m), 8.20(1H, td, J=8.2, 2.9Hz), 8.48(1H, d, J=2.9Hz), 9.00(1H, dd, J=7.6, 4.1Hz), 10.88(1H, s)

[0382] 実施例48

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-6-メチルニコチンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および6-メチルニコチン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.46(3H, s), 3.86(1H, dd, J=14.6, 3.9Hz), 4.58(1H, dd, J=14.6, 7.8Hz), 6.91(1H, d, J=8.8Hz), 7.29(1H, d, J=8.8Hz), 7.43–7.45(2H, m), 7.89(1H, dd, J=8.0, 2.2Hz), 8.65(1H, d, J=2.2Hz), 8.90(1H, dd, J=7.8, 3.9Hz), 10.86(1H, s)

[0383] 実施例49

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.93(1H, dd, J=14.6, 3.7Hz), 4.59(1H, dd, J=14.6, 7.3Hz), 6.91(1H, d, J=8.8Hz), 7.45(1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.48(1H, s), 7.99(1H, d, J=8.3Hz), 8.24(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 8.89(1H, d, J=2.0Hz), 9.17–9.23(1H, brm), 10.20(1H, brs)

[0384] 実施例50

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.21 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.95 (1H, dd, $J=14.6, 5.4\text{Hz}$), 4.37 (1H, dd, $J=14.6, 7.3\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.54 (1H, s), 8.02 (1H, dd, $J=7.3, 5.4\text{Hz}$), 10.84 (1H, s)

[0385] 実施例51

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}イソオキサゾール-4-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびイソオキサゾール-4-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.95 (1H, dd, $J=14.6, 4.9\text{Hz}$), 4.48 (1H, dd, $J=14.6, 7.3\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 7.50 (1H, brs), 8.70 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.28-9.34 (1H, m), 10.88 (1H, s)

[0386] 実施例52

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-2-メトキシベンズアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および2-メトキシ安息香酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.66 (3H, s), 4.04 (1H, dd, $J=14.4, 5.6\text{Hz}$), 4.47 (1H, dd, $J=14.4, 6.6\text{Hz}$), 6.92-7.00 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.40-7.45 (1H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.34 (1H, dd, $J=6.6, 5.6\text{Hz}$), 10.89 (1H, s)

[0387] 実施例53

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-イソプロピルベンズアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および4-イソプロピル安息香酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.16 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.84-2.93 (1H, m), 3.82 (1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.58 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.41-7.48 (2H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.69 (1H, dd, $J=7.8, 4.4\text{Hz}$), 10.84 (1H, s)

[0388] 実施例54

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-ピリジンカルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 4.10 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.49 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.72-6.79 (1H, brm), 6.95 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.66-7.75 (2H, brm)

[0389] 実施例55

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および1-メチル-1H-ピラゾール

ルー3-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.85 (3H, s), 3.98 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J=14.6, 6.6$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 7.56 (1H, brs), 7.74 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.15 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 10.86 (1H, brs)

[0390] 実施例56

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド
[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および1H-ピラゾール-3-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.98 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 4.41 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 6.65 (1H, brs), 6.92 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 7.58 (1H, brs), 7.76 (1H, brs)

[0391] 実施例57

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミド
[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および1H-ピラゾール-4-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.76 (1H, dd, $J=14.6, 4.4$ Hz), 4.59 (1H, dd, $J=14.6, 8.0$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J=8.3, 1.5$ Hz), 7.42-7.46 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.84 (1H, brs), 8.17 (1H, brs), 8.35 (1H, dd, $J=8.0, 4.4$ Hz), 10.87 (1H, s)

[0392] 実施例58

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ピリダジン-3-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびピリダジン-3-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 4.19 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.44 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 7.90 (1H, dd, $J=8.3, 5.1\text{Hz}$), 8.17 (1H, dd, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$), 8.32 (1H, brs), 9.40 (1H, dd, $J=5.1, 1.7\text{Hz}$)

[0393] 実施例59

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ピリミジン-2-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびピリミジン-2-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 4.12 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.45 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.63 (1H, s), 7.67 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 8.93 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$)

[0394] 実施例60

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ピリミジン-4-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびピリミジン-4-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 4.16 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.41 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 7.97 (1H, dd, $J=5.4, 1.5\text{Hz}$), 9.05 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 9.30 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$)

[0395] 実施例61

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,

1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ピリミジン-5-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびピリミジン-5-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.94 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.58 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.44–7.52 (2H, m), 8.95 (2H, s), 9.29 (1H, brs), 9.29 (1H, s)

[0396] 実施例62

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および1,3-オキサゾール-5-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.90 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.49 (1H, dd, $J=14.1, 6.3\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 8.53 (1H, s), 8.93–8.99 (1H, brm)

[0397] 実施例63

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-2-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および1,3-オキサゾール-2-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.02 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 4.38 (1H, dd, $J=14.4, 5.6\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.43 (1H, brs), 7.47 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 7.54 (1H, brs), 8.31 (1H, brs), 9.16 (1H, brs)

)

[0398] 実施例64

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および1,3-オキサゾール-4-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 4.00 (1H, dd, $J=14.6, 3.4\text{Hz}$), 4.39 (1H, dd, $J=14.6, 5.9\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.56 (1H, s), 8.35–8.38 (1H, m), 8.48 (1H, s), 8.67 (1H, t, $J=1.0\text{Hz}$)

[0399] 実施例65

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}イソオキサゾール-5-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびイソオキサゾール-5-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.95 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.48 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs), 8.71 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.31 (1H, brs)

[0400] 実施例66

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-2-メチルプロピオンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および2-メチルプロピオン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.64 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.24–2.32 (1H, m), 3.53 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.44 (1H, dd, $J=14.6, 6.3\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27 (1H, brs), 7.46 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 8.18–8.23 (1H, m)

[0401] 実施例67

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}シクロプロパンカルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびシクロプロパンカルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.46–0.72 (4H, m), 1.50–1.56 (1H, m), 3.66 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.43 (1H, dd, $J=14.6, 5.9\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 8.44–8.49 (1H, m)

[0402] 実施例68

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-2,2-ジメチルプロピオンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および2,2-ジメチルプロピオン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.88 (9H, s), 3.52 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.46 (1H, dd, $J=14.6, 7.3\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23 (1H, brs), 7.45 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.83 (1H, m)

[0403] 実施例69

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-2-エチルブタンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および2-エチルブタンカルボン酸

を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.37 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.71 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.09–1.44 (4H, m), 1.89–1.99 (1H, m), 3.55 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.52 (1H, dd, $J=14.6, 6.3\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, brs), 7.45 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 8.21–8.27 (1H, m)

[0404] 実施例70

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-2-フェニルアセトアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびフェニルアセチルクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 3.38 (2H, m), 3.64 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.57 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.95–6.97 (2H, m), 7.11–7.17 (3H, m), 7.28–7.36 (2H, m)

[0405] 実施例71

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および(4-フルオロフェニル)酢酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 3.22–3.42 (2H, m), 3.63 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.57 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.78–6.91 (3H, m), 6.98 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.27–7.35 (2H, m)

[0406] 実施例72

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}イソオキサゾール-3-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびイソオキサゾール-3-カル

ボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.99 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.44 (1H, dd, $J=14.6, 6.1\text{Hz}$), 6.84–6.86 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs), 9.06 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 9.08–9.14 (1H, m)

[0407] 実施例73

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-1,3-チアゾール-4-カルボキシアミド
[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および1,3-チアゾール-4-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 4.08 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 4.40 (1H, dd, $J=14.4, 5.6\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.60 (1H, s), 8.37 (1H, dd, $J=2.0, 1.0\text{Hz}$), 8.40–8.47 (1H, brm), 9.14 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

[0408] 実施例74

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-5-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および5-エチルイソオキサゾール-3-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.77 (2H, q, $J=7.8\text{Hz}$), 3.96 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.42 (1H, dd, $J=14.6, 5.6\text{Hz}$), 6.53 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 7.50 (1H, brs), 8.98–9.03 (1H, m)

[0409] 実施例75

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.66 (3H, s), 4.06 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J=14.4, 5.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.59 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.30–8.35 (1H, m)

[0410] 実施例76

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-1,3-チアゾール-2-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および1,3-チアゾール-2-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 4.09 (1H, dd, $J=14.8, 3.5$ Hz), 4.38 (1H, dd, $J=14.8, 5.8$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.3$ Hz), 7.57 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 8.96–9.01 (1H, m)

[0411] 実施例77

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および1,3-チアゾール-5-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.89 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 4.54 (1H

, d, J=14.6Hz), 6.93(1H, d, J=8.6Hz), 7.44–7.51(2H, m), 8.42(1H, s), 9.02–9.08(1H, m), 9.21(1H, s)

[0412] 実施例78

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および1,2,5-チアジアゾール-3-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 4.06(1H, d, J=15.5Hz), 4.45(1H, d, J=15.5Hz), 6.92(1H, d, J=8.6Hz), 7.47(1H, d, J=8.6Hz), 7.58(1H, s), 9.11(1H, brs), 9.16(1H, s)

[0413] 実施例79

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.55(3H, s), 4.04(1H, d, J=14.6Hz), 4.41(1H, d, J=14.6Hz), 6.94(1H, d, J=8.8Hz), 7.49(1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.55(1H, brs), 9.61(1H, brs)

[0414] 実施例80

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-

ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.99 (1H, dd, $J=14.6, 5.9\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=14.6, 6.8\text{Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.54 (1H, s), 8.35 (1H, brs), 10.85 (1H, s)

[0415] 実施例81

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.29 (3H, s), 3.99 (1H, dd, $J=14.6, 4.9\text{Hz}$), 4.51 (1H, dd, $J=14.6, 6.8\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.9\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 9.49-9.55 (1H, m), 10.89 (1H, s)

[0416] 実施例82

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.85-0.91 (2H, m), 1.03-1.08 (2H, m), 2.10-2.19 (1H, m), 3.94 (1H, dd, $J=14.6, 4.9\text{Hz}$), 4.40 (1

H, dd, J=14.6, 6.8Hz), 6.44(1H, s), 6.91(1H, d, J=8.8Hz), 7.46(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.49(1H, s), 8.95(1H, dd, J=6.8, 4.9Hz)

[0417] 実施例83

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-5-フェニルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および5-フェニルイソオキサゾール-3-カルボン酸を原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 4.00(1H, dd, J=14.6, 5.4Hz), 4.46(1H, dd, J=14.6, 7.3Hz), 6.93(1H, d, J=8.5Hz), 7.33(1H, s), 7.47(1H, dd, J=8.5, 2.2Hz), 7.50-7.55(4H, m), 7.87-7.91(2H, m), 9.13(1H, dd, J=7.3, 5.4Hz)

[0418] 実施例84

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-(4-フルオロフェニル)プロパンアミド

1) 6-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンの合成

実施例1に従い、公知(J. Org. Chem. 1998, 63, 8536)の化合物1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、および3-ブテニルマグネシウムブロミドを原料として用い合成した。本化合物はまた、参考例3に示す方法によっても合成可能である。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.17-1.28(2H, m), 1.38-1.50(2H, m), 3.40-3.43(2H, m), 6.97(1H, d, J=8.8Hz), 7.49(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.56(1H, d, J=2.0Hz), 10.84(1H, s).

2) 3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]プロパン酸の合成

6-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オン(1.0g, 3.23mmol)のアセトン(20 mL)溶液に攪拌下、ジョーンズ試薬(8Nクロム酸、 H_2SO_4 - H_2O 溶液、2mL)を室温で滴下した。水(20mL)を加え、室温で3時間攪拌後、反応溶液に2-プロパノールを加え、室温で5分攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈後、8N水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層を分離した。水層に8N塩酸を加えて酸性にした後、溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去し、目的物(726mg, 70%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.07-2.15(1H, m), 2.22-2.40(2H, m), 2.75-2.82(1H, m), 6.97(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.51(1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.64(1H, s), 10.87(1H, s)

3) 3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]-N-(4-フルオロフェニル)プロパンアミドの合成

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]プロパン酸(50mg, 0.15mmol)および4-フルオロアニリン(21mg, 0.18mmol)をDMF(1mL)に溶解し、ピリジン(31 μL , 0.39mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(35mg, 0.18mmol)を順次加えた。反応溶液を終夜室温で攪拌後、水を反応溶液に加え、溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し、目的物(33.1mg, 51%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.19-2.53(3H, m), 2.75-2.87(1H, m), 6.96(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.08-7.12(2H, m), 7.45-7.55(3H, m), 7.61-7.65(1H, m), 9.94(1H, s), 10.87(1H, s)

2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、アリルマグネシウムブロマイドおよび4-フルオロアニリンを原料として用い、実施例84に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.25 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42-7.48 (3H, m), 7.67 (1H, brs), 10.25 (1H, brs), 10.78 (1H, brs).

[0420] 実施例86

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-ピリジン-4-イルプロパンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、3-ブテニルマグネシウムブロマイドおよび4-アミノピリジンを原料として用い、実施例84に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.27-2.38 (1H, m), 2.41-2.55 (2H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.45-7.52 (3H, m), 7.64 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.39 (2H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 10.28 (1H, s)

[0421] 実施例87

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-ピリジン-3-イルプロパンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、3-ブテニルマグネシウムブロマイドおよび3-アミノピリジンを原料として用い、実施例84に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.37-2.26 (1H, m), 2.54-2.39 (2H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=8.3, 4.9\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.94-7.99 (1H, m), 8.23 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=$

2. 0Hz), 10. 12(1H, s)

[0422] 実施例88

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン、3-ブテニルマグネシウムブロマイドおよび2-アミノピリジンを原料として用い、実施例84に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 33-2. 56(3H, m), 2. 75-2. 92(1H, m), 6. 97(1H, d, $J=8. 5\text{Hz}$), 7. 05-7. 09(1H, m), 7. 48(1H, dd, $J=8. 5, 2. 2\text{Hz}$), 7. 62(1H, d, $J=2. 2\text{Hz}$), 7. 73-7. 77(1H, m), 8. 04(1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 8. 24-8. 29(1H, m), 10. 43(1H, s)

[0423] 実施例89

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-(2-メトキシフェニル)プロパンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン、3-ブテニルマグネシウムブロマイドおよび2-メトキシアニリンを原料として用い、実施例84に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 31-2. 57(3H, m), 2. 73-2. 88(1H, m), 6. 85-6. 90(1H, m), 6. 94-7. 09(3H, m), 7. 49(1H, dd, $J=8. 8, 2. 4\text{Hz}$), 7. 62(1H, s), 7. 86-7. 93(1H, m), 9. 18(1H, s)

[0424] 実施例90

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-イソオキサゾール-3-イルプロパンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン、3-ブテニルマグネシウムブロマイドおよび3-アミノイソオキサゾールを原料として用い、実施例84に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 33-2. 54(3H, m), 2. 78-2. 88(1H, m), 6. 88(1H, d, $J=2. 0\text{Hz}$), 6. 97(1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 7. 49(1H, dd

, J=8.8, 2.4Hz), 7.61(1H, d, J=2.4Hz), 8.76(1H, d, J=2.0Hz), 10.97(1H, s)

[0425] 実施例91

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロパンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、3-ブテニルマグネシウムブロマイドおよび3-アミノ-6-メトキシピリジンを原料として用い、実施例84に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.19-2.53(3H, m), 2.77-2.88(1H, m), 3.80(3H, s), 6.77(1H, d, J=8.8Hz), 6.97(1H, d, J=8.5Hz), 7.49(1H, dd, J=8.5, 2.2Hz), 7.64(1H, d, J=2.2Hz), 7.79-7.83(1H, m), 8.27(1H, t, J=2.2Hz), 9.92(1H, s)

[0426] 実施例92

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-(6-フルオロピリジン-3-イル)プロパンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、3-ブテニルマグネシウムブロマイドおよび3-アミノ-6-フルオロピリジンを原料として用い、実施例84に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): 2.26-2.36(1H, m), 2.38-2.55(2H, m), 2.80-2.88(1H, m), 6.97(1H, d, J=8.8Hz), 7.14(1H, dd, J=8.8, 3.4Hz), 7.48(1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.63(1H, d, J=2.2Hz), 8.04-8.10(1H, m), 8.32(1H, s), 10.21(1H, s)

[0427] 実施例93

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-(6-メチルピリジン-3-イル)プロパンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、3-ブテニル

マグネシウムブロマイドおよび3-アミノ-6-メチルピリジンを原料として用い、実施例84に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.24–2.34 (1H, m), 2.35–2.48 (5H, m), 2.78–2.89 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.82–7.86 (1H, m), 8.51 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.01 (1H, s)

[0428] 実施例94

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-(3-メトキシフェニル)プロパンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、3-ブテニルマグネシウムブロマイドおよび3-メトキシアニリンを原料として用い、実施例84に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.22–2.30 (1H, m), 2.33–2.53 (2H, m), 2.78–2.86 (1H, m), 3.70 (3H, s), 6.58–6.63 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.00–7.05 (1H, m), 7.17 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.24–7.25 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.89 (1H, s)

[0429] 実施例95

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-(3-フルオロフェニル)プロパンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、3-ブテニルマグネシウムブロマイドおよび3-フルオロアニリンを原料として用い、実施例84に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.24–2.34 (1H, m), 2.37–2.53 (2H, m), 2.78–2.88 (1H, m), 6.82–6.87 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17–7.21 (1H, m), 7.28–7.33 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.53 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 10.11 (1H, s)

[0430] 実施例96

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-(2-フルオロフェニル)プロパンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、3-ブテニルマグネシウムブロマイドおよび2-フルオロアニリンを原料として用い、実施例84に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.36-2.56 (3H, m), 2.78-2.89 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10-7.16 (2H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.63 (1H, s), 7.83-7.92 (1H, m), 9.72 (1H, s)

[0431] 実施例97

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-[4-(メタンスルホニル)フェニル]プロパンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、3-ブテニルマグネシウムブロマイドおよび4-(メタンスルホニル)アニリンを原料として用い、実施例84に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.28-2.36 (1H, m), 2.39-2.55 (2H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.17 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.56-7.59 (2H, m), 7.63 (1H, d, 2.4Hz), 7.76-7.79 (1H, m), 8.17 (1H, brs), 10.30 (1H, s)

[0432] 実施例98

3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、3-ブテニルマグネシウムブロマイドおよび3-アミノ-5-メチル-1H-ピラゾールを原料として用い、実施例84に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.16 (3H, s), 2.20-2.46 (3H, m)

, 2. 73–2. 84(1H, m), 6. 23(1H, s), 6. 97(1H, d, J=8. 8Hz), 7. 49(1H, dd, J=8. 8, 2. 4Hz), 7. 62(1H, s), 10. 20(1H, brs)

[0433] 実施例99

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンゼンスルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩(60mg, 0. 19mmol)のTHF(1mL)溶液を室温で攪拌下、トリエチルアミン(66 μ L, 0. 47mmol)および4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(44mg, 0. 23mmol)を順次加えた。反応溶液を室温で終夜攪拌後、水を反応溶液に加え、溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し、目的物(58mg, 70%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3. 49(1H, d, J=14. 1Hz), 3. 98–4. 09(1H, m), 6. 91(1H, d, J=8. 8Hz), 7. 38(2H, m), 7. 45–7. 51(2H, m), 7. 77–7. 81(2H, m), 8. 30(1H, brs)

[0434] 実施例100

N-{2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾキサジン-4-イル]エチル}-4-フルオロベンゼンスルホンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン、アリルマグネシウムブロマイドおよび4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドを原料として用い、実施例1および実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2. 19–2. 30(1H, m), 2. 59–2. 70(2H, m), 2. 74–2. 83(1H, m), 6. 93(1H, d, J=9. 3Hz), 7. 35–7. 44(2H, m), 7. 50–7. 46(2H, m), 7. 74–7. 83(3H, m), 10. 83(1H, s).

[0435] 実施例101

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3,

1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル}-4-メチルベンゼンスルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および4-メチルベンゼンスルホンクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.37 (3H, s), 3.40 (1H, dd, $J=14.4, 5.9\text{Hz}$), 3.96 (1H, dd, $J=14.4, 7.3\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=7.3, 5.9\text{Hz}$), 10.79 (1H, s)

[0436] 実施例102

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および4-メトキシベンゼンスルホンクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.38 (1H, dd, $J=14.0, 5.8\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 3.94 (1H, dd, $J=14.0, 7.6\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.4, 2.3\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=7.6, 5.8\text{Hz}$), 10.80 (1H, s).

[0437] 実施例103

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル}-4-シアノベンゼンスルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および4-シアノベンゼンスルホンクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.59 (1H, dd, $J=14.6, 6.3\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=14.6, 6.3\text{Hz}$), 6.91-6.83 (1H, m), 7.43-7.48 (2H,

m), 7.84(2H, d, J=8.6Hz), 8.00(2H, d, J=8.6Hz), 8.58(1H, t, J=6.3Hz), 10.75(1H, s).

[0438] 実施例104

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル}ナフタレン-2-スルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびナフタレン-2-スルホンニルクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.84(1H, dd, J=14.3, 6.1Hz), 4.39(1H, dd, J=14.3, 7.2Hz), 7.22-7.14(1H, m), 7.72-7.83(2H, m), 7.96-8.12(3H, m), 8.33-8.47(3H, m), 8.66(1H, dd, J=7.2, 6.1Hz), 8.71-8.75(1H, m), 11.09(1H, s).

[0439] 実施例105

4-クロロ-N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル}ベンゼンスルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および4-クロロベンゼンスルホンニルクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.50(1H, dd, J=14.3, 5.9Hz), 4.05(1H, dd, J=14.3, 5.9Hz), 6.90(1H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.50(2H, m), 7.60(2H, d, J=8.8Hz), 7.73(2H, d, J=8.8Hz), 8.34(1H, t, J=5.9Hz), 10.80(1H, s).

[0440] 実施例106

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-スルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびピリジン-3-スルホンニルクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.57 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.12 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.51 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 10.81 (1H, brs)

[0441] 実施例107

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ピリジン-2-スルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびピリジン-2-スルホニルクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.76 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.18 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.44-7.49 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.04 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$)

[0442] 実施例108

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホニルクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.57 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 3.69 (3H, s), 3.96 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.48 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 7.70 (1H, brs), 7.75 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$)

[0443] 実施例109

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-3-フルオロベンゼンスルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および3-フルオロベンゼンスルホンクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.53 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43–7.53 (4H, m), 7.54–7.63 (2H, m), 10.74–10.83 (1H, brm)

[0444] 実施例110

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-2-フルオロベンゼンスルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および2-フルオロベンゼンスルホンクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.69 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.08–4.19 (1H, brm), 6.85 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27–7.35 (2H, m), 7.42–7.47 (2H, m), 7.60–7.72 (2H, m), 10.71 (1H, brs)

[0445] 実施例111

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-3,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および3,4-ジフルオロベンゼンスルホンクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.56 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.04–4.14 (1H, brm), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46–7.48 (2H, m), 7.57–7.61 (2H, m), 7.67–7.75 (1H, m), 10.79 (1H, brs)

[0446] 実施例112

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-3,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および3,5-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.62 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.14 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33–7.40 (2H, m), 7.43–7.61 (3H, m), 10.80 (1H, brs)

[0447] 実施例113

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンゼンスルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩およびベンゼンスルホニルクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.44 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.45–7.49 (2H, m), 7.51–7.56 (2H, m), 7.58–7.64 (1H, m), 7.78–7.79 (2H, m)

[0448] 実施例114

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-3-メチルベンゼンスルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および3-メチルベンゼンスルホニルクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.35 (3H, s), 3.46 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.38–7.42 (2H, m), 7.43–7.48 (2H, m), 7.49–7.53 (2H, m)

[0449] 実施例115

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-3-シアノベンゼンスルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチルアミン塩酸塩および3-シアノベンゼンスルホンクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.60 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.13 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.42–7.50 (2H, m), 7.72 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.02–8.11 (2H, m), 8.50 (1H, brs), 10.76 (1H, s)

[0450] 実施例116

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-3-メトキシベンゼンスルホンアミド

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチルアミン塩酸塩および3-メトキシベンゼンスルホンクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.45 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 4.01 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.40–7.49 (3H, m), 8.26 (1H, brs), 10.76 (1H, brs)

[0451] 実施例117

N-{2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]エチル}ベンゼンスルホンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、アリルマグネシウムブロマイドおよびベンゼンスルホンクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.21–2.28 (1H, m), 2.58–2.68 (2H, m), 2.73–2.84 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.44–7.50 (2H, m), 7.53–7.59 (2H, m), 7.60–7.65 (1H, m), 7.70–7.80 (3H, m)

[0452] 実施例118

N-{3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]プロピル}ベンゼンスルホンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、3-ブテニルマグネシウムブロマイドおよびベンゼンスルホニルクロリドを原料として用い、実施例9に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.07-1.20 (1H, m), 1.28-1.40 (1H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.51-7.65 (5H, m), 7.70-7.76 (2H, m)

[0453] 実施例119

N-{3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]プロピル}ピリジン-2-スルホンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、3-ブテニルマグネシウムブロマイドおよびピリジン-2-スルホニルクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.11-1.23 (1H, m), 1.30-1.43 (1H, m), 1.95-2.03 (1H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.60-7.64 (1H, m), 7.88 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.04 (1H, td, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 8.64-8.67 (1H, m)

[0454] N-{3-[(4R*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]プロピル}ピリジン-2-スルホンアミドの合成

N-{3-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]プロピル}ピリジン-2-スルホンアミドをHPLC(キラルパックAD-H、n-ヘキサン:2-プロパノール=3:2)にて光学分割を行い、後半に溶出されるフラクションを濃縮して目的物を得た。

[0455] 実施例120

N-{2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]エチル}ピリジン-2-スルホンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、アリルマグネシウムブロマイドおよびピリジン-2-スルホニルクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.24-2.32 (1H, m), 2.61-2.71 (1H, m), 2.82-2.92 (1H, m), 2.95-3.07 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.46-7.50 (2H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.95 (1H, brs), 8.05 (1H, td, $J=7.8, 2.0$ Hz), 8.68-8.70 (1H, m)

[0456] N-{2-[(4R*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]エチル}ピリジン-2-スルホンアミド

N-{2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]エチル}ピリジン-2-スルホンアミドをHPLC (キラルパックAD-H、ヘキサン:2-プロパノール=3:1)にて光学分割を行い、後半に溶出されるフラクションを濃縮して目的物を得た。

[0457] 実施例121

2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-ピリジン-2-イルエタンスルホンアミド

1) 6-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オンの合成

実施例1に従い、1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、およびアリルマグネシウムブロミドを原料として用い合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.23 (1H, ddd, $J=14.1, 8.3, 5.9$ Hz), 2.68 (1H, ddd, $J=14.1, 8.3, 5.9$ Hz), 3.36-3.43 (1H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 4.65 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.80 (1H, s).

2) S-(2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2

H-3、1-ベンズオキサジン-4-イル]エチル)エタンチオエートの合成

6-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オン(500mg, 1.69mmol)の酢酸エチル(10mL)溶液に対して、トリエチルアミン(236 μ L, 1.69mmol)とメタンスルホンクロリド(132 μ L, 1.69mmol)を室温下に加え、3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後得られた残渣は、そのまま次の反応に用いた。得られたメシル体と炭酸セシウム(606mg, 1.86mmol)のDMF溶液に対し、チオ酢酸(144 μ L, 2.03mmol)を室温下に加え、80°Cで終夜加熱した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した後、食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後得られた残渣は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)により精製し、目的物(230mg, 39%)を茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.21-2.30(1H, m), 2.27(3H, s), 2.60-2.70(1H, m), 2.86-2.70(2H, m), 6.95(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.49(1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 10.86(1H, s).

3) 2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]-N-ピリジン-2-イルエタンスルホンアミドの合成

S-(2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]エチル)エタンチオエート(100mg, 0.283mmol)の酢酸(2mL)溶液に、35%過酸化水素水(245 μ L, 2.80mmol)を加え70°Cで1時間加熱した。10%Pd/C(100mg)を加えて1時間攪拌し、過剰の過酸化水素を失活させた後、セライトろ過を行った。ろ液を濃縮することで目的物を102mg得た。続いて得られたスルホン酸に対し塩化チオニル(2mL)を加え、8時間加熱還流を行った。反応終了後、減圧下濃縮を行い、得られたスルホンクロリドはそのまま次の反応に用いた。過剰な2-アミノピリジンとトリエチルアミンのTHF溶液に対し、スルホンクロリドのTHF-クロロホルム混合溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出、食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し

た。濃縮後得られた残渣を逆相HPLCにて精製し、目的物(6.6mg、9%)を茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.44–2.57(3H, m), 2.84–2.96(1H, m), 6.91–7.09(3H, m), 6.95(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.48(1H, dd, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$), 7.71–7.77(1H, m), 8.00–8.16(1H, m), 10.88(1H, s).

[0458] 実施例122

2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]-N-(4-フルオロフェニル)エタンスルホンアミド
1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン、アリルマグネシウムブロミドおよび4-フルオロアニリンを原料として用い、実施例121に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.42–2.57(1H, m), 2.78–2.95(2H, m), 3.08–3.20(1H, m), 6.92(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.11–7.27(4H, m), 7.43(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.47(1H, dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$), 9.92(1H, s), 10.86(1H, s).

[0459] 実施例123

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-4-イル]メチル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレアの合成
[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩(60mg, 0.20mmol)のTHF(1mL)攪拌溶液に、順次トリエチルアミン(66 μL , 0.47mmol)および4-フルオロフェニルイソシアネート(32mg, 0.24mmol)を室温に加えた。反応溶液を室温で終夜攪拌後、反応溶液を濃縮した。残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し、目的物(24mg、28%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.88(1H, dd, $J=14.6, 5.9\text{Hz}$), 4.26(1H, dd, $J=14.6, 6.8\text{Hz}$), 6.44(1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=$

8. 8Hz), 7. 04(2H, t, J=8. 8Hz), 7. 27–7. 35(2H, m), 7. 49(1H, dd, J=8. 3, 2. 4Hz), 7. 59(1H, d, J=2. 0Hz), 8. 47(1H, s), 10. 92(1H, s)

[0460] N-{[(4S*)-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレアをHPLC(キラルパックAD-H、n-ヘキサン:2-プロパノール=3:1)にて光学分割を行い、後半に溶出されるフラクションを濃縮して目的物を得た。

[0461] 実施例124

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-N'-ピリジン-4-イルウレア

[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチルアミン塩酸塩および3-イソシアネートピリジンを原料として用い、実施例123に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3. 91(1H, dd, J=14. 6, 4. 4Hz), 4. 28(1H, dd, J=14. 6, 4. 4Hz), 6. 62(1H, t, J=6. 1Hz), 6. 96(1H, d, J=8. 8Hz), 7. 24(1H, dd, J=8. 3, 4. 9Hz), 7. 49(1H, dd, J=8. 8, 2. 4Hz), 7. 60(1H, brs), 7. 77–7. 84(1H, m), 8. 11(1H, dd, J=4. 9, 2. 4Hz), 8. 44(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 63(1H, s), 10. 93(1H, brs)

[0462] 実施例125

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

1) 1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノールの合成
ジイソプロピルアミン(56. 4g, 0. 55mol)のTHF(500mL)溶液を-40°Cで攪拌下、n-ブチルリチウム(200mL, 2. 66Mヘキサン溶液)を滴下し加えた。-40°Cにて1時間攪拌後、-78°Cまで冷却し、4-フルオロブロモベンゼン(87. 5g, 0. 50

mol)のTHF(100mL)溶液を、反応溶液の内部温度が -70°C を超えないようにゆっくり滴下し加えた。反応溶液を -78°C にて1時間攪拌後、トリフルオロ酢酸エチル(65.4mL, 0.55mol)のTHF(100mL)溶液を同温下加えた。反応溶液を、攪拌しながら1時間かけて 0°C まで昇温後、飽和塩化アンモニウム水溶液を反応溶液に加え、溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製し、得られる黄色油状物を、減圧蒸留(1mmHg, 53°C)にて再度精製し、目的物(83.8g, 61.8%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.15(1H, dd, $J=10.2, 8.8\text{Hz}$), 7.78(1H, ddd, $J=8.8, 4.4, 2.4\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=6.3, 2.4\text{Hz}$).

2) 1-{5-ブromo-2-[(4-メトキシベンジル)アミノ]フェニル}-2,2,2-トリフルオロエタノールの合成

1-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール(76.2g, 0.281mol)、炭酸カリウム(46.6g, 0.337mol)および4-メトキシベンジルアミン(73.4mL, 0.56mmol)をトルエン(300mL)中懸濁した。反応溶液を終夜、加熱還流下攪拌後、反応溶液を 0°C まで冷却し、水(300mL)およびクエン酸1水和物(118g, 0.56mol)を反応溶液に 0°C で順次加えた。反応溶液を 0°C で30分攪拌後、生じる固体をろ取し、その固体をヘキサン(500mL)、酢酸エチル(10mL)の混合溶媒中に懸濁させ、その懸濁溶液を室温で2時間攪拌した。固体をろ取し、ヘキサンで洗浄後乾燥させて、目的物(75.6g, 69.3%)を燈色固体として得た。残った母液を濃縮後、残渣をヘキサンおよび少量の酢酸エチルにて洗浄し、さらに目的物(15.9g, 14.5%)を暗褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.81(3H, s), 4.43(2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.89(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46(1H, dd, $J=9.3, 2.0\text{Hz}$), 7.87(1H, dd, $J=4.4, 2.0\text{Hz}$), 9.06(1H, s).

3) 6-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-4-ビニル-

1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジンを2-オンの合成

1-{5-ブロモ-2-[(4-メトキシベンジル)アミノ]フェニル}-2, 2, 2-トリフルオロエタノン(75.5g, 0.195mol)のTHF(500mL)攪拌溶液中、0°Cでビニルマグネシウムブロミド(1.0MTHF溶液、389mL)を1時間かけて滴下した。反応溶液を0°Cで3時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)を加え、室温でさらに10分攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣を、トリエチルアミン(81.2mL、0.59mol)およびトルエン(500mL)に溶解し、0°C下、トリホスゲン(57.9g, 0.195mol)を攪拌溶液に徐々に加えた。反応溶液を0°Cで30分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を加え、0°Cでさらに10分攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣を、ヘキサン(50mL)に懸濁させ、その懸濁溶液を終夜室温で攪拌した。生じる固体をろ取し、ヘキサンにて洗浄後乾燥し、目的物(71.6g, 83%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.78(3H, s), 5.10(2H, s), 5.69(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 5.72(1H, d, $J=17.1\text{Hz}$), 6.21(1H, dd, $J=17.1, 11.2\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.86(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.40(1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.45(1H, s).

4) 6-ブロモ-4-(ヒドロキシメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジンを2-オンの合成

6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-4-ビニル-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジンを2-オン(71.5g, 0.161mol)をジクロロメタン(200mL)およびメタノール(200mL)に溶解し0°Cに冷却後、オゾン気流化2時間攪拌した。オゾン気流を窒素気流に置換後に、0°Cで水素化ホウ素ナトリウム(12.2g, 0.323mol)をゆっくり加えた。反応溶液を0°Cで10分攪拌後、過剰のアセトンを加えた。溶媒を減圧下留去後、残渣を酢酸エチルで希釈し、水槽のpHが6付近になるまで1N塩酸を加えた。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄

後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣を、水およびエタノールより結晶化し、目的物(62.4g, 87%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.71 (3H, s), 3.95 (1H, d, $J=12.2$ Hz), 4.33 (1H, d, $J=12.2$ Hz), 5.07 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 5.14 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 5.81 (1H, brs), 6.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

5) 4-(アジドメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オンの合成

6-ブロモ-4-(ヒドロキシメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン(61.3g, 0.137mol)をクロロホルム(400mL)および2,6-ジメチルピリジン(48.0mL, 0.412mol)に溶解し、0°Cで攪拌下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(46.4mL, 0.275mol)を滴下して加えた。反応溶液を氷冷下1時間攪拌後、氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を反応溶液に加えた。溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、DMF(270mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(26.7g, 0.411mol)を加えた。反応溶液を80°Cで3時間攪拌後、室温に戻し、水を反応溶液に加えた。溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、クエン酸水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/3)で精製し、さらに得られた黄色固体をヘキサンにて洗浄することで、目的物(46g, 71%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.77 (3H, s), 3.90 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.09 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 5.07 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 5.17 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.44 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz).

6) 4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オンの合成

4-(アジドメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オン(46g, 98.0mmol)のTHF(130mL)および水(65mL)の混合溶液に、室温下、トリメチルホスファイト(23.1mL, 195mmol)を加え、反応溶液を60°Cで終夜攪拌した。反応溶液を放冷後、水を反応溶液に加え、溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣に4N塩酸-ジオキサン溶液(200mL)を加え、室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルで希釈、2N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥して、目的物(30.9g, 71%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.21(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 3.61(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 3.71(3H, s), 5.05(1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 5.14(1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 6.89(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) .

[0463] (4S*)-4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オンの合成

4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オンをHPLC(キラルパックAD、 n -ヘキサン:2-プロパノール=4:1)にて光学分割を行い、前半に溶出されるフラクションを濃縮して目的物を得た。

7) N-{[6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドの合成

4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オン(13.67g, 30.7m

mol)、4-フルオロ安息香酸(4.73g, 33.8mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(4.7g, 30.7mmol)およびトリエチルアミン(4.69mL, 33.8mmol)のDMF(50mL)溶液を、0°Cで攪拌下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(6.47g, 33.8mmol)を少量ずつ加えた。反応溶液を室温で終夜攪拌後、水を反応溶液にゆっくり加えた。固体が析出しはじめた後、さらに過剰の水を加え、室温で2時間攪拌した。固体をろ取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することで、目的物(15.6g, 90%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.69(3H, s), 3.91(1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.63(1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 5.05(1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 5.13(1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 6.83(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.26(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.75(2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 8.87(1H, dd, $J=7.8, 4.4\text{Hz}$).

8) N-{[6-ブromo-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドの合成

N-{[6-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド(13.0g, 22.9mmol)のアセトニトリル(50mL)溶液に、攪拌下、硝酸セリウムアンモニウム(37.7g, 68.7mmol)の水溶液(25mL)を室温で滴下した。反応溶液を室温で4時間攪拌した。ピロ亜硫酸ナトリウムを反応溶液に加え、30分攪拌後、溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣を、酢酸エチル-ヘプタンより結晶化し、目的物(6.7g:1次晶、2.5g:2次晶、計9.2g, 90%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.85(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.58(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.26(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.54-7.58(2H, m), 7.75(2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$).

9) 4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-4-(トリフ

ルオロメチル)－1, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンゾオキサジンを4－イル]メチル}ベンズアミドの合成

N－{[6－ブロモ－2－オキソ－4－(トリフルオロメチル)－1, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンゾオキサジンを4－イル]メチル}－4－フルオロベンズアミド(4. 0g、8. 94mmol)、[1－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)－1H－ピラゾール－5－イル]ボロン酸(2. 63g、13. 42mmol)、塩化パラジウム・1, 1－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン錯体(654mg、0. 894mmol)およびリン酸カリウム三水和物(4. 76g、17. 88mmol)をDMF(27mL)および水(2. 7mL)に懸濁させ、その混合溶液をマイクロ波照射下、120℃で15分間攪拌した。放冷後、反応溶液に水(10mL)および濃塩酸(5mL)を順次加え、室温で2時間攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン＝1／1)で精製し、得られる泡状固体を、酢酸エチル－ヘプタンより再結晶することで、目的物(2. 70g、69. 5%)を白色固体として得た。¹H－NMR(400MHz, DMSO－d₆) δ : 3. 90(1H, dd, J＝14. 6, 3. 9Hz), 4. 66(1H, dd, J＝14. 6, 7. 3Hz), 6. 65(1H, d, J＝2. 0Hz), 6. 95(1H, d, J＝8. 8Hz), 7. 21(2H, t, J＝8. 8Hz), 7. 70－7. 80(5H, m), 8. 82(1H, dd, J＝7. 3, 3. 9Hz), 12. 92(1H, brs)。

[0464] (4S^{*})－4－フルオロ－N－{[2－オキソ－6－(1H－ピラゾール－5－イル)－4－(トリフルオロメチル)－1, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンゾオキサジンを4－イル]メチル}ベンズアミド

(4S^{*})－4－(アミノメチル)－6－ブロモ－1－(4－メトキシベンジル)－4－(トリフルオロメチル)－1, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンゾオキサジンを2－オン、4－フルオロ安息香酸、[1－(テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル)－1H－ピラゾール－5－イル]ボロン酸を原料に用い、実施例125に準じた方法で表題化合物を得た。

[0465] 実施例126

N－{[6－ブロモ－2－オキソ－4－(トリフルオロメチル)－1, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンゾオキサジンを4－イル]メチル}アセトアミド

4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オンおよびアセチルクロリドを原料として用い、実施例99に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.73 (3H, s), 3.66 (1H, dd, $J=14.6, 4.5\text{Hz}$), 4.34 (1H, dd, $J=14.6, 7.0\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs), 7.60 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.22 (1H, dd, $J=7.0, 4.5\text{Hz}$).

[0466] 実施例127

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-フェニル-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよびフェニルボロン酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.81 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.85 (1H, dd, $J=14.6, 6.8\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.35 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.46 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.64-7.68 (4H, m), 7.75 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 8.89-8.90 (1H, m).

[0467] 実施例128

3-[4-{[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-6-イル]安息香酸

N-{[6-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび3-(ジヒドロキシボリル)安息香酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.84 (1H, dd, $J=14.6, 3.4\text{Hz}$), 4.85 (1H, dd, $J=14.6, 8.3\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.69-7.72 (2H, m), 7.80 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.90 (2H, dd, $J=17.1, 7.8\text{Hz}$), 8.18 (1H, s), 8.90 (1

H, dd, J=8.3, 3.4Hz), 10.86(1H, s).

[0468] 実施例129

N-{[7-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド

公知の化合物1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン(Tetrahedron Lett. 2003, 44, 7147)および4-フルオロ安息香酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.82(1H, dd, J=14.1, 3.9Hz), 4.56(1H, dd, J=14.1, 7.8Hz), 7.06(1H, d, J=2.0Hz), 7.23-7.25(3H, m), 7.32(1H, d, J=8.8Hz), 7.74(2H, dd, J=8.8, 5.4Hz), 8.77(1H, dd, J=7.8, 3.9Hz).

[0469] 実施例130

4-フルオロ-N-{[6-(2-メチルフェニル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび(2-メチルフェニル)ボロン酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.07(3H, s), 3.78(1H, dd, J=14.6, 3.0Hz), 4.71(1H, dd, J=14.6, 7.8Hz), 6.97(1H, d, J=8.3Hz), 7.11(1H, d, J=7.3Hz), 7.21-7.27(6H, m), 7.33(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 7.73(2H, dd, J=8.8, 5.4Hz), 8.84(1H, dd, J=7.8, 3.0Hz).

[0470] 実施例131

4-フルオロ-N-{[6-イソキサゾール-4-イル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-

3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾールを原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.95 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.19 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.64-7.71 (3H, m), 7.74 (1H, brs), 9.04 (1H, brs), 9.32 (1H, brs).

[0471] 実施例132

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.87 (1H, dd, $J=14.1, 3.9\text{Hz}$), 4.72 (1H, dd, $J=14.1, 8.3\text{Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$), 7.22 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$), 7.61 (1H, brs), 7.72 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.96 (2H, brs), 8.83 (1H, dd, $J=8.3, 3.9\text{Hz}$), 10.68 (1H, s).

[0472] (4S*)-4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミドの合成

(4S*)-4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-2-オン、4-フルオロ安息香酸、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを原料に用い、実施例125に準じた方法で表題化合物を得た。

[0473] 実施例133

4-フルオロ-N- {[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

N- {[6-ブromo-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.85(3H, s), 3.88(1H, d, $J=14.6$ Hz), 4.70(1H, dd, $J=14.6, 7.0$ Hz), 6.89(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.22(2H, t, $J=8.8$ Hz), 7.53(1H, dd, $J=8.3, 2.0$ Hz), 7.57(1H, brs), 7.73(2H, dd, $J=8.8, 5.4$ Hz), 7.77(1H, s), 8.03(1H, s), 8.85-8.81(1H, m), 10.70(1H, brs).

(4S*)-4-フルオロ-N- {[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミドの合成

(4S*)-4-(アミノメチル)-6-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オン、4-フルオロ安息香酸、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを原料に用い、実施例125に準じた方法で表題化合物を得た。

[0474] 実施例134

3-[4-{[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]ピリジニウムトリフルオロアセテート

N- {[6-ブromo-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび3-ピリジニルボロン酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.87 (1H, dd, $J=14.6, 3.9\text{Hz}$), 4.85 (1H, dd, $J=14.6, 8.3\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$), 7.22 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.72–7.77 (3H, m), 7.80 (1H, dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.68 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 8.92 (1H, dd, $J=8.3, 3.9\text{Hz}$), 8.99 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.93 (1H, s).

[0475] 実施例135

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(3-チエニル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ブromo-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび3-チエニルボロン酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.84 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.80 (1H, dd, $J=14.6, 6.8\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21 (2H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=4.9, 2.9\text{Hz}$), 7.68–7.71 (2H, m), 7.73 (2H, dd, $J=8.8, 5.9\text{Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=2.9, 1.5\text{Hz}$), 8.89–8.86 (1H, m).

[0476] 実施例136

4-フルオロ-N-{[6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ブromo-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび(6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.83 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 4.84 (1H, dd, $J=14.6, 6.8\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.99 (1

H, d, J=8.8Hz), 7.22(2H, t, J=8.8Hz), 7.65–7.67(2H, m), 7.73(2H, dd, J=8.8, 5.4Hz), 7.99(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.46(1H, d, J=2.4Hz), 8.91–8.88(1H, m), 10.79–10.83(1H, brn).

[0477] 実施例137

4-[4-{[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを6-イル]安息香酸

N-{[6-ブromo-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび4-(ジヒドロキシボリル)安息香酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.85(1H, dd, J=14.4, 3.9Hz), 4.85(1H, dd, J=14.4, 8.3Hz), 7.02(1H, dd, J=8.8, 1.0Hz), 7.22(2H, t, J=8.8Hz), 7.74–7.80(6H, m), 8.01(2H, d, J=8.3Hz), 8.91(1H, dd, J=8.3, 3.9Hz), 10.89(1H, s).

[0478] 実施例136

4-フルオロ-N-{[6-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ブromo-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよびトリメチルボロキサンを原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.21(3H, s), 3.86(1H, dd, J=14.6, 4.4Hz), 4.54(1H, dd, J=14.6, 7.8Hz), 6.80(1H, d, J=7.8Hz), 7.17(1H, d, J=8.3Hz), 7.21(1H, s), 7.24(2H, t, J=8.8Hz), 7.73(2H, dd, J=8.8, 5.4Hz), 8.75(1H, dd, J=7.8, 4.4Hz), 10.58(1H, brs).

[0479] 実施例139

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-7-(1H-ピラゾール-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベ

ンズアミド

N- {[7-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび
[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]ボロン酸
を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.84 (1H, dd, $J=14.6, 3.9\text{Hz}$), 4.63 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.22 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$), 7.73-7.77 (3H, m), 8.80 (1H, dd, $J=7.8, 3.9\text{Hz}$), 10.75 (1H, s).

[0480] 実施例140

4-フルオロ-N- {[2-オキソ-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベンズアミド

N- {[7-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.82 (1H, dd, $J=14.6, 3.9\text{Hz}$), 4.62 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.23 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.76 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.99 (2H, brs), 8.79 (1H, dd, $J=7.8, 3.9\text{Hz}$), 10.68 (1H, s).

[0481] 実施例141

4-フルオロ-N- {[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベンズアミド

N- {[6-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび(1-メ

チル-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.75 (3H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.82 (1H, dd, $J=14.6, 3.9\text{Hz}$), 4.75 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.24 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs), 7.54 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.73 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 8.86 (1H, dd, $J=7.8, 3.9\text{Hz}$).

[0482] 実施例142

4-フルオロ-N-{[6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび[3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]ボロン酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.23 (3H, s), 3.89 (1H, dd, $J=14.6, 3.9\text{Hz}$), 4.63 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 6.37 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.68-7.74 (4H, m), 8.79 (1H, dd, $J=7.8, 3.9\text{Hz}$), 10.73 (1H, s).

[0483] 実施例143

4-フルオロ-N-{[6-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび[4-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]ボロン酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.13 (3H, s), 3.87-3.89 (1H, m)

, 4.56–4.58 (1H, m), 6.96 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.53–7.61 (2H, brm), 7.69 (2H, dd, J=8.8, 5.4 Hz), 8.78 (1H, dd, J=7.8, 3.9 Hz), 10.74 (1H, brs), 12.60 (1H, s).

[0484] 実施例144

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピロール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび1-(t-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.98 (1H, dd, J=14.6, 4.9 Hz), 4.56 (1H, dd, J=14.6, 7.3 Hz), 6.08 (1H, dd, J=5.9, 2.4 Hz), 6.43–6.46 (1H, brm), 6.82 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.21 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 7.66 (1H, s), 7.73 (2H, dd, J=8.8, 5.9 Hz), 8.76 (1H, dd, J=7.3, 4.9 Hz), 10.65 (1H, s), 11.21 (1H, s).

[0485] 実施例145

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび[3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]ボロン酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.98 (1H, dd, J=14.6, 4.4 Hz), 4.62 (1H, dd, J=14.6, 7.3 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.10 (1H, s), 7.20 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.34 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.46 (2H, t, J=7.3 Hz)

, 7. 72(2H, dd, J=8. 8, 5. 4Hz), 7. 78–7. 83(3H, m), 7. 87(1H, s), 8. 81(1H, dd, J=7. 3, 4. 4Hz), 10. 80(1H, s).

[0486] 実施例146

4-フルオロ-N- {[6-(2-フリル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベンズアミド

N- {[6-ブromo-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび2-フリルボロン酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3. 89(1H, dd, J=14. 6, 3. 9Hz), 4. 67(1H, dd, J=14. 6, 7. 8Hz), 6. 59(1H, dd, J=3. 4, 1. 5Hz), 6. 85(1H, d, J=3. 4Hz), 6. 95(1H, d, J=8. 3Hz), 7. 22(2H, t, J=8. 8Hz), 7. 68–7. 74(5H, m), 8. 83(1H, dd, J=7. 8, 3. 9Hz), 10. 83(1H, s).

[0487] 実施例147

4-フルオロ-N- {[2-オキソ-6-(2-チエニル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベンズアミド

N- {[6-ブromo-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび2-チエニルボロン酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3. 83(1H, dd, J=14. 6, 3. 9Hz), 4. 79(1H, dd, J=14. 6, 8. 3Hz), 6. 95(1H, d, J=8. 3Hz), 7. 13(1H, dd, J=4. 9, 3. 9Hz), 7. 22(2H, t, J=8. 8Hz), 7. 44(1H, dd, J=3. 9, 1. 0Hz), 7. 53(1H, dd, J=4. 9, 1. 0Hz), 7. 63(1H, dd, J=8. 3, 2. 0Hz), 7. 66(1H, brs), 7. 74(2H, dd, J=8. 8, 5. 4Hz), 8. 87(1H, dd, J=8. 3, 3. 9Hz), 10. 84(1H, s).

[0488] 実施例148

4-フルオロ-N- {[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベ

ンゼンスルホンアミド

4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オン、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールおよび(4-フルオロフェニル)スルホンクロリドを原料として用い、実施例99および実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.52 (1H, dd, $J=14.1, 6.0\text{Hz}$), 4.09 (1H, dd, $J=14.1, 7.0\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.39–7.29 (2H, m), 7.56 (1H, brs), 7.61 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.84–7.76 (2H, m), 8.01 (2H, s), 8.28 (1H, dd, $J=7.0, 6.0\text{Hz}$), 10.59 (1H, s).

[0489] 実施例149

N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ピリジン-2-スルホンアミド

4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オン、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールおよびピリジン-2-スルホンクロリドを原料として用い、実施例99および実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.13 (1H, dd, $J=14.3, 5.4\text{Hz}$), 4.58 (1H, dd, $J=14.3, 7.5\text{Hz}$), 7.16–7.22 (1H, m), 7.86–7.98 (3H, m), 8.13–8.19 (1H, m), 8.29–8.38 (3H, m), 8.77 (1H, dd, $J=7.5, 5.4\text{Hz}$), 8.99–8.95 (1H, m), 10.89 (1H, s).

[0490] 実施例150

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベンゼンスルホンアミド

4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを2-オン、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールおよび(4-フルオロフェニル)スルホンクロリドを原料として用い、実施例99および実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

ル) - 1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-2-オン、[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]ボロン酸および4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドを原料として用い、実施例99および実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.45-3.55 (1H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 6.69 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30-7.35 (2H, m), 7.69-7.89 (5H, m), 8.28-8.31 (1H, m), 10.69 (1H, s), 12.86 (1H, s)

4-フルオロ-N-{[(4S*)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンゼンスルホンアミド

(4S*)-4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-2-オン、[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]ボロン酸および4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドを原料に用い、実施例99および実施例125に準じたで表題化合物を得た。

[0491] 実施例151

N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ピリジン-2-スルホンアミド

4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-2-オン、[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]ボロン酸およびピリジン-2-スルホニルクロリドを原料として用い、実施例99および実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.81 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 4.19 (1H, dd, $J=14.4, 6.6\text{Hz}$), 6.68 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=7.8, 4.6\text{Hz}$), 7.68-7.89 (4H, m), 8.00 (1H, td, $J=7.8, 1.$

5Hz), 8.46(1H, s), 8.65(1H, s), 10.67(1H, s), 12.86(1H, s)

N-{[(4S*)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ピリジン-2-スルホンアミド

(4S*)-4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オン、[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]ボロン酸およびピリジン-2-スルホンクロリドを原料として用い、実施例99および実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

[0492] 実施例152

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(ピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび4-ピリジニルボロン酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.85(1H, dd, $J=14.6, 3.4\text{Hz}$), 4.86(1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.69(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.74(2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.82-7.84(2H, m), 8.64(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 8.91(1H, dd, $J=7.8, 3.4\text{Hz}$), 10.94(1H, s).

[0493] 実施例153

4-フルオロ-N-({2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル}メチル)ベンズアミド

N-{[6-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび[3-トリフルオロメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5

ール]ボロン酸を原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.04 (1H, dd, $J=14.6, 4.9\text{Hz}$), 4.57 (1H, dd, $J=14.6, 7.3\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.23 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.72 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.80 (1H, dd, $J=7.3, 4.9\text{Hz}$), 10.93 (1H, s), 14.08 (1H, s).

[0494] 実施例154

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

1) 4-フルオロ-N-{[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミドの合成

N-{[6-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド (100mg, 0.176mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (8.0mg, 0.008mmol)、キサントホス (15.2mg, 0.024mmol)、炭酸セシウム (57.4mg, 0.176mmol) および 2-ピロリジノン (26.8 μL , 0.352mmol) のジオキサン (0.5mL) 混合溶液を、マイクロ波照射下、120°C で30分間攪拌した。放冷後、溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) で精製し、目的物 (69mg, 69%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.09–2.20 (2H, m), 2.55–2.59 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.78–3.96 (3H, m), 4.93 (1H, dd, $J=14.6, 8.8\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 5.14 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.80 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.02 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

=8.8Hz), 7.35(1H, d, J=2.0Hz), 7.66(2H, dd, J=8.8, 4.9Hz), 8.01(1H, s), 8.05(1H, dd, J=9.3, 2.4Hz).

2) 4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミドの合成

4-フルオロ-N-{[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド(30mg, 0.0525mmol)、三塩化アルミニウム(70mg, 0.525mmol)をアニソール(0.5mL)中混合し、室温下攪拌した。全て溶解した後、100℃に昇温して4時間攪拌した。室温に戻し、溶液を酢酸エチルで希釈し、水を加えた後有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/0)で精製し、粗成生物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物(10.1mg, 43%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.99-2.07(2H, m), 2.43-2.48(2H, m), 3.69-3.81(2H, m), 3.85(1H, dd, J=14.6, 4.4Hz), 4.56(1H, dd, J=14.6, 7.8Hz), 6.89(1H, d, J=8.8Hz), 7.23(2H, t, J=8.8Hz), 7.50(1H, d, J=2.0Hz), 7.74(2H, dd, J=8.8, 5.9Hz), 7.79(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.78(1H, dd, J=7.8, 4.4Hz), 10.67(1H, s).

(4S*)-4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミドの合成

(4S*)-4-(アミノメチル)-6-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オン、4-フルオロ安息香酸、2-ピロリジノン为原料に用い、上記と同様の方法で表題化合物を得た。

4-フルオロ-N- {[2-オキソ-6-(2-オキソアゼチジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

4-フルオロ-N- {[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミドおよび2-アゼチジノン为原料として用い、実施例154に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.04-3.06 (2H, m), 3.53-3.62 (2H, m), 3.86 (1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.52 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21-7.27 (3H, m), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.74 (2H, dd, $J=8.8, 5.9\text{Hz}$), 8.78 (1H, brs).

[0496] 実施例156

4-フルオロ-N- {[2-オキソ-6-(プロピオニルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

4-フルオロ-N- {[1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミドおよびプロピオンアミド为原料として用い、実施例154に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.27 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.93 (1H, dd, $J=14.1, 4.9\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=14.1, 7.3\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61-7.65 (2H, m), 7.73 (2H, dd, $J=8.8, 5.9\text{Hz}$), 8.74 (1H, dd, $J=7.3, 4.9\text{Hz}$), 9.90 (1H, s), 10.58 (1H, s).

[0497] 実施例157

4-フルオロ-N- {[2-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

1-[(ベンジルオキシ)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾール (41.7mg, 0.22m

mol)のTHF(0.3mL)溶液に、 -78°C で攪拌冷却下、*n*-ブチルリチウム($92\mu\text{L}$ 、2.4Mヘキサン溶液)を滴下した。反応溶液を同温下10分間攪拌後、臭化亜鉛(59.5mg, 0.26mmol)のTHF(0.3mL)溶液を -78°C で加えた。溶液を -78°C で20分攪拌後、室温まで徐々に昇温した。反応溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10mg、0.009mmol)、*N*-{[6-ブロモ-1-(4-メキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2*H*-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド(50mg、0.088mmol)、およびDMF(0.5mL)を加え、 100°C で終夜攪拌した。室温に戻し、溶液を酢酸エチルで希釈し、水を加えた後有機層を分離した。有機層をクエン酸水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)で精製し、粗生成物として36.6mgの淡黄色液体を得た。

得られた粗生成物(35mg)を、実施例154と同様の条件で脱保護を行い、目的物(5.2mg、23%)を淡白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.95(1H, dd, $J=14.4, 4.4\text{Hz}$), 4.52(1H, dd, $J=14.4, 7.3\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.20(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.69(2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 8.05(1H, brs), 8.42(1H, brs), 8.79(1H, dd, $J=7.3, 4.4\text{Hz}$).

[0498] 実施例158

4-フルオロ-*N*-{[6-(1*H*-イミダゾール-2-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2*H*-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ブロモ-1-(4-メキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2*H*-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよびイミダゾールを原料として用い、実施例154に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.08(1H, dd, $J=14.1, 4.9\text{Hz}$), 4.42(1H, dd, $J=14.1, 6.3\text{Hz}$), 6.96(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21(3H, t, $J=$

8. 8Hz), 7. 23(1H, brs), 7. 71(2H, dd, J=8. 8, 5. 4Hz), 7. 92(1H, dd, J=8. 8, 1. 5Hz), 8. 02(1H, brs), 8. 74–8. 77(1H, brm), 10. 81(1H, brs), 12. 50(1H, s).

[0499] 実施例159

4- {[(4-フルオロベンゾイル) アミノ] メチル} -N-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-6-カルボキシアミド

1) N- {[6-シアノ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル] メチル} -4-フルオロベンズアミドの合成

N- {[6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル] メチル} -4-フルオロベンズアミド (1. 0g, 1. 76mmol)、シアン化亜鉛 (414mg, 3. 53mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (102mg, 0. 088mmol) の DMF (4. 5mL) 溶液を、100°C で3時間攪拌した。室温に戻し、溶液を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) で精製し、目的物 (873mg, 96%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3. 70(3H, s), 4. 04(1H, dd, J=14. 6, 4. 4Hz), 4. 62(1H, dd, J=14. 6, 6. 8Hz), 5. 12(1H, d, J=16. 1Hz), 5. 19(1H, d, J=16. 1Hz), 6. 83(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 18(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 30–7. 25(3H, m), 7. 75(2H, dd, J=8. 8, 5. 4Hz), 7. 89(1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 8. 03(1H, s), 8. 84(1H, dd, J=6. 8, 4. 4Hz).

2) 4- {[(4-フルオロベンゾイル) アミノ] メチル} -2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-6-カルボン酸の合成

N- {[6-シアノ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル] メチル} -4-フル

オロベンズアミドを、25%臭化水素-酢酸(5mL)および水(1mL)に溶解し、100℃で終夜攪拌した。室温に戻し、攪拌下水を加えた。室温で30分攪拌後、生じる茶色固体を減圧乾燥し、目的物(317mg、55%)を茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.88(1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.57(1H, dd, $J=14.6, 7.3\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.68(2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.92(1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.94(1H, brs), 8.78(1H, dd, $J=7.3, 4.4\text{Hz}$), 11.07(1H, s).

3) 4-{(4-フルオロベンゾイル)アミノ}メチル}-N-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを6-カルボキシアミドの合成

4-{(4-フルオロベンゾイル)アミノ}メチル}-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを6-カルボン酸(30mg, 0.073mmol)およびCDI(23.6mg, 0.15mmol)をTHF(230 μL)およびDMF(90 μL)に溶解し、室温で30分攪拌後、メチルアミン(182 μL , 0.36mmol)を加えた。反応溶液を室温で30分攪拌後、溶液を酢酸エチルで希釈後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物(10.2mg、33%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.76(3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.04(1H, dd, $J=14.4, 5.4\text{Hz}$), 4.43(1H, dd, $J=14.4, 6.8\text{Hz}$), 6.94(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.71(2H, dd, $J=8.8, 5.9\text{Hz}$), 7.84(1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.94(1H, brs), 8.35(1H, q, $J=4.9\text{Hz}$), 8.73(1H, dd, $J=6.8, 5.4\text{Hz}$), 10.94(1H, brs).

[0500] 実施例160

4-フルオロ-N-{(2-オキソ-6-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル}メチル}ベンズアミド

4-{(4-フルオロベンゾイル)アミノ}メチル}-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-6-カルボン酸(30mg, 0.073mmol)およびCDI(23.6mg, 0.15mmol)をTHF(230 μL)およびDMF(90 μL)に溶解し、室温で30分攪拌後、メチルアミン(182 μL , 0.36mmol)を加えた。反応溶液を室温で30分攪拌後、溶液を酢酸エチルで希釈後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物(10.2mg、33%)を白色固体として得た。

ル)－1, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンズオキサジン－6－カルボン酸およびピロリジンを原料として用い、実施例159に準じた方法により表題化合物を得た。

^1H －NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 1. 57－1. 70(2H, m), 1. 77－1. 84(2H, m), 3. 12－3. 17(2H, brm), 3. 36－3. 39(2H, brm), 3. 82(1H, dd, $J=14. 6, 3. 4\text{Hz}$), 4. 63(1H, dd, $J=14. 6, 7. 8\text{Hz}$), 6. 93(1H, d, $J=8. 3\text{Hz}$), 7. 23(2H, t, $J=8. 8\text{Hz}$), 7. 44(1H, s), 7. 49(1H, dd, $J=8. 3, 2. 0\text{Hz}$), 7. 73(2H, dd, $J=8. 8, 5. 4\text{Hz}$), 8. 79(1H, dd, $J=7. 8, 3. 4\text{Hz}$), 10. 89(1H, s).

[0501] 実施例161

N－シクロペンチル4－{[(4－フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}－2－オキソ－4－(トリフルオロメチル)－1, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンズオキサジン－6－カルボキシアミド

4－{[(4－フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}－2－オキソ－4－(トリフルオロメチル)－1, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンズオキサジン－6－カルボン酸およびシクロペンチルアミンを原料として用い、実施例159に準じた方法により表題化合物を得た。

^1H －NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 1. 45－1. 58(4H, brm), 1. 66－1. 72(2H, brm), 1. 84－1. 92(2H, brm), 4. 00(1H, dd, $J=14. 6, 4. 9\text{Hz}$), 4. 19(1H, dd, $J=14. 6, 7. 3\text{Hz}$), 4. 50(1H, dd, $J=14. 6, 7. 0\text{Hz}$), 6. 92(1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 7. 23(2H, t, $J=8. 8\text{Hz}$), 7. 71(2H, dd, $J=8. 8, 5. 4\text{Hz}$), 7. 85(1H, dd, $J=8. 8, 2. 0\text{Hz}$), 7. 90(1H, s), 8. 04(1H, d, $J=7. 0\text{Hz}$), 8. 79(1H, dd, $J=7. 3, 4. 9\text{Hz}$), 10. 92(1H, s).

[0502] 実施例162

4－{[(4－フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}－N－(4－フルオロフェニル)－2－オキソ－4－(トリフルオロメチル)－1, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンズオキサジン－6－カルボキシアミド

4－{[(4－フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}－2－オキソ－4－(トリフルオロメチル)－1, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンズオキサジン－6－カルボン酸および4－フ

ルオロアニリンを原料として用い、実施例159に準じた方法により表題化合物を得た。
。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 4.02 (1H, dd, $J=14.6, 5.4\text{Hz}$), 4.55 (1H, dd, $J=14.6, 7.3\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.18–7.24 (4H, m), 7.70–7.75 (4H, m), 7.98 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 8.06 (1H, s), 8.80 (1H, dd, $J=7.3, 5.4\text{Hz}$), 10.13 (1H, s), 11.02 (1H, s).

[0503] 実施例163

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4-{[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-6-カルボキシアミド

4-{[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-6-カルボン酸およびインデン-2-アミンを原料として用い、実施例159に準じた方法により表題化合物を得た。
。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.94 (2H, ddd, $J=16.1, 12.2, 6.3\text{Hz}$), 3.25 (2H, ddd, $J=16.1, 7.9, 5.0\text{Hz}$), 4.00 (1H, dd, $J=14.6, 4.9\text{Hz}$), 4.48 (1H, dd, $J=14.6, 6.8\text{Hz}$), 4.64–4.72 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.14–7.25 (6H, m), 7.68 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.77 (1H, dd, $J=6.8, 4.9\text{Hz}$), 10.94 (1H, s).

[0504] 実施例164

N-(2,2-ジフルオロエチル)-4-{[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-6-カルボキシアミド

4-{[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-6-カルボン酸および2,2-ジフルオロエチルアミンを原料として用い、実施例159に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.62–3.71 (2H, m), 4.06 (1H, dd, $J=14.6, 4.9\text{Hz}$), 4.43 (1H, dd, $J=14.6, 6.8\text{Hz}$), 6.10 (1H, tt, $J=56.1, 4.0\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.72 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.90 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.99 (1H, s), 8.73–8.78 (2H, m), 10.99 (1H, s).

[0505] 実施例165

4-{[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}-2-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-6-カルボキシアミド

4-{[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-6-カルボン酸および2,2,2-トリフルオロエチルアミンを原料として用い、実施例159に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.02–4.16 (3H, m), 4.45 (1H, dd, $J=14.1, 6.8\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.72 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.92 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.75 (1H, dd, $J=6.8, 4.9\text{Hz}$), 8.99 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 11.01 (1H, s).

[0506] 実施例166

4-{[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}-2-オキソ-N-((3R)-テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-6-カルボキシアミド

4-{[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-6-カルボン酸および(3R)-アミノテトラヒドロフランp-トルエンスルホン酸塩を原料として用い、実施例159に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.83–1.93 (1H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 3.54–3.61 (1H, m), 3.67–3.73 (1H, m), 3.81–3.89 (2H,

m), 4.02(1H, dd, J=14.4, 4.9Hz), 4.41–4.45(1H, brm), 4.48(1H, dd, J=14.4, 6.8Hz), 6.93(1H, d, J=8.3Hz), 7.23(2H, t, J=8.8Hz), 7.70–7.74(2H, m), 7.87(1H, dd, J=8.3, 1.5Hz), 7.94(1H, s), 8.35(1H, d, J=6.3Hz), 8.77(1H, dd, J=6.8, 4.9Hz), 10.95(1H, s).

[0507] 実施例167

N-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル-4-{[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを6-カルボキシアミド

4-{[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]メチル}-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを6-カルボン酸およびビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミンを原料として用い、実施例159に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.07–1.16(1H, m), 1.23–1.64(6H, m), 1.87–1.94(1H, m), 2.16–2.19(1H, brm), 2.37–2.41(1H, brm), 3.93(1H, td, J=14.1, 4.4Hz), 4.02–4.09(1H, brm), 4.57(1H, td, J=14.9, 7.6Hz), 6.93(1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 7.22(2H, td, J=8.8, 3.4Hz), 7.68–7.73(2H, m), 7.83–7.91(3H, m), 8.81–8.85(1H, m), 10.93(1H, s).

[0508] 実施例168

N-{[6-シアノ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド

実施例159で合成したN-{[6-シアノ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドを実施例125に準じた方法により脱保護することで表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.95(1H, dd, J=14.6, 3.4Hz), 4.57(1H, dd, J=14.6, 6.8Hz), 7.03(1H, d, J=8.8Hz), 7.26(2H, t, J=8.8Hz), 7.73(2H, dd, J=8.8, 5.4Hz), 7.85(1H, dd, J=8.8, 1.5Hz)

, 7.95(1H, s), 8.77–8.80(1H, m).

[0509] 実施例169

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

実施例159で合成したN-{[6-シアノ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド(50mg, 0.127mmol)のエタノール(0.5mL)溶液に、ヒドロキシルアミン(50%水溶液、40 μ L)を加え室温で終夜攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をジオキサン(1mL)に溶解し、室温で攪拌下CDI(41mg, 0.25mmol)加えた。反応溶液を90°Cで3時間攪拌後、室温に戻し、溶液を酢酸エチルで希釈後、水、1N塩酸および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、残渣をエタノールおよび水にて結晶化し、目的物(18mg, 31%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 4.02(1H, dd, $J=14.6, 4.9\text{Hz}$), 4.44(1H, dd, $J=14.6, 6.8\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.23(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.71(2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.90(1H, brs), 8.77(1H, dd, $J=6.8, 4.9\text{Hz}$), 11.12(1H, s).

[0510] 実施例170

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

実施例159で合成したN-{[6-シアノ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド(30mg, 0.076mmol)、アジ化ナトリウム(24.8mg, 0.38mmol)および塩化アンモニウム(20.4mg, 0.38mmol)をDMF(0.5mL)に溶解し、110°Cで12時間加熱攪拌した。溶液に水を加え、酢酸エチル-エタノールで2度抽出し、得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。

残渣を逆相HPLCにて精製し、目的物(3.4mg、10%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.99–4.05 (1H, m), 4.52 (1H, dd, $J=14.1, 7.3\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.68 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 8.04 (1H, dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 8.12 (1H, brs), 8.81 (1H, dd, $J=7.3, 4.9\text{Hz}$), 11.08 (1H, s).

[0511] 実施例171

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

1) N-{[6-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドの合成

N-{[6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド(1.18g、2.08mmol)、ヨウ化銅(I)(79mg、0.416mmol)およびヨウ化ナトリウム(624mg、4.16mmol)のジオキサン(4.2mL)溶液中に、室温でN,N'-ジメチルエチレンジアミン(89 μ L、0.832mmol)を加えた。反応溶液を110°Cで5時間加熱攪拌した。室温に戻し、溶液を酢酸エチルで希釈後、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。生じた固体をヘキサンおよび酢酸エチルで洗浄することで、目的物(995mg、78%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.68 (3H, s), 3.87 (1H, dd, $J=14.6, 3.9\text{Hz}$), 4.61 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 5.10 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 6.83 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.25 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.72–7.77 (3H, m), 8.85 (1H, dd, $J=7.8, 3.9\text{Hz}$).

2) 4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イ

ル]メチル}ベンズアミドの合成

N-{[6-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド(50mg、0.081mmol)、1,2,4-トリアゾール(16.9mg、0.244mmol)、リン酸カリウム(25.9mg、0.122mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(6.9 μ L、0.065mmol)およびヨウ化銅(I)(3.1mg、0.016mmol)のDMF(0.4mL)溶液を、110°Cで1時間加熱攪拌した。室温に戻し、溶液を酢酸エチルで希釈後、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣を、実施例154に準じた条件にふすことにより4-メトキシベンジル基の脱保護を行い、目的物(8.0mg、23%)を淡白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.99(1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.59(1H, dd, $J=14.6, 6.8\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.70(2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.85(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.95(1H, s), 8.23(1H, s), 8.81(1H, dd, $J=6.8, 4.4\text{Hz}$), 9.18(1H, s), 10.94(1H, s).

[0512] 実施例172

N-{[6-(ベンゾイルアミノ)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド

N-{[6-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよびベンズアミドを原料として用い、実施例171に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 4.00(1H, dd, $J=14.6, 4.9\text{Hz}$), 4.33(1H, dd, $J=14.6, 6.8\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.23(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.50-7.54(2H, m), 7.56-7.60(1H, m), 7.75(2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.83(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.86(1H, s), 7.92-7.94(2H, m), 8.76(1H, dd, $J=6.8, 4.9\text{Hz}$), 10.30(1H, s), 10.65(1H, s).

[0513] 実施例173

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび1, 3-オキサゾリジン-2-オンを原料として用い、実施例171に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.85 (1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 3.95 (1H, q, $J=8.3\text{Hz}$), 4.05 (1H, q, $J=8.3\text{Hz}$), 4.42 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 4.57 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.74 (2H, dd, $J=8.8, 5.9\text{Hz}$), 8.79 (1H, dd, $J=7.8, 4.4\text{Hz}$), 10.68 (1H, s).

4-フルオロ-N-{[(4S*)-2-オキソ-6-(2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミドをHPLC(キラルパックAD-H、 n -ヘキサン:エタノール=3:1)にて光学分割を行い、後半に溶出されるフラクションを濃縮して目的物を得た。

[0514] 実施例174

4-フルオロ-N-{[6-(3-メチル-2-オキサゾリジン-1-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フル

オロベンズアミドおよび1-メチルイミダゾリジン-2-オンを原料として用い、実施例171に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.73 (3H, s), 3.41 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.71 (2H, dt, $J=12.7, 8.3\text{Hz}$), 3.84 (1H, dd, $J=14.4, 4.1\text{Hz}$), 4.53 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, s), 7.70–7.75 (3H, m), 8.77 (1H, dd, $J=7.8, 4.1\text{Hz}$), 10.56 (1H, s).

[0515] 実施例175

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび2-ヒドロキシピリジンを原料として用い、実施例171に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.86 (1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.59 (1H, dd, $J=14.6, 7.8\text{Hz}$), 6.34 (1H, td, $J=6.8, 1.5\text{Hz}$), 6.47 (1H, dd, $J=9.8, 1.5\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.24 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.45–7.52 (4H, m), 7.74 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 8.82 (1H, dd, $J=7.8, 4.4\text{Hz}$), 10.90 (1H, s).

[0516] 実施例176

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよびピラゾールを原料として用い、実施例171に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.94 (1H, dd, $J=14.4, 4.9\text{Hz}$), 4.63 (1H, dd, $J=14.4, 7.3\text{Hz}$), 6.55 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.69–7.73 (3H, m), 7.82–7.86 (2H, m), 8.39 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.83 (1H, dd, $J=7.3, 4.9\text{Hz}$), 10.84 (1H, s).

4-フルオロ-N-{[(4S*)-2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミドをHPLC(キラルパックAD-H、n-ヘキサン:エタノール=4:1)にて光学分割を行い、後半に溶出されるフラクションを濃縮して目的物を得た。

[0517] 実施例177

4-フルオロ-N-{[6-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび4-メチルピラゾールを原料として用い、実施例171に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.09 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.96 (1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.62 (1H, dd, $J=14.6, 6.8\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.54 (1H, s), 7.72 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.78–7.80 (2H, m), 8.18 (1H, s), 8.84 (1H, dd, $J=6.8, 4.4\text{Hz}$), 10.83 (1H, s).

[0518] 実施例178

4-フルオロ-N-{[6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]

ル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび3-メチルピラゾールを原料として用い、実施例171に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.26 (3H, s), 3.99 (1H, dd, $J=14.6, 4.9\text{Hz}$), 4.62 (1H, dd, $J=14.6, 7.3\text{Hz}$), 6.34 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.73 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.78-7.81 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.85 (1H, dd, $J=7.3, 4.9\text{Hz}$), 10.82 (1H, s).

[0519] 実施例179

N-{[6-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド

N-{[6-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび3-アミノピラゾールを原料として用い、実施例171に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.96 (1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.56 (1H, dd, $J=14.6, 7.3\text{Hz}$), 5.94 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.23 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.67-7.75 (4H, m), 8.15 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.85 (1H, dd, $J=7.3, 4.4\text{Hz}$), 10.78 (1H, s).

[0520] 実施例180

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジンを4-イル]メチル}-4-フル

オロベンズアミドおよび3-(トリフルオロメチル)ピラゾールを原料として用い、実施例171に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.99(1H, dd, $J=14.6, 4.4\text{Hz}$), 4.65(1H, dd, $J=14.6, 7.3\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.23(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.73(2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.89(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.94(1H, brs), 8.63(1H, brs), 8.86(1H, dd, $J=7.3, 4.4\text{Hz}$), 10.97(1H, s).

[0521] 実施例181

4-フルオロ-N-{[6-[(3S)-3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}ベンズアミド

N-{[6-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドおよび(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オンを原料として用い、実施例171に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.76-1.87(1H, m), 2.35-2.44(1H, m), 3.57-3.75(1H, m), 3.86(1H, td, $J=14.1, 3.9\text{Hz}$), 4.25-4.31(1H, m), 4.58(1H, ddd, $J=23.4, 14.1, 7.8\text{Hz}$), 5.76(1H, brs), 6.92(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46(1H, s), 7.73-7.77(3H, m), 8.78-8.83(1H, m), 10.71(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$).

[0522] 実施例182

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}ベンズアミド

1) 6-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オンの合成

1-{5-ブロモ-2-[(4-メトキシベンジル)アミノ]フェニル}-2,2,2-トリフルオロエタノン(5.0g, 12.9mmol)を酢酸(20mL)および水(2mL)の混合溶媒に溶解し、溶液を60°Cで加熱攪拌下、シアン酸ナトリウム(85%, 2.96g, 38.7mmol)

を加えた。反応溶液を終夜60℃で加熱攪拌後、室温まで冷却し、水(100mL)を加えた。室温で1時間攪拌後、生じた固体をろ取し、水で洗浄した。固体を乾燥後、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化し、目的物(4.53g, 81%)を淡緑色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.77(3H, s), 4.92(1H, d, $J=17.1\text{Hz}$), 5.19(1H, d, $J=17.1\text{Hz}$), 6.00(1H, s), 6.76(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.84(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.12(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

2) 6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(ニトロメチル)-4-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オンの合成

6-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン(3.0g, 6.96mmol)およびp-トルエンスルホン酸1水和物(13.2mg, 0.07mmol)の混合物をキシレン(30mL)中150℃で3時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、ニトロメタン(1.88mL, 35mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.33mL, 7.7mmol)を加え、反応溶液を100℃で1時間加熱攪拌した。反応溶液を0℃まで冷却し、攪拌下ヘキサン(20mL)を徐々に加えた後、0℃で2時間攪拌した。生じる固体をろ取し、ヘキサンで洗浄することで目的物(3.29g, 99%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.77(3H, s), 4.90(1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 5.06(1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 5.10(2H, brs), 6.77(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.86(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.06(1H, s), 7.13(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.39(1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.43(1H, brs).

3) 4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オンの合成

6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(ニトロメチル)-4-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン(1.0g, 2.1mmol)、鉄(294mg, 5.3mmol)、塩化アンモニウム(562mg, 10.5mmol)をメタノール(5mL)および水(5mL)中攪拌し、終夜加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、メタノール(1

0mL)を加え、室温で1時間攪拌した。固体をろ別後、母液を濃縮し、残渣を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去して、目的物(958mg, quant.)を無色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.11 (1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 3.42 (1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 3.70 (3H, s), 4.90 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 8.06 (1H, brs).

4) N -{[6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドの合成

4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン(710mg, 1.60mmol)、4-フルオロ安息香酸(246mg, 1.76mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(245mg, 1.60mmol)およびトリエチルアミン(0.22mL, 1.6mmol)のDMF(5mL)溶液を、 0°C で攪拌下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(368mg, 1.9mmol)を少量ずつ加えた。反応溶液を室温で終夜攪拌後、水を攪拌下、反応溶液にゆっくり加えた。固体が析出しはじめた後、さらに過剰の水を加え、室温で2時間攪拌した。固体をろ取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することで、目的物(815mg, 90%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.70 (3H, s), 3.87 (1H, dd, $J=14.1, 3.9\text{Hz}$), 4.43 (1H, dd, $J=14.1, 6.8\text{Hz}$), 4.92 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 6.83 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27 (2H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.56 (1H, brs), 7.76 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13 (1H, s), 8.64 (1H, dd, $J=6.8, 3.9\text{Hz}$).

5) N -{[6-ブロモ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドの合成

N- {[6-ブromo-1-(4-メキシベンジル)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド(260mg, 0.46mmol)のアセトニトリル(6mL)溶液に、攪拌下、硝酸セリウムアンモニウム(755mg, 1.38mmol)の水溶液(1mL)を室温で滴下した。反応溶液を室温で4時間攪拌した。ピロ亜硫酸ナトリウムを反応溶液に加え、30分攪拌後、溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)で精製し、目的物(150mg, 73%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 3.88(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 4.43(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.08–7.15(2H, m), 7.44(1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.61(1H, brs), 7.65–7.71(2H, m).

6) 4-フルオロ-N- {[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}ベンズアミドの合成

N- {[6-ブromo-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド(50mg, 0.112mmol)、1H-ピラゾール-5-ボロン酸(29mg, 0.23mmol)、塩化パラジウム・1, 1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン錯体(18.3mg, 0.022mmol)およびリン酸カリウム三水和物(60mg, 0.23mmol)をDMF(0.5mL)および水(0.05mL)に懸濁させ、その混合溶液をマイクロ波照射下、120°Cで30分間攪拌した。放冷後、溶液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣を逆相HPLCにて精製し、目的物(10mg, 21%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.97(1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 4.36(1H, dd, $J=13.7, 6.3\text{Hz}$), 6.60(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.88(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.76–7.62(6H, m), 8.58–8.60(1H, brm), 9.71(1H, s).

4-フルオロ-N-{[(4S*)2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}ベンズアミド

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}ベンズアミドをHPLC(キラルパックAD-H、n-ヘキサン:2-プロパノール=3:1)にて光学分割を行い、後半に溶出されるフラクションを濃縮して目的物を得た。

[0523] 実施例183

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}ベンズアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノンおよび安息香酸を原料として用い、実施例182に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.82(1H, dd, $J=14.1, 4.4\text{Hz}$), 4.35(1H, dd, $J=14.1, 7.3\text{Hz}$), 6.85(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.39-7.42(4H, m), 7.47-7.51(1H, m), 7.64-7.66(3H, m), 8.55(1H, dd, $J=7.3, 4.4\text{Hz}$), 9.78(1H, s).

[0524] 実施例184

2-クロロ-N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}ベンズアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノンおよび2-クロロ安息香酸を原料として用い、実施例182に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.62(1H, dd, $J=14.1, 2.4\text{Hz}$), 4.45(1H, dd, $J=14.1, 8.3\text{Hz}$), 6.85(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.05(1H, dd, $J=6.8, 1.5\text{Hz}$), 7.27-7.35(3H, m), 7.35-7.39(2H, m), 7.77(1H, s), 8.81(1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), 9.75(1H, s).

[0525] 実施例185

3-クロロ-N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}ベンズアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノンおよび3-クロロ安息香酸を原料として用い、実施例182に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.83 (1H, dd, $J=14.1, 4.4\text{Hz}$), 4.34 (1H, dd, $J=14.1, 7.3\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 7.36 (1H, brs), 7.45 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.56–7.58 (1H, m), 7.60–7.63 (1H, m), 7.67 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.69 (1H, dd, $J=7.3, 4.4\text{Hz}$), 9.79 (1H, s).

[0526] 実施例186

4-クロロ-N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}ベンズアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノンおよび4-クロロ安息香酸を原料として用い、実施例182に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.82 (1H, dd, $J=14.1, 3.9\text{Hz}$), 4.34 (1H, dd, $J=14.1, 6.8\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.37 (1H, brs), 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.68 (1H, brs), 8.64 (1H, brs), 9.78 (1H, s).

[0527] 実施例187

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}4-フルオロベンズアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノンおよび4-フルオロ安息香酸を原料として用い、実施例182に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.84 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.34 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.26 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.39 (1H, s), 7.69 (1H, brs), 7.75 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 8.58–8.62 (1H, m), 9.79 (1H, s).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-D_6$) δ : 9.79 (1H, s), 8.62–8.58 (1H,

N-{[(4S*)]-6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テト

ラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}4-フルオロベンズアミド

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}4-フルオロベンズアミドをHPLC(キラルパックAD-H、n-ヘキサン:2-プロパノール=3:1)にて光学分割を行い、後半に溶出されるフラクションを濃縮して目的物を得た。

[0528] 実施例188

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}ベンズアミド

1-(2-アミノフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノンおよび4-フルオロ安息香酸を原料として用い、実施例182に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.91 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.29 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.23-7.28 (3H, m), 7.33 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.58 (1H, brs), 7.75 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 8.49-8.52 (1H, brm), 9.64 (1H, brs).

[0529] 実施例189

N-{[6-クロロ-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}4-フルオロベンゼンスルホンアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノンおよび(4-フルオロフェニル)スルホンクロリドを原料として用い、実施例99および実施例182に準じた方法により表題化合物を得た

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.35 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.19 (1H, brs), 7.34-7.43 (3H, m), 7.66 (1H, brs), 7.85 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 8.02 (1H, brs), 9.77 (1H, brs).

[0530] 実施例190

4-フルオロ-N-{[2-オキソ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}ベンズアミド

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノンおよび4-(4-

, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを原料として用い、実施例182に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.86 (1H, dd, $J=13.9, 3.9\text{Hz}$), 4.48 (1H, dd, $J=13.9, 7.8\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.21 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.72 (2H, dd, $J=8.8, 5.4\text{Hz}$), 7.80 (1H, brs), 8.02 (1H, brs), 8.57 (1H, dd, $J=7.8, 3.9\text{Hz}$), 9.60 (1H, s), 12.86 (1H, s).

[0531] 実施例191

N-{[6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド

1) 6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-4-(ニトロメチル)-4-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-4-(ニトロメチル)-4-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン (192.1mg, 0.405mmol) を DMF (2.0ml) に溶解し、水素化ナトリウム (40.5mg, 1.013mmol)、ヨウ化メチル ($76\mu\text{L}$, 1.215mmol) を室温下で反応溶液に順次加えた。反応溶液を 50°C で overnight 攪拌した後、室温に冷却し、酢酸エチル、水を加え室温で10分間攪拌した。有機層を分離後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過した後、減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的とする6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-4-(ニトロメチル)-4-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン (44.3mg, 22.4%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.36 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.28 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 5.39 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.85 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=9.0, 2.1\text{Hz}$), 7.45 (1H, brs)

2) 4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-4-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-4-(ニトロメチル)-4-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン(217.3mg, 0.445 mmol)をTHF(0.9ml)、メタノール(0.9ml)、水(0.5ml)に溶解し、鉄(497mg, 8.9mmol)、塩化アンモニウム(476mg, 8.9mmol)を室温下で反応溶液に順次加えた。反応溶液を90℃で2.5時間攪拌した後、室温に冷却し、不溶物をセライトろ過した。溶媒を減圧留去した後、残渣にクロロホルム、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、室温で攪拌した。有機層を分離後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=1:4)で精製し、目的とする4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-4-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン(148.3mg, 72.7%)を白色固体として得た。

3) N-{[6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドの合成

4-(アミノメチル)-6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-4-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン(36.8mg, 0.080 mmol)をDMF(1.0ml)に溶解し、4-フルオロ安息香酸(28.1mg, 0.201 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(46.2mg, 0.241 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(36.9mg, 0.241 mmol)、ピリジン(0.032 ml, 0.402 mmol)を室温下で反応溶液に順次加えた。反応溶液を室温で終夜攪拌後、クロロホルム、水を加え室温で攪拌した。有機層を分離後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過した後、減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=1:10)で精製し、目的とするN-{[6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド(33.9mg, 73%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.28 (3H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 3.77 (3H, s), 4

. 35(1H, dd, J=15. 1, 4. 9Hz), 4. 57(1H, dd, J=15. 1, 5. 9Hz), 4. 99(1H, d, J=16. 6Hz), 5. 24(1H, d, J=16. 6Hz), 5. 77(1H, brs), 6. 84–6. 78(3H, m), 7. 06–7. 10(2H, m), 7. 14(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 39(1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz), 7. 52(1H, s), 7. 56–7. 61(2H, m).

4) N- {[6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミドの合成

N- {[6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド(9. 6mg, 0. 017mmol)をアセトニトリル(1. 0ml)、水(0. 25ml)に溶解し、硝酸セリウムアンモニウム(27. 2mg, 0. 050mmol)を氷冷下反応溶液に加えた。反応溶液を室温で4時間攪拌後、クロロホルム、水を加え室温で攪拌した。有機層を分離後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過した後、減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=1:4)で精製し、目的とするN- {[6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]メチル}-4-フルオロベンズアミド(4. 0mg, 53%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 3. 88(1H, d, J=14. 4Hz), 4. 43(1H, d, J=14. 4Hz), 6. 80(1H, d, J=8. 5Hz), 7. 08–7. 15(2H, m), 7. 44(1H, dd, J=8. 5, 2. 1Hz), 7. 61(1H, brs), 7. 65–7. 71(2H, m).

[0532] 参考例1

[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]ボロン酸
1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

ピラゾール(14. 3g, 0. 21mmol), 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン(29mL, 0. 32mmol)およびトリフルオロ酢酸(0. 1mL, 0. 0013mmol)の混合物を5時間加熱還流させた。室温まで冷却後、水素化ナトリウム(60%, 0. 2g, 0. 008mmol)を加えて10分間攪拌した。反応混合物より減圧蒸留することで(60–65°C, 0. 5–1mmHg) 1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(30. 8g, 96%)を得た。得られた1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(30g, 197mmol)のTHF

(197ml) 攪拌溶液に、*n*-ブチルリチウム(2.6Mヘキサン溶液, 79mL)を -78°C で加え、反応溶液を -78°C で30分攪拌した。反応溶液に、ホウ酸トリイソプロピルエステル(50.0mL, 217mmol)を -78°C で加え、1時間攪拌した。反応溶液に2N塩酸(200mL)を加え、室温で30分攪拌した。溶液をクロロホルム-エタノールで3回抽出した。有機層を、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化し、目的物(16.0g, 41.4%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.46–1.52(2H, m), 1.54–1.66(1H, m), 1.80(1H, dq, $J=13.2, 2.9\text{Hz}$), 1.92–1.98(1H, m), 2.21–2.31(1H, m), 3.49–3.55(1H, m), 3.85–3.90(1H, m), 5.92(1H, dd, $J=10.2, 2.4\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$).

[0533] 参考例2

4-アリル-6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オン

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノンおよびアリルマグネシウムブロマイドを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.99(2H, m), 5.17–5.31(2H, m), 5.53–5.64(1H, m), 6.85(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23(1H, brs), 7.33(1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 9.31(1H, s)

[0534] 参考例3

6-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オン

参考例2で得た4-アリル-6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンズオキサジン-2-オン(2.55g, 8.74mmol)をTHF(30mL)に溶解し、9-BBN(0.5M-THF, 52mL)を、室温で攪拌した反応溶液に滴下した。反応溶液を室温で終夜攪拌した後、氷冷し、氷冷下2N水酸化ナトリウム水溶液、30%過酸化水溶液を滴下した。反応溶液を室温にて30分攪拌した。反応溶液に

飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、10%クエン酸水溶液を加えて中和し反応溶液をpH=4にした。反応溶液を酢酸エチルにて希釈し抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し、6-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジンを2-オン(2.56g, 94.5%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.17–1.28 (2H, m), 1.38–1.50 (2H, m), 3.40–3.43 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.84 (1H, s).

[0535] 参考例4

4-(2-アミノエチル)-6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジンを2-オン

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノンおよびアリルマグネシウムブロマイドを原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.09–2.17 (1H, m), 2.30–2.39 (1H, m), 2.51–2.57 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, brs)

[0536] 参考例5

4-(2-アミノプロピル)-6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジンを2-オン

1-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノンおよびアリルマグネシウムブロマイドを原料として用い、実施例27に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.05–1.20 (1H, m), 1.27–1.41 (1H, m), 1.99–2.09 (1H, m), 2.42–2.56 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, brs)

[0537] 参考例6

[3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]ボロン酸

3-フェニルピラゾールを原料として用い、参考例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.47 (1H, brs), 7.76 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.40 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.10 (1H, s), 5.94 (1H, d, $J=9.8, 2.4\text{Hz}$), 3.91 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.58–3.52 (1H, m), 2.40–2.30 (1H, m), 2.02–1.98 (1H, m), 1.90–1.85 (1H, m), 1.68–1.50 (3H, m), 1.31–1.19 (1H, m).

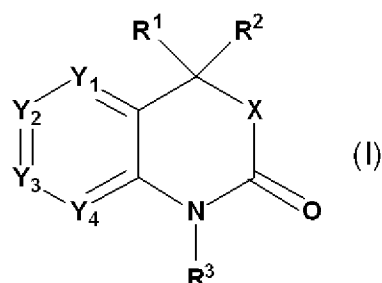
産業上の利用可能性

[0538] 本発明に係る化合物は、優れたLCE阻害作用を有し、LCEが関与する各種疾患、例えば循環器系疾患、神経系疾患、代謝性疾患、生殖系疾患、消化管系疾患の処置剤として有用である。

請求の範囲

[1] 式(I)

[化1]

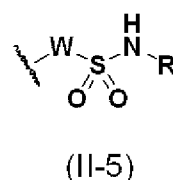
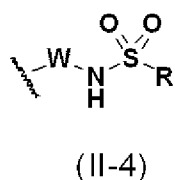
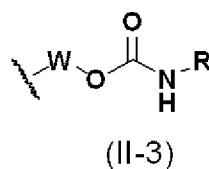
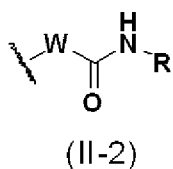
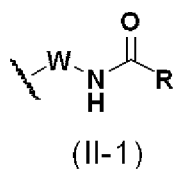


[式中、

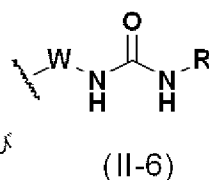
R^1 は、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又はハロゲンで置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルを表し、

R^2 は、

[化2]



及び



よりなる群から選択される基を表し、ここで、

Wは、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン又は C_{3-6} シクロアルキレンを表し、前記アルキレン、アルケニレン、アルキニレン又はシクロアルキレンは、ハロゲンで置換されてもよい C_{1-3} アルキル、ハロゲンで置換されてもよい C_{1-3} アルキルオキシ、ヒドロキシル又はハロゲンで置換されていてもよく、

Rは、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールは、ハロ

ゲン、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、シアノ、フェニル、 C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノアルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ又は C_{1-6} アルキルアミノスルホニルで置換されていてもよく、

R^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、

Xは、 $-O-$ 、 $-C(R^{4a})(R^{4b})-$ 又は $-NR^5-$ を表し、

R^{4a} 、 R^{4b} 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、シアノ、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、

Y_1 は、 $-CR^6-$ 又は $-N-$ を表し、

Y_2 は、 $-CR^7-$ 又は $-N-$ を表し、

Y_3 は、 $-CR^8-$ 又は $-N-$ を表し、

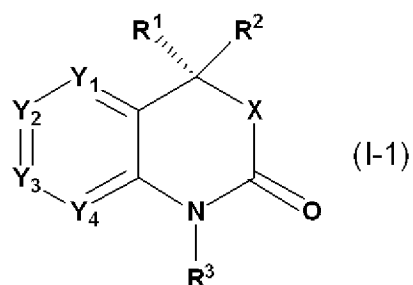
Y_4 は、 $-CR^9-$ 又は $-N-$ を表し、

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルチオ、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカル

ボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル、ヘテロシクリルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル又はヘテロアリールスルファモイルを表し、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルボキシル及びシアノよりなる群から選択される基で置換されていてもよい]で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[2] 式(I-1)

[化3]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 及びXは、請求項1と同義である]で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[3] R^1 が、トリフルオロメチルである、請求項1又は請求項2に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[4] R^2 が、式(II-1)、式(II-4)又は式(II-6)で表される、請求項1～3のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[5] R^2 におけるRが、フェニル又はヘテロアリールであって、該置換基は、ハロゲン、シアノ、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル

、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ及び C_{1-6} アルキルスルファモイルよりなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、請求項1～4のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[6] R^3 が、水素原子である、請求項1～5のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[7] Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及び Y_4 が、各々 $-CR^6-$ 、 $-CR^7-$ 、 $-CR^8-$ 及び $-CR^9-$ となる場合、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 のうち、少なくともいずれか一つがハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノアルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルチオ、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル、ヘテロシクリルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル及びヘテロアリールスルファモイルよりなる群から選択されるものであり、ここで前記アリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルボキシル及びシアノよりなる群から選択される基で置換されていてもよく、そして残りが水素原子である、請求項1～6のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[8] Xが、 $-O-$ 又は $-NR^5-$ である、請求項1～7のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

- [9] 請求項1～8のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を有効成分とする長鎖脂肪酸伸長酵素(LCE)阻害剤。
- [10] 請求項1～8のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される添加剤、を含有する医薬組成物。
- [11] 請求項1～8のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を有効成分とする、メタボリックシンドローム、脂肪肝、高脂血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、肥満症、糖尿病、過食症、悪性新生物又は感染性疾患の処置剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067883

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2006/098969 A2 (MERCK & CO., INC.), 21 September, 2006 (21.09.06), Claims & EP 1858520 A & CA 2600868 A & NO 20075074 A & KR 10-2007-0110081 A & CN 101137380 A	1-8 9-11
X A	WO 95/12583 A1 (MERCK & CO., INC.), 11 May, 1995 (11.05.95), Claims & AU 1046895 A	1-8 9-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 October, 2008 (21.10.08)

Date of mailing of the international search report
28 October, 2008 (28.10.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067883

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 0569083 A1 (MERCK & CO., INC.), 10 November, 1993 (10.11.93), Claims & JP 6-9578 A & EP 639184 A & WO 1993/022292 A1 & NO 944208 A & AU 4220493 A & FI 945199 A & BG 99149 A & HU 71401 A & ZA 9303179 A & AU 3841393 A & CA 2095194 A & CZ 9402724 A & HR 930857 A & IL 105551 D & MX 9302681 A & SI 9300244 A & CN 1085550 A & CA 2095194 A1	1-8 9-11
A	WO 95/20389 A1 (MERCK & CO., INC.), 03 August, 1995 (03.08.95), & US 5519021 A & US 5663169 A & US 5665720 A & US 5811423 A & AU 1694295 A	1-11
A	EP 582455 A1 (MERCK & CO., INC.), 09 February, 1994 (09.02.94), & JP 6-184124 A & US 5519021 A & US 5663169 A & US 5665720 A & US 5811423 A & WO 1994/003440 A1 & DE 69329608 D & DE 69329608 T & NO 950424 A & NZ 255216 A & PL 307348 A & AU 4449693 A & PL 176649 B & PL 176679 B & FI 950508 A & BG 99383 A & SG 52698 A & HU 71219 A & SI 9300419 A & CA 2101572 A & CZ 9500286 A & HR 931102 A & IL 106507 A & MX 9304775 A & PL 175615 B & RO 113641 A & SK 16195 A & BG 62612 B & AT 197295 T & ES 2151897 T & TW 382014 B & DK 582455 T & PT 582455 T & LV 12719 A & LU 90709 A & LV 12719 B & HK 1009267 A & RU 2186775 C & NL 300032 I & DZ 1707 A & TW 233436 B & YU 49439 B & GR 3034754 T & KR 10-0272387 B & CN 1090277 A & CN 1221608 A & CN 1250652 A & CN 1318031 C & ZA 9305724 A & CZ 289176 B & IL 106507 D0	1-11
A	EP 530994 A1 (MERCK & CO., INC.), 10 March, 1993 (10.03.93), & WO 1993/004047 A1 & AU 2436792 A & IL 102764 D & MX 9204720 A & ZA 9206130 A & CN 1071917 A	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067883

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93/04047 A1 (MERCK & CO., INC.), 04 March, 1993 (04.03.93), & EP 530994 A1 & AU 2436792 A & IL 102764 D & MX 9204720 A & ZA 9206130 A & CN 1071917 A	1-11
A	WO 00/66571 A1 (MERCK & CO., INC.), 09 November, 2000 (09.11.00), & JP 2002-543193 A & US 6509334 B1 & US 2002/0049204 A1 & US 2003/0216388 A1 & US 2004/0186101 A1 & EP 1173426 A & AU 4688600 A & NO 20015378 A & BR 10213 A & BG 106079 A & SK 15912001 A & CA 2371726 A & NZ 515355 A & CZ 20013951 A & HU 201609 A & PL 351127 A & IL 146280 D & AU 766428 B & UA 72917 C & CN 1349517 A & EA 4512 B & SG 114650 A & TR 200103286 T	1-11
A	WO 2004/013347 A1 (CURAGEN CORP.), 12 February, 2004 (12.02.04), Abstract, Page 137, lines 20 to 32 & JP 2006-511237 A & JP 2005-520496 A & JP 2006-507793 A & JP 2006-509491 A & JP 2005-515758 A & JP 2005-532786 A & US 2004/0058338 A1 & US 2005/0233328 A1 & US 2006/0234255 A1 & US 2003/0229016 A1 & US 2004/0002453 A1 & US 2004/0023241 A1 & US 2004/0086875 A1 & US 2004/0048256 A1 & US 2004/0043929 A1 & EP 1537239 A & EP 1664081 A & EP 1504026 A & EP 1539985 A & EP 1638986 A & EP 1572898 A & EP 1523322 A & EP 1792912 A2 & EP 1581616 A & WO 2004/048512 A2 & WO 2003/040330 A2 & WO 2003/050245 A2 & WO 2003/052061 A2 & WO 2003/054147 A2 & WO 2003/040325 A2 & WO 2003/023001 A2 & WO 2003/083046 A2 & WO 2003/057854 A2 & CA 2495123 A & CA 2476691 A & CA 2460653 A & CA 2467721 A & CA 2467732 A & CA 2463325 A & CA 2451254 A & CA 2481376 A & CA 2470012 A	9-11
A	MATSUZAKA, T. et al, Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elovl6, in obesity-induced insulin resistance, Nature Medicine, 2007.10.01, Vol.13, No.10, p.1193-202	9-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067883

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MOON, Y. et al, Identification of a mammalian long chain fatty acyl elongase regulated by sterol regulatory element-binding proteins, Journal of Biological Chemistry, 2001, Vol.276, No.48, p.45358-45366	9-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067883

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D239/80(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61K31/536(2006.01)i,
A61P1/00(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/10(2006.01)i,
A61P1/16(2006.01)i, A61P1/18(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P3/12(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i, A61P5/24(2006.01)i,
A61P9/00(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,
A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P15/08(2006.01)i,
A61P15/10(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P19/06(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i,
A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i,
A61P31/04(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i, A61P33/00(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D265/18(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i,
C07D413/12(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i,
C07D498/04(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D239/80, A61K31/517, A61K31/536, A61P1/00, A61P1/04, A61P1/10,
A61P1/16, A61P1/18, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P3/12,
A61P5/00, A61P5/24, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/06, A61P9/10, A61P9/12,
A61P11/00, A61P13/12, A61P15/00, A61P15/08, A61P15/10, A61P17/02,
A61P19/02, A61P19/06, A61P25/00, A61P25/02, A61P27/02, A61P29/00,
A61P31/00, A61P31/04, A61P31/10, A61P33/00, A61P35/00, A61P37/08,
A61P43/00, C07D265/18, C07D403/04, C07D413/04, C07D413/12, C07D413/14,
C07D417/12, C07D498/04

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

BIOSIS (STN), C Aplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 2006/098969 A2 (MERCK & CO.,INC.) 2006.09.21, CLAIMS & EP 1858520 A & CA 2600868 A & NO 20075074 A & KR 10-2007-0110081 A & CN 101137380 A	1 - 8 9 - 1 1
X A	WO 95/12583 A1 (MERCK & CO.,INC.) 1995.05.11, CLAIMS & AU 1046895 A	1 - 8 9 - 1 1

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 1 . 1 0 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

2 8 . 1 0 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

瀬下 浩一

4 P

9 2 8 4

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP 0569083 A1 (MERCK & CO.,INC.) 1993.11.10, Claims & JP 6-9578 A & EP 639184 A & WO 1993/022292 A1 & NO 944208 A & AU 4220493 A & FI 945199 A & BG 99149 A & HU 71401 A & ZA 9303179 A & AU 3841393 A & CA 2095194 A & CZ 9402724 A & HR 930857 A & IL 105551 D & MX 9302681 A & SI 9300244 A & CN 1085550 A & CA 2095194 A1	1 - 8 9 - 1 1
A	WO 95/20389 A1 (MERCK & CO.,INC.) 1995.08.03, & US 5519021 A & US 5663169 A & US 5665720 A & US 5811423 A & AU 1694295 A	1 - 1 1
A	EP 582455 A1 (MERCK & CO.,INC.) 1994.02.09, & JP 6-184124 A & US 5519021 A & US 5663169 A & US 5665720 A & US 5811423 A & WO 1994/003440 A1 & DE 69329608 D & DE 69329608 T & NO 950424 A & NZ 255216 A & PL 307348 A & AU 4449693 A & PL 176649 B & PL 176679 B & FI 950508 A & BG 99383 A & SG 52698 A & HU 71219 A & SI 9300419 A & CA 2101572 A & CZ 9500286 A & HR 931102 A & IL 106507 A & MX 9304775 A & PL 175615 B & RO 113641 A & SK 16195 A & BG 62612 B & AT 197295 T & ES 2151897 T & TW 382014 B & DK 582455 T & PT 582455 T & LV 12719 A & LU 90709 A & LV 12719 B & HK 1009267 A & RU 2186775 C & NL 300032 I & DZ 1707 A & TW 233436 B & YU 49439 B & GR 3034754 T & KR 10-0272387 B & CN 1090277 A & CN 1221608 A & CN 1250652 A & CN 1318031 C & ZA 9305724 A & CZ 289176 B & IL 106507 D0	1 - 1 1
A	EP 530994 A1 (MERCK & CO.,INC.) 1993.03.10, & WO 1993/004047 A1 & AU 2436792 A & IL 102764 D & MX 9204720 A & ZA 9206130 A & CN 1071917 A	1 - 1 1
A	WO 93/04047 A1 (MERCK & CO.,INC.) 1993.03.04, & EP 530994 A1 & AU 2436792 A & IL 102764 D & MX 9204720 A & ZA 9206130 A & CN 1071917 A	1 - 1 1

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/66571 A1 (MERCK & CO.,INC.) 2000.11.09, & JP 2002-543193 A & US 6509334 B1 & US 2002/0049204 A1 & US 2003/0216388 A1 & US 2004/0186101 A1 & EP 1173426 A & AU 4688600 A & NO 20015378 A & BR 10213 A & BG 106079 A & SK 15912001 A & CA 2371726 A & NZ 515355 A & CZ 20013951 A & HU 201609 A & PL 351127 A & IL 146280 D & AU 766428 B & UA 72917 C & CN 1349517 A & EA 4512 B & SG 114650 A & TR 200103286 T	1 - 1 1
A	WO 2004/013347 A1 (CURAGEN CORPOTION) 2004.02.12, Abstract,第 1 3 7 ページ第 2 0 - 3 2 行 & JP 2006-511237 A & JP 2005-520496 A & JP 2006-507793 A & JP 2006-509491 A & JP 2005-515758 A & JP 2005-532786 A & US 2004/0058338 A1 & US 2005/0233328 A1 & US 2006/0234255 A1 & US 2003/0229016 A1 & US 2004/0002453 A1 & US 2004/0023241 A1 & US 2004/0086875 A1 & US 2004/0048256 A1 & US 2004/0043929 A1 & EP 1537239 A & EP 1664081 A & EP 1504026 A & EP 1539985 A & EP 1638986 A & EP 1572898 A & EP 1523322 A & EP 1792912 A2 & EP 1581616 A & WO 2004/048512 A2 & WO 2003/040330 A2 & WO 2003/050245 A2 & WO 2003/052061 A2 & WO 2003/054147 A2 & WO 2003/040325 A2 & WO 2003/023001 A2 & WO 2003/083046 A2 & WO 2003/057854 A2 & CA 2495123 A & CA 2476691 A & CA 2460653 A & CA 2467721 A & CA 2467732 A & CA 2463325 A & CA 2451254 A & CA 2481376 A & CA 2470012 A	9 - 1 1
A	MATSUZAKA,T. et al, Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elovl6, in obesity-induced insulin resistance, Nature Medicine, 2007.10.01, Vol.13, No.10, p.1193-202	9 - 1 1
A	MOON,Y. et al, Identification of a mammalian long chain fatty acyl elongase regulated by sterol regulatory element-binding proteins, Journal of Biological Chemistry, 2001, Vol.276, No.48, p.45358-45366	9 - 1 1

発明の属する分野の分類

C07D239/80(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61K31/536(2006.01)i,
A61P1/00(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/10(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i,
A61P1/18(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P3/12(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i, A61P5/24(2006.01)i,
A61P9/00(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P9/12(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i,
A61P15/08(2006.01)i, A61P15/10(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P19/06(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i,
A61P33/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D265/18(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i,
C07D413/12(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i,
C07D498/04(2006.01)i