

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5451611号
(P5451611)

(45) 発行日 平成26年3月26日 (2014. 3. 26)

(24) 登録日 平成26年1月10日 (2014. 1. 10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 265/10 (2006. 01)

C O 7 D 265/10 C S P

C O 7 D 413/10 (2006. 01)

C O 7 D 413/10

C O 7 D 413/04 (2006. 01)

C O 7 D 413/04

C O 7 D 417/04 (2006. 01)

C O 7 D 417/04

C O 7 D 413/06 (2006. 01)

C O 7 D 413/06

請求項の数 15 (全 684 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-518226 (P2010-518226)
 (86) (22) 出願日 平成20年7月25日 (2008. 7. 25)
 (65) 公表番号 特表2010-534654 (P2010-534654A)
 (43) 公表日 平成22年11月11日 (2010. 11. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/009017
 (87) 国際公開番号 W02009/017664
 (87) 国際公開日 平成21年2月5日 (2009. 2. 5)
 審査請求日 平成23年7月13日 (2011. 7. 13)
 (31) 優先権主張番号 60/962, 058
 (32) 優先日 平成19年7月26日 (2007. 7. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/001, 253
 (32) 優先日 平成19年10月31日 (2007. 10. 31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509235556
 ヴァイティアー ファーマシューティカルズ
 , インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア 190
 34 フォート ワシントン, ウェスト
 オフィス センター ドライブ 502
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100131808
 弁理士 柳橋 泰雄
 (74) 代理人 100119079
 弁理士 伊藤 佐保子

最終頁に続く

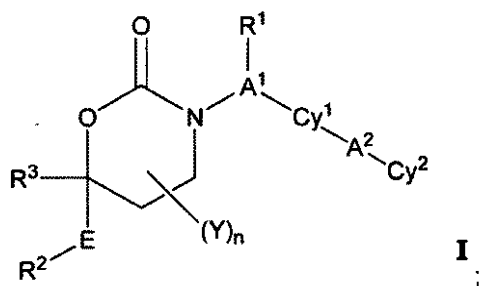
(54) 【発明の名称】 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1のサイクリックインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化 8 4 1】



の化合物；式中：

R¹ は、(a) 存在しないか、または (b) (C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₃) アルコキシ (C₁ - C₃) アルコキシもしくは (C₁ - C₃) アルコキシ (C₁ - C₃) アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S (=O)-、R⁴S (=O)₂-、R⁴C (=O) NR⁴-、(R⁴)₂NC (=O)-、

$(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

10

A^1 は、(a) 結合であるか、または (b) (C_1-C_3) アルキレン、 CH_2CH_2O (式中該酸素が Cy^1 に結合される)、もしくは $CH_2C(=O)$ (式中、該カルボニル炭素が Cy^1 に結合される)、であり；

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6)

20

30

40

50

C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、アミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルカルボニル、(C₃ - C₆) シクロアルキルカルボニル、(C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル、{ (C₃ - C₆) シクロアルキル } { (C₁ - C₆) アルキル } アミノカルボニル、ジ (C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル、(C₃ - C₆) シクロアルキルアミノスルホニル、{ (C₃ - C₆) シクロアルキル } { (C₁ - C₆) アルキル } アミノスルホニル、ジ (C₃ - C₆) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C₁ - C₆) アルキル、アミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、{ (C₃ - C₆) シクロアルキル } { (C₁ - C₆) アルキル } アミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキルおよびジ (C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキルから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で任意で置換され；

10

A² は、(a) 結合、O、S もしくは NR⁴ であるか；または (b) (C₁ - C₃) アルキレンもしくは (C₁ - C₂) アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で任意で置換され；

Cy² は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ (C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₂ - C₄) アルキニル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C₁ - C₆) アルキルチオ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ - C₆) アルカンスルホニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルホニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、H₂ NCO、H₂ NSO₂、(C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₃) アルコキシ (C₁ - C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アル

20

30

40

50

キル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルカルボニル、(C_3-C_6) シクロアルキルカルボニル、(C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{(C_3-C_6)$ シクロアルキル $\} \{(C_1-C_6)$ アルキル $\}$ アミノカルボニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、(C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、 $\{(C_3-C_6)$ シクロアルキル $\} \{(C_1-C_6)$ アルキル $\}$ アミノスルホニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C_1-C_6) アルキル、アミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、 $\{(C_3-C_6)$ シクロアルキル $\} \{(C_1-C_6)$ アルキル $\}$ アミノカルボニル (C_1-C_6) アルキルおよびジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキルから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換され、

Y は、(C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキルまたはオキソであり；

n は、0、1 または 2 であり；

E は、(a) 結合であり；

R^2 は、(C_1-C_6) アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_3-C_6) シクロアルコキシ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、(C_1-C_6) アルキルチオ、(C_3-C_6) シクロアルキルチオ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、(C_1-C_6) アルカン

スルフィニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C_1-C_6) アルカンスルホニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ

10

20

30

40

50

、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルカルボニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{ (C_3 - C_6) \}$ シクロアルキル $\{ (C_1 - C_6) \}$ アルキル アミノカルボニル、ジ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノスルホニル、 $\{ (C_3 - C_6) \}$ シクロアルキル $\{ (C_1 - C_6) \}$ アルキル アミノスルホニル、ジ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $\{ (C_3 - C_6) \}$ シクロアルキル $\{ (C_1 - C_6) \}$ アルキル アミノカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルキルおよびジ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルキルから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

10

R^3 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_3 - C_5)$ シクロアルキル $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルコキシまたは $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 $R^4 O -$ 、 $(R^4)_2 N -$ 、 $R^4 O_2 C -$ 、 $R^4 C (=O) O -$ 、 $R^4 S$ 、 $R^4 S (=O) -$ 、 $R^4 S (=O)_2 -$ 、 $R^4 C (=O) NR^4 -$ 、 $(R^4)_2 NC (=O) -$ 、 $(R^4)_2 NC (=O) O -$ 、 $(R^4)_2 NC (=O) NR^4 -$ 、 $R^4 OC (=O) NR^4 -$ 、 $(R^4)_2 NC (=NCN) NR^4 -$ 、 $(R^4 O)_2 P (=O) O -$ 、 $(R^4 O)_2 P (=O) NR^4 -$ 、 $R^4 OS (=O)_2 N R^4 -$ 、 $(R^4)_2 NS (=O)_2 O -$ 、 $(R^4)_2 NS (=O)_2 NR^4 -$ 、 $R^4 S (=O)_2 NR^4 -$ 、 $R^4 S (=O)_2 NHC (=O) -$ 、 $R^4 S (=O)_2 NHC (=O) O -$ 、 $R^4 S (=O)_2 NHC (=O) NR^4 -$ 、 $R^4 OS (=O)_2 NHC (=O) -$ 、 $R^4 OS (=O)_2 NHC (=O) O -$ 、 $R^4 OS (=O)_2 NHC (=O) NR^4 -$ 、 $(R^4)_2 NS (=O)_2 NHC (=O) -$ 、 $(R^4)_2 NS (=O)_2 NHC (=O) O -$ 、 $(R^4)_2 NS (=O)_2 NHC (=O) NR^4 -$ 、 $R^4 C (=O) NHS (=O)_2 -$ 、 $R^4 C (=O) NHS (=O)_2 O -$ 、 $R^4 C (=O) NHS (=O)_2 NR^4 -$ 、 $R^4 OC (=O) NHS (=O)_2 -$ 、 $R^4 OC (=O) NHS (=O)_2 O -$ 、 $R^4 OC (=O) NHS (=O)_2 NR^4 -$ 、 $(R^4)_2 NC (=O) NHS (=O)_2 -$ 、 $(R^4)_2 NC (=O) NHS (=O)_2 O -$ 、 $(R^4)_2 NC (=O) NHS (=O)_2 NR^4 -$ 、スピロシクロアルキル；ヘテロシクリル（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、ハロゲンまたはオキソで置換され得る）、ヘテロアリール（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 $CO_2 H$ 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミド、 N 、 N -ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）、アリールアミノ（同様に、任意で、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 $CO_2 H$ 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミドおよび N 、 N -ジアルキル置換アミドで置換され得る）およびヘテロアリールアミノ（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 $CO_2 H$ 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミド、 N 、 N -ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）から独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

20

30

40

R^4 は、独立して、 H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキルおよび $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項2】

50

請求項1に記載の化合物であって、式中：

R^1 は、存在しないか、または ($C_1 - C_6$) アルキルもしくは ($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニルもしくは ($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルコキシから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、(R^4)₂N-、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)-、(R^4)₂NC(=O)O-、(R^4)₂NC(=O)NR⁴-、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=NCN)NR⁴-、(R^4O)₂P(=O)O-、(R^4O)₂P(=O)NR⁴-、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂O-、(R^4)₂NS(=O)₂NR⁴-、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

A^1 は、(a) 結合であるか、または (b) ($C_1 - C_3$) アルキレン、 CH_2CH_2O (式中該酸素が Cy^1 に結合される)、または $CH_2C(=O)$ (式中該カルボニル炭素が Cy^1 に結合される)、であり；

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル ($C_2 - C_4$) アルキニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_1 - C_6$) アルキルチオ、($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキルチオ、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、($C_1 - C_6$) アルカンスルフィニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルカンスルフィニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニル

アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリアルおよびオキソから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され；

A^2 は、(a) 結合、O、Sもしくは NR^4 であるか；または(b) (C_1-C_3) アルキレン、(C_1-C_2) アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され；

Cy^2 は、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_3-C_6) シクロアルコキシ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、(C_1-C_6) アルキルチオ、(C_3-C_6) シクロアルキルチオ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、(C_1-C_6) アルカンスルフィニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C_1-C_6) アルカンスルホニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリアルおよびオキソから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され；

Y は、(C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキルまたはオキソであり；

n は、0、1または2であり；

E は、(a) 結合であり；

R^2 は、(C_1-C_6) アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_3-C_6) シクロアルコキシ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6)

10

20

30

40

50

シクロアルコキシ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_1 - C_6$) アルキルチオ、($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキルチオ、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、($C_1 - C_6$) アルカンスルフィニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルカンスルフィニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヘテロアリールまたはオキソから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^3 は、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニルまたは($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルコキシから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、(R^4)₂N-、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)-、(R^4)₂NC(=O)O-、(R^4)₂NC(=O)NR^4-、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=NCN)NR^4-、(R^4O)₂P(=O)O-、(R^4O)₂P(=O)NR^4-、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂O-、(R^4)₂NS(=O)₂NR^4-、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR^4-、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR^4-、ヘテロシクリル（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキルまたはオキソで置換され得る）、ヘテロアリール（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換アミド、N、N-ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）、アリールアミノ（同様に、任意で、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換アミドおよびN、N-ジアルキル置換アミドで置換され得る）およびヘテロアリールアミノ（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキ

10

20

30

40

50

ル置換アミド、N，N－ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）から独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^4 は、独立して、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキルおよび $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択される；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項3】

請求項2に記載の化合物であって、式中；

R^1 は、存在しないか、またはメチルもしくはエチルであり；

10

A^1 は、結合もしくは CH_2 であるか；または R^1 が存在する場合、CHであり；

Cy^1 は、フェニル、シクロヘキシル、ピリジル、N－オキソピリジル、チアゾリルまたはピリミジニルであり、各々は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシおよび2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシから独立して選択される1～4個の基で任意で置換され；

A^2 は、結合、Oまたは OCH_2CO であり；

Cy^2 は、フェニル、チエニル、ピリジル、N－オキソピリジル、シクロプロピル、ピペリジニルまたはピペラジニルであり、各々は、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2－メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン－1－スルホニル、メチルスルホニルアミノメチルまたはテトラゾリルから独立して選択される1～4個の基で任意で置換され；

20

nは、0であり；

Eは、結合であり；

R^2 は、フェニルまたはピリジルであり、各々は、ハロ、メチル、メチルチオまたは(4－モルホリノ)メチルから選択される1つの基で任意で置換され；

R^3 は、メチル、エチル、プロピル、ビニルまたはアリルであり、各々は、メチル、H O－、Me O－、 H_2N －、Me C(=O)NH－、Me S(=O)₂NH－、 H_2NC (=O)－、Me NHC(=O)－、 HO_2C －、 $(HO)_2P$ (=O)O－、 H_2NS (=O)₂O－、 H_2NS (=O)₂NH－、Me NHC(=O)NH－、Me NHC(=O)O－、シアノ、 HO_2C －、 $HOCH_2CH_2NH$ －、4－モルホリノ、 $HOCH_2C$ (=O)NH－、 H_2NCH_2C (=O)NH－、Et NHC(=O)NH、Me O C(=O)NH－、Me NHC(=NC≡N)NH－、またはオキソから独立して選択される最大2個の基で任意で置換される；

30

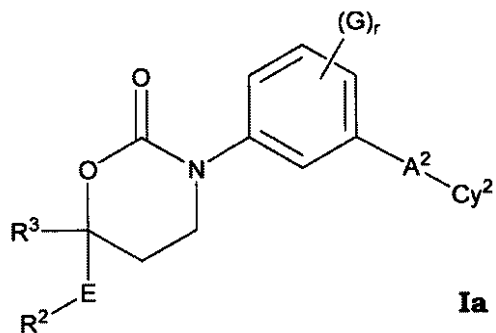
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項4】

請求項2に記載の化合物であって、式中、該化合物は、式(Ia)：

40

【化 8 4 3】



10

の化合物であり、式中；

r は、0、1、2、3 または 4 であり；

G は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシおよびヘテロアリー

20

30

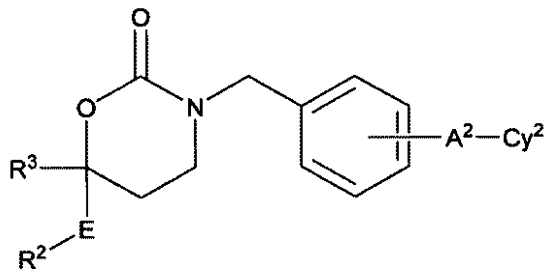
40

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 5】

式 (I b)：

【化 8 4 4】

**Ib**

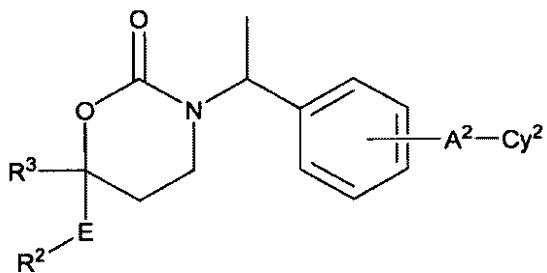
10

の化合物である請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 6】

式 (I c) :

【化 8 4 5】

**Ic**

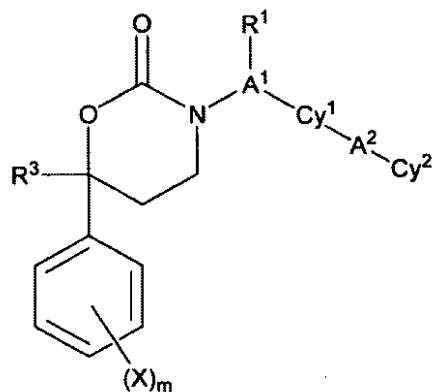
20

の化合物である請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 7】

請求項 2 に記載の化合物であって、式中、該化合物は、式 (I d) :

【化 8 4 6】

**Id**

40

の化合物であって、式中；

m は、0、1、2、3 または 4 であり；

X は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁-C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁-C₆) アルキル、(C₃-C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₃-C₆) シクロアルキル、(C₄-C₇) シク

50

ロアルキルアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ (C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₂ - C₄) アルキニル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C₁ - C₆) アルキルチオ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ - C₆) アルカンスルホニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルホニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₃) アルコキシ (C₁ - C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルコキシ ヘテロアリール、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、アミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシおよび (C₁ - C₆) アルキルカルボニルから選択される；

10

20

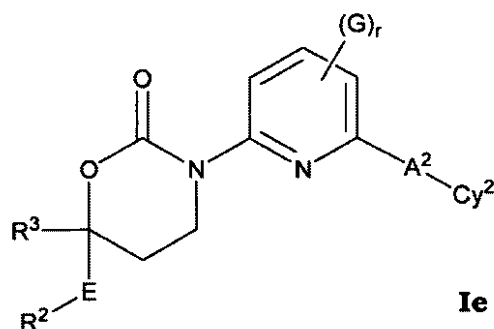
30

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 8】

請求項 2 に記載の化合物であって、式中、該化合物は、式 (I e)：

【化 8 4 7】



40

の化合物であり、式中；

r は、0、1、2、3 または 4 であり；

G は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ

50

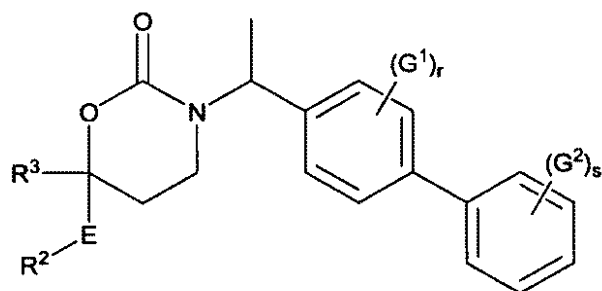
、カルボキシ、(C₁－C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁－C₆)アルキル、(C₃－C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃－C₆)シクロアルキル、(C₄－C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂－C₆)アルケニル、ハロ(C₂－C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂－C₆)アルケニル、(C₂－C₆)アルキニル、(C₃－C₆)シクロアルキル(C₂－C₄)アルキニル、ハロ(C₁－C₆)アルキル、ハロ(C₃－C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄－C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁－C₆)アルコキシ、(C₃－C₆)シクロアルコキシ、(C₄－C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁－C₆)アルコキシ、ハロ(C₃－C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄－C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁－C₆)アルキルチオ、(C₃－C₆)シクロアルキルチオ、(C₄－C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁－C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃－C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄－C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁－C₆)アルカンスルフィニル、(C₃－C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄－C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁－C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃－C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄－C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁－C₆)アルカンスルホニル、(C₃－C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄－C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁－C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃－C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄－C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁－C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁－C₆)アルキルアミノ、(C₁－C₆)アルコキシ(C₁－C₆)アルコキシ、ハロ(C₁－C₆)アルコキシ(C₁－C₆)アルコキシ、(C₁－C₆)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁－C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁－C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁－C₃)アルコキシ(C₁－C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁－C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁－C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁－C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁－C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁－C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)アルコキシカルボニル(C₁－C₆)アルコキシ、(C₁－C₆)アルコキシ(C₁－C₆)アルキル、ハロ(C₁－C₆)アルコキシ(C₁－C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁－C₆)アルコキシヘテロアリール、アミノ(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)アルキルアミノ(C₁－C₆)アルキル、ジ(C₁－C₆)アルキルアミノ(C₁－C₆)アルキル、アミノ(C₂－C₆)アルコキシ、(C₁－C₆)アルキルアミノ(C₂－C₆)アルコキシ、ジ(C₁－C₆)アルキルアミノ(C₂－C₆)アルコキシおよび(C₁－C₆)アルキルカルボニルから選択される；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 9】

請求項 2 に記載の化合物であって、式中、該化合物は、式 (I f)：

【化 8 4 8】



If

の化合物であり、式中；

r および s は、独立して、0、1、2、3 または 4 であり；

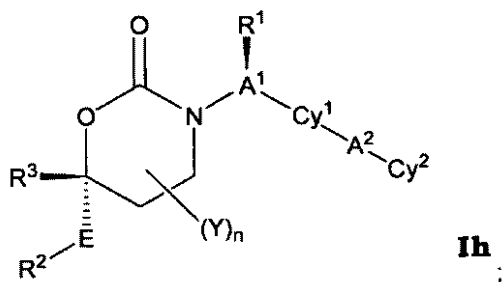
G¹ および G² は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ (C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₂ - C₄) アルキニル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C₁ - C₆) アルキルチオ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ - C₆) アルカンスルホニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルホニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、H₂ NCO、H₂ NSO₂、(C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₃) アルコキシ (C₁ - C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、アミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシおよび (C₁ - C₆) アルキルカルボニルから選択される；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 10】

式 (Ih)：

【化 850】



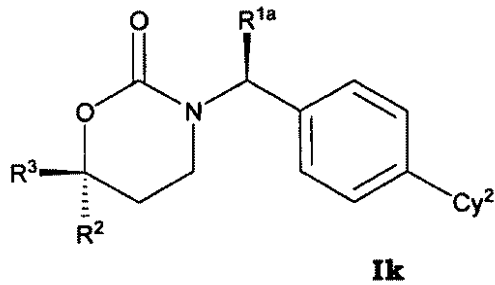
の化合物である請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

請求項 2 に記載の化合物であって、式中、該化合物は、式 (Ik)

:

【化 853】



10

の化合物であり、式中 R^{1a} は、メチルまたはエチルである；化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 12】

11 β -HSD1 の活性または発現に関連する疾患を有する被験体を処置するための薬学的組成物であって、有効量の請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む、薬学的組成物

20

【請求項 13】

11 β -HSD1 活性を阻害するような処置の必要な哺乳動物において、11 β -HSD1 活性を阻害するための薬学的組成物であって、有効量の請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む、薬学的組成物。

【請求項 14】

i) 薬学的に許容可能なキャリアもしくは希釈剤；および ii) 請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項における化合物；またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む、薬学的組成物。

30

【請求項 15】

前記疾患が、II 型糖尿病である、請求項 12 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2007 年 7 月 26 日に出願された米国仮特許出願第 60/962,058 号、2007 年 10 月 31 日に出願された米国仮特許出願第 61/001,253 号および 2008 年 5 月 1 日に出願された米国仮特許出願第 61/049,650 号の利益を主張する。上記出願の全技術は、本明細書において参考として援用される。

40

【背景技術】

【0002】

発明の背景

コルチゾル（ヒドロコルチゾン）などの糖質コルチコイドは、脂肪の代謝、機能および分配を制御するステロイドホルモンであり、炭水化物、タンパク質および脂肪の代謝に関与する。糖質コルチコイドは、発生、神経生物学、炎症、血圧、代謝およびプログラム細胞死に対して生理学的作用を有することも知られている。コルチゾルおよび他のコルチコステロイドは、糖質コルチコイドレセプター（GR）と鉱質コルチコイドレセプター（MR）の両方に結合し、これらは、核内ホルモンレセプタースーパーファミリーのメンバーであり、インビボにおいてコルチゾル機能を媒介することが示されている。これらのレセ

50

プターは、DNA結合ジンクフィンガードメインおよび転写活性化ドメインを介して転写を直接調節する。

【0003】

最近まで、糖質コルチコイド作用の主要な決定因子は、3つの主な因子：（1）糖質コルチコイドの循環レベル（主に視床下部－下垂体－副腎（HPA）系によって動かされる）；（2）循環中での糖質コルチコイドのタンパク質結合；および（3）標的組織内の細胞内レセプターの密度であると考えられていた。最近、糖質コルチコイド機能の第4の決定因子：糖質コルチコイド活性化酵素および糖質コルチコイド不活性化酵素による組織特異的なプレレセプター代謝が同定された。これらの11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（11β-HSD）プレレセプター調節酵素は、糖質コルチコイドホルモンを制御することによってGRおよびMRの活性化を調節する。これまでに、11β-HSDの異なる2つのアイソザイム：11β-HSD1（1型11β-HSD、11β-HSD1、HSD11B1、HDLおよびHSD11Lとしても知られる）および11β-HSD2がクローニングされ、特徴付けされている。11β-HSD1は、不活性な11-ケトン型から活性なコルチゾルを再生する双方向性のオキシドレダクターゼであり、11β-HSD2は、生物学的に活性なコルチゾルをコルチゾンに変換することによって、その生物学的に活性なコルチゾルを不活性化する一方向性のデヒドロゲナーゼである。

【0004】

この2つのアイソフォームは、それらの生理学的役割が異なることと一致して、異なる組織特異的様式で発現される。11β-HSD1は、ラットおよびヒトの組織において広く分布し；この酵素および対応するmRNAの発現は、ヒトの肝臓、脂肪組織、肺、精巣、骨および毛様体上皮において検出されている。脂肪組織において、高いコルチゾル濃度は、脂肪細胞分化を刺激し、内蔵型肥満症の促進に関与し得る。眼において、11β-HSD1は、眼内圧を制御し、緑内障に関与し得る；いくつかのデータは、11β-HSD1を阻害することによって、高眼内圧を有する患者において眼内圧の低下がもたらされ得ることを示唆している（Kotelevstevら（1997），Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94（26）：14924-9）。11β-HSD1は、11β-HSD1-脱酸素反応と、逆の11β-酸化還元（oxoreduction）反応の両方を触媒するが、未処置の細胞および組織では、11β-HSD1は、主に、NADPH依存性酸化還元酵素（oxoreductase）として作用し、不活性なコルチゾンから活性なコルチゾルの形成を触媒する（Lowら（1994）J. Mol. Endocrin. 13：167-174）。対照的に、11β-HSD2の発現は、主に、鉱質コルチコイド標的組織（例えば、腎臓（皮質および髄質）、胎盤、S状結腸および直腸結腸、唾液腺ならびに結腸上皮細胞系）に見られる。11β-HSD2は、コルチゾルをコルチゾンに不活性化するのを触媒するNAD依存性デヒドロゲナーゼとして作用し（Albistonら（1994）Mol. Cell. Endocrin. 105：R11-R17）、糖質コルチコイド過多（例えば、高レベルのレセプター活性コルチゾル）からMRを保護すると示されている（Blumら（2003）Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75：173-216）。

【0005】

11β-HSD1遺伝子または11β-HSD2遺伝子のいずれかにおける変異は、ヒトにおいて病態をもたらす。例えば、11β-HSD2内に変異を有する個体は、このコルチゾルを不活性化する活性が欠けている結果として、高血圧症、低カリウム血症およびナトリウム貯留を特徴とする、明らかな鉱質コルチコイド過多（「SAME」とも称される）の症候群を示す（Edwardsら（1988）Lancet 2：986-989；Wilsonら（1998）Proc. Natl. Acad. Sci. 95：10200-10205）。同様に、11β-HSD1内、および共局在化するNADPH生成酵素であるヘキソース6-リン酸デヒドロゲナーゼ（H6PD）をコードする遺伝子内の変異は、コルチゾンレダクターゼ欠乏（CRD）をもたらす可能性があり；これらの個体は

、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）に似た表現型であるACTH媒介性のアンドロゲン過多（多毛症、月経不順、高アンドロゲン症）を示す（Draperら（2003）*Nat. Genet.* 34:434-439）。

【0006】

特に、分泌または作用が不十分または過剰のいずれかであることによるHPA系におけるホメオスタシスの混乱は、それぞれクッシング症候群またはアジソン病をもたらす（Miller and Chrousos（2001）*Endocrinology and Metabolism*, eds. FeligおよびFrohman（McGraw-Hill, New York）, 4th Ed. : 387-524）。クッシング症候群を有するか、または糖質コルチコイド治療を受けている患者は、可逆性の内臓脂肪肥満症を発症する。クッシング症候群患者の表現型は、Reaven代謝症候群（シンドロームXまたはインスリン抵抗性症候群としても知られる）の表現型とよく似ており、その症状としては、内臓型肥満症、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高血圧症、2型糖尿病および高脂血症が挙げられる（Reaven（1993）*Ann. Rev. Med.* 44:121-131）。ヒト肥満症における糖質コルチコイドの役割は、十分に特徴付けられていないが、 11β -HSD1活性が肥満症および代謝症候群において重要な役割を果たすという証拠が増加している（Bujalskaら（1997）*Lancet* 349:1210-1213）；（Livingstoneら（2000）*Endocrinology* 131:560-563；Raskら（2001）*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:1418-1421；Lindsayら（2003）*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88:2738-2744；Wakeら（2003）*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88:3983-3988）。

【0007】

トランスジェニックマウスモデルにおける研究からのデータは、脂肪細胞の 11β -HSD1活性が内臓型肥満症および代謝症候群において中心的な役割を果たすという仮説を支持している（Albertsら（2002）*Diabetologia* 45（11）:1526-32）。トランスジェニックマウスにおいてaP2プロモーターの支配下の 11β -HSD1の脂肪組織における過剰発現は、ヒト代謝症候群に著しく似た表現型をもたらした（Masuzakiら（2001）*Science* 294:2166-2170；Masuzakiら（2003）*J. Clinical Invest.* 112:83-90）。さらに、これらのマウスにおける 11β -HSD1の高い活性は、ヒト肥満症において観察されるものと非常に似ている（Raskら（2001）*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:1418-1421）。さらに、相同組換えによって作成された 11β -HSD1欠損マウスを用いた研究からのデータは、 11β -HSD1の欠損が、活性な糖質コルチコイドのレベルの組織特異的な欠乏に起因してインスリン感度および耐糖能を高めることを証明している（Kotylevsteveら（1997）*Proc. Natl. Acad. Sci.* 94:14924-14929；Mortonら（2001）*J. Biol. Chem.* 276:41293-41300；Mortonら（2004）*Diabetes* 53:931-938）。

【0008】

公開されているデータは、 11β -HSD1の高発現が、脂肪組織におけるコルチゾンからコルチゾルへの局所的な変換の増加に寄与し、ゆえに、 11β -HSD1が中心性肥満の病原およびヒトにおける代謝症候群の発生に関与するという仮説を支持している（Engeliら（2004）*Obes. Res.* 12:9-17）。それゆえ、 11β -HSD1は、代謝症候群を処置するための有望な薬学的標的である（Masuzakiら（2003）*Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3:255-62）。さらに、 11β -HSD1活性の阻害は、数多くの糖質コルチコイド関連障害を処置する際に有益であると立証し得る。例えば、 11β -HSD1インヒビターは、肥満症に対抗する際および／または代謝症候群クラス

ター（グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高血糖症、高血圧症および／または高脂血症を含む）の局面において、有効であり得る（Kotlevstevら（1997）*Proc. Natl. Acad. Sci.* 94:14924-14929；Mortonら（2001）*J. Biol. Chem.* 276:41293-41300；Mortonら（2004）*Diabetes* 53:931-938）。さらに、11 β -HSD1活性の阻害は、グルコースに刺激されるインスリン放出の増強をはじめとした、膵臓に対する有益な作用を有し得る（Billaudel and Sutter（1979）*Horm. Metab. Res.* 11:555-560；Ogawaraら（1992）*J. Clin. Invest.* 90:497-504；Davaniら（2000）*J. Biol. Chem.* 275:34841-34844）。

10

【0009】

さらに、全般的な認知機能における個体間の差が、糖質コルチコイドに対する長期間にわたる曝露における変動性と関係し（Lupienら（1998）*Nat. Neurosci.* 1:69-73）、脳のある特定の小領域において糖質コルチコイド過多への慢性的な曝露をもたらすHPA系の調節不全が、認知機能の低下に関与すると理論付けられる（McEwenおよびSapolsky（1995）*Curr. Opin. Neurobiol.* 5:205-216）場合、11 β -HSD1の阻害は、脳において糖質コルチコイドへの曝露を減少させ得、それによって、認知障害、痴呆および／またはうつをはじめとした、神経機能に対する有害な糖質コルチコイドの作用から保護され得ると予測され得る。特に、ストレスおよび糖質コルチコイドが、認知機能に影響することが知られており（de Quervainら（1998）*Nature* 394:787-790）；11 β -HSD1が、脳における糖質コルチコイド作用の調節を介して、神経毒性に対する効果を有し得ることが示されている（Rajanら（1996）*Neuroscience* 16:65-70；Seckl（2000）*Neuroendocrinol.* 18:49-99）。

20

【0010】

糖質コルチコイドおよび11 β -HSD1が、眼球内圧（IOP）の制御に関与する証拠も存在し（Stokesら（2000）*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41:1629-1683；Rauzら（2001）*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42:2037-2042）；高いIOPは、治療せずに放置されると、視野の一部を喪失させ、最終的には失明させ得る。したがって、眼における11 β -HSD1の阻害は、局所的な糖質コルチコイド濃度およびIOPを低下させ、ゆえに、11 β -HSD1は、潜在的に、緑内障および他の視覚的障害の処置に使用され得る。

30

【0011】

トランスジェニックaP2-11 β HSD1マウスは、高い動脈圧を示し、食餌性の塩に対して高い感度を有する。さらに、そのトランスジェニックマウスでは、アンギオテンシンIIおよびアルドステロンと同様に血漿アンジオテンシノーゲンレベルが上昇し；アンギオテンシンIIアンタゴニストでそのマウスを処置することにより、高血圧症が軽減される（Masuzakiら（2003）*J. Clinical Invest.* 112:83-90）。これは、高血圧症が、11 β -HSD1活性によって引き起こされ得るか、または悪化し得ることを示唆している。したがって、11 β -HSD1インヒビターは、高血圧症および高血圧症関連の心臓血管障害の処置に有用であり得る。成熟脂肪細胞における11 β -HSD1の阻害もまた、独立した心臓血管の危険因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1（PAI-1）の分泌を減弱すると予想される（Hallouxら（1999）*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84:4097-4105）。

40

【0012】

糖質コルチコイドは、骨格組織に対して有害作用を有する可能性があり；糖質コルチコイドへの曝露は、中程度の用量であっても骨粗鬆症をもたらす得る（Cannalis（

50

1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447)。さらに、 11β -HSD1は、ヒト1次骨芽細胞、ならびに成人の骨由来の細胞の培養物中に存在することが示されており (Cooperら (2000) Bone 27: 375-381)、 11β -HSD1インヒビターのカルベノキソロンは、骨小結節の形成に対する糖質コルチコイドの負の作用を減弱すると示されている (Bellowsら (1998) Bone 23: 119-125)。したがって、 11β -HSD1の阻害は、骨芽細胞内および破骨細胞内の局所的な糖質コルチコイド濃度を低下させることによって、骨粗鬆症をはじめとした様々な形態の骨疾患において有益な作用をもたらすと予想される。

【0013】

11β -HSD1インヒビターは、免疫調節にも有用であり得る。糖質コルチコイドは、免疫系を抑制すると理解されているが、実際は、HPA系と免疫系との間には、複雑で動的な相互作用が存在する (Rook (1999) Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 13: 576-581)。糖質コルチコイドは、細胞媒介性の免疫応答と体液性の免疫応答とのバランスの調節に関与し、高い糖質コルチコイド活性は、通常、体液性応答に関連する。ゆえに、 11β -HSD1の阻害は、免疫応答を細胞媒介性応答に転換させる手段として使用され得る。特定の疾患状態 (例えば、結核、らい病 (ハンセン病) および乾癬) は、体液性応答に偏った免疫応答を引き起こすのに対し、より有効な免疫応答は、細胞媒介性応答であり得る。したがって、 11β -HSD1インヒビターは、そのような疾患の処置に有用であり得る。

【0014】

糖質コルチコイドは、特に潰瘍を有する糖尿病患者において創傷治癒を阻害すると報告されている (非特許文献1; 非特許文献2; 非特許文献3; 非特許文献4)。また、耐糖能障害および／または2型糖尿病を示す患者の創傷治癒は、損なわれていることが多い。糖質コルチコイドは、感染のリスクを高め、創傷治癒を遅らせると示されている (非特許文献5)。さらに、創傷液 (wound fluid) 中の高レベルのコルチゾールと非治癒性の創傷との間には相関がある (特許文献1)。最近公開された特許出願では、特定の 11β -HSD1インヒビターが創傷治癒の促進に有用であり得ると示唆されている (PCT/US2006/043, 951号)。

【0015】

本明細書中に明示されるように、 11β -HSD1を阻害する新しい薬物および改善された薬物が必要とされ続けている。本発明の新規化合物は、 11β -HSD1の有効なインヒビターである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

【特許文献1】欧州特許出願公開第0 902 288号明細書

【非特許文献】

【0017】

【非特許文献1】Bitarら (1999) J. Surg. Res. 82: 234-243

【非特許文献2】Bitarら (1999) Surgery 125: 594-601

【非特許文献3】Bitar (2000) Surgery 127: 687-695

【非特許文献4】Bitar (1998) Am. J. Pathol. 152: 547-554

【非特許文献5】Anstead (1998) Adv. Wound Care 11: 277-285

【発明の概要】

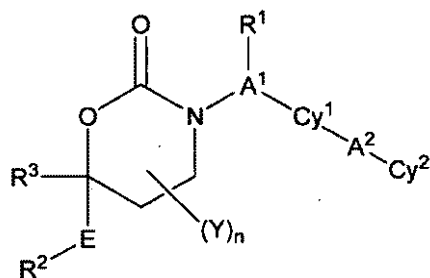
【課題を解決するための手段】

【0018】

現在、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグが、11β-HSD1 の有効なインヒビターであることが見いだされている。本発明は、式 I :

【0019】

【化1】



I

によって表される化合物である。

【0020】

本発明の第1の実施形態において、式 I およびその構成メンバーまたはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーは、以下のとおり本明細書中において定義される：

R¹ は、(a) 存在しないか、または (b) (C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₃) アルコキシ (C₁ - C₃) アルコキシもしくは (C₁ - C₃) アルコキシ (C₁ - C₃) アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=NCN)NR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂-、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

A¹ は、(a) 結合であるか、または (b) (C₁ - C₃) アルキレン、CH₂CH₂O (式中、酸素はCy¹に結合している) またはCH₂C(=O) (式中、カルボニル炭素はCy¹に結合している) であり；

Cy¹ は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ(C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₃ - C₆) シクロアルキル(C₂ - C₄) アルキニル、ハロ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ(C₄ - C₇) シクロアル

10

20

30

40

50

キルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ (cycloalkylthio)、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリールオキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換され；

A^2 は、(a) 結合、O、S もしくは NR^4 であるか；または (b) (C_1-C_3) アルキレンもしくは (C_1-C_2) アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換され；

Cy^2 は、(a) 水素であるか、または (b) アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、

10

20

30

40

50

スルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される1~4個の基で任意で置換される。1つの態様において、 Cy^2 によって表されるヘテロシクリルは、任意で置換されるチアゾリジン-2, 4-ジオニル以外であり；

10

Yは、(C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキルまたはオキソであり；

20

nは、0、1または2であり；

Eは、(a) 結合であるか、または (b) (C_1-C_3) アルキレンもしくは (C_1-C_2) アルキレニルオキシであり、式中、Oは、 R^2 に結合しており、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され；

R^2 は、(C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_3-C_6) シクロアルコキシ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、(C_1-C_6) アルキルチオ、(C_3-C_6) シクロアルキルチオ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、(C_1-C_6) アルカンスルフィニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C_1-C_6) アルカンスルホニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6) アルキルア

30

40

50

ミノスルホニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 ($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ、 ($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、 ($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ、 ($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、 ($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル ($C_1 - C_6$) アルコキシ、 ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、 ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、 ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_2 - C_6$) アルコキシおよび ($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^3 は、 ($C_1 - C_6$) アルキル、 ($C_2 - C_6$) アルケニル、 ($C_2 - C_6$) アルキニル、 ($C_3 - C_5$) シクロアルキル ($C_1 - C_4$) アルキル、 ($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルコキシまたは ($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、 $(R^4)_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 $R^4C(=O)O-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、スピロシクロアルキル；ヘテロシクリル（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、ハロゲンまたはオキソで置換され得る）、ヘテロアリール（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミド、 N 、 N -ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）、アリールアミノ（同様に、任意で、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミドおよび N 、 N -ジアルキル置換アミドで置換され得る）およびヘテロアリールアミノ（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミド、 N 、 N -ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）から独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^4 は、独立して、 H 、 ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、 ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキルおよび ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキルから選択される。

【0021】

第2の実施形態において、式Iおよびその構成メンバーまたはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーは、以下のとおり本明細書中において定義される：

10

20

30

40

50

R^1 は、(a) 存在しないか、または (b) ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルコキシもしくは ($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、(R^4)₂N-、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)-、(R^4)₂NC(=O)O-、(R^4)₂NC(=O)NR⁴-、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=NCN)NR⁴-、(R^4O)₂P(=O)O-、(R^4O)₂P(=O)NR⁴-、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂O-、(R^4)₂NS(=O)₂NR⁴-、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

A^1 は、(a) 結合であるか、または (b) ($C_1 - C_3$) アルキレン、 CH_2CH_2O (式中、酸素が Cy^1 に結合される) または $CH_2C(=O)$ (式中、カルボニル炭素は、 Cy^1 に結合している) であり；

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、ハロ($C_2 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル($C_2 - C_4$) アルキニル、ハロ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ハロ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、ハロ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ハロ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_1 - C_6$) アルキルチオ、($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ($C_1 - C_6$) アルキルチオ、ハロ($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、ハロ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、($C_1 - C_6$) アルカンスルフィニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ($C_1 - C_6$) アルカンスルフィニル、ハロ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、ハロ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、ハロ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、ハロ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、($C_1 - C_6$) アルコキシ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ($C_1 - C_6$) アルコキシ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、($C_1 - C_3$) アルコキシ($C_1 - C_3$) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ($C_1 - C_6$)

10

20

30

40

50

アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される 1～4 個の基で任意で置換され；

A^2 は、(a) 結合、O、S もしくは NR^4 であるか；または (b) (C_1-C_3) アルキレンもしくは (C_1-C_2) アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1～4 個の基で任意で置換され；

Cy^2 は、(a) 水素であるか、または (b) アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される 1～4 個の基で任意で置換され；
Y は、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキルまたはオキソであり；

10

20

30

40

50

n は、0、1 または 2 であり；

E は、(a) 結合であるか、または (b) $(C_1 - C_3)$ アルキレンもしくは $(C_1 - C_2)$ アルキレニルオキシであり、式中、O は、 R^2 に結合しており、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1～4 個の基で任意で置換され；

R^2 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、ハロ $(C_2 - C_6)$ アルケニル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル $(C_2 - C_4)$ アルキニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルチオ、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルチオ、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、 $(C_1 - C_6)$ アルカンスルフィニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルカンスルフィニル、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、 $(C_1 - C_6)$ アルカンスルホニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルホニル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルカンスルホニル、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルホニル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルスルホニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルスルホニルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルから独立して選択される最大 4 個の基で任意で置換され；

R^3 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルコキシまたは $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O 、 $(R^4)_2N$ 、 R^4O_2C 、 R^4S 、 $R^4S(=O)$ 、 $R^4S(=O)_2$ 、 $R^4C(=O)NR^4$ 、 $(R^4)_2NC(=O)$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4$ 、 $R^4OC(=O)NR^4$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)$ 、 $R^4S(=O)_2NHC$

10

20

30

40

50

(=O) O⁻、R⁴ S (=O)₂ NHC (=O) NR⁴ ⁻、R⁴ OS (=O)₂ NHC (=O) ⁻、R⁴ OS (=O)₂ NHC (=O) NR⁴ ⁻、(R⁴)₂ NS (=O)₂ NHC (=O) ⁻、(R⁴)₂ NS (=O)₂ NHC (=O) O⁻、(R⁴)₂ NS (=O)₂ NHC (=O) NR⁴ ⁻、R⁴ C (=O) NHS (=O)₂ ⁻、R⁴ C (=O) NHS (=O)₂ O⁻、R⁴ C (=O) NHS (=O)₂ NR⁴ ⁻、R⁴ OC (=O) NHS (=O)₂ ⁻、R⁴ OC (=O) NHS (=O)₂ O⁻、R⁴ OC (=O) NHS (=O)₂ NR⁴ ⁻、(R⁴)₂ NC (=O) NHS (=O)₂ ⁻、(R⁴)₂ NC (=O) NHS (=O)₂ O⁻、(R⁴)₂ NC (=O) NHS (=O)₂ NR⁴ ⁻、ヘテロシクリル（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキルまたはオキソで置換され得る）、ヘテロアリール（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO₂H、CONH₂、N-モノアルキル置換アミド、N、N-ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）、アリール-アミノ（同様に、任意で、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO₂H、CONH₂、N-モノアルキル置換アミドおよびN、N-ジアルキル置換アミドで置換され得る）およびヘテロアリールアミノ（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO₂H、CONH₂、N-モノアルキル置換アミド、N、N-ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）から独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R⁴ は、独立して、H、(C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキルおよび (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキルから選択される。

【0022】

第3の実施形態において、式Iおよびその構成メンバーまたはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーは、以下のとおり本明細書中において定義される：

R¹ は、存在しないか、または (C₁ - C₆) アルキルもしくは (C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニルもしくは (C₁ - C₃) アルコキシ (C₁ - C₃) アルコキシから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴ O⁻、(R⁴)₂ N⁻、R⁴ O₂ C⁻、R⁴ S、R⁴ S (=O) ⁻、R⁴ S (=O)₂ ⁻、R⁴ C (=O) NR⁴ ⁻、(R⁴)₂ NC (=O) ⁻、(R⁴)₂ NC (=O) O⁻、(R⁴)₂ NC (=O) NR⁴ ⁻、R⁴ OC (=O) NR⁴ ⁻、(R⁴)₂ NC (=NCN) NR⁴ ⁻、(R⁴ O)₂ P (=O) O⁻、(R⁴ O)₂ P (=O) NR⁴ ⁻、R⁴ OS (=O)₂ NR⁴ ⁻、(R⁴)₂ NS (=O)₂ O⁻、(R⁴)₂ NS (=O)₂ NR⁴ ⁻、R⁴ S (=O)₂ NR⁴ ⁻、R⁴ S (=O)₂ NHC (=O) ⁻、R⁴ S (=O)₂ NHC (=O) O⁻、R⁴ S (=O)₂ NHC (=O) NR⁴ ⁻、R⁴ OS (=O)₂ NHC (=O) ⁻、R⁴ OS (=O)₂ NHC (=O) O⁻、R⁴ OS (=O)₂ NHC (=O) NR⁴ ⁻、(R⁴)₂ NS (=O)₂ NHC (=O) ⁻、(R⁴)₂ NS (=O)₂ NHC (=O) O⁻、(R⁴)₂ NS (=O)₂ NHC (=O) NR⁴ ⁻、R⁴ C (=O) NHS (=O)₂ ⁻、R⁴ C (=O) NHS (=O)₂ O⁻、R⁴ C (=O) NHS (=O)₂ NR⁴ ⁻、R⁴ OC (=O) NHS (=O)₂ ⁻、R⁴ OC (=O) NHS (=O)₂ O⁻、R⁴ OC (=O) NHS (=O)₂ NR⁴ ⁻、(R⁴)₂ NC (=O) NHS (=O)₂ ⁻、(R⁴)₂ NC (=O) NHS (=O)₂ O⁻、(R⁴)₂ NC (=O) NHS (=O)₂ NR⁴ ⁻、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

A¹ は、(a) 結合であるか、または (b) (C₁ - C₃) アルキレン、CH₂CH₂O（式中、酸素がC^{y1}に結合される）またはCH₂C (=O)（式中、カルボニル炭素が

Cy¹に結合される)であり;

Cy¹は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₄-C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₂-C₄)アルキニル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₃-C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、(C₄-C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、(C₄-C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁-C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁-C₆)アルカンスルフィニル、(C₃-C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄-C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁-C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃-C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁-C₆)アルカンスルホニル、(C₃-C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄-C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁-C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃-C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁-C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁-C₃)アルコキシ(C₁-C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁-C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁-C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁-C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁-C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、ヘテロアリールおよびオキソから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され;

A²は、(a)結合、O、SもしくはNR⁴であるか;または(b)(C₁-C₃)アルキレン、(C₁-C₂)アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され;

Cy²は、(a)水素であるか、または(b)アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₄-C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₂-C₄)アルキニル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₃-C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、(C₄-C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、(C₄-C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁-C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁-C₆)アルカンスルフィニル、(C₃-C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄-C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁-C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃-C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄-C₇)

10

20

30

40

50

シクロアルキルアルカンスルフィニル、 $(C_1 - C_6)$ アルカンスルホニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルホニル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルカンスルホニル、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルホニル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルスルホニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルスルホニルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ヘテロアリールおよびオキソから独立して選択される1～4個の基で任意で置換され；
Yは、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキルまたはオキソであり；

nは、0、1または2であり；

Eは、(a) 結合であるか、または (b) $(C_1 - C_3)$ アルキレン、 $(C_1 - C_2)$ アルキレニルオキシであり、式中、Oは、 R^2 に結合しており、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される1～4個の基で任意で置換され；

R^2 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル $(C_2 - C_4)$ アルキニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルチオ、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルチオ、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、 $(C_1 - C_6)$ アルカンスルフィニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルカンスルフィニル、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、 $(C_1 - C_6)$ アルカンスルホニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルホニル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルカンスルホニル、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルホニル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルスルホニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルスルホニルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル $(C_1 - C_6)$ ア

ルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリアルまたはオキソから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^3 は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニルまたは (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルコキシから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、 $(R^4)_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、ヘテロシクリル（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキルまたはオキソで置換され得る）、ヘテロアリアル（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミド、 N 、 N -ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）、アリアルアミノ（同様に、任意で、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミドおよび N 、 N -ジアルキル置換アミドで置換され得る）およびヘテロアリアルアミノ（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミド、 N 、 N -ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）から独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^4 は、独立して、 H 、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキルおよび (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキルから選択される。

【0023】

第4の実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーにおいて、

R^1 は、(a) 存在しないか、または (b) (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルコキシまたは (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、 $(R^4)_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、

$R^4 O S (=O)_2 N H C (=O) N R^4 -$ 、 $(R^4)_2 N S (=O)_2 N H C (=O) -$ 、 $(R^4)_2 N S (=O)_2 N H C (=O) O -$ 、 $(R^4)_2 N S (=O)_2 N H C (=O) N R^4 -$ 、 $R^4 C (=O) N H S (=O)_2 -$ 、 $R^4 C (=O) N H S (=O)_2 O -$ 、 $R^4 C (=O) N H S (=O)_2 N R^4$ 、 $R^4 O C (=O) N H S (=O)_2 -$ 、 $R^4 O C (=O) N H S (=O)_2 O -$ 、 $R^4 O C (=O) N H S (=O)_2 N R^4 -$ 、 $(R^4)_2 N C (=O) N H S (=O)_2 -$ 、 $(R^4)_2 N C (=O) N H S (=O)_2 O -$ 、 $(R^4)_2 N C (=O) N H S (=O)_2 N R^4 -$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、アリーールアミノおよびヘテロアリーールアミノから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

A^1 は、(a) 結合であるか、または (b) (C_1) アルキレン、 $CH_2 CH_2 O$ (式中、酸素が Cy^1 に結合される) または $CH_2 C (=O)$ (式中、カルボニル炭素が Cy^1 に結合される) であり；

Cy^1 は、アリーール、ヘテロアリーール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、各々は、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、ハロ $(C_2 - C_6)$ アルケニル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル $(C_2 - C_4)$ アルキニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルチオ、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルチオ、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、 $(C_1 - C_6)$ アルカンスルフィニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルカンスルフィニル、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、 $(C_1 - C_6)$ アルカンスルホニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルホニル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルカンスルホニル、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルホニル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル、 $H_2 N C O$ 、 $H_2 N S O_2$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルスルホニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルスルホニルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、オキソ、アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシおよび $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルから独立して選択される1~4個の基で任意で置換されるか；またはその置換が、 A^1 に対してメタまたはパラのいずれかである場合、上記置換基は、任意で置換されるシクロアルキル、任意で置換されるハロシクロアルキルまたは任意で置換されるヘテロアリーールも包含し得る。

A^2 は、(a) 結合、O、Sもしくは $N R^4$ であるか；または (b) $(C_1 - C_3)$ アル

10

20

30

40

50

キレンもしくは ($C_1 - C_2$) アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1～4 個の基で任意で置換され；

Cy^2 は、 A_1 に対してメタもしくはパラであり、(a) 水素であるか、または (b) フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、ハロ ($C_2 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル ($C_2 - C_4$) アルキニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_1 - C_6$) アルキルチオ、($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキルチオ、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、($C_1 - C_6$) アルカンスルフィニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルカンスルフィニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_2 - C_6$) アルコキシおよび ($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルから独立して選択される 1～4 個の基で任意で置換される、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、1-メチルピロリジン-2-オン、ピペリジン、ピペリジン-2-オン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジン、1, 4-ジヒドロ-4-オキソピリジン、ピペラジン-2-オン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-4-オキソピリミジン、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、イソオキサゾリジン、1, 3-ジオキサラン、1, 3-ジチオラン、1, 3-ジオキササン、1, 4-ジオキササン、1, 3-ジチアサン、1, 4-ジチアサン、オキサゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン、モルホリン、N-メチルモルホリン、モルホリン-3-オン、1, 3-オキサジナン-2-オン、チオモルホリン、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-1, 2, 5-チアオキ

10

20

30

40

50

サゾール1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1, 2-チアジン1, 1-ジオキシド、ヘキサヒドロ-1, 2, 6-チアジアジン1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-1, 2, 5-チアジアゾール1, 1-ジオキシド、イソチアゾリジン1, 1-ジオキシド、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルおよび5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルであり；
Yは、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキルまたはオキソであり；

nは、0、1または2であり；

Eは、(a)結合であるか、または(b)(C₁-C₃)アルキレンもしくは(C₁-C₂)アルキレニルオキシであり、式中、OがR²に結合され、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され；

R²は、(C₁-C₆)アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₄-C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂-C₆)アルケニル、ハロ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₂-C₄)アルキニル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₃-C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、(C₄-C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、(C₄-C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁-C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁-C₆)アルカンスルフィニル、(C₃-C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄-C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁-C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃-C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキル-アルカンスルフィニル、(C₁-C₆)アルカンスルホニル、(C₃-C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄-C₇)シクロアルキル-アルカンスルホニル、ハロ(C₁-C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃-C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁-C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁-C₃)アルコキシ(C₁-C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁-C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁-C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁-C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁-C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルアミノ(C₁-C₆)アルキル、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノ(C₁-C₆)アルキルアミノ(C₂-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルキルアミノ(C₂-C₆)アルコキシ、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノ(C₂-C₆)アルコキシおよび(C₁-C₆)アルキルカルボニルから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R³は、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₅)シクロアルキル(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ

10

20

30

40

50

(C_1-C_3) アルコキシまたは (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、 $(R^4)_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 $R^4C(=O)O-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、スピロシクロアルキル；ヘテロシクリル（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、ハロゲンまたはオキソで置換され得る）、ヘテロアリール（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミド、 N 、 N -ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）、アリールーアミノ（同様に、任意で、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミドおよび N 、 N -ジアルキル置換アミドで置換され得る）およびヘテロアリールアミノ（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミド、 N 、 N -ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）から独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^4 は、独立して、 H 、(C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキルおよび (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキルから選択され；

残りの可変部分は、第1、第2または第3の実施形態において定義されるとおりである。

【0024】

第5の実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーにおいて、

n は、0であり；

A^1 は、(a) 結合であるか、または (b) (C_1) アルキレン、 CH_2CH_2O (式中、酸素が Cy^1 に結合される) または $CH_2C(=O)$ (式中、カルボニル炭素が Cy^1 に結合される) であり；

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_3-C_6) シクロアルコキシ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ

10

20

30

40

50

(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C₁ - C₆) アルキルチオ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ - C₆) アルカンスルホニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルホニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₃) アルコキシ (C₁ - C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、オキソ、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシおよび (C₁ - C₆) アルキルカルボニルから独立して選択される1~4個の基で任意で置換されるか；またはその置換が、A¹ に対してメタまたはパラのいずれかである場合、上記置換基は、任意で置換されるシクロアルキル、任意で置換されるハロシクロアルキルまたは任意で置換されるヘテロアリールも包含し得、

Cy² は、A₁ に対してメタまたはパラであり、(a) 水素であるか、または (b) フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ (C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₂ - C₄) アルキニル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C₁ - C₆) アルキルチオ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ - C₆) アルカンスルホニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルホニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) ア

10

20

30

40

50

ルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換される、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、1-メチルピロリジン-2-オン、ピペリジン、ピペリジン-2-オン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジン、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジン、1, 4-ジヒドロ-4-オキソピリジン、ピペラジン-2-オン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-4-オキソピリミジン、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、イソオキサゾリジン、1, 3-ジオキサラン、1, 3-ジチオラン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、1, 3-ジチアン、1, 4-ジチアン、オキサゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン、モルホリン、N-メチルモルホリン、モルホリン-3-オン、1, 3-オキサジナン-2-オン、チオモルホリン、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-1, 2, 5-チアオキサゾール 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1, 2-チアジン 1, 1-ジオキシド、ヘキサヒドロ-1, 2, 6-チアジジン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-1, 2, 5-チアジアゾール 1, 1-ジオキシド、イソチアゾリジン 1, 1-ジオキシド、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルおよび 5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルであり；

残りの可変部分は、第 1、第 2、第 3 または第 4 の実施形態において定義されるとおりである。

【0025】

第 6 の実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーにおいて、

R^3 は、(C_1-C_6) アルキル、(C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルコキシまたは (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルから選択され、シアノ、オキソ、 R^4O- 、(R^4)₂N-、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)-、(R^4)₂NC(=O)O-、(R^4)₂NC(=O)NR⁴、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=NCN)NR⁴、(R^4O)₂P(=O)O-、(R^4O)₂P(=O)NR⁴、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂O-、(R^4)₂NS(=O)₂NR⁴、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4SO_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R^4)₂NS(=O)

$_2\text{NHC}(\text{=O})\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(\text{=O})_2\text{NHC}(\text{=O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2\text{O}-$ および $(\text{R}^4)_2\text{NC}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2\text{NR}^4-$ から独立して選択される1~4個の基で置換され；残りの可変部分は、第1、第2、第3、第4または第5の実施形態において定義されたとおりである。

【0026】

第7の実施形態において、式(I)における可変部分は、第1または第2の実施形態において定義されたとおりであるが、ただし、 Cy^1 によって表される、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキルおよび単環式ヘテロシクリル基に対する置換基は、さらに、 (C_3-C_6) シクロアルキルカルボニル、 (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{シクロアルキル}\}\{(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{アルキル}\}$ アミノカルボニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、 (C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、 $\{(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{シクロアルキル}\}\{(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{アルキル}\}$ アミノスルホニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C_1-C_6) アルキル、アミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、 $\{(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{シクロアルキル}\}\{(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{アルキル}\}$ アミノカルボニル (C_1-C_6) アルキルおよびジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキルから選択され得；

Cy^2 によって表される、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基に対する置換基は、さらに、 (C_3-C_6) シクロアルキルカルボニル、 (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{シクロアルキル}\}\{(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{アルキル}\}$ アミノカルボニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、 (C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、 $\{(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{シクロアルキル}\}\{(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{アルキル}\}$ アミノスルホニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C_1-C_6) アルキル、アミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、 $\{(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{シクロアルキル}\}\{(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{アルキル}\}$ アミノカルボニル (C_1-C_6) アルキルおよびジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキルから選択され得；

R^2 によって表される、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基に対する置換基は、さらに、 (C_3-C_6) シクロアルキルカルボニル、 (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{シクロアルキル}\}\{(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{アルキル}\}$ アミノカルボニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、 (C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、 $\{(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{シクロアルキル}\}\{(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{アルキル}\}$ アミノスルホニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C_1-C_6) アルキル、アミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、 $\{(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{シクロアルキル}\}\{(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{アルキル}\}$ アミノカルボニル (C_1-C_6) アルキルおよびジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキルから選択され得る。

【0027】

本発明の別の実施形態は、11 β -HSD1活性を阻害する方法であり、この方法は、そのような治療が必要な哺乳動物に、有効量の式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、I

10

20

30

40

50

f、I g、I h I i、I j、I k、I lまたは、 $I m^{1-12}$ 、 $I n^{1-12}$ 、 $I o^{1-12}$ 、 $I p^{1-7}$ 、 $I q^{1-21}$ 、 $I r^{1-21}$ 、 $I s^{1-21}$ 、 $I t^{1-7}$ 、 $I u^{1-20}$ 、 $I v^{1-20}$ 、 $I w^{1-20}$ もしくは $I x^{1-7}$ の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを投与する工程を包含する。

【0028】

本発明の別の実施形態は、 11β -HSD1の活性または発現に関連する疾患を有する被験体を処置する方法であり、この方法は、その被験体に、有効量の式I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h I i、I j、I k、I l、 $I m^{1-12}$ 、 $I n^{1-12}$ 、 $I o^{1-12}$ 、 $I p^{1-7}$ 、 $I q^{1-21}$ 、 $I r^{1-21}$ 、 $I s^{1-21}$ 、 $I t^{1-7}$ 、 $I u^{1-20}$ 、 $I v^{1-20}$ 、 $I w^{1-20}$ もしくは $I x^{1-7}$ の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを投与する工程を包含する。

10

【0029】

本発明の別の実施形態は、そのような治療が必要な哺乳動物において 11β -HSD1活性を阻害するための薬物を製造するために、式I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I i、I j、I k、I lまたは $I m^{1-12}$ 、 $I n^{1-12}$ 、 $I o^{1-12}$ 、 $I p^{1-7}$ 、 $I q^{1-21}$ 、 $I r^{1-21}$ 、 $I s^{1-21}$ 、 $I t^{1-7}$ 、 $I u^{1-20}$ 、 $I v^{1-20}$ 、 $I w^{1-20}$ もしくは $I x^{1-7}$ の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを使用することである。

20

【0030】

本発明の別の実施形態は、 11β -HSD1の活性または発現に関連する疾患を有する被験体を処置するための薬物を製造するために、式I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h I i、I j、I k、I l、 $I m^{1-12}$ 、 $I n^{1-12}$ 、 $I o^{1-12}$ 、 $I p^{1-7}$ 、 $I q^{1-21}$ 、 $I r^{1-21}$ 、 $I s^{1-21}$ 、 $I t^{1-7}$ 、 $I u^{1-20}$ 、 $I v^{1-20}$ 、 $I w^{1-20}$ もしくは $I x^{1-7}$ の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを使用することである。

【0031】

本発明の別の実施形態は、そのような治療が必要な哺乳動物において 11β -HSD1活性を阻害する際に使用するための、式I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h I i、I j、I k、I l、 $I m^{1-12}$ 、 $I n^{1-12}$ 、 $I o^{1-12}$ 、 $I p^{1-7}$ 、 $I q^{1-21}$ 、 $I r^{1-21}$ 、 $I s^{1-21}$ 、 $I t^{1-7}$ 、 $I u^{1-20}$ 、 $I v^{1-20}$ 、 $I w^{1-20}$ もしくは $I x^{1-7}$ の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

30

【0032】

本発明の別の実施形態は、 11β -HSD1の活性または発現に関連する疾患を有する被験体を処置する際に使用するための、式I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h I i、I j、I k、I l、 $I m^{1-12}$ 、 $I n^{1-12}$ 、 $I o^{1-12}$ 、 $I p^{1-7}$ 、 $I q^{1-21}$ 、 $I r^{1-21}$ 、 $I s^{1-21}$ 、 $I t^{1-7}$ 、 $I u^{1-20}$ 、 $I v^{1-20}$ 、 $I w^{1-20}$ もしくは $I x^{1-7}$ の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

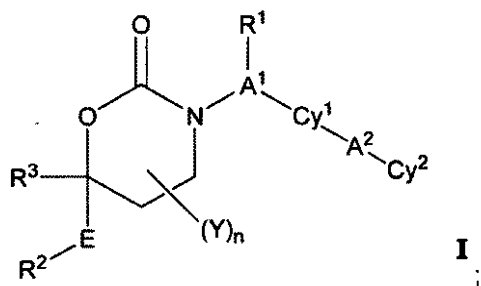
40

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式(I)

【化 8 4 1】



10

の化合物；式中：

R^1 は、(a) 存在しないか、または (b) $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルコキシもしくは $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、 $(R^4)_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

20

30

A^1 は、(a) 結合であるか、または (b) $(C_1 - C_3)$ アルキレン、 CH_2CH_2O (式中該酸素が Cy^1 に結合される)、もしくは $CH_2C(=O)$ (式中、該カルボニル炭素が Cy^1 に結合される)、であり；

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、ハロ $(C_2 - C_6)$ アルケニル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル $(C_2 - C_4)$ アルキニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルチオ、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルチオ、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、 $(C_1 - C_6)$ アルカンスルフィニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルカンスルフィニ

40

50

ル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキ
 ルアルカンスルフィニル、(C_1-C_6) アルカンスルホニル、(C_3-C_6) シクロア
 ルカンスルホニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C
 C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C
 C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1
 $-C_6$) アルキルアミノ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1
 $-C_6$) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニ
 ル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C
 C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルア
 ミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル
 、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C_1-C_6
) アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6)
 アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルスルホニ
 ルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6)
 アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アル
 コキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリー
 ル、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C
 C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2
 $-C_6$) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1
 $-C_6$) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルカルボニル
 、(C_3-C_6) シクロアルキルカルボニル、(C_3-C_6) シクロアルキルアミノカル
 ボニル、{ (C_3-C_6) シクロアルキル } { (C_1-C_6) アルキル } アミノカルボ
 ニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、(C_3-C_6) シクロアルキ
 ルアミノスルホニル、{ (C_3-C_6) シクロアルキル } { (C_1-C_6) アルキル } ア
 ミノスルホニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C_1-C
 C_6) アルキル、アミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミ
 ノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1
 $-C_6$) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アル
 キル、{ (C_3-C_6) シクロアルキル } { (C_1-C_6) アルキル } アミノカルボニ
 ル (C_1-C_6) アルキルおよびジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル (C
 $_1-C_6$) アルキルから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換され；

A^2 は、(a) 結合、O、S もしくは NR^4 であるか；または (b) (C_1-C_3) アル
 キレンもしくは (C_1-C_2) アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチ
 ル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換
 され；

Cy^2 は、(a) 水素であるか、または (b) アリール、ヘテロアリール、シクロアルキ
 ルもしくはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミ
 ノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アル
 キル、(C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、(C_4
 $-C_7$) シクロアルキルアルキル、(C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アル
 ケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_3-C
 C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3
 $-C_6$) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_1-C
 C_6) アルコキシ、(C_3-C_6) シクロアルコキシ、(C_4-C_7) シクロアルキルアル
 コキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4
 $-C_7$) シクロアルキルアルコキシ、(C_1-C_6) アルキルチオ、(C_3-C_6) シ
 クロアルキルチオ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6)
 アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアル
 キルアルキルチオ、(C_1-C_6) アルカンスルフィニル、(C_3-C_6) シクロアルカ
 ンスルフィニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C

10

20

30

40

50

C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキル-アルカンスルフィニル、(C_1-C_6) アルカンスルホニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、(C_4-C_7) シクロアルキル-アルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロ-アルキルアルカンスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルカルボニル、(C_3-C_6) シクロアルキルカルボニル、(C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、{ (C_3-C_6) シクロアルキル } { (C_1-C_6) アルキル } アミノカルボニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、(C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、{ (C_3-C_6) シクロアルキル } { (C_1-C_6) アルキル } アミノスルホニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C_1-C_6) アルキル、アミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、{ (C_3-C_6) シクロアルキル } { (C_1-C_6) アルキル } アミノカルボニル (C_1-C_6) アルキルおよびジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキルから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換され、

10

20

30

1つの態様では、 Cy^2 によって表される該ヘテロシクリルは、任意で置換されるチアゾリジン-2, 4-ジオニル以外であり；

Y は、(C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキルまたはオキソであり；

n は、0、1または2であり；

E は、(a) 結合であるか、または (b) (C_1-C_3) アルキレンもしくは (C_1-C_2) アルキレニルオキシであり、式中、該 O は、 R^2 に結合し、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換され；

40

R^2 は、(C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_3-C_6) シクロアルコキシ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7)

50

シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニル、 (C_3-C_6) シクロアルキルカルボニル、 (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{(C_3-C_6) \text{ シクロアルキル}\} \{(C_1-C_6) \text{ アルキル}\}$ アミノカルボニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、 (C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、 $\{(C_3-C_6) \text{ シクロアルキル}\} \{(C_1-C_6) \text{ アルキル}\}$ アミノスルホニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C_1-C_6) アルキル、アミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、 $\{(C_3-C_6) \text{ シクロアルキル}\} \{(C_1-C_6) \text{ アルキル}\}$ アミノカルボニル (C_1-C_6) アルキルおよびジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキルから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^3 は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_5) シクロアルキル (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルコキシまたは (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、 $(R^4)_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 $R^4C(=O)O-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、

10

20

30

40

50

10

20

式 (I)



40

50

$(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

A^1 は、(a) 結合であるか、または (b) (C_1-C_3) アルキレン、 CH_2CH_2O (式中該酸素が Cy^1 に結合される)、または $CH_2C(=O)$ (式中該カルボニル炭素が Cy^1 に結合される)、であり；

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され；

A^2 は、(a) 結合、O、Sもしくは NR^4 であるか；または (b) (C_1-C_3) アルキレンもしくは (C_1-C_2) アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され；

10

20

30

40

50

Cy^2 は、(a) 水素であるか、または (b) アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換され；

Y は、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキルまたはオキソであり；

n は、0、1 または 2 であり；

E は、(a) 結合であるか、または (b) (C_1-C_3) アルキレンもしくは (C_1-C_2) アルキレニルオキシであり、式中、該 O は、 R^2 に結合しており、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換され；

R^2 は、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6)

10

20

30

40

50

シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_3-C_6) シクロアルコキシ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、(C_1-C_6) アルキルチオ、(C_3-C_6) シクロアルキルチオ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、(C_1-C_6) アルカンスルフィニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキル-アルカンスルフィニル、(C_1-C_6) アルカンスルホニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、(C_4-C_7) シクロアルキル-アルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロ-アルキルアルカンスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^3 は、(C_1-C_6) アルキル、(C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_3-C_5) シクロアルキル (C_1-C_4) アルキル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルコキシまたは (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、(R^4)₂N-、 R^4O_2C- 、 $R^4C(=O)O-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)-、(R^4)₂NC(=O)O-、(R^4)₂NC(=O)NR^4-、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=NCN)NR^4-、(R^4O)₂P(=O)O-、(R^4O)₂P(=O)NR^4-、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂O-、(R^4)₂NS(=O)₂NR^4-、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR^4-、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR^4-、スピロシクロアルキル；ヘテロシクリル（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、ハロゲンまたはオキソで置換され得る）、ヘテロアリール（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲ

10

20

30

40

50

ン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、 N －モノアルキル置換アミド、 N ， N －ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）、アリーールアミノ（同様に、任意で、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、 N －モノアルキル置換アミドおよび N ， N －ジアルキル置換アミドで置換され得る）およびヘテロアリーールアミノ（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、 N －モノアルキル置換アミド、 N ， N －ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）から独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^4 は、独立して、 H 、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキルおよび (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキルから選択される；
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。
(項目3)

項目2に記載の化合物であって、式中：

R^1 は、(a)存在しないか、または(b) (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルコキシまたは (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 $\text{R}^4\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{N}-$ 、 $\text{R}^4\text{O}_2\text{C}-$ 、 R^4S 、 $\text{R}^4\text{S}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^4\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{NCN})\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4\text{O})_2\text{P}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4\text{O})_2\text{P}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^4\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{OS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^4\text{OS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{OS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、アリーールアミノおよびヘテロアリーールアミノから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

A^1 は、(a)結合であるか、または(b) (C_1-C_3) アルキレン、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ （式中該酸素が Cy^1 に結合される）、または $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ （式中該カルボニル炭素が Cy^1 に結合される）、であり；

Cy^1 は、アリーール、ヘテロアリーール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアル

10

20

30

40

50

キルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される 1～4 個の基で任意で置換され；

A^2 は、(a) 結合、O、S もしくは NR^4 であるか；または (b) (C_1-C_3) アルキレンもしくは (C_1-C_2) アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1～4 個の基で任意で置換され；

Cy^2 は、(a) 水素であるか、または (b) アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6)

10

20

30

40

50

アルキルアミノ、ジ(C₁－C₆)アルキルアミノ、(C₁－C₆)アルコキシ(C₁－C₆)アルコキシ、ハロ(C₁－C₆)アルコキシ(C₁－C₆)アルコキシ、(C₁－C₆)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁－C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁－C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁－C₃)アルコキシ(C₁－C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁－C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁－C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁－C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁－C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁－C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)アルコキシカルボニル(C₁－C₆)アルコキシ、(C₁－C₆)アルコキシ(C₁－C₆)アルキル、ハロ(C₁－C₆)アルコキシ(C₁－C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁－C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)アルキルアミノ(C₁－C₆)アルキル、ジ(C₁－C₆)アルキルアミノ(C₁－C₆)アルキル、アミノ(C₂－C₆)アルコキシ、(C₁－C₆)アルキルアミノ(C₂－C₆)アルコキシ、ジ(C₁－C₆)アルキルアミノ(C₂－C₆)アルコキシおよび(C₁－C₆)アルキルカルボニルから独立して選択される1～4個の基で任意で置換され；

Yは、(C₁－C₆)アルキル、ハロ(C₁－C₆)アルキルまたはオキソであり；

nは、0、1または2であり；

Eは、(a)結合であるか、または(b)(C₁－C₃)アルキレンもしくは(C₁－C₂)アルキレニルオキシであり、式中、該Oは、R²に結合しており、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される1～4個の基で任意で置換され；

R²は、(C₁－C₆)アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁－C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁－C₆)アルキル、(C₃－C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃－C₆)シクロアルキル、(C₄－C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂－C₆)アルケニル、ハロ(C₂－C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂－C₆)アルケニル、(C₂－C₆)アルキニル、(C₃－C₆)シクロアルキル(C₂－C₄)アルキニル、ハロ(C₁－C₆)アルキル、ハロ(C₃－C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄－C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁－C₆)アルコキシ、(C₃－C₆)シクロアルコキシ、(C₄－C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁－C₆)アルコキシ、ハロ(C₃－C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄－C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁－C₆)アルキルチオ、(C₃－C₆)シクロアルキルチオ、(C₄－C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁－C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃－C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄－C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁－C₆)アルカンスルフィニル、(C₃－C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄－C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁－C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃－C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄－C₇)シクロアルキル－アルカンスルフィニル、(C₁－C₆)アルカンスルホニル、(C₃－C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄－C₇)シクロアルキル－アルカンスルホニル、ハロ(C₁－C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃－C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄－C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁－C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁－C₆)アルキルアミノ、(C₁－C₆)アルコキシ(C₁－C₆)アルコキシ、ハロ(C₁－C₆)アルコキシ(C₁－C₆)アルコキシ、(C₁－C₆)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁－C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁－C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁－C₃)アルコキシ(C₁－C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁－C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁－C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁－C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁－C₆)アルキルカルボニルアミノ

(C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ(C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル(C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ(C_1-C_6) アルキル、ハロ(C_1-C_6) アルコキシ(C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ(C_1-C_6) アルキル、ジ(C_1-C_6) アルキルアミノ(C_1-C_6) アルキル、アミノ(C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ(C_2-C_6) アルコキシ、ジ(C_1-C_6) アルキルアミノ(C_2-C_6) アルコキシおよび(C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^3 は、(C_1-C_6) アルキル、(C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_1-C_3) アルコキシ(C_1-C_3) アルコキシまたは(C_1-C_3) アルコキシ(C_1-C_3) アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、(R^4)₂N-、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)-、(R^4)₂NC(=O)O-、(R^4)₂NC(=O)NR^4-、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=NCN)NR^4-、(R^4O)₂P(=O)O-、(R^4O)₂P(=O)NR^4-、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂O-、(R^4)₂NS(=O)₂NR^4-、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR^4-、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR^4-、ヘテロシクリル（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキルまたはオキソで置換され得る）、ヘテロアリール（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換アミド、N、N-ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）、アリール-アミノ（同様に、任意で、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換アミドおよびN、N-ジアルキル置換アミドで置換され得る）およびヘテロアリールアミノ（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換アミド、N、N-ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）から独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^4 は、独立して、H、(C_1-C_6) アルキル、ハロ(C_1-C_6) アルキル、アミノ(C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ(C_1-C_6) アルキル、ジ(C_1-C_6) アルキルアミノ(C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_6) アルキルおよび(C_1-C_6) アルコキシ(C_1-C_6) アルキルから選択される；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目4)

項目2に記載の化合物であって、式中：

R^1 は、存在しないか、または(C_1-C_6) アルキルもしくは(C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニルもしくは(C_1-C_3) アルコキシ(C_1-C_3) アルコキシから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、(R^4)₂N-、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)-、(R^4)₂NC(=O)O-、(R^4)₂NC(=O)NR^4-、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=NCN)NR^4-、(R^4O)₂P(=O)O-、(R^4O)₂P(=O)NR^4-、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂O-、(R^4)₂NS(=O)₂NR^4-、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR^4-、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR^4-、ヘテロシクリル（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキルまたはオキソで置換され得る）、ヘテロアリール（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換アミド、N、N-ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）から独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

10

20

30

40

50

$R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

A^1 は、(a) 結合であるか、または (b) (C_1-C_3) アルキレン、 CH_2CH_2O (式中該酸素が Cy^1 に結合される)、または $CH_2C(=O)$ (式中該カルボニル炭素が Cy^1 に結合される)、であり；

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリールおよびオキソから独立して選択される1～4個の基で任意で置換され；

A^2 は、(a) 結合、O、Sもしくは NR^4 であるか；または (b) (C_1-C_3) アル

10

20

30

40

50

キレン、 (C_1-C_2) アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1～4 個の基で任意で置換され； Cy^2 は、(a) 水素であるか、または (b) アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリールおよびオキソから独立して選択される 1～4 個の基で任意で置換され；

Y は、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキルまたはオキソであり；

n は、0、1 または 2 であり；

E は、(a) 結合であるか、または (b) (C_1-C_3) アルキレン、 (C_1-C_2) アルキレニルオキシであり、式中、該 O は、 R^2 に結合しており、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1～4 個の基で任意で置換され；

R^2 は、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリールおよびオキソから独立して選択される 1～4 個の基で任意で置換され；

$_4 - C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキルチオ、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、($C_1 - C_6$) アルカンスルフィニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルカンスルフィニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヘテロアリールまたはオキソから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^3 は、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニルまたは ($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルコキシから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、(R^4) $_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、(R^4) $_2NC(=O)-$ 、(R^4) $_2NC(=O)O-$ 、(R^4) $_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、(R^4) $_2NC(=NCN)NR^4-$ 、(R^4O) $_2P(=O)O-$ 、(R^4O) $_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4) $_2NS(=O)_2O-$ 、(R^4) $_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、(R^4) $_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、(R^4) $_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、(R^4) $_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4) $_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、(R^4) $_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、(R^4) $_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、ヘテロシクリル (同様に、任意で、アルキル、ハロアルキルまたはオキソで置換され得る)、ヘテロアリール (同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミド、 N 、 N -ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る)、アリールアミノ (同様に、任意で、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミドおよび N 、 N -ジアルキル置換アミドで置換され得る) およびヘテロアリールアミノ (同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換アミド、 N 、 N -ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る) から独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

10

20

30

40

50

R^4 は、独立して、H、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキルおよび (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキルから選択される；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目 5)

項目 2 に記載の化合物であって、式中

R^1 は、(a) 存在しないか、または (b) (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルコキシもしくは (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、 $(R^4)_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立して選択される最大 4 個の基で任意で置換され；

A^1 は、(a) 結合であるか、または (b) (C_1) アルキレン、 CH_2CH_2O 、式中該酸素が Cy^1 に結合される、または $CH_2C(=O)$ 、式中該カルボニル炭素が Cy^1 に結合される、であり；

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、各々は、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6)

10

20

30

40

50

アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NC
 O 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキ
 ルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニ
 ル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C
 6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C_1-C_6) アルキルカ
 ルボニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(
 C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C
 $1-C_6$) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、
 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C
 $1-C_6$) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、オキソ、アミノ (C_1-C
 6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6
 6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C
 6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C
 $2-C_6$) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される
 1～4個の基で任意で置換されるか；または該置換が A^1 に対してメタもしくはパラのい
 ずれかである場合、該置換基は、任意で置換されるシクロアルキル、任意で置換されるハ
 ロシクロアルキルまたは任意で置換されるヘテロアリールも包含し得、
 A^2 は、(a) 結合、O、S もしくは NR^4 であるか；または (b) (C_1-C_3) アル
 キレンもしくは (C_1-C_2) アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチ
 ル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1～4 個の基で任意で置換
 され；
 Cy^2 は、 A_1 に対してメタまたはパラであり、(a) 水素であるか、または (b) フッ
 素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、(C_1-C_6) アルキル、ヒド
 ロキシ (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C
 6) シクロアルキル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_2-C_6) アルケニ
 ル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C
 6) アルキニル、(C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1
 $-C_6$) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアル
 キルアルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_3-C_6) シクロアルコキシ、(C_4-C
 7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6)
 シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、(C_1-C_6) アル
 キルチオ、(C_3-C_6) シクロアルキルチオ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキ
 ルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ
 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、(C_1-C_6) アルカンスルフィニル、(
 C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスル
 フィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカ
 ンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C_1-C
 6) アルカンスルホニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、(C_4-C_7)
 シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (
 C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカ
 ンスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(C_1
 $-C_6$) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C
 6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、(C_1-C_6) アルキルアミ
 ノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ
 (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6)
 アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロ
 スルホニル、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルカルボ
 ニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1
 $-C_6$) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシ
 カルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキ

10

20

30

40

50

ル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換される、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、1-メチルピロリジン-2-オン、ピペリジン、ピペリジン-2-オン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジン、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジン、1, 4-ジヒドロ-4-オキソピリジン、ピペラジン-2-オン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-4-オキソピリミジン、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、イソオキサゾリジン、1, 3-ジオキサラン、1, 3-ジチオラン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、1, 3-ジチアン、1, 4-ジチアン、オキサゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン、モルホリン、N-メチルモルホリン、モルホリン-3-オン、1, 3-オキサジナン-2-オン、チオモルホリン、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-1, 2, 5-チアオキサゾール 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1, 2-チアジン 1, 1-ジオキシド、ヘキサヒドロ-1, 2, 6-チアジアジン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-1, 2, 5-チアジアゾール 1, 1-ジオキシド、イソチアゾリジン 1, 1-ジオキシド、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルおよび 5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルであり；

Y は、(C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキルまたはオキソであり；

n は、0、1 または 2 であり；

E は、(a) 結合であるか、または (b) (C_1-C_3) アルキレンもしくは (C_1-C_2) アルキレニルオキシであり、式中、該 O は、 R^2 に結合しており、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換され；

R^2 は、(C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_3-C_6) シクロアルコキシ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、(C_1-C_6) アルキルチオ、(C_3-C_6) シクロアルキルチオ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、(C_1-C_6) アルカンスルフィニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキル-アルカンスルフィニル、(C_1-C_6) アルカンスルホニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、(C_4-C_7) シクロアルキル-アルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル

10

20

30

40

50

、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^3 は、(C_1-C_6) アルキル、(C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_3-C_5) シクロアルキル (C_1-C_4) アルキル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルコキシまたは (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、(R^4)₂N-、 R^4O_2C- 、 $R^4C(=O)O-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4$ 、(R^4)₂NC(=O)-、(R^4)₂NC(=O)O-、(R^4)₂NC(=O)NR⁴-、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=NCN)NR⁴-、(R^4O)₂P(=O)O-、(R^4O)₂P(=O)NR⁴-、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂O-、(R^4)₂NS(=O)₂NR⁴-、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、スピロシクロアルキル；ヘテロシクリル（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、ハロゲンまたはオキソで置換され得る）、ヘテロアリール（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換アミド、N、N-ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）、アリールーアミノ（同様に、任意で、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換アミドおよびN、N-ジアルキル置換アミドで置換され得る）およびヘテロアリールアミノ（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換アミド、N、N-ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）から独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^4 は、独立して、H、(C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (

10

20

30

40

50

C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキルおよび (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキルから選択される；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目 6)

A¹ が、結合である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 7)

A¹ が、(C₁ - C₃) アルキレンである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 8)

A¹ が、メチレンである、項目 7 に記載の化合物。

(項目 9)

R¹ が、(C₁ - C₆) アルキルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 10)

R¹ が、メチルまたはエチルである、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

R¹ が、非置換のメチルまたはエチルである、項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

C_y¹ が、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 13)

C_y¹ が、任意で置換されるフェニルまたは任意で置換されるピリジルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 14)

C_y¹ が、任意で置換されるフェニルである、項目 12 に記載の化合物。

(項目 15)

C_y¹ が、フッ素または臭素で置換される、項目 14 に記載の化合物。

(項目 16)

A² が、結合であり、C_y² が、水素である、項目 14 に記載の化合物。

(項目 17)

A² が、結合であり、C_y² が、シクロプロピルである、項目 14 に記載の化合物。

(項目 18)

A² が、結合であり、C_y² が、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールである、項目 14 に記載の化合物。

(項目 19)

A² が、結合であり、C_y² が、任意で置換されるフェニルまたは任意で置換されるピリジルである、項目 14 に記載の化合物。

(項目 20)

C_y² が、任意で置換されるフェニルである、項目 19 に記載の化合物。

(項目 21)

C_y² が、塩素またはフッ素から独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換される、請求項 20 に記載の化合物。

(項目 22)

C_y² が、ジフルオロフェニルである、項目 20 に記載の化合物。

(項目 23)

R³ が、ヒドロキシ (C₂ - C₄) アルキルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 24)

R³ が、ジヒドロキシ (C₃ - C₄) アルキルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 25)

R³ が、ω-H₂NCO (C₁ - C₃) アルキルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 26)

R³ が、(C₁ - C₂) アルコキシ (C₁ - C₃) アルキルである、項目 2 に記載の

10

20

30

40

50

化合物。

(項目 27)

R^3 が、 $H_2NSO_2O(C_2-C_4)$ アルキルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 28)

R^3 が、 $H_2NSO_2NH(C_2-C_4)$ アルキルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 29)

R^3 が、オキソ (C_2-C_4) アルキルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 30)

R^3 が、 $MeC(=O)NH(C_2-C_4)$ アルキルである、項目 2 に記載の化合物

。

(項目 31)

R^3 が、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 32)

R^3 が、2-(4-モルホリノ)エチルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 33)

R^3 が、 $MeSO_2NH(C_2-C_4)$ アルキルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 34)

R^3 が、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2-$ である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 35)

R^2 が、任意で置換されるアリール、任意で置換されるヘテロアリールまたはシクロアルキルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 36)

R^2 が、任意で置換されるフェニル、任意で置換されるチエニルまたは任意で置換されるピリジルである、項目 35 に記載の化合物。

(項目 37)

R^2 が、任意で置換されるフェニルである、項目 36 に記載の化合物。

(項目 38)

R^2 が、フルオロフェニルである、項目 37 に記載の化合物。

(項目 39)

項目 1~5 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式中；

R^1 は、存在しないか、またはメチルもしくはエチルであり；

A^1 は、結合もしくは CH_2 であるか；または R^1 が存在する場合、 CH であり；

Cy^1 は、フェニル、シクロヘキシル、ピリジル、N-オキソピリジル、チアゾリルまたはピリミジニルであり、各々は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシおよび 2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換され；

A^2 は、結合、O または OCH_2CO であり；

Cy^2 は、(a) 水素であるか、または (b) フェニル、チエニル、ピリジル、N-オキソピリジル、シクロプロピル、ピペリジニルまたはピペラジニルであり、各々は、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニル-アミノメチルまたはテトラゾリルから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換され；

n は、0 であり；

E は、結合または CH_2 であり；

R^2 は、フェニルまたはピリジルであり、各々は、ハロ、メチル、メチルチオまたは(4-モルホリノ)メチルから選択される 1 つの基で任意で置換され；

R^3 は、メチル、エチル、プロピル、ビニルまたはアリルであり、各々は、メチル、HO

10

20

30

40

50

ー、MeOー、H₂Nー、MeC(=O)NHー、MeS(=O)₂NHー、H₂NC(=O)ー、MeNHC(=O)ー、HO₂Cー、(HO)₂P(=O)Oー、H₂NS(=O)₂Oー、H₂NS(=O)₂NHー、MeNHC(=O)NHー、MeNHC(=O)Oー、シアノ、HO₂Cー、HOCH₂CH₂NHー、4-モルホリノ、HOCH₂C(=O)NHー、H₂NCH₂C(=O)NHー、EtNHC(=O)NH、MeOC(=O)NHー、MeNHC(=NC≡N)NHー、またはオキソから独立して選択される最大2個の基で任意で置換される；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目40)

項目1～5のいずれか1項に記載の化合物であって、式中；

R¹は、存在しないか、またはメチルもしくはエチルであり；

A¹は、結合、CH₂、CH₂CH₂であるか、またはR¹が存在するときCHであり；

Cy¹は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピリジル、N-オキソピリジル、チアゾリルまたはピリミジニルであり、各々は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、t-ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノから独立して選択される1～4個の基で任意で置換され；

A²は、結合、O、OCH₂COまたはC=Oであり；

Cy²は、(a)水素であるか、または(b)フェニル、チエニル、ピリジル、N-オキソピリジル、シクロプロピル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、S、S-ジオキソチアジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジルであり、各々は、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、2-ヒドロキシエチルおよび1-アミノエチルから独立して選択される1～4個の基で任意で置換され；

nは、0であり；

Eは、結合またはCH₂であり；

R²は、フェニル、チエニル、ピリジルまたはイソプロピルであり、各々は、ハロ、メチル、メチルチオまたは(4-モルホリノ)メチルで任意で置換され；

R³は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリルまたはエトキシエチルであり、各々は、メチル、HOー、MeOー、H₂Nー、MeC(=O)NHー、MeS(=O)₂NHー、H₂NC(=O)ー、MeNHC(=O)ー、HO₂Cー、(HO)₂P(=O)Oー、H₂NS(=O)₂Oー、H₂NS(=O)₂NHー、MeNHC(=O)NHー、MeNHC(=O)Oー、オキソ、シアノ、HO₂Cー、HOCH₂CH₂NHー、4-モルホリノ、HOCH₂C(=O)NHー、H₂NCH₂C(=O)NHー、EtNHC(=O)NH、MeOC(=O)NHー、MeNHC(=NC≡N)NHー、Meー、MeSー、MeSO₂ー、MeSO₂N(Me)ー、MeS(=O)₂NHC(=O)ー、イミダゾリルアミノー；イミダゾリル、テトラゾリル、H₂NCONHー、H₂NCO₂ー、HOCH₂CH₂Oー、MeNHー、Me₂NーおよびMeCONMeから選択される最大2個の基で任意で置換される；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目41)

項目1～5のいずれか1項に記載の化合物であって、式中

R¹は、存在しないか、またはメチルもしくはエチルであり；

10

20

30

40

50

A^1 は、結合、 CH_2 または CH_2CH_2 であるか、または R^1 が存在するとき CH であり；

Cy^1 は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピリジル、 N -オキソピリジル、チアゾリル、ピペリジニルまたはピリミジニルであり、各々は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、 t -ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノおよびベンジルオキシカルボニルから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され；

10

A^2 は、結合、 CH_2 、 O 、 OCH_2CO または $C=O$ であり；

Cy^2 は、(a) 水素であるか、または (b) フェニル、チエニル、ピリジル、 N -オキソピリジル、シクロプロピル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、 S 、 S -ジオキソチアジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジルであり、各々は、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、2-ヒドロキシエチルおよび1-アミノエチルから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され；

20

n は、0 であり；

E は、結合または CH_2 であり；

R^2 は、フェニル、チエニル、ピリジル、 t -ブチルまたはイソプロピルであり、各々は、ハロ、メチル、メチルチオ、ヒドロキシメチルまたは(4-モルホリノ)メチルで任意で置換され；

R^3 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリルまたはエトキシエチルであり、各々は、メチル、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 H_2N- 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 HO_2C- 、 $(HO)_2P(=O)O-$ 、 $H_2NS(=O)_2O-$ 、 $H_2NS(=O)_2NH-$ 、 $MeNHC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=O)O-$ 、オキソ、シアノ、 HO_2C- 、 $HOCH_2CH_2NH-$ 、4-モルホリノ、 $HOCH_2C(=O)NH-$ 、 $H_2NCH_2C(=O)NH-$ 、 $EtNHC(=O)NH-$ 、 $MeOC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=NC\equiv N)NH-$ 、 $Me-$ 、 $MeS-$ 、 $MeSO_2-$ 、 $MeSO_2N(Me)-$ 、 $MeS(=O)_2NHC(=O)-$ 、イミダゾリルアミノ、イミダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、 FCH_2CH_2NH 、1-ピロリジニル、3-フルオロ-1-ピロリジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、1-アゼチジニル、1, 1-ジオキソ-2-イソチアゾリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル、 $H_2NCONH-$ 、 H_2NCO_2- 、 $HOCH_2CH_2O-$ 、 $MeNH-$ 、 Me_2N- および $MeCONMe$ から選択される最大2個の基で任意で置換される；

30

40

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目42)

以下：

6-メチル-6-フェニル-3- m -トリル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4-クロロフェニル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2-クロロフェニル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(3-クロロフェニル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-

50

オン；

6-メチル-6-フェニル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(3-ブロモフェニル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

6-メチル-3, 6-ジフェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-シクロヘキシル-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2'-クロロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4'-メタンズルホニル-ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-[1, 3]オキサジナン-2-オン；

3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-[1, 3]オキサジナン-3-イル)-ビフェニル-2-カルボニトリル；

N-イソプロピル-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-4-スルホンアミド；

N, N-ジメチル-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-スルホンアミド；

6-メチル-3-(2'-(メチルスルホニル)ビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

6-メチル-6-フェニル-3-(4'-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ビフェニル-3-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-カルボニトリル；

N-(2-メトキシエチル)-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-カルボキサミド；

N-(3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)メタンズルホンアミド；

6-メチル-6-フェニル-3-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2'-メトキシビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2', 6'-ジクロロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(3'-クロロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(3'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2', 5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(3', 5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-3-(4'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-(4'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1

10

20

30

40

50

- , 3-オキサジナン-2-オン;
N-(3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-イル)メタンスルホンアミド;
N-メチル-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-スルホンアミド;
N-メチル-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-カルボキサミド;
3-(3'-アミノビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
6-メチル-6-フェニル-3-(3-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
3-(3'-メトキシビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
3-(2'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
6-メチル-6-フェニル-3-(3-(チオフエン-2-イル)フェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
3-(2'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
メチル3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-カルボキシレート;
3-(3'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
6-メチル-3-(3'-(メチルスルホニル)ビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
N-((3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-イル)メチル)アセトアミド;
N, N-ジメチル-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド;
3-(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド;
N-(3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-2-イル)メタンスルホンアミド;
メチル3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-4-カルボキシレート;
N-メチル-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-4-スルホンアミド;
3-(4'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
3-(3'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
3-(6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
2-(3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)アセトアミド;
((6S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-

オキサジナン-2-オン；

6-(3-クロロフェニル)-6-メチル-3-(6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2-(3-クロロフェニル)ピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2-(3-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4-(3-クロロフェニル)ピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4-(2, 6-ジクロロフェニル)ピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4-(3-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

6-アリル-3-(3-ブロモフェニル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

6-アリル-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2'-クロロ-4'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2', 6'-ジクロロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)酢酸；

3-(3-ブロモベンジル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2-ブロモベンジル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4-ブロモベンジル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(3-ブロモフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

6-(2-アミノエチル)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6

10

20

30

40

50

－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン；
2－（3－（2′，4′－ジフルオロビフェニル－3－イル）－2－オキソ－6－フェニル－1，3－オキサジナン－6－イル）アセトアミド；
3－（2′，4′－ジフルオロビフェニル－3－イル）－6－（2，3－ジヒドロキシプロピル）－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン；
3－（2′，4′－ジフルオロビフェニル－3－イル）－6－（3－ヒドロキシプロピル）－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン；
3－（ビフェニル－3－イル）－6－（3－クロロフェニル）－6－メチル－1，3－オキサジナン－2－オン；
3－（2′，4′－ジフルオロビフェニル－3－イル）－6－メチル－6－（ピリジン－2－イル）－1，3－オキサジナン－2－オン；
6－メチル－3－（3－フェノキシフェニル）－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン；
（S）－6－メチル－6－フェニル－3－（（S）－1－フェニルエチル）－1，3－オキサジナン－2－オン；
6－メチル－6－フェニル－3－（（S）－1－フェニルエチル）－1，3－オキサジナン－2－オン；
（R）－6－メチル－6－フェニル－3－（（R）－1－フェニルエチル）－1，3－オキサジナン－2－オン；
6－メチル－6－フェニル－3－（（R）－1－フェニルエチル）－1，3－オキサジナン－2－オン；
（S）－3－（（S）－1－（3－メトキシフェニル）エチル）－6－メチル－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン；
（R）－3－（（S）－1－（3－メトキシフェニル）エチル）－6－メチル－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン；
（S）－3－（（S）－1－（4－メトキシフェニル）エチル）－6－メチル－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン；
（R）－3－（（S）－1－（4－メトキシフェニル）エチル）－6－メチル－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン；
（S）－6－メチル－3－（（S）－1－フェニルエチル）－6－o－トリル－1，3－オキサジナン－2－オン；
（R）－6－メチル－3－（（S）－1－フェニルエチル）－6－o－トリル－1，3－オキサジナン－2－オン；
（S）－6－メチル－3－（（S）－1－フェニルエチル）－6－m－トリル－1，3－オキサジナン－2－オン；
（R）－6－メチル－3－（（S）－1－フェニルエチル）－6－m－トリル－1，3－オキサジナン－2－オン；
（S）－6－メチル－3－（（S）－1－フェニルエチル）－6－p－トリル－1，3－オキサジナン－2－オン；
（R）－6－メチル－3－（（S）－1－フェニルエチル）－6－p－トリル－1，3－オキサジナン－2－オン；
（S）－3－（（S）－1－（3－ヒドロキシフェニル）エチル）－6－メチル－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン；
（S）－6－メチル－6－（4－（メチルチオ）フェニル）－3－（（S）－1－フェニルエチル）－1，3－オキサジナン－2－オン；
エチル2－（3－（（S）－1－（（S）－6－メチル－2－オキソ－6－フェニル－1，3－オキサジナン－3－イル）エチル）フェノキシ）アセテート；
（S）－6－メチル－6－（4－（モルホリノメチル）フェニル）－3－（（S）－1－フェニルエチル）－1，3－オキサジナン－2－オン；
（S）－3－（（S）－1－（3－（2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ）フェニル

10

20

30

40

50

-) エチル) - 6 - メチル - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(S) - 6 - メチル - 3 - ((S) - 1 - (3 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 -
イル) エトキシ) フェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン
;
(R) - 6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - フェニルエチ
ル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(S) - 6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - フェニルエチ
ル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
3 - (4', 6 - ジフルオロビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) -
6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(S) - 3 - (4', 6 - ジフルオロビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシエ
チル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(R) - 3 - (4', 6 - ジフルオロビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシエ
チル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - ((S)
- 1 - フェニルエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(S) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - ((S)
- 1 - フェニルエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
N - (2 - (3 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 3 - イル) - 2 - オキソ - 6 -
フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) エチル) アセトアミド;
N - (2 - (3 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 3 - イル) - 2 - オキソ - 6 -
フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) エチル) メタンスルホンアミド;
3 - (2' - クロロ - 4', 6 - ジフルオロビフェニル - 3 - イル) - 6 - (4 - フルオ
ロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
3 - (2' - クロロ - 4', 6 - ジフルオロビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロ
キシエチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
3 - (6 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチ
ル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(R) - 3 - (6 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - ヒドロ
キシエチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(S) - 3 - (6 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - ヒドロ
キシエチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (6 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イ
ル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
6 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (6 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イ
ル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(R) - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (6 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン
- 2 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(S) - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (6 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン
- 2 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (2', 4', 6
- トリフルオロビフェニル - 3 - イル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
6 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (2', 4', 6
- トリフルオロビフェニル - 3 - イル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
3 - (6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキ
シエチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
3 - (6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (4 - フルオロ
フェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
3 - (6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - フルオロ
フェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;

10

20

30

40

50

(R) - 3 - (6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン
;
(S) - 3 - (6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン
;
(S) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(S) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - フェニルエチル) - 6 - ビニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - フェニルエチル) - 6 - ビニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ((S) - 1 - フェニルエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ((S) - 1 - フェニルエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
3 - (6 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
3 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
3 - (6 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(S) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(R) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
(S) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;
6 - メチル - 6 - フェニル - 3 - (4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;

10

20

30

40

50

(R) - 3 - ((S) - 1 - シクロヘキシルエチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;

(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - シクロプロピルフェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;

メチル 4 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) エチル) ベンゾエート;

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - シクロプロピルフェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;

((S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) ピリジン 1 - オキシド;

メチル 4 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) エチル) ベンゾエート;
;

(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;

((S) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;

2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (6 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) ピリジン 1 - オキシド;
;

((S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (6 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) ピリジン 1 - オキシド;

(R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (6 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) ピリジン 1 - オキシド;

(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;

((S) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;

6 - アリル - 3 - {1 - [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - ピリジン - 2 - イル] - エチル} - 6 - (4 - フルオロフェニル) - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン;
2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (6 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) ピリジン 1 - オキシド;

3 - (5 - クロロ - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;

(R) - 6 - (2 - アミノエチル) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;

3 - (5 - クロロ - 6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;

(R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;

((S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン;

((S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル)

10

20

30

40

50

－6－（4－フルオロフェニル）－6－（2－ヒドロキシプロピル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

（S）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－6－（2－オキソプロピル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

（S）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－6－（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

（S）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－6－（2－メトキシエチル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

1－（2－（（R）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－2－オキソ－1，3－オキサジナン－6－イル）エチル）－3－メチル尿素；

4－（（S）－1－（（R）－6－（4－フルオロフェニル）－6－（3－ヒドロキシプロピル）－2－オキソ－1，3－オキサジナン－3－イル）エチル）安息香酸；

（R）－3－（（S）－1－（4－ブロモフェニル）プロピル）－6－（4－フルオロフェニル）－6－（2－ヒドロキシエチル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

（S）－3－（（S）－1－（4－ブロモフェニル）プロピル）－6－（4－フルオロフェニル）－6－（2－ヒドロキシエチル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

（S）－3－（（S）－1－（4－ブロモフェニル）エチル）－6－（（S）－2，3－ジヒドロキシプロピル）－6－（4－フルオロフェニル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

（S）－3－（（S）－1－（4－ブロモフェニル）エチル）－6－（（R）－2，3－ジヒドロキシプロピル）－6－（4－フルオロフェニル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

3－（（R）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－2－オキソ－1，3－オキサジナン－6－イル）プロパンアミド；

3－（（R）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－2－オキソ－1，3－オキサジナン－6－イル）－N－メチルプロパンアミド；

N－（2－（（R）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－2－オキソ－1，3－オキサジナン－6－イル）エチル）アセトアミド；

2－（（S）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－2－オキソ－1，3－オキサジナン－6－イル）エチルメチルカルバメート；

（6S）－6－（2－（アミノスルホニルアミノ）エチル）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

2－（（S）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－2－オキソ－1，3－オキサジナン－6－イル）エチルスルファメート；および

2－（（S）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－2－オキソ－1，3－オキサジナン－6－イル）エチル二水素ホスフェート；

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

（項目43）

10

20

30

40

50

以下：

- 6-メチル-6-フェニル-3-m-トリル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(2-クロロフェニル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(3-ブロモフェニル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(2'-クロロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-[1, 3]オキサジナン-3-イル)-ビフェニル-2-カルボニトリル；
 3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-カルボニトリル；
 6-メチル-6-フェニル-3-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(2'-メトキシビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(2', 6'-ジクロロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(3'-クロロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(3'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(2', 5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(3', 5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(4'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(3'-メトキシビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 6-メチル-6-フェニル-3-(3-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(2'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 3-(6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 2-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)アセトアミド；
 3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 6-(3-クロロフェニル)-6-メチル-3-(6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；
 6-アリル-3-(3-ブロモフェニル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-

10

20

30

40

50

オン；

6-アリル-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4', 6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4', 6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2'-クロロ-4'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2', 6'-ジクロロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2-ブロモベンジル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(3-ブロモフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

6-(2-アミノエチル)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)アセトアミド；

3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(ビフェニル-3-イル)-6-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-(ピリジン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

6-メチル-3-(3-フェノキシフェニル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

6-メチル-6-フェニル-3-((S)-1-フェニルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(1-(3-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

6-メチル-3-(1-フェニルエチル)-6-ortho-トリル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

6-メチル-3-(1-フェニルエチル)-6-m-トリル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

6-メチル-3-(1-フェニルエチル)-6-p-トリル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(1-(3-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

6-メチル-6-(4-(メチルチオ)フェニル)-3-(1-フェニルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-フェニルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-(4', 6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-

10

20

30

40

50

- 6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-(1-フェニルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- N-(2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)アセトアミド;
- N-(2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミド;
- 3-(2'-クロロ-4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 3-(2'-クロロ-4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 6-(4-フルオロフェニル)-3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 6-(2-フルオロフェニル)-3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2', 4', 6-トリフルオロビフェニル-3-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2', 4', 6-トリフルオロビフェニル-3-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 3-(6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 3-(6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 3-(6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 6-アリル-3-(1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 6-アリル-3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-フェニルエチル)-6-ビニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 6-(4-フルオロフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-3-((S)-1-フェニルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 3-(1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 3-(6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 3-(6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- (R)-6-アリル-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 3-(1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
- 6-アリル-3-(1-(4-シクロプロピルフェニル)エチル)-6-(4-フルオロ

10

20

30

40

50

フェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 メチル4-(1-(6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-
 オキサジナン-3-イル)エチル)ベンゾエート;
 3-(1-(4-シクロプロピルフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-
 6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
 2-(4-フルオロフェニル)-6-(6-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-6-
 フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ピリジン1-オキシド;
 メチル4-(1-(6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-
 2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンゾエート;
 6-アリル-3-(1-(4-プロモフェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
 3-(5-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-フル
 オロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
 6-(2-アミノエチル)-3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)
)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
 3-(5-クロロ-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(
 2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-
 オン;
 3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フル
 オロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
 3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フル
 オロフェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
 3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フル
 オロフェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
 3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フル
 オロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1, 3-オキサジナン
 -2-オン;
 3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フル
 オロフェニル)-6-(2-メトキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
 1-(2-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-
 -(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)
 -3-メチル尿素;
 3-(1-(4-プロモフェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(
 2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
 3-(1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(R)-2, 3-ジヒドロキシプロ
 ピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
 3-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-
 フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド
 ;
 3-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-
 フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)-N-メチルプ
 ロパンアミド;
 N-(2-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-
 -(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)
 アセトアミド;
 2-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-
 フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチルメチルカ
 ルバメート;

10

20

30

40

50

6-(2-(アミノスルホニルアミノ)エチル)-3-(1-(2',4'-ジフルオロ
ビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナ
ン-2-オン;

2-(3-(1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-
フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルスルファ
メート;

2-(3-(1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-
フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル二水素ホ
スフェート;

2-アミノ-N-(2-(3-(1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)
エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イ
ル)エチル)アセトアミド;

4-(1-(6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサ
ジナン-3-イル)エチル)ベンズアミド;

6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)エチ
ル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン;

4-(1-(6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサ
ジナン-3-イル)エチル)-N-メチルベンズアミド;

6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-(2-ヒドロキシプロパ
ン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン;

6-アリル-3-(1-(4-ブromoフェニル)エチル)-6-(チオフェン-2-イル
)-1,3-オキサジナン-2-オン;

6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((1-フェニルピペリジン-4-イ
ル)メチル)-1,3-オキサジナン-2-オン;

3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエ
チル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン;

6-アリル-3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(チオ
フェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン;

6-アリル-3-(1-(4-ブromoフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル
)-4-メチル-1,3-オキサジナン-2-オン;

3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロ
ピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン;

3-(1-(4-ブromoフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-
ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-オキサジナン-2-オン;

3-(1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒド
ロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン;

6-アリル-3-(1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-
-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン;

3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロ
ピル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン;

3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシプロ
ピル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン;

6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イ
ル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン;

3-(1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒド
ロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン;

3-(1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒド
ロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン;

3-(1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒド
ロキシプロピル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン;

10

20

30

40

50

3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;

2-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)酢酸;

3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;

3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;

3-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸;

3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;

N-(2-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

メチル 2-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチルカルバメート;

3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-モルホリノエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;

1-(2-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)-3-エチル尿素;

2-シアノ-1-(2-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)-3-メチルグアニジン;

3-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)-N-(メチルスルホニル)プロパンアミド;

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目 44)

以下:

3-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフェン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

N-(3-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-フェネチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-(1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン

6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-(2-フェニルシクロプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-p-トリルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

10

20

30

40

50

6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
4-(1-(6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンゾニトリル
6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-アリル-3-(1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-シクロヘキシルエチル)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(1-(4-(メトキシメチル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-ブromofenil)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-アリル-3-(1-(4-ブromofenil)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-3-(1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン
tert-ブチル-3-(6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート
N-(2-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミド
6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-(1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-(1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(4-(ピ

10

20

30

40

50

リジン-3-イル) フェニル) エチル) -1, 3-オキサジナン-2-オン
 6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-(5-メチル-1, 3,
 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル) エチル) -1, 3-オキサジナン-2-オ
 ン
 6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-(1-(4-(チオフェン-2-
 イル) フェニル) エチル) -1, 3-オキサジナン-2-オン
 6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-モルホリノフェニル) エ
 チル) -1, 3-オキサジナン-2-オン
 3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル) エチル) -6-(2-ヒドロキシエ
 チル) -6-(チオフェン-2-イル) -1, 3-オキサジナン-2-オン
 3-(3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル) エチル) -2-オキソ-6-
 フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル) プロパンニトリル
 3-(1-(4-ブロモフェニル) プロピル) -6-(3-ヒドロキシプロピル) -6-
 フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
 6-(3-ヒドロキシプロピル) -3-(1-(4-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピ
 リジン-3-イル) フェニル) エチル) -6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オ
 ン
 3-(4-(1-(6-(3-ヒドロキシプロピル) -2-オキソ-6-フェニル-1,
 3-オキサジナン-3-イル) エチル) フェニル) ピリジン1-オキシド
 3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) -6-(2, 3-
 ジヒドロキシプロピル) -6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン
 3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) -6-(2, 3-
 ジヒドロキシプロピル) -6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン
 3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル) エチル) -6-(2-ヒドロキシプ
 ロピル) -6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
 6-(4-フルオロフェニル) -6-(3-ヒドロキシプロピル) -3-(1-(4-(
 ピリジン-3-イル) フェニル) エチル) -1, 3-オキサジナン-2-オン
 3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) -6-フェニル-
 6-プロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン
 3-(1-(4-ブロモフェニル) エチル) -6-(4-フルオロフェニル) -6-(3
 -ヒドロキシプロピル) -1, 3-オキサジナン-2-オン
 N-(4-(1-(6-(4-フルオロフェニル) -6-(2-ヒドロキシエチル) -2
 -オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) エチル) フェニル) メタンスルホンアミド
 3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) -6-(4-フル
 オロフェニル) -6-(2-(メチルスルホニル) エチル) -1, 3-オキサジナン-2
 -オン
 6-アリル-6-(4-フルオロフェニル) -3-(1-(4-(5-メチル-1, 3,
 4-チアジアゾール-2-イル) フェニル) エチル) -1, 3-オキサジナン-2-オン
 6-アリル-6-(4-フルオロフェニル) -3-(1-(4-(4-メチルピペラジン
 -1-イル) フェニル) エチル) -1, 3-オキサジナン-2-オン
 3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル) エチル) -6-(3-ヒドロキシプ
 ロピル) -6-(チオフェン-2-イル) -1, 3-オキサジナン-2-オン
 3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) -6-(2-ヒド
 ロキシエチル) -6-(チオフェン-2-イル) -1, 3-オキサジナン-2-オン
 3-(3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル) エチル) -2-オキソ-6-
 フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル) プロパンアミド
 6-(3-ヒドロキシプロピル) -3-(1-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル
) フェニル) エチル) -6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
 3-(6-(4-フルオロフェニル) -2-オキソ-3-(1-(4-(ピリジン-3-
 イル) フェニル) エチル) -1, 3-オキサジナン-6-イル) プロパンアミド

10

20

30

40

50

3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)プロピル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(3-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド
3-(1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
2-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)アセトニトリル
6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-アリル-3-(1-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-(5-アセチルチオフェン-2-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド
3-(1-(4-(5-(1-アミノエチル)チオフェン-2-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)プロピル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-(5-(1-ヒドロキシエチル)チオフェン-2-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(3-アミノプロピル)-3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(メチルアミノ)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(4-(1, 1-ジオキソヘキサヒドロ-1, 2-チアジン-2-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

10

20

30

40

50

3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(メチルチオ)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

1-(2-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)

尿素

2-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチルカルバメート

3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

6-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

6-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)エチル)-3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

N-(2-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)-N-メチルアセトアミド

N-(3-(3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

1-(3-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロピル)尿素

3-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロピルカルバメート

3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

6-(2-(2-アミノ-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

1-(3-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロピル)-3-メチル尿素

1-(3-(3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)-2-ヒドロキシプロピル)尿素

N-(3-(3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)-2-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

N-(3-(3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルメタンスルホンアミド
3-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(1-(4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(2-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-3-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(3-(1-(4-クロロフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド
3-(6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド
3-(6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド
6-アリル-3-(1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-アリル-3-(1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(2-オキソ-6-フェニル-3-(1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド
3-(2-オキソ-6-フェニル-3-(1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド
3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン
3-(6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド
3-(4-(1-(6-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ピリジン1-オキシド
N-(2-(6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン
3-(3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル
3-(3-(1-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド
6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(1-(4-(5-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-(5-クロロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン
N-(2-(2-オキソ-6-フェニル-3-(1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミド
6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン
3-(3-(1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル二水素ホスフェート
6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン
3-(1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン
6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン
N-(3-(6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド
3-(3-(1-(4-メトキシフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド
3-(6-(4-フルオロフェニル)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド
3-(3-(1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド
N-(2-(3-(1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミド
N-(3-(3-(1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド
 からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目45)

以下:

(R)-6-メチル-6-フェニル-3-m-トリル-1,3-オキサジナン-2-オン;

(R)-3-(2-クロロフェニル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン;

(R)-3-(3-ブromoフェニル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン;

(R)-3-(ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジ

10

20

30

40

50

ナン-2-オン；

(R)-3-(2'-クロロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-2-カルボニトリル；

(R)-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-カルボニトリル；

(R)-6-メチル-6-フェニル-3-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-(2'-メトキシビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-(2', 6'-ジクロロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-(3'-クロロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-(3'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-(2', 5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-(3', 5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-(4'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-3-(4'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-(4'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-(3'-メトキシビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-6-メチル-6-フェニル-3-(3-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-(2'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-3-(6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

2-(3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)アセトアミド；

(S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-6-(3-クロロフェニル)-6-メチル-3-(6-(ピペリジン-1-イル

10

20

30

40

50

-) ピリジン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(R)-6-アリル-3-(3-ブロモフェニル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(R)-6-アリル-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(S)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(R)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(S)-3-(4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(S)-3-(4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(S)-3-(2'-クロロ-4'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(S)-3-(2', 6'-ジクロロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(R)-3-(2-ブロモベンジル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(S)-3-(3-ブロモフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(R)-6-(2-アミノエチル)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(S)-2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)アセトアミド;
(S)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(S)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(R)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(R)-3-(ビフェニル-3-イル)-6-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(R)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-(ピリジン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(R)-6-メチル-3-(3-フェノキシフェニル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(R)-6-メチル-6-フェニル-3-((S)-1-フェニルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(S)-6-メチル-6-フェニル-3-((S)-1-フェニルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(S)-3-((S)-1-(3-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(R)-3-((S)-1-(3-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(S)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(R)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
(R)-6-メチル-3-((S)-1-フェニルエチル)-6-オトリル-1, 3-

10

20

30

40

50

オキサジナン-2-オン；

(R)-6-メチル-3-((S)-1-フェニルエチル)-6-m-トリル-1, 3-
オキサジナン-2-オン；

(R)-6-メチル-3-((S)-1-フェニルエチル)-6-p-トリル-1, 3-
オキサジナン-2-オン；

(R)-3-((S)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-6-フ
ェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-6-メチル-6-(4-(メチルチオ)フェニル)-3-((S)-1-フェニ
ルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-フェニルエチ
ル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-フェニルエチ
ル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-3-(4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエ
チル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-
1-フェニルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-N-(2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキ
ソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)アセトアミド；

(S)-N-(2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキ
ソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミド；

(6S)-3-(2'-クロロ-4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(
4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-
オン；

(6S)-3-(2'-クロロ-4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(
2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロ
キシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン
-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-6-(2-フルオロフェニル)-3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン
-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(6S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2',
, 4', 6-トリフルオロビフェニル-3-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(6S)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2',
, 4', 6-トリフルオロビフェニル-3-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-3-(6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-
ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-3-(6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(4-
フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

；

(R)-3-(6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-
フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

；

(S)-3-(6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-
フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

；

(S)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-
フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-

10

20

30

40

50

フルオロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (S) - 6-アリル-3-((S) - 1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (R) - 6-アリル-3-((S) - 1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (R) - 3-((S) - 1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 6-(2-ヒドロキシエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (S) - 3-((S) - 1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 6-(2-ヒドロキシエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (R) - 6-(4-フルオロフェニル) - 3-((S) - 1-フェニルエチル) - 6-ビニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (S) - 6-(4-フルオロフェニル) - 3-((S) - 1-フェニルエチル) - 6-ビニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (R) - 6-(4-フルオロフェニル) - 6-(ヒドロキシメチル) - 3-((S) - 1-フェニルエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (S) - 3-((S) - 1-(4-ブロモフェニル)エチル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 6-(2-ヒドロキシエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (S) - 3-(6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル) - 6-(2-ヒドロキシエチル) - 6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (S) - 3-(6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 6-(2-ヒドロキシエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (S) - 3-((S) - 1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 6-(2-ヒドロキシエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (R) - 3-((S) - 1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 6-(2-ヒドロキシエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (R) - 6-アリル-3-((S) - 1-シクロヘキシルエチル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (S) - 6-アリル-3-((S) - 1-シクロヘキシルエチル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (R) - 3-((S) - 1-シクロヘキシルエチル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 6-(3-ヒドロキシプロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (R) - 6-アリル-3-((S) - 1-(4-シクロプロピルフェニル)エチル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 メチル4-((S) - 1-((R) - 6-アリル-6-(4-フルオロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンゾエート;
 (R) - 3-((S) - 1-(4-シクロプロピルフェニル)エチル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 6-(3-ヒドロキシプロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (S) - 6-アリル-3-((S) - 1-シクロヘキシルエチル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 メチル4-((S) - 1-((R) - 6-(4-フルオロフェニル) - 6-(3-ヒドロキシプロピル) - 2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンゾエート;
 (R) - 6-アリル-3-((S) - 1-(4-ブロモフェニル)プロピル) - 6-(4-フルオロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (S) - 6-アリル-3-((S) - 1-(4-ブロモフェニル)プロピル) - 6-(4-

10

20

30

40

50

-フルオロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (S) - 3 - (5-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル) - 6 -
 (2-フルオロフェニル) - 6 - (2-ヒドロキシエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-
 オン;
 (R) - 6 - (2-アミノエチル) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフ
 フェニル-4-イル)エチル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-
 2-オン;
 (S) - 3 - (5-クロロ-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)
 - 6 - (2-フルオロフェニル) - 6 - (2-ヒドロキシエチル) - 1, 3-オキサジナ
 ン-2-オン;
 (R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフフェニル-4-イル)エチル)
 - 6 - (4-フルオロフェニル) - 6 - (3-ヒドロキシプロピル) - 1, 3-オキサジ
 ナン-2-オン;
 (S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフフェニル-4-イル)エチル)
 - 6 - (4-フルオロフェニル) - 6 - ((S) - 2-ヒドロキシプロピル) - 1, 3-
 オキサジナン-2-オン;
 (S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフフェニル-4-イル)エチル)
 - 6 - (4-フルオロフェニル) - 6 - ((R) - 2-ヒドロキシプロピル) - 1, 3-
 オキサジナン-2-オン;
 (S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフフェニル-4-イル)エチル)
 - 6 - (4-フルオロフェニル) - 6 - (2-オキソプロピル) - 1, 3-オキサジナン
 -2-オン;
 (S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフフェニル-4-イル)エチル)
 - 6 - (4-フルオロフェニル) - 6 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 1,
 3-オキサジナン-2-オン;
 (S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフフェニル-4-イル)エチル)
 - 6 - (4-フルオロフェニル) - 6 - (2-メトキシエチル) - 1, 3-オキサジナン
 -2-オン;
 1 - (2 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフフェニル-4-イ
 ル)エチル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6
 -イル)エチル) - 3-メチル尿素;
 (S) - 3 - ((S) - 1 - (4-ブロモフェニル)プロピル) - 6 - (4-フルオロフ
 フェニル) - 6 - (2-ヒドロキシエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン;
 (S) - 3 - ((S) - 1 - (4-ブロモフェニル)エチル) - 6 - ((S) - 2, 3-
 ジヒドロキシプロピル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-
 オン;
 (S) - 3 - ((S) - 1 - (4-ブロモフェニル)エチル) - 6 - ((R) - 2, 3-
 ジヒドロキシプロピル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-
 オン;
 3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフフェニル-4-イル)エ
 チル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル
)プロパンアミド;
 3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフフェニル-4-イル)エ
 チル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル
) - N-メチルプロパンアミド;
 N - (2 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフフェニル-4-イ
 ル)エチル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6
 -イル)エチル)アセトアミド;
 2 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフフェニル-4-イル)エ
 チル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル

10

20

30

40

50

）エチルメチルカルバメート；

（6 S）－6－（2－（アミノスルホニルアミノ）エチル）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

2－（（S）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－2－オキソ－1，3－オキサジナン－6－イル

）エチルスルファメート；および

2－（（S）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－2－オキソ－1，3－オキサジナン－6－イル

）エチル二水素ホスフェート；

2－アミノ－N－（2－（（R）－3－（（S）－1－（2'，4'－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－2－オキソ－1，3－オキサジナン－6－イル）エチル）アセトアミド；

4－（（S）－1－（（R）－6－アリル－6－（4－フルオロフェニル）－2－オキソ－1，3－オキサジナン－3－イル）エチル）ベンズアミド；

（R）－6－（4－フルオロフェニル）－3－（（S）－1－（4－（ヒドロキシメチル）フェニル）エチル）－6－（3－ヒドロキシプロピル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

4－（（S）－1－（（R）－6－アリル－6－（4－フルオロフェニル）－2－オキソ－1，3－オキサジナン－3－イル）エチル）－N－メチルベンズアミド；

（R）－6－アリル－6－（4－フルオロフェニル）－3－（（S）－1－（4－（2－ヒドロキシプロパン－2－イル）フェニル）エチル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

（R）－6－アリル－3－（（S）－1－（4－ブromoフェニル）エチル）－6－（チオフエン－2－イル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

（S）－6－アリル－3－（（S）－1－（4－ブromoフェニル）エチル）－6－（チオフエン－2－イル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

（R）－6－アリル－6－（4－フルオロフェニル）－3－（（1－フェニルピペリジン－4－イル）メチル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

（S）－3－（（S）－1－（4'－フルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（2－ヒドロキシエチル）－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン；

（S）－6－アリル－3－（（S）－1－（4'－フルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（チオフエン－2－イル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

（R）－6－アリル－3－（（S）－1－（4'－フルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（チオフエン－2－イル）－1，3－オキサジナン－2－オン；

（4 S，6 S）－6－アリル－3－（（S）－1－（4－ブromoフェニル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－4－メチル－1，3－オキサジナン－2－オン；

（4 R，6 R）－6－アリル－3－（（S）－1－（4－ブromoフェニル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－4－メチル－1，3－オキサジナン－2－オン；

（4 R，6 S）－6－アリル－3－（（S）－1－（4－ブromoフェニル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－4－メチル－1，3－オキサジナン－2－オン；

（4 S，6 R）－6－アリル－3－（（S）－1－（4－ブromoフェニル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－4－メチル－1，3－オキサジナン－2－オン；

（R）－3－（（S）－1－（4'－フルオロビフェニル－4－イル）エチル）－6－（3－ヒドロキシプロピル）－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン；

（4 S，6 S）－3－（（S）－1－（4－ブromoフェニル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－6－（2－ヒドロキシエチル）－4－メチル－1，3－オキサジナン－2－オン；

（4 R，6 S）－3－（（S）－1－（4－ブromoフェニル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－6－（2－ヒドロキシエチル）－4－メチル－1，3－オキサジナン－

10

20

30

40

50

2-オン；

(S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-6-アリル-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフェン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフェン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(6R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフェン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(6S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフェン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(6R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-((S)-2-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフェン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(6S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-((S)-2-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフェン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-6-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-6-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-((S)-2-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフェン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-((R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンニトリル；

(S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナ

10

20

30

40

50

ン-2-オン；

2-((S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) 酢酸；

(R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

(R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル)-6-(2-(ジメチルアミノ) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

3-((R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) プロパン酸；

(R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ) エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

N-(2-((R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) エチル)-2-ヒドロキシアセトアミド；

メチル 2-((R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) エチルカルバメート；

(R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-モルホリノエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン；

1-(2-((R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) エチル)-3-エチル尿素；

2-シアノ-1-(2-((R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) エチル)-3-メチルグアニジン；

3-((R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)-N-(メチルスルホニル) プロパンアミド；

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目 46)

以下：

3-((S)-1-(4-ブロモフェニル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-((S)-1-(4-ブロモフェニル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1, 3-オキサジナン-2-オン

(S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフェン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

N-(3-((R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) エチル)-2-ヒドロキシアセトアミド

10

20

30

40

50

ーイル) プロピル) メタンスルホンアミド

6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-フェネチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-フェネチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン

6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-(2-フェニルシクロプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-(2-フェニルシクロプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-p-トリルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-p-トリルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(S)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

4-((S)-1-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキシ-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンゾニトリル

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(S)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(R)-3-((S)-1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(S)-6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(S)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(S)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(R)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(メトキシメチル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)

10

20

30

40

50

) - 1 - (4-メトキシフェニル)エチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 (S) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 6 - (3-ヒドロキシプロピル) - 3 - ((S)
) - 1 - (4-メトキシフェニル)エチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 (R) - 3 - ((S) - 1 - (4-クロロフェニル)エチル) - 6 - (4-フルオロフェ
 ニル) - 6 - (3-ヒドロキシプロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 (6S) - 3 - ((S) - 1 - (4-クロロフェニル)エチル) - 6 - (4-フルオロフ
 ェニル) - 6 - (2-ヒドロキシプロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 (R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4-プロモフェニル)エチル) - 6 - フェニ
 ル - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 (S) - 6 - (2-ヒドロキシエチル) - 6 - フェニル - 3 - ((S) - 1 - (4- (ピ
 リジン-3-イル)フェニル)エチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 (S) - 6 - ((R) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル) - 6 - (4-フルオロフェニル
) - 3 - ((S) - 1 - (4-メトキシフェニル)エチル) - 1, 3-オキサジナン-2
 -オン
 (S) - 6 - ((S) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル) - 6 - (4-フルオロフェニル
) - 3 - ((S) - 1 - (4-メトキシフェニル)エチル) - 1, 3-オキサジナン-2
 -オン
 (R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)
 - 6 - (2-ヒドロキシエチル) - 6 - イソプロピル - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 (S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)
 - 6 - (2-ヒドロキシエチル) - 6 - イソプロピル - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 (S) - tert-ブチル - 3 - ((R) - 6 - (3-ヒドロキシプロピル) - 2-オキソ
 - 6 - フェニル - 1, 3-オキサジナン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート
 N - (2 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル
)エチル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 2-オキソ - 1, 3-オキサジナン-6
 -イル)エチル)メタンスルホンアミド
 (R) - 6 - (3-ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 3 - ((S) - 1 - (4- (ピ
 リジン-4-イル)フェニル)エチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 (R) - 6 - (3-ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 3 - ((S) - 1 - (4- (ピ
 リジン-3-イル)フェニル)エチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル) - 6 - (3-ヒ
 ドロキシプロピル) - 6 - イソプロピル - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル) - 6 - (3-ヒ
 ドロキシプロピル) - 6 - イソプロピル - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル) - 6 - (2-ヒ
 ドロキシプロピル) - 6 - イソプロピル - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 (S) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 6 - (2-ヒドロキシエチル) - 3 - ((S)
 - 1 - (4- (ピリジン-3-イル)フェニル)エチル) - 1, 3-オキサジナン-2-
 オン
 (R) - 6 - アリル - 6 - (4-フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4- (5-
 メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)エチル) - 1, 3-オキ
 サジナン-2-オン
 (R) - 6 - (3-ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 3 - ((S) - 1 - (4- (チ
 オフェン-2-イル)フェニル)エチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 (R) - 6 - アリル - 6 - (4-フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4-モルホ
 リノフェニル)エチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン
 (S) - 3 - ((S) - 1 - (4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル) - 6 - (2-ヒ
 ドロキシエチル) - 6 - (チオフェン-2-イル) - 1, 3-オキサジナン-2-
 オン
 (R) - 3 - ((S) - 1 - (4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル) - 6 - (

10

20

30

40

50

2-ヒドロキシエチル)-6-(チオフエン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-((R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンニトリル

(R)-3-((S)-1-(4-ブromoフェニル)プロピル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-(4-((S)-1-((R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ピリジン1-オキシド

3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン

3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン

(6S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

(S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-((S)-2-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

(S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-フェニル-6-プロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン

(R)-3-((S)-1-(4-ブromoフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(S)-3-((S)-1-(4-ブromoフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

N-(4-((S)-1-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド

(S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフエン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

(S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)

10

20

30

40

50

－ 6 － (2 － ヒドロキシエチル) － 6 － (チオフェン － 2 － イル) － 1 , 3 － オキサジナ
ン － 2 － オン

(R) － 3 － ((S) － 1 － (2 ' , 4 ' － ジフルオロビフェニル － 4 － イル) エチル)
－ 6 － (2 － ヒドロキシエチル) － 6 － (チオフェン － 2 － イル) － 1 , 3 － オキサジナ
ン － 2 － オン

3 － ((R) － 3 － ((S) － 1 － (4 ' － フルオロビフェニル － 4 － イル) エチル) －
2 － オキソ － 6 － フェニル － 1 , 3 － オキサジナン － 6 － イル) プロパンアミド

(R) － 6 － (3 － ヒドロキシプロピル) － 3 － ((S) － 1 － (4 － (6 － メトキシピ
リジン － 3 － イル) フェニル) エチル) － 6 － フェニル － 1 , 3 － オキサジナン － 2 － オ
ン

3 － ((R) － 6 － (4 － フルオロフェニル) － 2 － オキソ － 3 － ((S) － 1 － (4 －
(ピリジン － 3 － イル) フェニル) エチル) － 1 , 3 － オキサジナン － 6 － イル) プロパ
ンアミド

(R) － 3 － ((S) － 1 － (4 ' － フルオロビフェニル － 4 － イル) プロピル) － 6 －
(3 － ヒドロキシプロピル) － 6 － フェニル － 1 , 3 － オキサジナン － 2 － オン

(S) － 3 － ((S) － 1 － (4 ' － フルオロビフェニル － 4 － イル) エチル) － 6 － (
2 － ヒドロキシ － 2 － メチルプロピル) － 6 － フェニル － 1 , 3 － オキサジナン － 2 － オ
ン

(S) － 3 － ((S) － 1 － (4 － ブロモフェニル) プロピル) － 6 － ((S) － 2 , 3
－ ジヒドロキシプロピル) － 6 － フェニル － 1 , 3 － オキサジナン － 2 － オン

(S) － 3 － ((S) － 1 － (4 － ブロモフェニル) プロピル) － 6 － ((R) － 2 , 3
－ ジヒドロキシプロピル) － 6 － フェニル － 1 , 3 － オキサジナン － 2 － オン

3 － ((R) － 3 － ((S) － 1 － (4 － ブロモフェニル) エチル) － 6 － (4 － フルオ
ロフェニル) － 2 － オキソ － 1 , 3 － オキサジナン － 6 － イル) プロパンアミド

(R) － 3 － ((S) － 1 － (4 － ブロモフェニル) プロピル) － 6 － (4 － フルオロフ
ェニル) － 6 － (3 － ヒドロキシプロピル) － 1 , 3 － オキサジナン － 2 － オン

2 － ((S) － 3 － ((S) － 1 － (2 ' , 4 ' － ジフルオロビフェニル － 4 － イル) エ
チル) － 6 － (4 － フルオロフェニル) － 2 － オキソ － 1 , 3 － オキサジナン － 6 － イル
) アセトニトリル

(R) － 6 － アリル － 6 － (4 － フルオロフェニル) － 3 － ((S) － 1 － (4 － (ピペ
リジン － 1 － カルボニル) フェニル) エチル) － 1 , 3 － オキサジナン － 2 － オン

(R) － 6 － アリル － 3 － ((S) － 1 － (4 － (2 , 4 － ジメチルチアゾール － 5 － イ
ル) フェニル) エチル) － 6 － (4 － フルオロフェニル) － 1 , 3 － オキサジナン － 2 －
オン

(R) － 3 － ((S) － 1 － (4 ' － フルオロビフェニル － 4 － イル) エチル) － 6 － (
4 － フルオロフェニル) － 6 － (3 － ヒドロキシプロピル) － 1 , 3 － オキサジナン － 2
－ オン

(R) － 3 － ((S) － 1 － (4 ' － フルオロビフェニル － 4 － イル) エチル) － 6 － (
2 － フルオロフェニル) － 6 － (3 － ヒドロキシプロピル) － 1 , 3 － オキサジナン － 2
－ オン

(S) － 3 － ((S) － 1 － (4 ' － フルオロビフェニル － 4 － イル) エチル) － 6 － (
2 － フルオロフェニル) － 6 － (3 － ヒドロキシプロピル) － 1 , 3 － オキサジナン － 2
－ オン

(R) － 3 － ((S) － 1 － (4 ' － フルオロビフェニル － 4 － イル) エチル) － 6 － (
3 － フルオロフェニル) － 6 － (3 － ヒドロキシプロピル) － 1 , 3 － オキサジナン － 2
－ オン

(R) － 3 － ((S) － 1 － (4 ' － フルオロビフェニル － 4 － イル) エチル) － 6 － (
3 － ヒドロキシ － 3 － メチルブチル) － 6 － フェニル － 1 , 3 － オキサジナン － 2 － オン

(R) － 3 － ((S) － 1 － (4 － (5 － アセチルチオフェン － 2 － イル) フェニル) エ
チル) － 6 － (3 － ヒドロキシプロピル) － 6 － フェニル － 1 , 3 － オキサジナン － 2 －

10

20

30

40

50

オン

3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロパンアミド (6R) - 3 - ((1S) - 1 - (4 - (5 - (1 - アミノエチル) チオフェン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) プロピル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) プロピル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (6R) - 3 - ((1S) - 1 - (4 - (5 - (1 - ヒドロキシエチル) チオフェン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 6 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 6 - ((S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(R) - 6 - (3 - アミノプロピル) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - (メチルアミノ) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(R) - 6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(S) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) プロピル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - (メチルチオ) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

1 - (2 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) エチル) 尿素

2 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) エチルカルバメート

(6S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (メチルアミノ) プロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

10

20

30

40

50

(S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル)
- 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) - 1
, 3 - オキサジナン - 2 - オン
(S) - 6 - (2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) エチル) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル)
- 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン
(R) - 6 - (2 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) エチル) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル)
- 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン
N - (2 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6
- イル) エチル) - N - メチルアセトアミド
N - (3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロピル) メタン
スルホンアミド
1 - (3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6
- イル) プロピル) 尿素
3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル
) プロピルカルバメート
(6S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル)
- 6 - (3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン
(S) - 6 - (2 - (2 - アミノ - 1H - イミダゾール - 1 - イル) エチル) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フル
オロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン
1 - (3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6
- イル) プロピル) - 3 - メチル尿素
1 - (3 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6
- イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) 尿素
N - ((R) - 3 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6
- イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) メタンスルホンアミド
N - ((S) - 3 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6
- イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) メタンスルホンアミド
N - ((R) - 3 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6
- イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルメタンスルホンアミド
N - ((S) - 3 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6
- イル) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルメタンスルホンアミド
(R) - 3 - ((R) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル)
- 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン
(S) - 3 - ((R) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル)
- 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン

10

20

30

40

50

ン-2-オン

(R)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

(S)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(2-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

(S)-6-((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

(S)-6-((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

(6R)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

3-((R)-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

(R)-3-((S)-1-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

3-((R)-2-オキソ-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

3-((R)-2-オキソ-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

(S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

(R)-3-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

ン

10

20

30

40

50

3 - ((R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 3 - ((S) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロパンアミド

3 - (4 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) エチル) フェニル) ピリジン 1 - オキシド

N - (2 - ((S) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) エチル) メタンスルホンアミド

(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパンニトリル

3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) エチル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロパンアミド

(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル) フェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

N - (2 - ((S) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 3 - ((S) - 1 - (4 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) エチル) メタンスルホンアミド

(S) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロピル二水素ホスフェート

(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) フェニル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

(R) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) フェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

N - (3 - ((R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロピル) メタンスルホンアミド

3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロパンアミド

10

20

30

40

50

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

3-((R)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

N-(2-((S)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミド

N-(3-((R)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

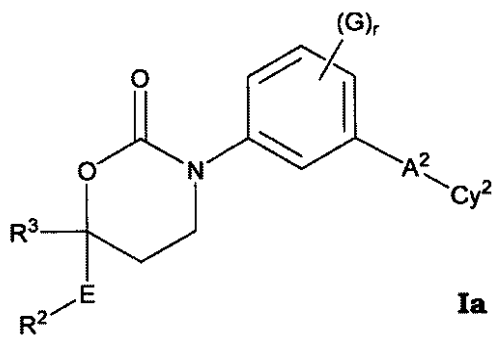
からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目47)

項目1～5のいずれか1項に記載の化合物であって、式中、該化合物は、式(Ia)

：

【化843】



の化合物であり、式中；

rは、0、1、2、3または4であり；

Gは、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₄-C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₂-C₄)アルキニル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₃-C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、(C₄-C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、(C₄-C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁-C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁-C₆)アルカンスルフィニル、(C₃-C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄-C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁-C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃-C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁-C₆)アルカン-スルホニル、(C₃-C₆)シクロアルカン-スルホニル、(C₄-C₇)シクロアルキルアルカン-スルホニル、ハロ(C₁-C₆)アルカン-スルホニル、ハロ(C₃-C₆)シクロアルカン-スルホニル、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルカン-スルホニル、(C₁-C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁-C

6) アルキルアミノカルボニル、(C₁–C₃) アルコキシ (C₁–C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁–C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁–C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁–C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁–C₆) アルキルカルボニルアミノ (C₁–C₆) アルキル、(C₁–C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁–C₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁–C₆) アルキル、(C₁–C₆) アルコキシカルボニル (C₁–C₆) アルコキシ、(C₁–C₆) アルコキシ (C₁–C₆) アルキル、ハロ (C₁–C₆) アルコキシ (C₁–C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁–C₆) アルコキシおよびヘテロアリールから選択される；

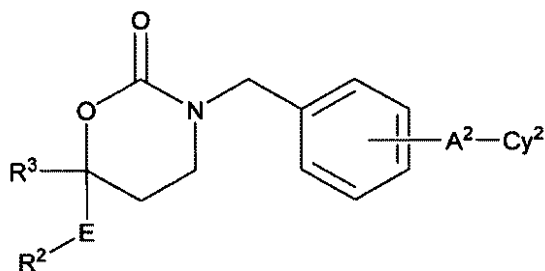
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

10

(項目 48)

式 (I b) :

【化 8 4 4】



Ib

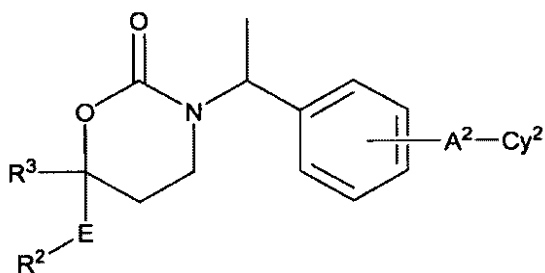
20

の化合物である項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目 49)

式 (I c) :

【化 8 4 5】



Ic

30

の化合物である項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

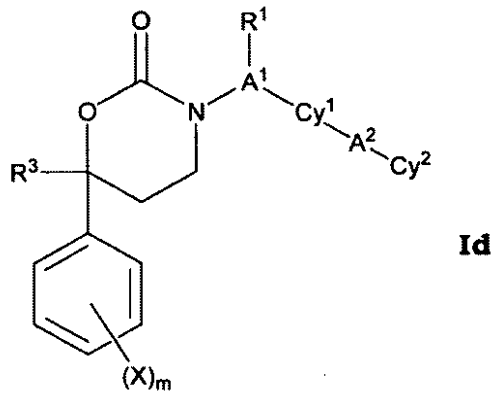
(項目 50)

項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式中、該化合物は、式 (I d)

:

40

【化 8 4 6】



10

の化合物であって、式中；

m は、0、1、2、3または4であり；

X は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキル-アルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシヘテロアリール、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから選択される；

20

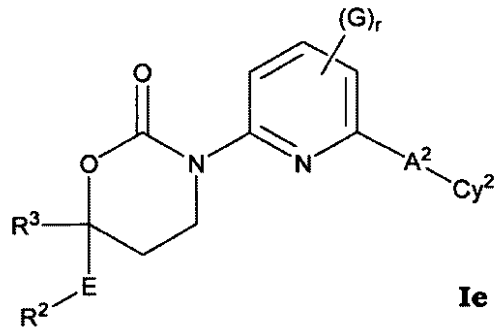
30

40

50

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。
(項目 5 1)

項目 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式中、該化合物は、式 (I e)
:



の化合物であり、式中；

r は、0、1、2、3 または 4 であり；

G は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ (C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₂ - C₄) アルキニル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、(C₄ - C₇) シクロアルキル - アルキルチオ、ハロ (C₁ - C₆) アルキルチオ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ - C₆) アルカンスルホニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルホニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、H₂ NCO、H₂ NSO₂、(C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₃) アルコキシ (C₁ - C₃) アルキル - アミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ - スルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルコキシヘテロアリール、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、アミノ (C

10

20

30

40

50

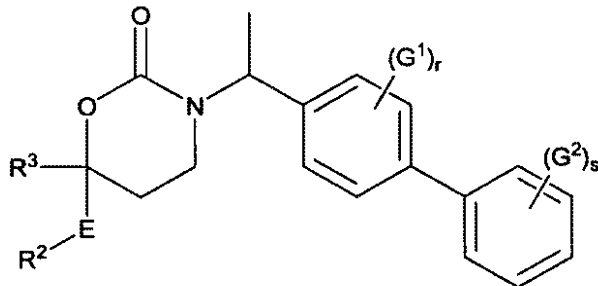
$2-C_6$) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから選択される；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。
(項目 5 2)

項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式中、該化合物は、式 (I f)

:

【化 8 4 8】



If

の化合物であり、式中；

r および s は、独立して、0、1、2、3 または 4 であり；

G^1 および G^2 は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキ

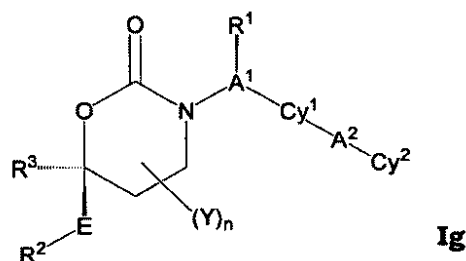
ル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから選択される；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目 5 3)

式 (I g) :

【化 8 4 9】

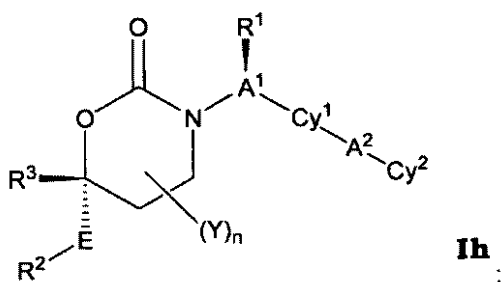


の化合物である項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

(項目 5 4)

式 (I h) :

【化 8 5 0】



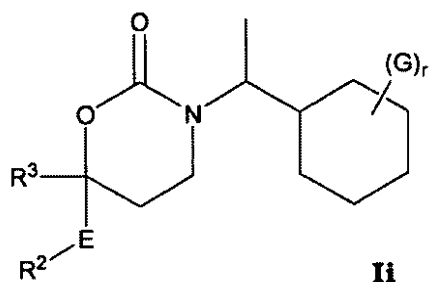
の化合物である項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

(項目 5 5)

項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式中、該化合物は、式 (I i)

:

【化 8 5 1】



の化合物であり、式中；

r は、0、1、2、3 または 4 であり；

G は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキル-アルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキル-アミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキル-アミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ-スルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから選択される；

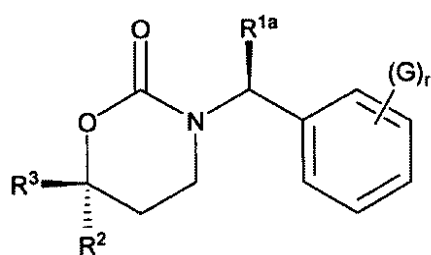
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目 5 6)

項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式中、該化合物は、式 (I j)

：

【化 8 5 2】



Ij

10

20

30

40

50

の化合物であり、式中、

R^{1a} は、メチルまたはエチルであり；

r は、0、1、2、3 または 4 であり；

各 G は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから選択される；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目 57)

項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式中、該化合物は、式 (I k)

：

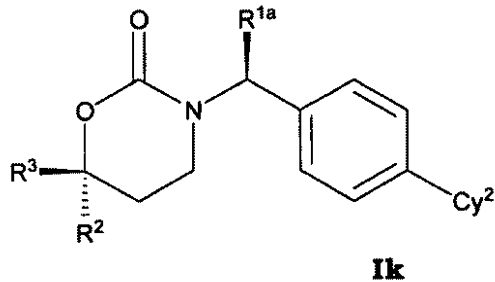
10

20

30

40

【化 8 5 3】



10

の化合物であり、式中

R^{1a} は、メチルまたはエチルである；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

(項目 5 8)

1 1 β -HSD 1 の活性または発現に関連する疾患を有する被験体を処置する方法であって、該被験体に、有効量の項目 1 ～ 5 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 5 9)

1 1 β -HSD 1 活性を阻害する方法であって、そのような処置の必要な哺乳動物に、有効量の項目 1 ～ 5 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法

20

。

(項目 6 0)

項目 5 8 および 5 9 に記載の方法であって、式中、

R^1 は、(a) 存在しないか、または (b) $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルコキシもしくは $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、 $(R^4)_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立して選択される最大 4 個の基で任意で置換され；

30

40

A^1 は、(a) 結合であるか、または (b) (C_1) アルキレン、 CH_2CH_2O 、式中、該酸素が Cy^1 に結合される、または $CH_2C(=O)$ 、式中該カルボニル炭素が Cy^1 に結合される、であり；

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキ

50

シ (C₃-C₆) シクロアルキル、(C₄-C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂-C₆) アルケニル、ハロ (C₂-C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₂-C₆) アルケニル、(C₂-C₆) アルキニル、(C₃-C₆) シクロアルキル (C₂-C₄) アルキニル、ハロ (C₁-C₆) アルキル、ハロ (C₄-C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁-C₆) アルコキシ、(C₃-C₆) シクロアルコキシ、(C₄-C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C₁-C₆) アルコキシ、ハロ (C₃-C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄-C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁-C₆) アルキルチオ、(C₃-C₆) シクロアルキルチオ、(C₄-C₇) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C₁-C₆) アルキルチオ、ハロ (C₃-C₆) シクロアルキルチオ、ハロ (C₄-C₇) シクロアルキルアルキルチオ、(C₁-C₆) アルカンスルフィニル、(C₃-C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄-C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C₁-C₆) アルカンスルフィニル、ハロ (C₃-C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C₄-C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁-C₆) アルカンスルホニル、(C₃-C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄-C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C₁-C₆) アルカンスルホニル、ハロ (C₃-C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C₄-C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁-C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁-C₆) アルキルアミノ、(C₁-C₆) アルコキシ (C₁-C₆) アルコキシ、ハロ (C₁-C₆) アルコキシ (C₁-C₆) アルコキシ、(C₁-C₆) アルコキシカルボニル、H₂ NCO、H₂ NSO₂、(C₁-C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁-C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁-C₃) アルコキシ (C₁-C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁-C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁-C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁-C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁-C₆) アルキルカルボニルアミノ (C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁-C₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルコキシカルボニル (C₁-C₆) アルコキシ、(C₁-C₆) アルコキシ (C₁-C₆) アルキル、ハロ (C₁-C₆) アルコキシ (C₁-C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁-C₆) アルコキシ、オキソ、アミノ (C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキルアミノ (C₁-C₆) アルキル、ジ (C₁-C₆) アルキルアミノ (C₁-C₆) アルキル、アミノ (C₂-C₆) アルコキシ、(C₁-C₆) アルキルアミノ (C₂-C₆) アルコキシ、ジ (C₁-C₆) アルキルアミノ (C₂-C₆) アルコキシおよび (C₁-C₆) アルキルカルボニルから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換されるか；または該置換が、A¹ に対してメタまたはパラのいずれかである場合、該置換基は、任意で置換されるシクロアルキル、任意で置換されるハロシクロアルキルまたは任意で置換されるヘテロアリールも包含し得；

A² は、(a) 結合、O、S もしくは NR⁴ であるか；または (b) (C₁-C₃) アルキレンまたは (C₁-C₂) アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換され；

Cy² は、A₁ に対してメタまたはパラであり、(a) 水素であるか、または (b) フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁-C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁-C₆) アルキル、(C₃-C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₃-C₆) シクロアルキル、(C₄-C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂-C₆) アルケニル、ハロ (C₂-C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₂-C₆) アルケニル、(C₂-C₆) アルキニル、(C₃-C₆) シクロアルキル (C₂-C₄) アルキニル、ハロ (C₁-C₆) アルキル、ハロ (C₃-C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄-C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁-C₆) アルコキシ、(C₃-C₆) シクロアルコキシ、(C₄-C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C₁-C₆) アルコキシ、ハロ (C₃-C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄-C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁-C₆) アルキルチオ、(C₃-C₆) シクロアルキルチオ、(C₄-C₇) シ

10

20

30

40

50

クロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、(C_1-C_6) アルカンスルフィニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C_1-C_6) アルカンスルホニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換される、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、1-メチルピロリジン-2-オン、ピペリジン、ピペリジン-2-オン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジン、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジン、1, 4-ジヒドロ-4-オキソピリジン、ピペラジン-2-オン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-4-オキソピリミジン、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、イソオキサゾリジン、1, 3-ジオキサラン、1, 3-ジチオラン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、1, 3-ジチアン、1, 4-ジチアン、オキサゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン、モルホリン、N-メチルモルホリン、モルホリン-3-オン、1, 3-オキサジナン-2-オン、チオモルホリン、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-1, 2, 5-チアオキサゾール 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1, 2-チアジン 1, 1-ジオキシド、ヘキサヒドロ-1, 2, 6-チアジアジン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-1, 2, 5-チアジアゾール 1, 1-ジオキシド、イソチアゾリジン 1, 1-ジオキシド、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルおよび 5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルであり；
 Yは、(C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキルまたはオキソであり；
 nは、0、1または2であり；
 Eは、(a) 結合であるか、または (b) (C_1-C_3) アルキレンもしくは (C_1-C_2) アルキレニルオキシであり、式中、該Oは、 R^2 に結合しており、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換され；
 R^2 は、(C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘ

10

20

30

40

50

テロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^3 は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_5) シクロアルキル (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルコキシまたは (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、 $(R^4)_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 $R^4C(=O)O-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4$

10

20

30

40

50

$\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、スピロシクロアルキル；ヘテロシクリル（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、ハロゲンまたはオキソで置換され得る）、ヘテロアリール（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、 N -モノアルキル置換アミド、 N 、 N -ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）、アリール-アミノ（同様に、任意で、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、 N -モノアルキル置換アミドおよび N 、 N -ジアルキル置換アミドで置換され得る）およびヘテロアリールアミノ（同様に、任意で、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、 N -モノアルキル置換アミド、 N 、 N -ジアルキル置換アミドまたはオキソで置換され得る）から独立して選択される最大4個の基で任意で置換され；

R^4 は、独立して、 H 、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキルおよび (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキルから選択される；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである、方法。

（項目61）

i) 薬学的に許容可能なキャリアもしくは希釈剤；およびii) 項目1～57のいずれか1項における化合物；またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む、薬学的組成物。

（項目62）

i) 薬学的に許容可能なキャリアもしくは希釈剤；およびii) 項目1～57のいずれか1項における化合物；またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを含むが；

ただし、(a) A^1 が、結合またはアルキレンであり、(b) Cy^1 が、 (C_3-C_7) シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、(c) E が、結合である場合、 R^2 は、ハロゲンもしくはヒドロキシで任意で置換される3, 4-ジアルコキシフェニル、またはハロゲンで任意で置換される3, 4-ジシクロアルコキシフェニル、またはハロゲンで任意で置換される3, 4-ジアルコキシアルコキシフェニルではない、薬学的組成物。

（項目63）

項目61または62に記載の薬学的組成物であって；

n は、0であり；

A^1 は、(a) 結合であるか、または(b) (C_1) アルキレン、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、式中該酸素が Cy^1 に結合される、または $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ 、式中該カルボニル炭素が Cy^1 に結合される、であり；

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルア

10

20

30

40

50

ルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、(C_1-C_6) アルキルチオ、(C_3-C_6) シクロアルキルチオ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、(C_1-C_6) アルカンスルフィニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換されるか；または該置換が、 A^1 に対してメタまたはパラである場合、該置換基は、任意で置換されるシクロアルキル、任意で置換されるハロシクロアルキルまたは任意で置換されるヘテロアリールも包含し得；

Cy^2 は、 A_1 に対してメタまたはパラであり、(a) 水素であるか、または (b) フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_3-C_6) シクロアルコキシ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、(C_1-C_6) アルキルチオ、(C_3-C_6) シクロアルキルチオ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、(C_1-C_6) アルカンスルフィニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキ

10

20

30

40

50

ルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_2-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換される、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、1-メチルピロリジン-2-オン、ピペリジン、ピペリジン-2-オン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジン、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジン、1, 4-ジヒドロ-4-オキソピリジン、ピペラジン-2-オン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-4-オキソピリミジン、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、イソオキサゾリジン、1, 3-ジオキサラン、1, 3-ジチオラン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、1, 3-ジチアン、1, 4-ジチアン、オキサゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン、モルホリン、N-メチルモルホリン、モルホリン-3-オン、1, 3-オキサジナン-2-オン、チオモルホリン、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-1, 2, 5-チアオキサゾール 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1, 2-チアジン 1, 1-ジオキシド、ヘキサヒドロ-1, 2, 6-チアジジン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-1, 2, 5-チアジアゾール 1, 1-ジオキシド、イソチアゾリジン 1, 1-ジオキシド、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルおよび 5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルである、

薬学的組成物。

(項目 64)

項目 1~5 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式中

R^3 は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルコキシまたは (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルから選択され、シアノ、オキソ、 R^4O- 、 $(R^4)_2N-$ 、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4SO_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=$

10

20

30

40

50

O) $\text{NHS}(\text{=O})_2-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2\text{O}-$ および $(\text{R}^4)_2\text{NC}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2\text{NR}^4-$ から独立して選択される1～4個の基で置換される；化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【発明を実施するための形態】

【0033】

発明の詳細な説明

第8の実施形態において、式Iもしくは式Ia～Ilのうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーにおける可変部分は、以下の段落において定義されるとおりである：

R^1 は、(a)存在しないか、または(b)フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 $\text{R}^4\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{N}-$ 、 $\text{R}^4\text{O}_2\text{C}-$ 、 R^4S 、 $\text{R}^4\text{S}(\text{=O})-$ 、 $\text{R}^4\text{S}(\text{=O})_2-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(\text{=O})\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(\text{=O})-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(\text{=O})\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(\text{=O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(\text{=O})_2\text{NR}^4-$ および $\text{R}^4\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}^4-$ から独立して選択される最大4個の基で任意で置換される(C_1-C_6)アルキルであり；

A^1 は、(a)結合であるか、または(b)(C_1-C_2)アルキレンであり；

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C_1-C_6)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_6)シクロアルキル、ヒドロキシ(C_3-C_6)シクロアルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルコキシ、ハロ(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)アルカンスルホニル、ハロ(C_1-C_6)アルカンスルホニル、ハロ(C_3-C_6)シクロアルカンスルホニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)アルキルアミノカルボニル、ジ(C_1-C_6)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6)アルキルアミノスルホニル、ジ(C_1-C_6)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C_1-C_6)アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6)アルキルカルボニルアミノ(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルキルスルホニルアミノ、オキソ、シアノ(C_1-C_6)アルキル、アミノカルボニル(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルキルアミノカルボニル(C_1-C_6)アルキルおよびジ(C_1-C_6)アルキルアミノカルボニル(C_1-C_6)アルキルから独立して選択される1～4個の基で任意で置換され；

A^2 は、結合であり；

Cy^2 は、(a)水素であるか、または(b)アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C_1-C_6)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_6)シクロアルキル、ヒドロキシ(C_3-C_6)シクロアルキル、(C_4-C_7)シクロアルキルアルキル、(C_2-C_6)アルケニル、ハロ(C_2-C_6)アルケニル、ヒドロキシ(C_2-C_6)アルケニル、(C_2-C_6)アルキニル、(C_3-C_6)シクロアルキル(C_2-C_4)アルキニル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、ハロ(C_3-C_6)シクロアルキル、ハロ(C_4-C_7)シクロアルキルアルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルコキシ、(C_4-C_7)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C_1-C_6)アルコキシ、ハロ(C_3-C_6)シクロアルコキシ、ハロ(C_4-C_7)シクロアルキルアルコキシ、(C_1-C_6)アルキルチオ、(C_3-C_6)シクロアルキルチオ、(C_4-C_7)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C_1-C_6)アルキルチオ、ハロ(C_3-C_6)シクロアルキルチオ、ハロ(C_4-C_7)シクロアルキルアルキルチオ、(C_1-C_6)アルカンスルフィニル、(C_3-C_6)シクロアルカンスルフィニル、(C_4-C_7)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C_1-C_6

10

20

30

40

50

) アルカンスルフィニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキル-アルカンスルフィニル、($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキル-アルカンスルホニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロ-アルキルアルカンスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニル $C_3 - C_6$) シクロアルキルアミノカルボニル、{ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル} { ($C_1 - C_6$) アルキル} アミノカルボニル、ジ ($C_3 - C_6$) シクロアルキルアミノカルボニル、($C_3 - C_6$) シクロアルキルアミノスルホニル、{ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル} { ($C_1 - C_6$) アルキル} アミノスルホニルおよびジ ($C_3 - C_6$) シクロアルキルアミノスルホニルから独立して選択される 1~4 個の基で任意で置換され；1つの態様において、 Cy^2 によって表されるヘテロシクリルは、任意で置換されるチアゾリジン-2，4-ジオニル以外であり；

n は、0 であり；

E は、結合であり；

R^2 は、($C_1 - C_6$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノおよびオキソから独立して選択される最大 4 個の基で任意で置換され；

R^3 は、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_3 - C_5$) シクロアルキル ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルコキシまたは ($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルキルから選択され、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O- 、(R^4)₂N-、 R^4O_2C- 、 R^4S 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NC(=O)-、(R^4)₂NC(=O)O-、(R^4)₂NC(=O)NR^4-、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、(R^4)₂NS(=O)₂NR^4- および $R^4S(=O)_2NR^4-$ から独立して選択される最大 4 個の基で任意で置換され；

10

20

30

40

50

R^4 は、独立して、 H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキルおよびハロ $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択される。

【0034】

第9の実施形態において、式 I もしくは式 I a ~ I l のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーにおける可変部分は、以下の段落において定義されるとおりである：

R^1 (式 I、I d、I g および I h に対して) は、存在しないか、またはメチルもしくはエチルであり；

A^1 (式 I、I d、I g および I h に対して) は、結合もしくは CH_2 、または R^1 が存在するとき CH であり；

Cy^1 (式 I、I d、I g および I h に対して) は、フェニル、シクロヘキシル、ピリジル、N-オキソピリジル、チアゾリルまたはピリミジニルであり、各々は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシおよび2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され；

A^2 (式 I、I a ~ e、I g および I h に対して) は、結合、Oまたは OCH_2CO であり；

Cy^2 (式 I、I a ~ e、I g および I h に対して) は、(a) 水素であるか、または (b) フェニル、チエニル、ピリジル、N-オキソピリジル、シクロプロピル、ピペリジニルまたはピペラジニルであり、各々は、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル) アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチルまたはテトラゾリルから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され；

n (式 I、I g および I h に対して) は、0であり；

E (式 I、I a ~ c および I e ~ i に対して) は、結合または CH_2 であり；

R^2 (式 I、I a ~ c および I e ~ i に対して) は、フェニル、チエニルまたはピリジルであり、各々は、ハロ、メチル、メチルチオまたは(4-モルホリノ)メチルで任意で置換され；

R^3 (式 I および I a ~ i に対して) は、メチル、エチル、プロピル、ビニルまたはアリルであり、各々は、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 H_2N- 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 HO_2C- 、 $(HO)_2P(=O)O-$ 、 $H_2NS(=O)_2O-$ 、 $H_2NS(=O)_2NH-$ 、 $MeNHC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=O)O-$ オキソ、シアノ、 HO_2C- 、 $HOCH_2CH_2NH-$ 、4-モルホリノ、 $HOCH_2C(=O)NH-$ 、 $H_2NCH_2C(=O)NH-$ 、 $EtNHC(=O)NH$ 、 $MeOC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=NC\equiv N)NH-$ またはオキソから選択される最大2個の基で任意で置換される。

【0035】

第10の実施形態において、式 I もしくは式 I a ~ I l のうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーにおける可変部分は、以下の段落において定義されるとおりである：

R^1 は、存在しないか、またはメチルもしくはエチルであり；

A^1 は、結合、 CH_2 、 CH_2CH_2 、または R^1 が存在するとき CH であり；

Cy^1 は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピリジル、N-オキソピリジル、チアゾリルまたはピリミジニルであり、各々は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、 t -ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニルおよびメチルスルホ

10

20

30

40

50

ニルアミノから独立して選択される1～4個の基で任意で置換され；

A²は、結合、O、OCH₂COまたはC=Oであり；

Cy²は、(a)水素であるか、または(b)フェニル、チエニル、ピリジル、N-オキソピリジル、シクロプロピル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、S、S-ジオキソチアジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジルであり、各々は、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、2-ヒドロキシエチルおよび1-アミノエチルから独立して選択される1～4個の基で任意で置換され；

nは、0であり；

Eは、結合またはCH₂であり；

R²は、フェニル、チエニル、ピリジルまたはイソプロピルであり、各々は、ハロ、メチル、メチルチオまたは(4-モルホリノ)メチルで任意で置換され；

R³は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリルまたはエトキシエチルであり、各々は、メチル、HO-、MeO-、H₂N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)₂NH-、H₂NC(=O)-、MeNHC(=O)-、HO₂C-、(HO)₂P(=O)O-、H₂NS(=O)₂O-、H₂NS(=O)₂NH-、MeNHC(=O)NH-、MeNHC(=O)O-、オキソ、シアノ、HO₂C-、HOCH₂CH₂NH-、4-モルホリノ、HOCH₂C(=O)NH-、H₂NCH₂C(=O)NH-、EtNHC(=O)NH、MeOC(=O)NH-、MeNHC(=NC≡N)NH-、Me-、MeS-、MeSO₂-、MeSO₂N(Me)-、MeS(=O)₂NHC(=O)-、イミダゾリルアミノ、イミダゾリル、テトラゾリル、H₂NCONH-、H₂NCO₂-、HOCH₂CH₂O-、MeNH-、Me₂N-およびMeCONMeから選択される最大2個の基で任意で置換される。

【0036】

第11の実施形態において、式Iもしくは式Ia～Ilのうちのいずれか1つ、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーにおける可変部分は、以下の段落において定義されるとおりであり；

R¹ (式I、Id、IgおよびIhに対して)は、存在しないか、またはメチルまたはエチルであり；

R^{1a} (式IjおよびIkに対して)は、メチルまたはエチルであり；

A¹ (式I、Id、IgおよびIhに対して)は、結合、CH₂もしくはCH₂CH₂、またはR¹が存在するときCHであり；

Cy¹ (式I、Id、IgおよびIhに対して)は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピリジル、N-オキソピリジル、チアゾリル、ピペリジニルまたはピリミジニルであり、各々は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、t-ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノおよびベンジルオキシカルボニルから独立して選択される1～4個の基で任意で置換され；

A² (式I、Ia～e、IgおよびIhに対して)は、結合、CH₂、O、OCH₂COまたはC=Oであり；

Cy² (式I、Ia～e、Ig、Ih、IkおよびIlに対して)は、(a)水素であるか、または(b)フェニル、チエニル、ピリジル、N-オキソピリジル、シクロプロピル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チア

10

20

30

40

50

ジアゾリル、ピラゾリル、S, S-ジオキソチアジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジルであり、各々は、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、2-ヒドロキシエチルおよび1-アミノエチルから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され；

n (式 I、I g および I h に対して) は、0 であり；

E (式 I、I a ~ c および I e ~ i に対して) は、結合または CH_2 であり；

R^2 (式 I、I a ~ c および I e ~ l に対して) は、フェニル、チエニル、ピリジル、ターブチルまたはイソプロピルであり、各々は、ハロ、メチル、メチルチオ、ヒドロキシメチルまたは(4-モルホリノ)メチルで任意で置換され；

R^3 (式 I および I a ~ l に対して) は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリルまたはエトキシエチルであり、各々は、メチル、 $\text{HO}-$ 、 $\text{MeO}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-$ 、 $\text{MeC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})-$ 、 $\text{HO}_2\text{C}-$ 、 $(\text{HO})_2\text{P}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、オキソ、シアノ、 $\text{HO}_2\text{C}-$ 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 、4-モルホリノ、 $\text{HOCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{EtNHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{MeOC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{NC}\equiv\text{N})\text{NH}-$ 、 $\text{Me}-$ 、 $\text{MeS}-$ 、 MeSO_2- 、 $\text{MeSO}_2\text{N}(\text{Me})-$ 、 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 、イミダゾリルアミノ、イミダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、 $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、1-ピロリジニル、3-フルオロ-1-ピロリジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、1-アゼチジニル、1, 1-ジオキソ-2-イソチアゾリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル、 $\text{H}_2\text{NCONH}-$ 、 H_2NCO_2- 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $\text{MeNH}-$ 、 $\text{Me}_2\text{N}-$ および MeCONMe から選択される最大2個の基で任意で置換され；

G (式 I a、I e、I i および I j に対して) は、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、N-モノアルキル置換アミドおよびN, N-ジアルキル置換アミドであり；

r (式 I a、I e、I i および I j に対して) は、0、1 または 2 であり；

G^1 および G^2 (式 I f に対して) は、独立して、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、N-モノアルキル置換アミドおよびN, N-ジアルキル置換アミドであり；

r (式 I a、I e、I f、I i および I j に対して) は、0、1 または 2 であり；

s (式 I f に対して) は、0、1 または 2 であり；

t (式 I l に対して) は、1 または 2 である。

【0037】

第12の実施形態において、式 I もしくは式 I a ~ I l のうちのいずれか1つ (any one or Formulas I a - I l) またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーにおける可変部分は、以下の段落において定義されるとおりであり；

R^1 は、存在しないか、またはメチルもしくはエチルであり；

A^1 は、結合、 CH_2 、 CH_2CH_2 であるか、または R^1 が存在するとき CH であり；

Cy^1 は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピリジル、N-オキソ-ピリジル、チアゾリル、ピリミジニル、ピペリジニルであり、各々は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、シアノ、ジフル

10

20

30

40

50

オロメトキシ、*t*-ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシおよびベンジルオキシカルボニルから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され；

A²は、結合、O、OCH₂CO、C=OまたはCH₂であり；

Cy²は、(a) 水素であるか、または (b) フェニル、チエニル、ピリジル、N-オキソピリジル、シクロプロピル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、S, S-ジオキソチアジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジニル、4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリミジニルまたは2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジニルであり、各々は、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、2-ヒドロキシエチル、1-アミノエチル、エチル、イソプロピル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、シアノ、エトキシ、シクロプロピルカルバモイルおよび*t*-ブチルカルバモイルから独立して選択される1~4個の基で任意で置換され；

nは、0であり；

Eは、結合またはCH₂であり；

R²は、フェニル、チエニル、ピリジルまたはイソプロピル、*t*-ブチルであり、各々は、ハロ、メチル、メチルチオまたは(4-モルホリノ)メチルで任意で置換され；

R³は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリルまたはエトキシエチルであり、各々は、メチル、HO-, MeO-, H₂N-, MeC(=O)NH-, MeS(=O)₂NH-, H₂NC(=O)-, MeNHC(=O)-, HO₂C-, (HO)₂P(=O)O-, H₂NS(=O)₂O-, H₂NS(=O)₂NH-, MeNHC(=O)NH-, MeNHC(=O)O-, オキソ、シアノ、HO₂C-, HOCH₂CH₂NH-, 4-モルホリノ、HOCH₂C(=O)NH-, H₂NCH₂C(=O)NH-, EtNHC(=O)NH-, MeOC(=O)NH-, MeNHC(=NC≡N)NH-, Me-, MeS-, MeSO₂-, MeSO₂N(Me)-, MeS(=O)₂NHC(=O)-, イミダゾリルアミノ-, イミダゾリル、テトラゾリル、H₂NCONH-, H₂NCO₂-, HOCH₂CH₂O-, MeNH-, Me₂N-, MeCON(Me)-, 2-フルオロエチルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、3-フルオロピロリジニル、3-オキソピペラジニル、1, 1-ジオキソイソチアゾリジン-2-イル、5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、EtOC(=O)NH-およびフルオロから独立して選択される最大2個の基で任意で置換され；

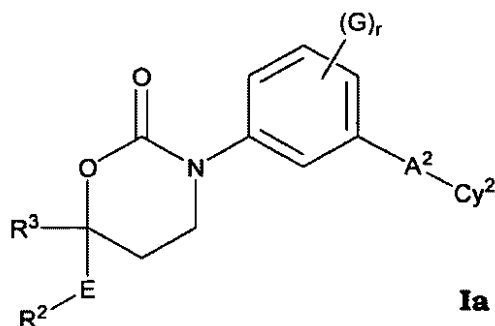
あるいは、R³は、(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチルである。

【0038】

別の実施形態は、式Ia：

【0039】

【化 2】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、 A^2 、 Cy^2 、 E 、 R^2 および R^3 は、上記の式 I について記載された第 1 の実施形態について定義されたとおりであり、 r は、0、1、2、3 または 4 であり、置換基 G は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから選択される。

【0040】

あるいは、式 Ia について、 A^2 、 Cy^2 、 E 、 R^2 および R^3 は、上記の式 I につい

て記載された第2の実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーについて定義されたとおりであり、 r は、0、1、2、3または4であり、置換基Gは、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリールおよびオキソから選択される。

【0041】

式Iaについての別の代替において、 A^2 、 Cy^2 、E、 R^2 および R^3 は、上記の式Iについて記載された第2の実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーについて定義されたとおりであり、 r は、0、1、2、3または4であり、置換基Gは、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアル

カンスルフィニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ - C₆) アルカンスルホニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルホニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、H₂ NCO、H₂ NSO₂、(C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₃) アルコキシ (C₁ - C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルカルボニル、(C₃ - C₆) シクロアルキルカルボニル、(C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル、{ (C₃ - C₆) シクロアルキル } { (C₁ - C₆) アルキル } アミノカルボニル、ジ (C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル、(C₃ - C₆) シクロアルキルアミノスルホニル、{ (C₃ - C₆) シクロアルキル } { (C₁ - C₆) アルキル } アミノスルホニル、ジ (C₃ - C₆) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C₁ - C₆) アルキル、アミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、{ (C₃ - C₆) シクロアルキル } { (C₁ - C₆) アルキル } アミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキルおよびジ (C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキルから選択される。

10

20

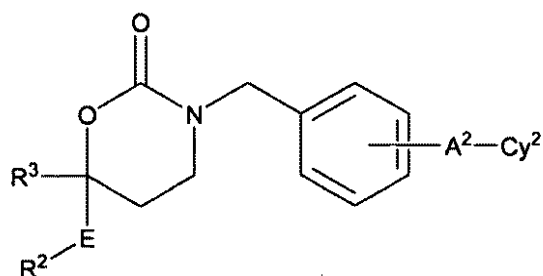
30

【0042】

別の実施形態は、式 I b :

【0043】

【化3】

**Ib**

40

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、A²、Cy²、E、R²およびR³は、上記の式 I について記載された第 1 または第 2 の実施形態について定義されたとおりである。

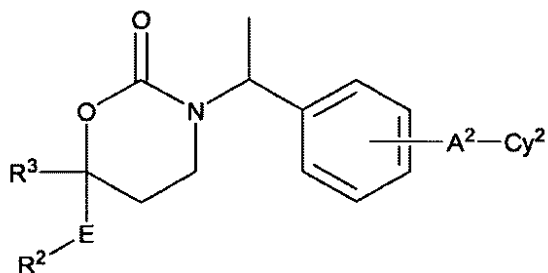
【0044】

50

別の実施形態は、式 I c :

【0045】

【化4】



Ic

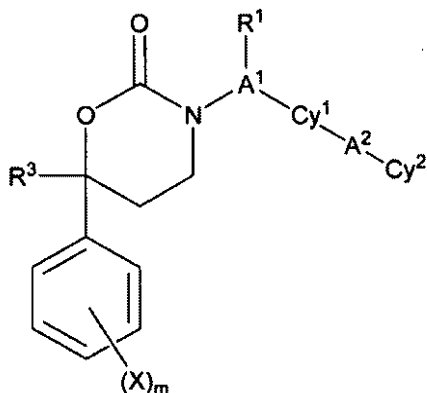
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、 A^2 、 Cy^2 、E、 R^2 および R^3 は、上記の式 I について記載された第 1 または第 2 の実施形態について定義されたとおりである。

【0046】

別の実施形態は、式 I d :

【0047】

【化5】



Id

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、 Cy^1 、 A^1 、 R^1 、 A^2 、 Cy^2 および R^3 は、上記の式 I について記載された第 1 の実施形態について定義されたとおりであり、 m は、0、1、2、3 または 4 であり、置換基 X は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_3-C_6) シクロアルコキシ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、 (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、 (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、 (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 (C_1-C_6) アルカンスルホニル、

10

20

30

40

50

(C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ - C₇) シクロアルキル-アルカン
 スルホニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルホニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカ
 スルホニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロ-アルキルアルカンスルホニル、(C₁ - C₆)
 アルキルアミノ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ -
 C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ -
 C₆) アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ - C₆) アルキルアミ
 ノカルボニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₃) アルコキシ
 (C₁ - C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ - C₆)
 アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシク
 ロスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルカル
 ボニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁ -
 C₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ
 カルボニル (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキ
 ル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆)
 アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキル
 アミノ (C₁ - C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキ
 ルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アル
 コキシ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシおよび (C₁ - C₆
) アルキルカルボニルから選択される。

10

【0048】

20

あるいは、式 I d について、Cy¹、A¹、R¹、A²、Cy² および R³ は、上記の
 式 I について記載された第 2 の実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマ
 ーもしくはジアステレオマーについて定義されたとおりであり、m は、0、1、2、3 ま
 たは 4 であり、置換基 X は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、
 アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆)
 アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₃ - C₆) シクロアルキル、
 (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ (C₂ - C₆)
 アルケニル、ヒドロキシ (C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₃ - C₆)
 シクロアルキル (C₂ - C₄) アルキニル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハ
 ロ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁ -
 C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキル
 アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハ
 ロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₃ - C₆)
 シクロアルキルチオ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C₁ - C₆)
 アルキルチオ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、ハロ (C₄ - C₇) シク
 ロアルキルアルキルチオ、(C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、(C₃ - C₆) シク
 ロアルカンスルフィニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C₁ -
 C₆) アルカンスルフィニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハ
 ロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ - C₆) アルカンスルホ
 ニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカ
 スルホニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルホニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカ
 スルホニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロ-アルキルアルカンスルホニル、(C₁ - C₆)
 アルキルアミノ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ -
 C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ -
 C₆) アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ - C₆) アルキルア
 ミノカルボニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₃) アルコ
 シ (C₁ - C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ - C₆)
 アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシク
 ロスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルカル
 ボニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C

30

40

50

C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシおよびヘテロアリールから選択される。

【0049】

式 I d についての別の代替において、 Cy^1 、 A^1 、 R^1 、 A^2 、 Cy^2 および R^3 は、上記の式 I について記載された第 2 の実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーについて定義されたとおりであり、 m は、0、1、2、3 または 4 であり、置換基 X は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_3-C_6) シクロアルコキシ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、(C_1-C_6) アルキルチオ、(C_3-C_6) シクロアルキルチオ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、(C_1-C_6) アルカンスルフィニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C_1-C_6) アルカンスルホニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルカルボニル、(C_3-C_6) シクロアルキルカルボニル、(C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、{ (C_3-C_6) シクロアルキル } { (C_1-C_6) アルキル } アミノカルボニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、(C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、{ (C_3-C_6) シクロアルキル } { (C_1-C_6) アルキル } アミノスルホニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C_1-C_6) アルキル、アミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキルアミノ

10

20

30

40

50

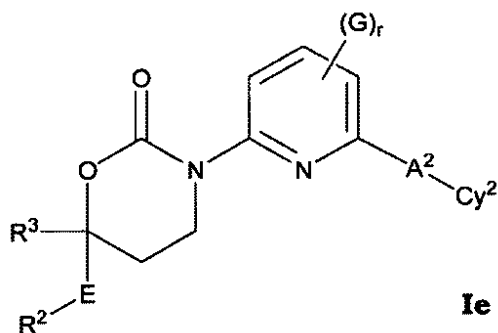
カルボニル ($C_1 - C_6$) アルキル、 $\{(C_3 - C_6)$ シクロアルキル $\} \{(C_1 - C_6)$ アルキル $\}$ アミノカルボニル ($C_1 - C_6$) アルキルおよびジ ($C_3 - C_6$) シクロアルキルアミノカルボニル ($C_1 - C_6$) アルキルから選択される。

【0050】

別の実施形態は、式 I e :

【0051】

【化 6】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、 A^2 、 Cy^2 、E、 R^2 および R^3 は、上記の式 I について記載された第 1 の実施形態について定義されたとおりであり； r は、0、1、2、3 または 4 であり、置換基 G は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、ハロ ($C_2 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル ($C_2 - C_4$) アルキニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_1 - C_6$) アルキルチオ、($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキルチオ、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、($C_1 - C_6$) アルカンスルフィニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルカンスルフィニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ

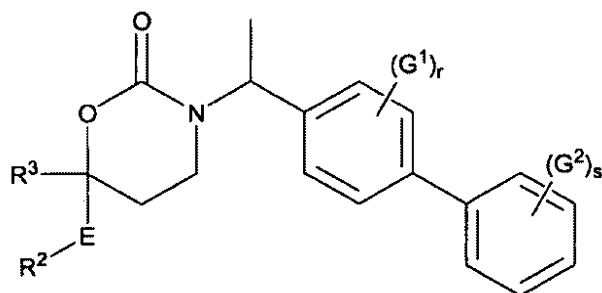
ヘテロアリール、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_2 - C_6$) アルコキシ、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_2 - C_6$) アルコキシおよび ($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルから選択される。

【0052】

別の実施形態は、式 I f :

【0053】

【化7】



If

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、E、 R^2 および R^3 は、上記の式 I について記載された第 1 の実施形態について定義されたとおりであり； r および s は、独立して、0、1、2、3 または 4 であり、 G^1 および G^2 は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、ハロ ($C_2 - C_6$) アルケニル、ヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル ($C_2 - C_4$) アルキニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_1 - C_6$) アルキルチオ、($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキルチオ、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルキルチオ、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、($C_1 - C_6$) アルカンスルフィニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルカンスルフィニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルフィニル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルカンスルホニル、ハロ ($C_3 - C_6$) シクロアルカンスルホニル、ハロ ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ

10

20

30

40

50

カルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシおよび (C_1-C_6) アルキルカルボニルから選択される。

【0054】

式 I f についての 1 つの代替において、E、 R^2 および R^3 は、上記の式 I について記載された第 1 の実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーについて定義されたとおりであり；r および s は、独立して、0、1、2、3 または 4 であり、 G^1 および G^2 は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、(C_3-C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3-C_6) シクロアルキル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_2-C_6) アルケニル、ハロ (C_2-C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2-C_6) アルケニル、(C_2-C_6) アルキニル、(C_3-C_6) シクロアルキル (C_2-C_4) アルキニル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_3-C_6) シクロアルコキシ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルコキシ、(C_1-C_6) アルキルチオ、(C_3-C_6) シクロアルキルチオ、(C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1-C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3-C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルキルチオ、(C_1-C_6) アルカンスルフィニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C_1-C_6) アルカンスルホニル、(C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、(C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1-C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3-C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4-C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1-C_3) アルコキシ (C_1-C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル (C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ (C_2-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキルカルボニル、(C_3-C_6) シクロアルキルカルボニル、(C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、{ (C_3-C_6) シクロアルキル } { (C_1-C_6) アルキル } アミノカルボニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノカルボニル、(C_3-C_6) シクロアルキルアミノスルホニル、{ (C_3-C_6) シクロアルキル } { (C_1-C_6) アルキル } アミノスルホニル、ジ (C_3-C_6) シクロアルキルアミノ

10

20

30

40

50

スルホニル、シアノ ($C_1 - C_6$) アルキル、アミノカルボニル ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル ($C_1 - C_6$) アルキル、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキルアミノカルボニル ($C_1 - C_6$) アルキル、{ ($C_3 - C_6$) シクロアルキル } { ($C_1 - C_6$) アルキル } アミノカルボニル ($C_1 - C_6$) アルキルおよびジ ($C_3 - C_6$) シクロアルキルアミノカルボニル ($C_1 - C_6$) アルキルから選択される。

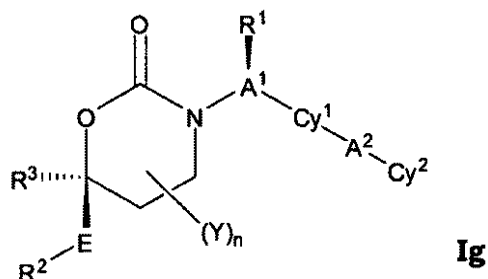
【0055】

別の実施形態は、式 I g :

【0056】

【化8】

10



の化合物であり、式中、 Cy^1 、 A^1 、 R^1 、 A^2 、 Cy^2 、 R^2 、 E 、 R^3 、 Y および n は、上記の式 I について記載された第 1 または第 2 の実施形態について定義されたとおりであり、少なくとも 1 つの立体中心、好ましくは両方の立体中心が、示される配置内に存在する。その薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーもまた包含される。

20

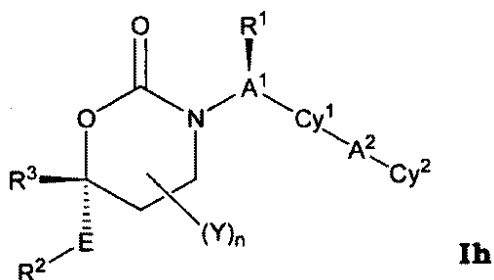
【0057】

別の実施形態は、式 I h :

【0058】

【化9】

30



の化合物であり、式中、 Cy^1 、 A^1 、 R^1 、 A^2 、 Cy^2 、 R^2 、 E 、 R^3 、 Y および n は、上記の式 I について記載された第 1 または第 2 の実施形態について定義されたとおりであり、少なくとも 1 つの立体中心、好ましくは両方の立体中心が、示される配置内に存在する。その薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーもまた包含される。

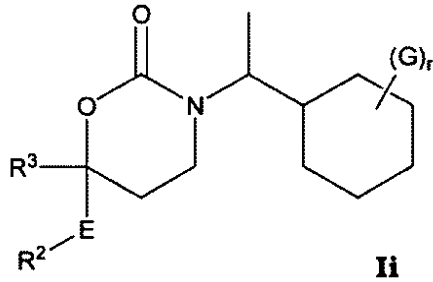
40

【0059】

別の実施形態は、式 I i :

【0060】

【化 10】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、E、 R^2 および R^3 は、上記の式 I について記載された第 1 または第 2 の実施形態について定義されたとおりであり、 r は、0、1、2、3 または 4 であり、置換基 G は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、ハロ $(C_2 - C_6)$ アルケニル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル $(C_2 - C_4)$ アルキニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルチオ、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルチオ、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、 $(C_1 - C_6)$ アルカンスルフィニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルカンスルフィニル、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、 $(C_1 - C_6)$ アルカンスルホニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルホニル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルカンスルホニル、ハロ $(C_3 - C_6)$ シクロアルカンスルホニル、ハロ $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルカンスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルスルホニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルスルホニルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシおよび $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルから選択される。

【0061】

あるいは、式 I i :

【0062】

10

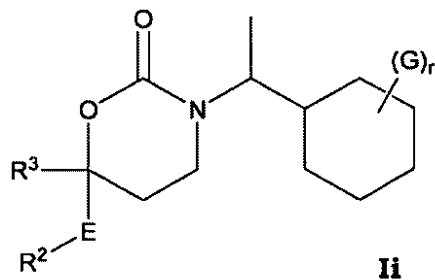
20

30

40

50

【化 1 1】



について、E、R² および R³ は、上記の式 I について記載された第 1 もしくは第 2 の実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーについて定義されたとおりであり、r は、0、1、2、3 または 4 であり、置換基 G は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ (C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₂ - C₄) アルキニル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C₁ - C₆) アルキルチオ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ - C₆) アルカンスルホニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルホニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₃) アルコキシ (C₁ - C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルカルボニル、(C₃ - C₆) シクロアルキルカルボニル、(C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル、{ (C₃ - C₆) シクロアルキル } { (C₁ - C₆) アルキル } アミノカルボニル、ジ (C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル、(C₃ - C₆) シクロアルキルアミノスルホニル、{ (C₃ - C₆) シクロアルキル } { (C₁ - C₆) アルキル } アミノスルホニル

10

20

30

40

50

、ジ (C₃ - C₆) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C₁ - C₆) アルキル、アミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、{ (C₃ - C₆) シクロアルキル} { (C₁ - C₆) アルキル} アミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキルおよびジ (C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキルから選択される。

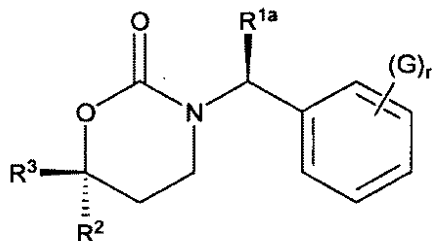
【0063】

別の実施形態は、式 I j :

【0064】

10

【化12】



Ij

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、R² および R³ は、上記の式 I について記載された第1または第2の実施形態について定義されたとおりであり、R^{1a} は、メチルまたはエチルであり、r は、0、1、2、3 または 4 であり、置換基 G は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ (C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₂ - C₄) アルキニル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C₁ - C₆) アルキルチオ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ - C₆) アルカンスルホニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C₁ - C₆) アルカンスルホニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₃) アルコキシ (C₁ - C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁

20

30

40

50

—C₆) アルコキシカルボニル (C₁—C₆) アルコキシ、(C₁—C₆) アルコキシ (C₁—C₆) アルキル、ハロ (C₁—C₆) アルコキシ (C₁—C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁—C₆) アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ (C₁—C₆) アルキル、(C₁—C₆) アルキルアミノ (C₁—C₆) アルキル、ジ (C₁—C₆) アルキルアミノ (C₁—C₆) アルキルアミノ (C₂—C₆) アルコキシ、(C₁—C₆) アルキルアミノ (C₂—C₆) アルコキシ、ジ (C₁—C₆) アルキルアミノ (C₂—C₆) アルコキシ および (C₁—C₆) アルキルカルボニルから選択される。

【0065】

あるいは、式 I j :

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーについて、
 R² および R³ は、上記の式 I について記載された第1または第2の実施形態について定義されたとおりであり、R^{1a} は、メチルまたはエチルであり、r は、0、1、2、3 または4であり、置換基 G は、独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁—C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁—C₆) アルキル、(C₃—C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₃—C₆) シクロアルキル、(C₄—C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂—C₆) アルケニル、ハロ (C₂—C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₂—C₆) アルケニル、(C₂—C₆) アルキニル、(C₃—C₆) シクロアルキル (C₂—C₄) アルキニル、ハロ (C₁—C₆) アルキル、ハロ (C₃—C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄—C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁—C₆) アルコキシ、(C₃—C₆) シクロアルコキシ、(C₄—C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C₁—C₆) アルコキシ、ハロ (C₃—C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄—C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁—C₆) アルキルチオ、(C₃—C₆) シクロアルキルチオ、(C₄—C₇) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C₁—C₆) アルキルチオ、ハロ (C₃—C₆) シクロアルキルチオ、ハロ (C₄—C₇) シクロアルキルアルキルチオ、(C₁—C₆) アルカンスルフィニル、(C₃—C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄—C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C₁—C₆) アルカンスルフィニル、ハロ (C₃—C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C₄—C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁—C₆) アルカンスルホニル、(C₃—C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄—C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C₁—C₆) アルカンスルホニル、ハロ (C₃—C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C₄—C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁—C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁—C₆) アルキルアミノ、(C₁—C₆) アルコキシ (C₁—C₆) アルコキシ、ハロ (C₁—C₆) アルコキシ (C₁—C₆) アルコキシ、(C₁—C₆) アルコキシカルボニル、H₂ NCO、H₂ NSO₂、(C₁—C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁—C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁—C₃) アルコキシ (C₁—C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁—C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁—C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁—C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁—C₆) アルキルカルボニルアミノ (C₁—C₆) アルキル、(C₁—C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁—C₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁—C₆) アルキル、(C₁—C₆) アルコキシカルボニル (C₁—C₆) アルコキシ、(C₁—C₆) アルコキシ (C₁—C₆) アルキル、ハロ (C₁—C₆) アルコキシ (C₁—C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁—C₆) アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ (C₁—C₆) アルキル、(C₁—C₆) アルキルアミノ (C₁—C₆) アルキル、ジ (C₁—C₆) アルキルアミノ (C₁—C₆) アルキルアミノ (C₂—C₆) アルコキシ、(C₁—C₆) アルキルアミノ (C₂—C₆) アルコキシ、ジ (C₁—C₆) アルキルアミノ (C₂—C₆) アルコキシ、(C₁—C₆) アルキルカルボニル、(C₃—C₆) シクロアルキルカルボニル、(C₃—C₆) シクロアルキルアミノカルボニル、{(C₃—C₆) シクロアルキル} {(C₁—C₆) アルキル} アミノカルボニル、ジ (C₃—C₆) シクロアルキルアミノカルボニル、(C₃—C₆) シクロアルキルアミノスルホニル、{(C₃—C₆) シクロアルキル} {(C₁—

10

20

30

40

50

C₆) アルキル} アミノスルホニル、ジ (C₃ - C₆) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C₁ - C₆) アルキル、アミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキル、{ (C₃ - C₆) シクロアルキル} { (C₁ - C₆) アルキル} アミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキルおよびジ (C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキルから選択される。

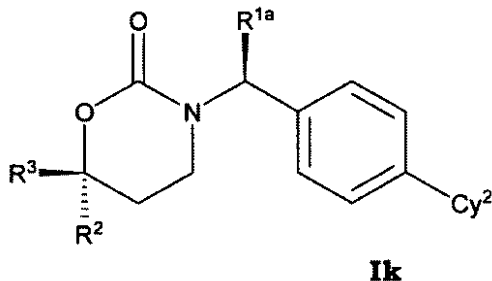
【0066】

別の実施形態は、式 I k :

【0067】

10

【化13】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、Cy²、R²およびR³は、上記の式 I について記載された第1または第2の実施形態について定義されたとおりであり、R^{1a}は、メチルまたはエチルである。

20

【0068】

別の実施形態は、式 I k の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、R^{1a}は、メチルまたはエチルであり、R²は、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチルおよびシアノから選択される最大2個の基で任意で置換されるフェニルであり、R³は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり、Cy²は、式 I f におけるG²について記載されたものおよびオキソから独立して選択される最大3個の基で任意で置換されるヘテロシクリルである。

30

【0069】

別の実施形態は、式 I k の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、R^{1a}は、メチルまたはエチルであり、R²は、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチルおよびシアノから選択される最大2個の基で任意で置換されるフェニルであり、R³は、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₄) シクロアルキル、(C₃ - C₄) シクロアルキル (C₁ - C₂) アルキル、ハロ (C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) ハロアルコキシ、CONH₂、(C₁ - C₄) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ - C₄) アルキルアミノカルボニルおよび (C₁ - C₄) アルキルカルボニルアミノから独立して選択される最大3個の基で任意で置換される、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり、Cy²は、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾリル、3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾリル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソピリダ

40

50

ジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジニルまたは1, 2-ジヒドロ-2-オキソピラジニルである。1つの代替において、この段落に記載される実施形態は、実施例221もしくは313に例示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを排除する。

【0070】

別の実施形態は、式Ikの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、 R^{1a} は、メチルまたはエチルであり、 R^2 は、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチルおよびシアノから選択される最大2個の基で任意で置換されるフェニルであり、 R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり、 Cy^2 は、(C_1-C_4)アルキル、(C_3-C_4)シクロアルキル、ハロ(C_1-C_4)アルキルおよびハロゲンから独立して選択される最大2個の基で任意で置換される、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソピリダジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジニルまたは1, 2-ジヒドロ-2-オキソピラジニルである。

10

【0071】

別の実施形態は、式Ikの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーであり、式中、 R^{1a} は、メチルまたはエチルであり、 R^2 は、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチルおよびシアノから選択される最大2個の基で任意で置換されるフェニルであり、 R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり、 Cy^2 は、(C_1-C_4)アルキル、ハロ(C_1-C_4)アルキル、ハロゲン、シアノ、 $CONH_2$ 、(C_1-C_4)アルキルアミノカルボニル、ジ(C_1-C_4)アルキルアミノカルボニルおよび(C_3-C_5)シクロアルキルアミノカルボニルから選択される最大2個の基で任意で置換されるヘテロアリールである。別の実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーにおいて、 Cy^2 は、(C_1-C_4)アルキル、ハロ(C_1-C_4)アルキル、ハロゲン、シアノ、 $CONHMe$ および $CONMe_2$ から選択される1個の基で任意で置換されるヘテロアリールである。代替の実施形態において、 Cy^2 がピリジンまたはチアゾールであるとき、 $CONH_2$ は、許容できる置換基として排除される。さらに別の実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーにおいて、 Cy^2 は、(C_1-C_4)アルキル、ハロ(C_1-C_4)アルキル、ハロゲン、シアノから選択される1個の基で任意で置換されるヘテロアリールである。

20

30

【0072】

別の実施形態は、式Ikの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、 R^{1a} は、メチルまたはエチルであり、 R^2 は、フェニルまたはフルオロフェニルであり、 R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり、 Cy^2 は、メチル、フッ素、塩素、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHt-Bu$ または $CONHc-Pr$ で任意で置換される、ピリジン、ピリジンN-オキド、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、チアゾール、ピラゾールまたはチアジアゾールである。代替の実施形態において、 Cy^2 がピリジンまたはチアゾールであるとき、 $CONH_2$ は、許容できる置換基として排除される。

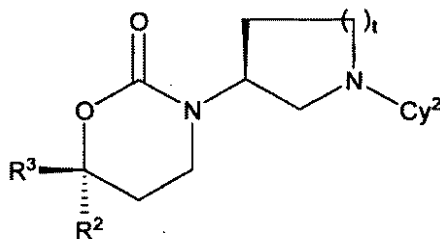
40

【0073】

別の実施形態は、式Il：

【0074】

【化 1 4】



II

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、 Cy^2 、 R^2 および R^3 は、上記の式 I について記載された第 1 または第 2 の実施形態について定義されたとおりであり、 t は、1、2 または 3 である。

10

【0075】

別の実施形態は、式 I 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、 t は、1、2 または 3 であり； R^2 は、フェニルまたはフルオロフェニルであり、 R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルであり、 Cy^2 は、オキソ、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニルおよび (C_1-C_4) アルキルカルボニルアミノから独立して選択される最大 3 個の基で任意で置換されるヘテロシクリルである。

20

【0076】

別の実施形態は、式 I 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、 t は、1、2 または 3 であり； R^2 は、フェニルまたはフルオロフェニルであり、 R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルであり、 Cy^2 は、オキソ、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニルおよび (C_1-C_4) アルキルカルボニルアミノから独立して選択される最大 3 個の基で任意で置換されるヘテロアリール (heteroaryl) である。

30

【0077】

別の実施形態は、式 I 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、 t は、1、2 または 3 であり； R^2 は、フェニルまたはフルオロフェニルであり、 R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルであり、 Cy^2 は、メチル、フッ素、塩素、シアノ、 CF_3 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ または $CONMe_2$ から独立して選択される最大 2 個の基で任意で置換される、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、チアジアゾール、ピラゾールまたはチアゾールである。

40

【0078】

別の実施形態は、式 I 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーも

50

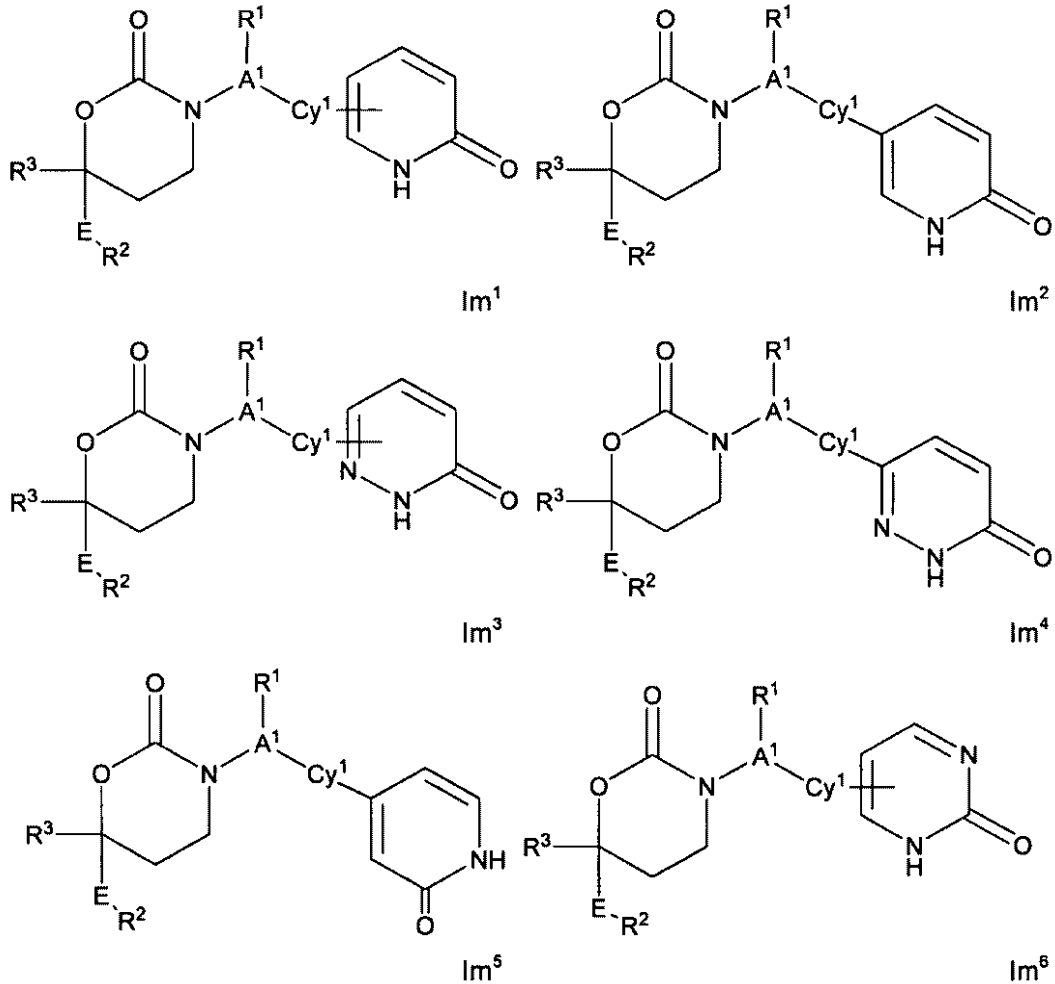
しくはジアステレオマーであり、式中、 R^2 は、フェニルまたはフルオロフェニルであり、 R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり、 Cy^2 は、メチル、フッ素、塩素、シアノ、 CF_3 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ または $CONMe_2$ から独立して選択される最大2個の基で任意で置換される、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、チアジアゾール、ピラゾールまたはチアゾールである。

【0079】

本発明の別の実施形態は、式 $Im^1 - Im^2$ のうちのいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである：

【0080】

【化15】



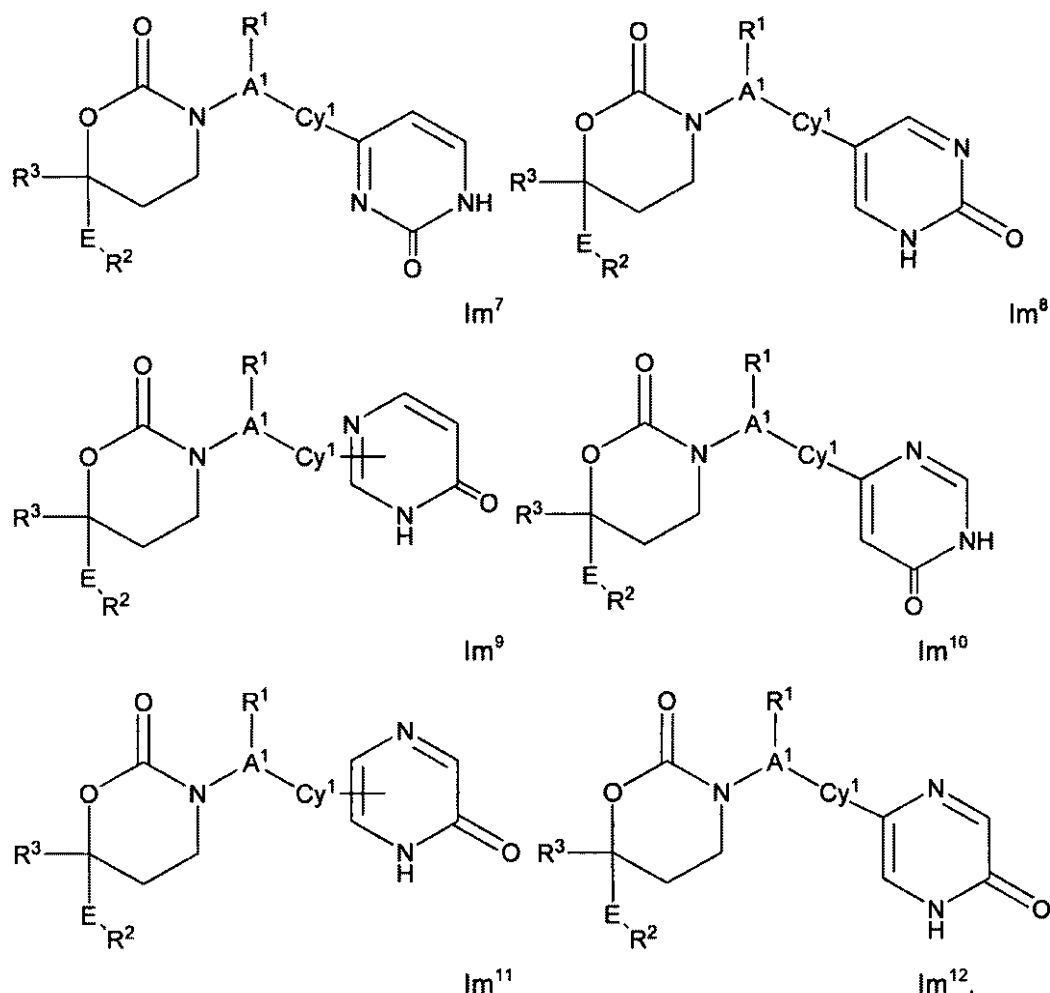
【0081】

10

20

30

【化 1 6】



式 Im^{1-12} において、式 Im^{1-12} 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環は、 Cy^2 について上で記載されたような最大 4 個の置換基で任意で置換される（水素に結合している環炭素および水素原子に結合している環窒素原子、すなわち、「置換可能な環窒素原子」における置換が包含される）。 Cy^2 に好適な置換基、ならびに R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 Cy^1 および E に好適な値は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11 または第 12 の実施形態のうちのいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。あるいは、 Cy^1 に好適な置換基、ならびに式 Im^{1-12} 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環は、式 $I f$ においてそれぞれ G^1 および G^2 について記載されたとおりであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 Cy^1 および E に対する値は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11 または第 12 の実施形態のうちのいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。あるいは、 Cy^1 に好適な置換基としては、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロが挙げられ；式 Im^{1-12} 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環における置換可能な環窒素原子に好適な置換基としては、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_4)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_4)$ シクロアルキル $(C_1 - C_2)$ アルキルおよび $(C_1 - C_4)$ ハロアルキルが挙げられ；式 Im^{1-12} 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環における環炭素原子に好適な置換基としては、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミ

ノ、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₄) シクロアルキル、(C₃ - C₄) シクロアルキル (C₁ - C₂) アルキル、ハロ (C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) ハロアルコキシ、CONH₂、(C₁ - C₄) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ - C₄) アルキルアミノカルボニルおよび (C₁ - C₄) アルキルカルボニルアミノが挙げられ；R¹、R²、R³、A¹、Cy¹ および E に好適な値は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11 または第 12 の実施形態のうちのいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。別の代替において、この段落における実施形態は、実施例 221 および実施例 313 に例示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを排除する。

【0082】

10

前の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルである。

【0083】

式 Im¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R³ は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0084】

式 Im¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R³ は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

20

【0085】

式 Im¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R² は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) ハロアルキルおよび SO₂Me から選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意で置換されるフェニルであり；R³ は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

30

【0086】

式 Im¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R² は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) ハロアルキルおよび SO₂Me から選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意で置換されるフェニルであり；R³ は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0087】

式 Im¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R³ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

40

【0088】

式 Im¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R² は、フェニルまたはフルオロフェニルであり；R³ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0089】

式 Im¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R² は、フェニルまたはフルオロフェニルであり；R³

50

は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式 I m¹⁻¹² 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環における置換可能な環窒素原子上の置換基は、(C₁-C₄) アルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル (C₁-C₂) アルキルまたは (C₁-C₂) ハロアルキルであり；式 I m¹⁻¹² 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環における1または2つの環炭素原子は、任意でメチルまたはエチルで置換される。

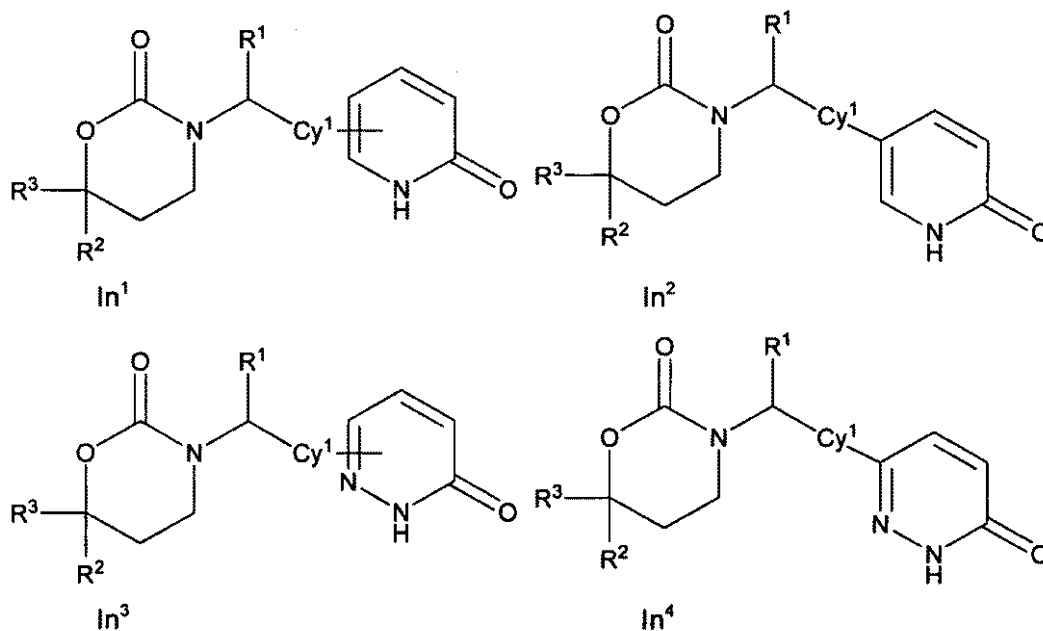
【0090】

本発明の別の実施形態は、式 I n¹⁻¹² のうちのいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである：

10

【0091】

【化17】

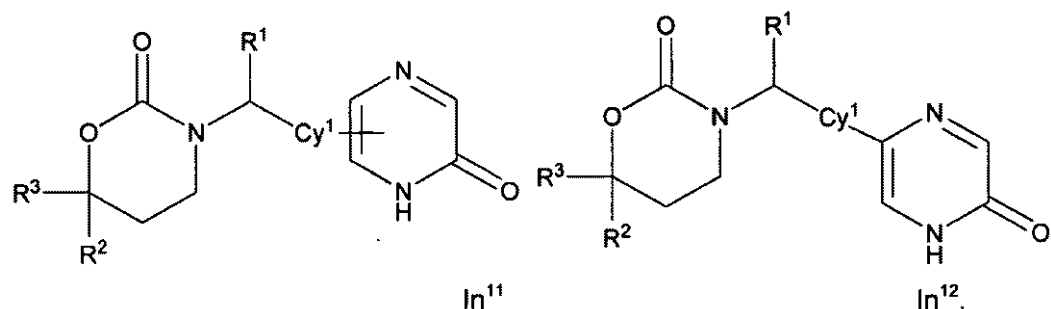


20

30

【0092】

10



式 $I n^{1-12}$ において、オキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環は、 $C y^2$ について上で記載されたような最大4個の置換基で任意で置換される（水素に結合している環炭素および水素原子に結合している窒素原子、すなわち、「置換可能な環窒素原子」における置換が包含される）。 $C y^2$ に好適な置換基、ならびに R^1 、 R^2 、 R^3 および $C y^1$ に好適な値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、 $C y^1$ に好適な置換基、ならびに式 $I n^{1-12}$ 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環は、式 $I f$ においてそれぞれ G^1 および G^2 について記載されたとおりであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および $C y^1$ に対する値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、 $C y^1$ に好適な置換基としては、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 (C_1-C_4) ハロ

アルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロが挙げられ；式 $I n^{1-12}$ 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環における置換可能な環窒素原子に好適な置換基としては、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキルおよび (C_1-C_4) ハロアルキルが挙げられ；式 $I n^{1-12}$ 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環における環炭素原子に好適な置換基としては、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニルおよび (C_1-C_4) アルキルカルボニルアミノが挙げられ； R^1 、 R^2 、 R^3 および Cy^1 に好適な値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。別の代替において、この段落に記載される実施形態は、実施例221および実施例313に例示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを排除する。

10

【0093】

前の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルである。

20

【0094】

式 $I n^{1-12}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0095】

式 $I n^{1-12}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^3 は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

30

【0096】

式 $I n^{1-12}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり； R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0097】

式 $I n^{1-12}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり； R^3 は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

40

【0098】

式 $I n^{1-12}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

50

【0099】

式 I n¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R² は、フェニルまたはフルオロフェニルであり；R³ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0100】

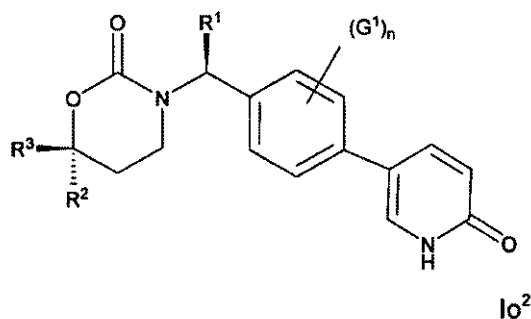
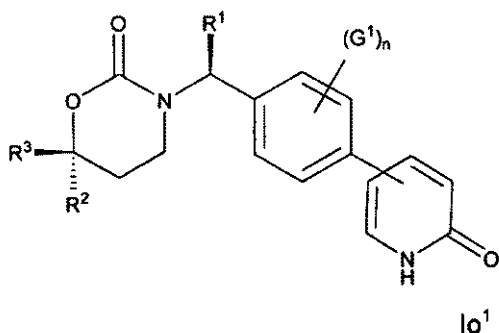
式 I n¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R² は、フェニルまたはフルオロフェニルであり；R³ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式 I n¹⁻¹² 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環における置換可能な環窒素原子上の置換基は、(C₁-C₄) アルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル (C₁-C₂) アルキルまたは (C₁-C₂) ハロアルキルであり；式 I n¹⁻¹² 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環における1または2つの環炭素原子は、任意でメチルまたはエチルで置換される。

【0101】

本発明の別の実施形態は、式 I o¹⁻¹² についてのいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩である：

【0102】

【化19】



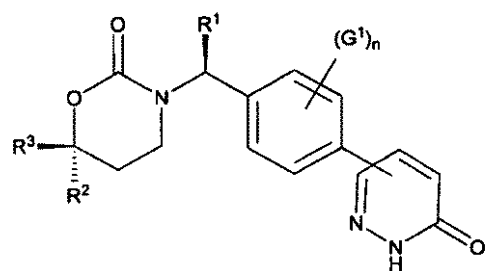
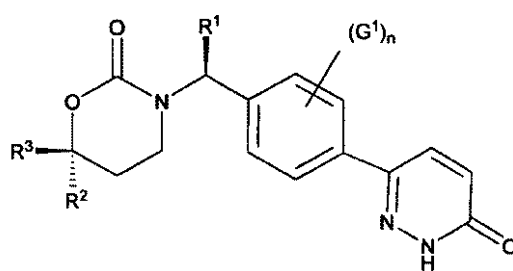
【0103】

10

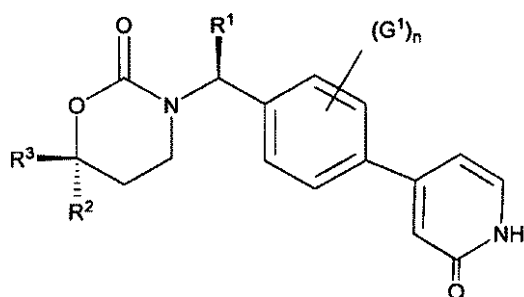
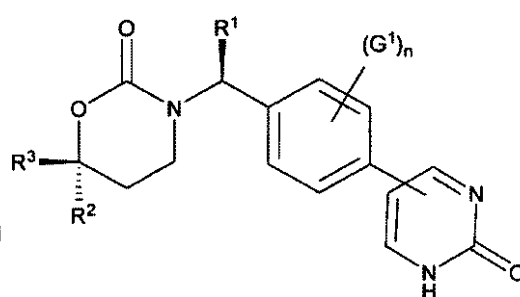
20

30

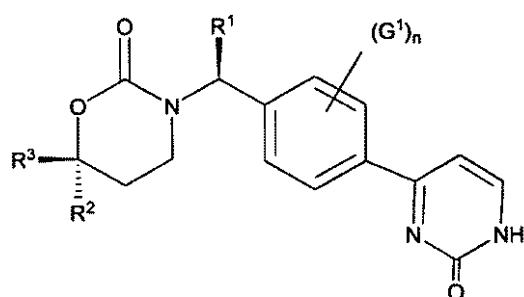
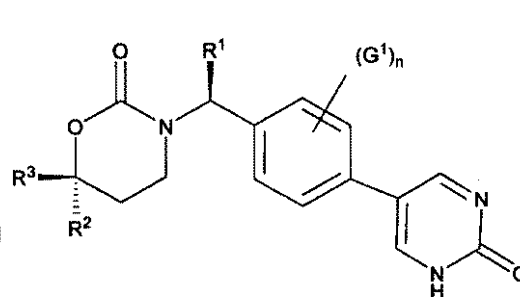
【化 20】

10³10⁴

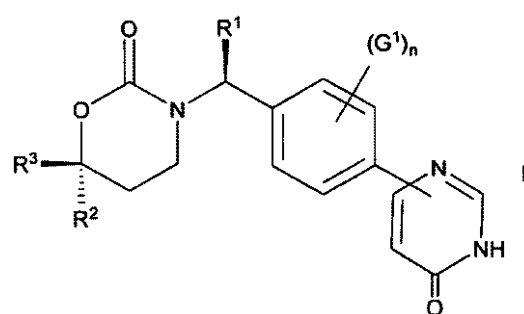
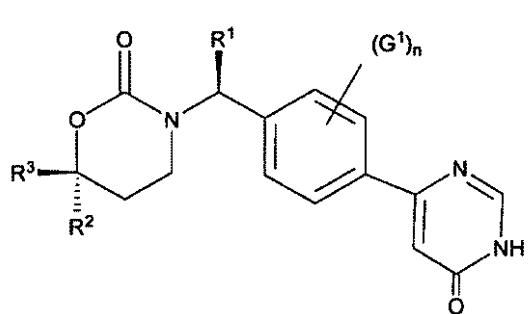
10

10⁵10⁶

20

10⁷10⁸

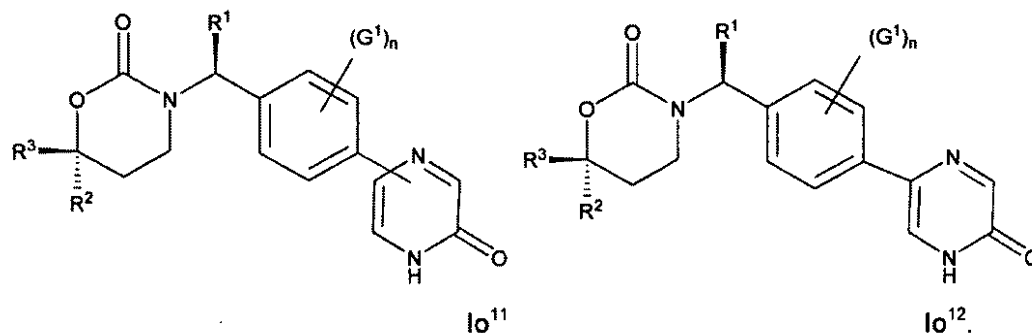
30

10⁹10¹⁰

【 0 1 0 4 】

40

【化 2 1】



10

式 I o¹⁻¹² において、式 I o¹⁻¹² 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環は、C y² について上で記載されたような最大 4 個の置換基で任意で置換され（水素に結合している環炭素および水素原子に結合している窒素原子、すなわち、「置換可能な環窒素原子」における置換が包含される）；G¹ に好適な値は、式 I f における G¹ について記載したとおりであり；n は、0、1、2 または 3 であり；C y² に好適な置換基、ならびに R¹、R² および R³ に好適な値は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11 または第 12 の実施形態のうちのいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。あるいは、n は、0、1、2 または 3 であり；G¹ に好適な値、ならびに式 I o¹⁻¹² 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環に対する置換基は、式 I f においてそれぞれ G¹ および G² について記載されたとおりであり、R¹、R² および R³ に対する値は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11 または第 12 の実施形態のうちのいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。あるいは、n は、0、1、2 または 3 であり；G¹ に好適な値としては、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) ハロアルキル、(C₁ - C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロが挙げられ；式 I o¹⁻¹² 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環における置換可能な環窒素原子に好適な置換基としては、C₁ - C₄ アルキル、(C₃ - C₄) シクロアルキル、(C₃ - C₄) シクロアルキル (C₁ - C₂) アルキルおよび C₁ - C₄ ハロアルキルが挙げられ；式 I o¹⁻¹² 内のオキソピリジル環、オキソピリダジニル環、オキソピリミジニル環およびオキソピラジニル環における環炭素原子に好適な置換基としては、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₄) シクロアルキル、(C₃ - C₄) シクロアルキル (C₁ - C₂) アルキル、ハロ (C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) ハロアルコキシ、CONH₂、(C₁ - C₄) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ - C₄) アルキルアミノカルボニルおよび (C₁ - C₄) アルキルカルボニルアミノが挙げられ；R¹、R² および R³ に好適な値は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11 または第 12 の実施形態のうちのいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。別の代替において、この段落に記載される実施形態は、実施例 2 2 1 および実施例 3 1 3 に例示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを排除する。

20

30

40

【0105】

前の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルである。

【0106】

式 I o¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R³ は、Me SO₂ NHCH₂ CH₂ CH₂、H₂ NC (=O) CH₂ CH₂、H₂ NC (=O) CMe₂ CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3

50

ーヒドロキシー3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシー2-メチルプロピルまたは2-シアノー2-メチルプロピルである。

【0107】

式 I o¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R³ は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシー3-メチルブチル、2-ヒドロキシー2-メチルプロピルまたは2-シアノー2-メチルプロピルである。

【0108】

式 I o¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R² は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキルおよびSO₂Meから選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり；R³ は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシー3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシー2-メチルプロピルまたは2-シアノー2-メチルプロピルである。

10

【0109】

式 I o¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R² は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキルおよびSO₂Meから選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり；R³ は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシー3-メチルブチル、2-ヒドロキシー2-メチルプロピルまたは2-シアノー2-メチルプロピルである。

20

【0110】

式 I o¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R³ は、2-ヒドロキシー2-メチルプロピルまたは2-シアノー2-メチルプロピルである。

【0111】

式 I o¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R² は、フェニルまたはフルオロフェニルであり；R³ は、2-ヒドロキシー2-メチルプロピルまたは2-シアノー2-メチルプロピルである。

30

【0112】

式 I o¹⁻¹² の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R² は、フェニルまたはフルオロフェニルであり；R³ は、2-ヒドロキシー2-メチルプロピルまたは2-シアノー2-メチルプロピルであり；式 I o¹⁻¹² 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環における置換可能な環窒素原子上の置換基は、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₄)シクロアルキル、(C₃-C₄)シクロアルキル(C₁-C₂)アルキルまたは(C₁-C₂)ハロアルキルであり；式 I o¹⁻¹² 内のオキソジヒドロピリジル環、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環およびオキソジヒドロピラジニル環における1または2つの環炭素原子は、任意でメチルまたはエチルで置換される。

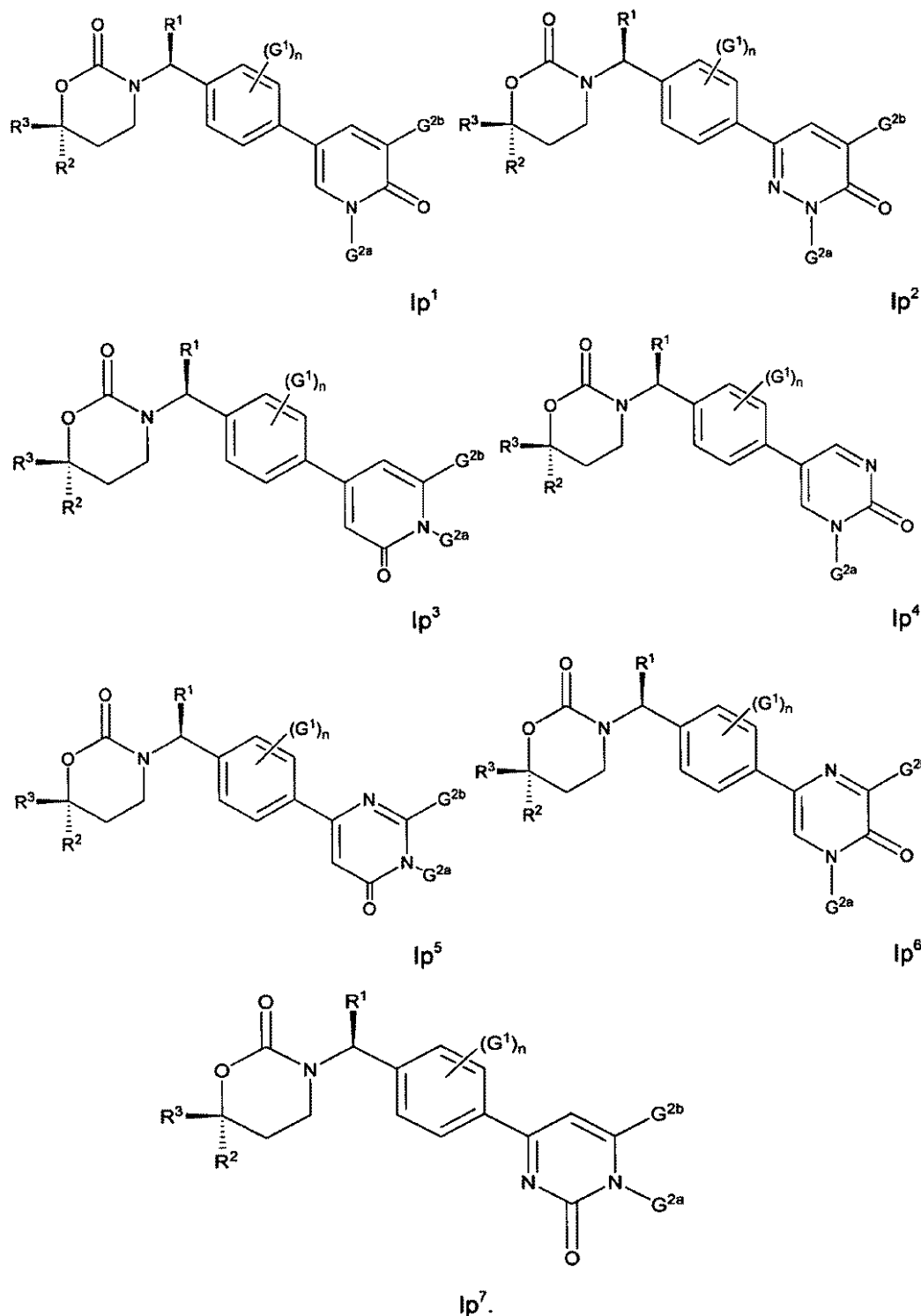
40

【0113】

本発明の別の実施形態は、式 I p¹⁻⁷ のうちのいずれか1つによって表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩である：

【0114】

【化 2 2】



式 Ip^{1-7} において、 G^1 は、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノまたはニトロであり、 n は、0、1 または 2 であり、 G^{2a} は、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキルまたは (C_1-C_4) ハロアルキルであり、 G^{2b} は、水素、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、 CONH_2 、 (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニルまたは (C_1-C_4) アルキルカルボニルアミノであり、 R^1 、 R^2 および R^3

に好適な値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。別の代替において、この段落における実施形態は、実施例221および実施例313に例示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを排除する。

【0115】

前の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルである。

【0116】

式I p¹⁻⁷の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

10

【0117】

式I p¹⁻⁷の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^3 は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0118】

式I p¹⁻⁷の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり； R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

20

【0119】

式I p¹⁻⁷の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり； R^3 は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

30

【0120】

式I p¹⁻⁷の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0121】

式I p¹⁻⁷の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、フェニルまたはフルオロフェニルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

40

【0122】

式I p¹⁻⁷の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、フェニルまたはフルオロフェニルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり；置換基 G^{2a} は、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキルおよび (C_1-C_2) ハロアルキルから選択され； G^{2b} は、任意で、水素、メチルまたはエチルから選択される。

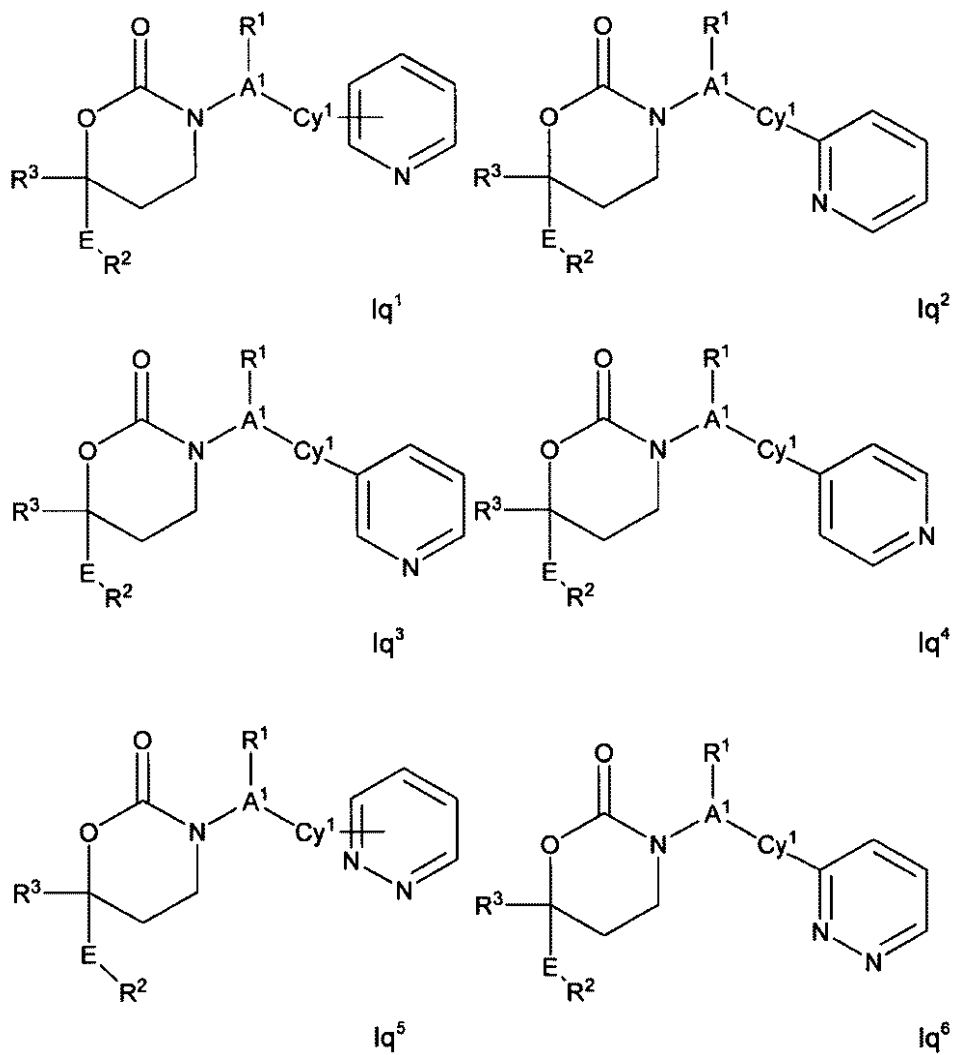
【0123】

50

本発明の別の実施形態は、式 I q¹⁻²⁰ のうちのいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである：

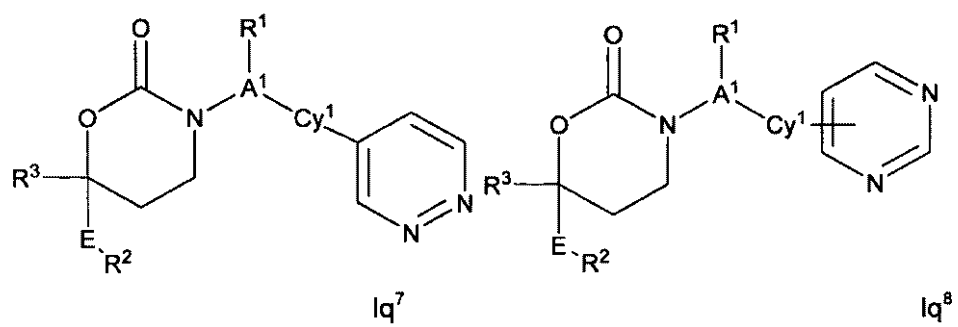
【0124】

【化23】

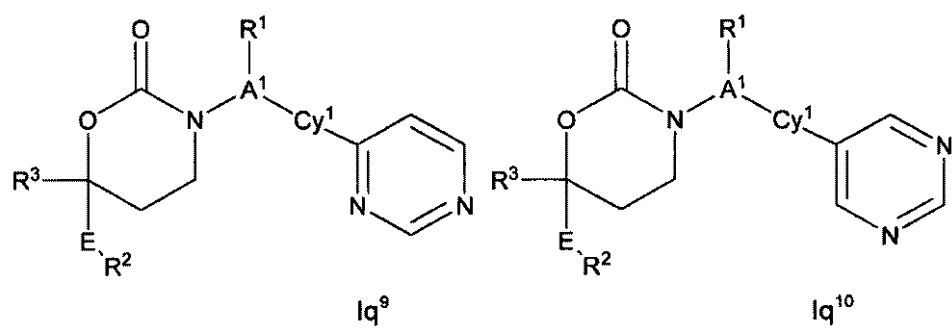


【0125】

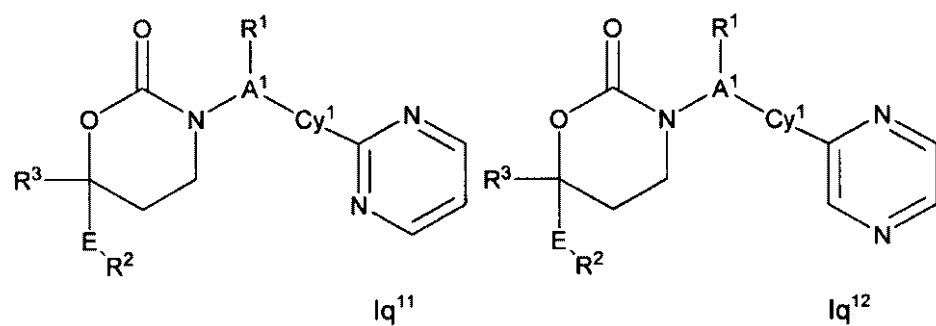
【化 2 4】



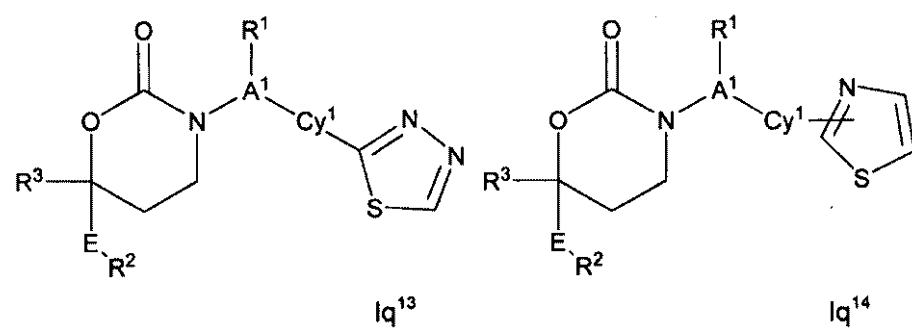
10



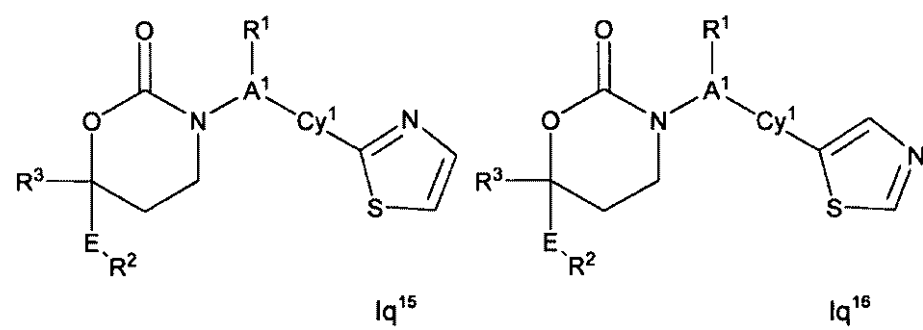
20



30

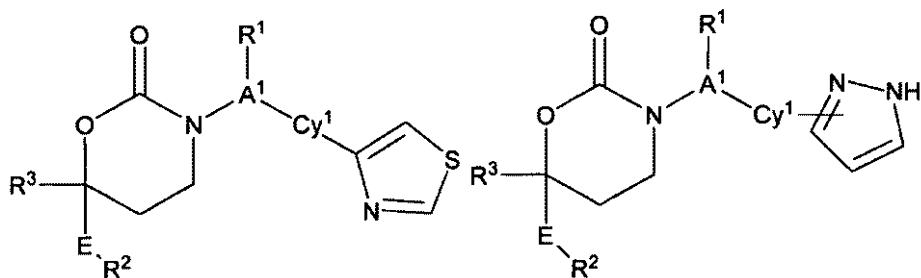


40

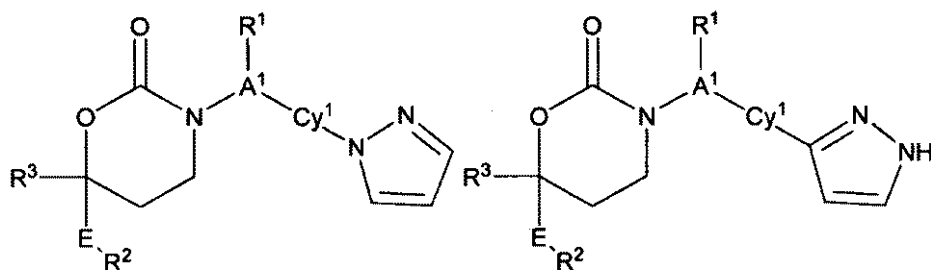


【 0 1 2 6 】

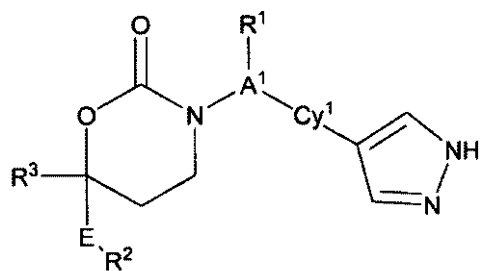
【化 25】

Iq¹⁷Iq¹⁸

10

Iq¹⁹Iq²⁰

20

Iq²¹.

式 I q¹⁻²¹ において、式 I q¹⁻²¹ 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環は、C y² について上で記載されたような最大 4 個の置換基で任意で置換される（水素に結合している環炭素および水素原子に結合している環窒素原子、すなわち、「置換可能な環窒素原子」における置換が包含される）。C y² に好適な置換基、ならびに R¹、R²、R³、A¹、C y¹ および E に好適な値は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11 または第 12 の実施形態のうちのいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。あるいは、C y¹ に好適な置換基、ならびに式 I q¹⁻²¹ 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環は、式 I f においてそれぞれ G¹ および G² について記載されたとおりであり、R¹、R²、R³、A¹、C y¹ および E に対する値は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11 または第 12 の実施形態のうちのいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。あるいは、C y¹ に好適な置換基としては、(C₁-C₄) アルキル、(C₁-C₄) アルコキシ、(C₁-C₄) ハロアルキル、(C₁-C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロが挙げられ；式 I q¹⁸、I q²⁰ および I q²¹ 内のピラゾール環における置換可能な環窒素原子に好適な置換基としては、(C₁-C₄) アルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル (C₁-C₂) アルキルおよび (C₁-C₄) ハロアルキルが挙げられ；式 I q¹⁻²¹ 内のピリジン、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環における環炭素原子に好適な置換基としては、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、(C₁-C₄) アルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル (C₁-C₂) アルキル、ハロ (C₁-C₄) アルキル、(C₁-

30

40

50

C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) ハロアルコキシ、CONH₂、(C₁ - C₄) アルキ
ルアミノカルボニル、ジ(C₁ - C₄) アルキルアミノカルボニル、(C₃ - C₄) シク
ロアルキルアミノカルボニル、{(C₁ - C₄) アルキル} {(C₃ - C₄) シクロアル
キル} アミノカルボニルおよび(C₁ - C₄) アルキルカルボニルアミノが挙げられ；式
I q¹⁻⁴ 内のピリジン環における環窒素は、任意でオキソによって置換され；R¹、R²、R³、A¹、Cy¹ および E に好適な値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、
第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおい
て定義されたとおりである。別の代替において、この段落における実施形態は、実施例2
05、実施例211、実施例214、実施例222、実施例226、実施例235、実施
例236、実施例281、実施例292、実施例295、実施例298、実施例300、
実施例302、実施例305、実施例304、実施例306、実施例307、実施例21
0、実施例296、実施例311、実施例230、実施例244、実施例258および実
施例291に例示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくは
ジアステレオマーを排除する。

10

【0127】

前の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエ
チルである。

【0128】

式 I q¹⁻²¹ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましく
は、メチルまたはエチルであり；R³ は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC
(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3
-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチル
プロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

20

【0129】

式 I q¹⁻²¹ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましく
は、メチルまたはエチルであり；R³ は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロ
キシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-
メチルプロピルである。

【0130】

式 I q¹⁻²¹ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましく
は、メチルまたはエチルであり；R² は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ - C₄) ア
ルキル、(C₁ - C₄) ハロアルキルおよびSO₂Meから選択される1、2または3個
の置換基で任意で置換されるフェニルであり；R³ は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH
₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ
プロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ
-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

30

【0131】

式 I q¹⁻²¹ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましく
は、メチルまたはエチルであり；R² は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ - C₄) ア
ルキル、(C₁ - C₄) ハロアルキルおよびSO₂Meから選択される1、2または3個
の置換基で任意で置換されるフェニルであり；R³ は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂
、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-
シアノ-2-メチルプロピルである。

40

【0132】

式 I q¹⁻²¹ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましく
は、メチルまたはエチルであり；R³ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2
-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0133】

式 I q¹⁻²¹ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましく
は、メチルまたはエチルであり；R² は、フェニルまたはフルオロフェニルであり；R³

50

は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0134】

式 I q¹⁻²¹ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルであり；R² は、フェニルまたはフルオロフェニルであり；R³ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式 I q¹⁻²¹ 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環における1または2つの環炭素原子は、フルオロ、クロロ、シアノ、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、CONHc-Pr、メトキシ、エトキシ、メチル、エチルまたはCF₃で任意で置換される。式 I q¹⁸、I q²⁰ および I q²¹ 内のピラゾール環における置換可能な環窒素原子は、(C₁-C₄) アルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル (C₁-C₂) アルキルまたは (C₁-C₂) ハロアルキルで任意で置換され、式 I q¹⁻⁴ 内のピリジン環における環窒素は、任意でオキソによって置換される。

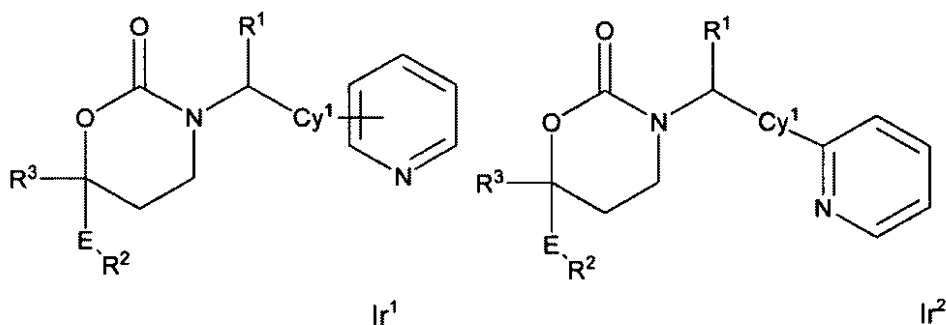
10

【0135】

本発明の別の実施形態は、式 I r¹⁻²¹ のうちのいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである：

【0136】

【化26】

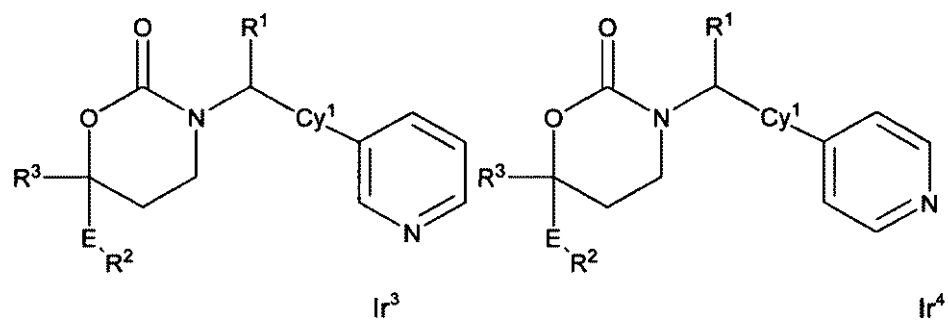


20

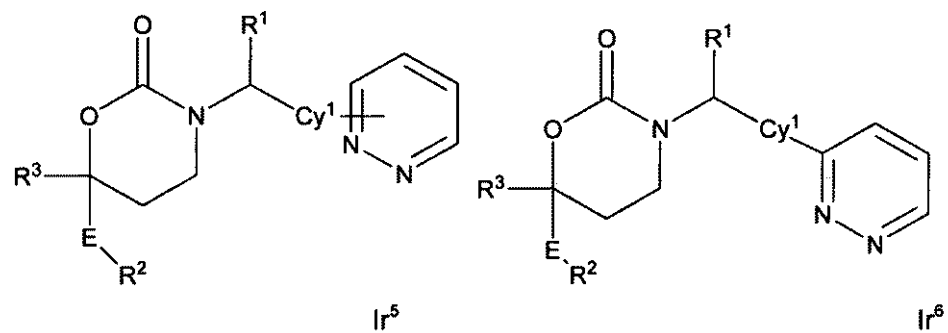
【0137】

30

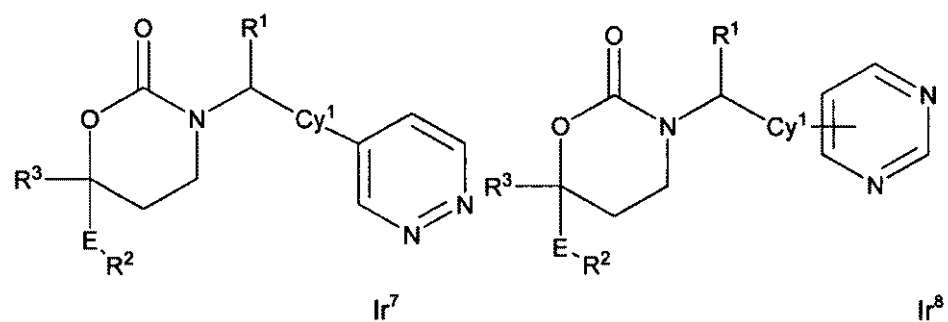
【化 2 7】



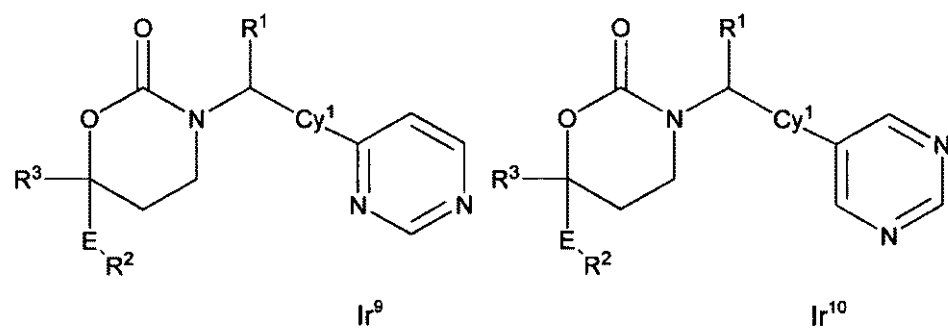
10



20



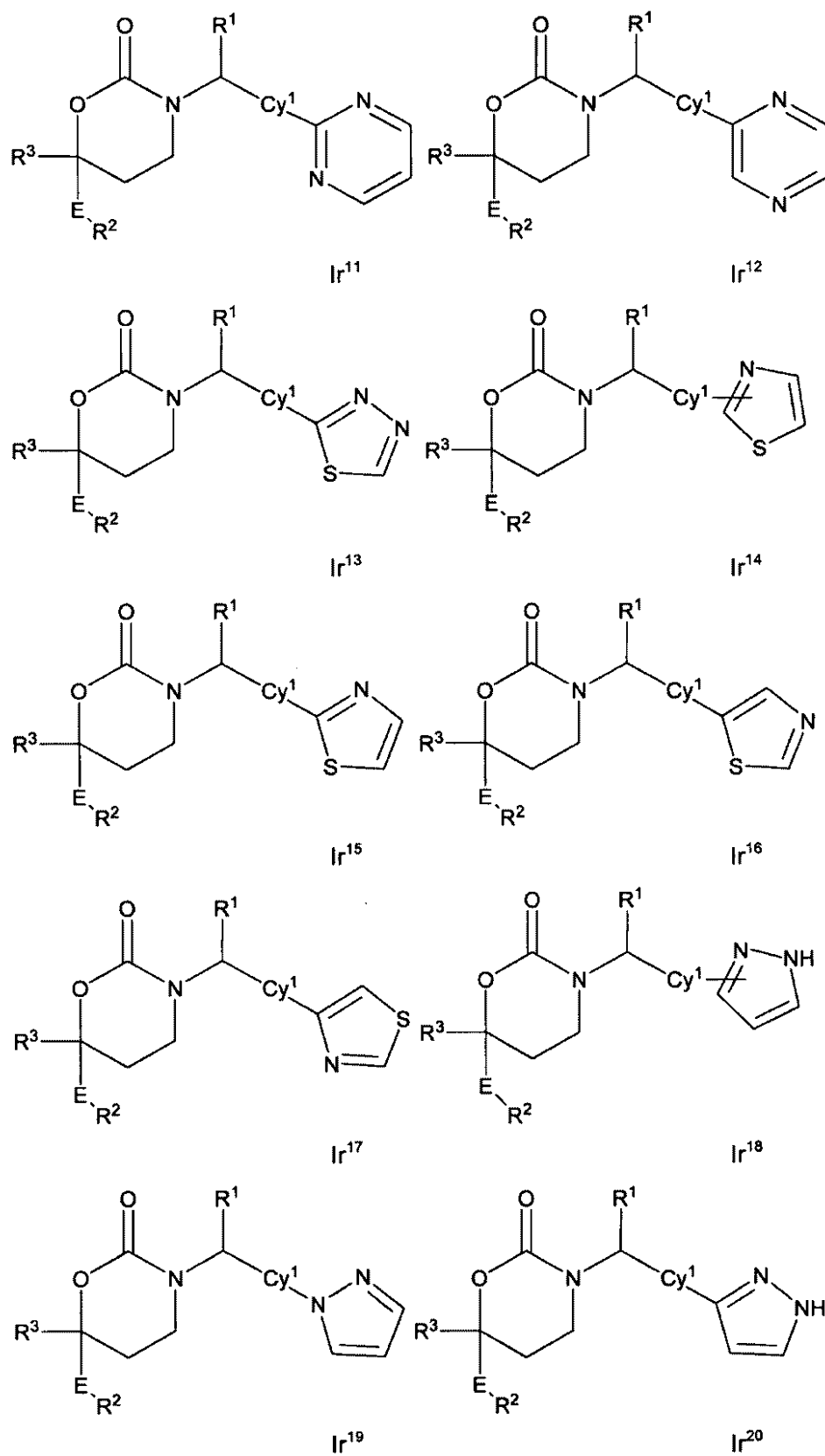
30



【 0 1 3 8 】

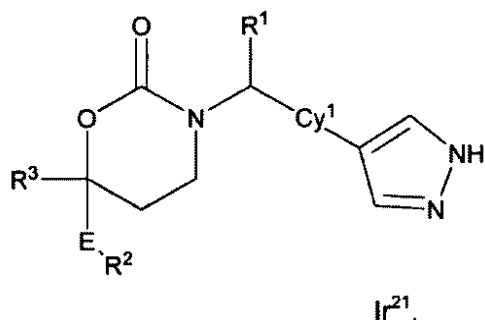
40

【化 2 8】



【0139】

【化 29】



10

式 Ir¹⁻²¹ において、式 Ir¹⁻²¹ 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環は、Cy² について上で記載されたような最大4個の置換基で任意で置換される（水素に結合している環炭素および水素原子に結合している環窒素原子、すなわち、「置換可能な環窒素原子」における置換が包含される）。Cy² に好適な置換基、ならびに R¹、R²、R³、Cy¹ および E に好適な値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、Cy¹ に好適な置換基、ならびに式 Ir¹⁻²¹ 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環は、式 If においてそれぞれ G¹ および G² について記載されたとおりであり、R¹、R²、R³、Cy¹ および E に対する値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、Cy¹ に好適な置換基としては、(C₁-C₄) アルキル、(C₁-C₄) アルコキシ、(C₁-C₄) ハロアルキル、(C₁-C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロが挙げられ；式 Ir¹⁸、Ir²⁰ および Ir²¹ 内のピラゾール環における置換可能な環窒素原子に好適な置換基としては、(C₁-C₄) アルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル (C₁-C₂) アルキルおよび (C₁-C₄) ハロアルキルが挙げられ；式 Ir¹⁻²¹ 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環における環炭素原子に好適な置換基としては、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(C₁-C₄) アルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル (C₁-C₂) アルキル、ハロ (C₁-C₄) アルキル、(C₁-C₄) アルコキシ、(C₁-C₄) ハロアルコキシ、CONH₂、(C₁-C₄) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁-C₄) アルキルアミノカルボニル、(C₃-C₄) シクロアルキルアミノカルボニル、{ (C₁-C₄) アルキル } { (C₃-C₄) シクロアルキル } アミノカルボニルおよび (C₁-C₄) アルキルカルボニルアミノが挙げられ；ピリジン Ir¹⁻⁴ における環窒素は、任意でオキソによって置換され、R¹、R²、R³、Cy¹ および E に好適な値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。別の代替において、この段落に記載される実施形態は、実施例205、実施例211、実施例214、実施例222、実施例226、実施例235、実施例236、実施例281、実施例292、実施例295、実施例298、実施例300、実施例302、実施例305、実施例304、実施例306、実施例307、実施例210、実施例296、実施例311、実施例230、実施例244、実施例258および実施例291に例示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを排除する。

20

30

40

【0140】

前の段落に記載された実施形態の各々について、R¹ は、好ましくは、メチルまたはエチルである。

【0141】

50

式 $I r^{1-21}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0142】

式 $I r^{1-21}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^3 は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

10

【0143】

式 $I r^{1-21}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり； R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0144】

式 $I r^{1-21}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり； R^3 は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

20

【0145】

式 $I r^{1-21}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0146】

式 $I r^{1-21}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、フェニルまたはフルオロフェニルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

30

【0147】

式 $I r^{1-21}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、フェニルまたはフルオロフェニルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式 $I r^{1-21}$ 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環における1または2つの環炭素原子は、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、メトキシ、エトキシ、メチル、エチルまたは CF_3 で任意で置換される。式 $I r^{1-8}$ 、 $I r^{2-0}$ および $I r^{2-1}$ 内のピラゾール環における置換可能な環窒素原子は、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキルまたは (C_1-C_2) ハロアルキルで任意で置換され、式 $I r^{1-4}$ 内のピリジン環における環窒素は、任意でオキソによって置換される。

40

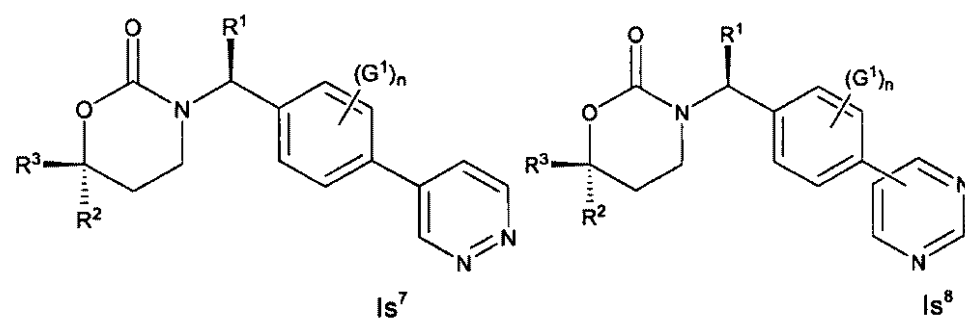
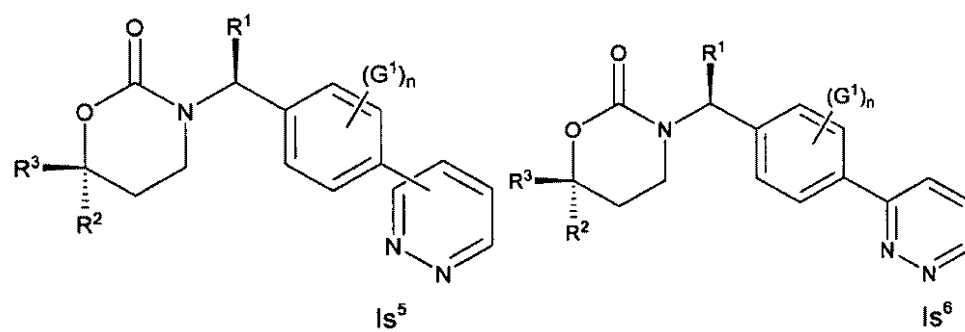
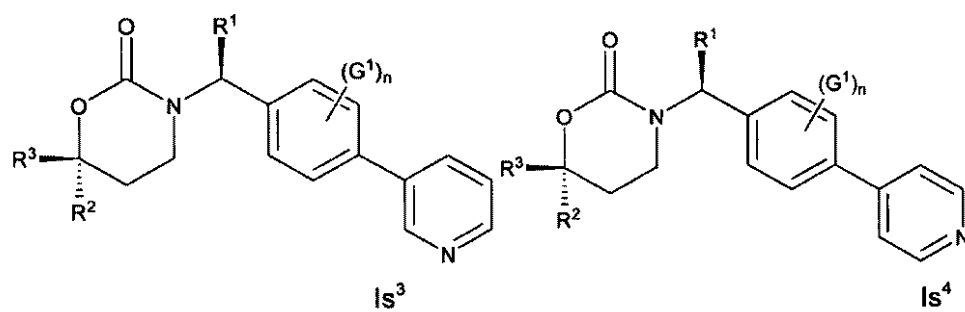
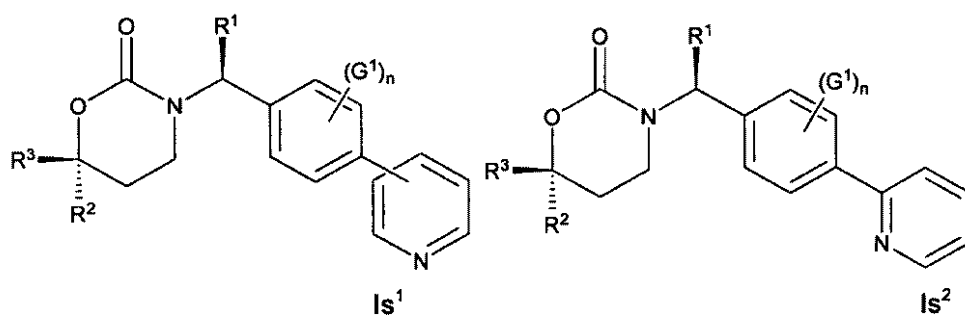
【0148】

本発明の別の実施形態は、式 $I s^{1-21}$ のうちのいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである：

【0149】

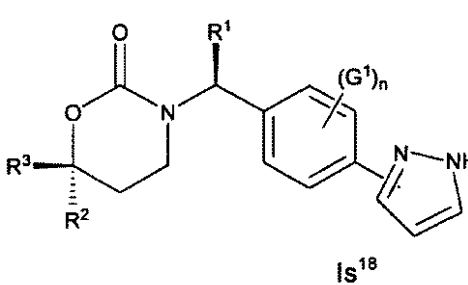
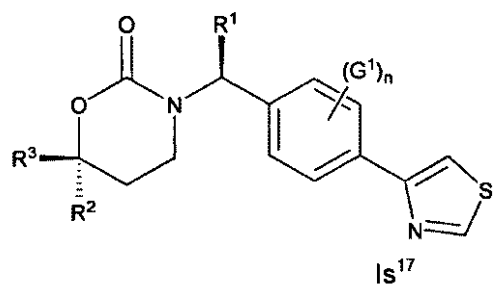
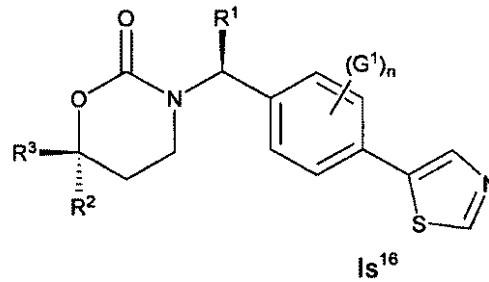
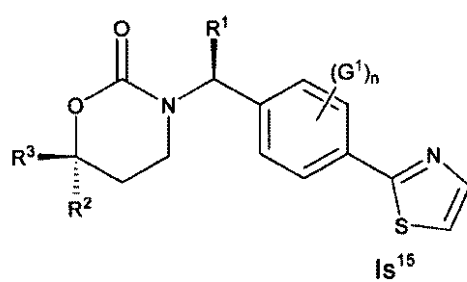
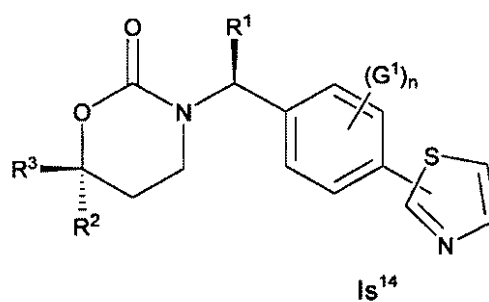
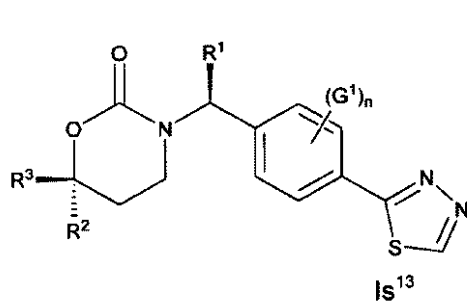
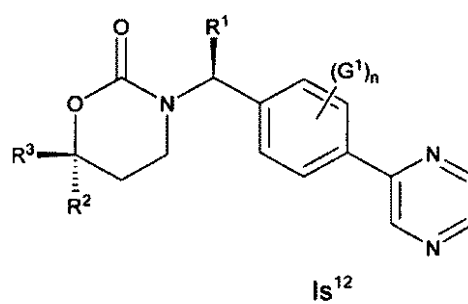
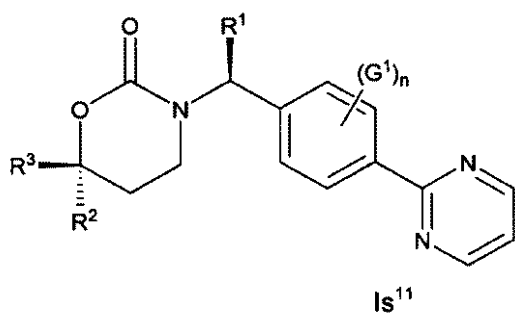
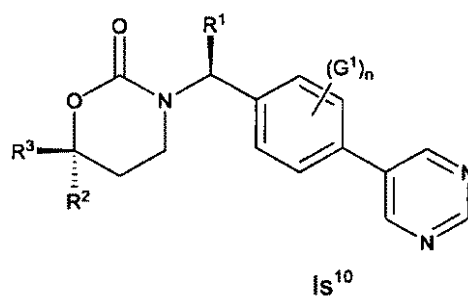
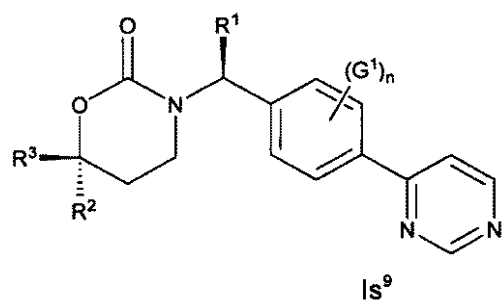
50

【化 3 0】



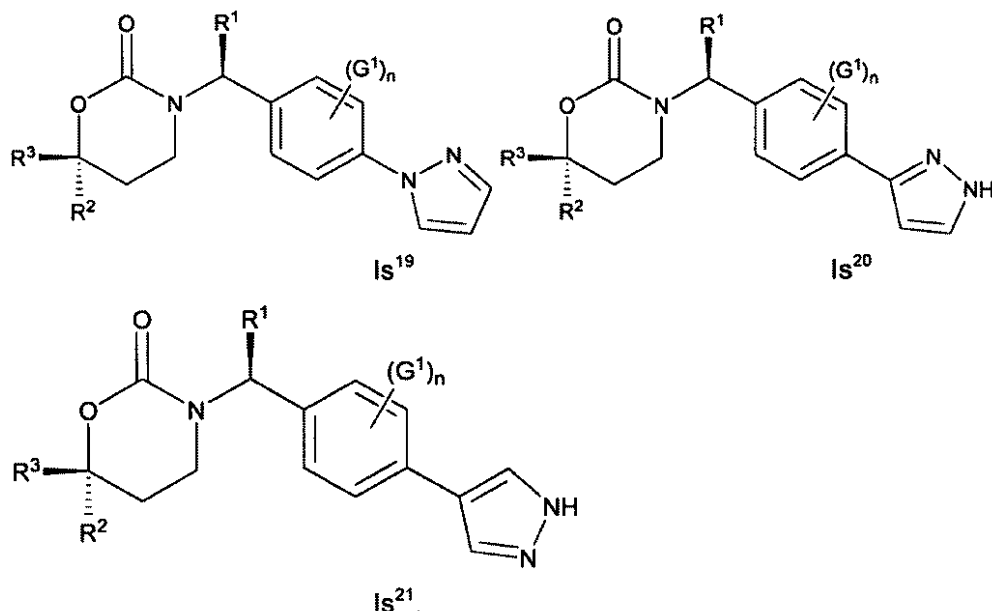
【 0 1 5 0 】

【化 3 1】



【 0 1 5 1】

【化 3 2】



10

式 Is^{1-21} において、式 Is^{1-21} 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環は、 Cy^2 について上で記載されたような最大4個の置換基で任意で置換される（水素に結合している環炭素および水素原子に結合している環窒素原子、すなわち、「置換可能な環窒素原子」における置換が包含される）。 G^1 に好適な値は、式 $I f$ に記載されたとおりであり； n は、0、1または2であり； Cy^2 に対する置換基、ならびに R^1 、 R^2 および R^3 に好適な値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、 n は、0、1または2であり、式 Is^{1-21} における G^1 に好適な値、ならびに式 Is^{1-21} 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環に好適な置換基は、式 $I f$ においてそれぞれ G^1 および G^2 について記載されたとおりであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および E に対する値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、 n は、0、1または2であり； G^1 に好適な値としては、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロが挙げられ；式 Is^{18} 、 Is^{20} および Is^{21} 内のピラゾール環における置換可能な環窒素原子に好適な置換基としては、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキルおよび (C_1-C_4) ハロアルキルが挙げられ；式 Is^{1-21} 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環における環炭素原子に好適な置換基としては、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、 (C_3-C_4) シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{ (C_1-C_4) \text{ アルキル} \} \{ (C_3-C_4) \text{ シクロアルキル} \}$ アミノカルボニルおよび (C_1-C_4) アルキルカルボニルアミノが挙げられ；ピリジン Is^{1-4} における環窒素は、任意でオキソによって置換され； R^1 、 R^2 および R^3 に好適な値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。別の代替において、この段落に記載される実施形態は、実施例205、実施例211、実施例214、実施例222、実施例

20

30

40

50

226、実施例235、実施例236、実施例281、実施例292、実施例295、実施例298、実施例300、実施例302、実施例305、実施例304、実施例306、実施例307、実施例210、実施例296、実施例311、実施例230、実施例244、実施例258および実施例291に例示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを排除する。

【0152】

前の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルである。

【0153】

式 Is^{1-21} の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

10

【0154】

式 Is^{1-21} の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^3 は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

20

【0155】

式 Is^{1-21} の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり； R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0156】

式 Is^{1-21} の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり； R^3 は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

30

【0157】

式 Is^{1-21} の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0158】

式 Is^{1-21} の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、フェニルまたはフルオロフェニルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

40

【0159】

式 Is^{1-21} の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、フェニルまたはフルオロフェニルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式 Is^{1-21} 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環における1または2つの環炭素原子は、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、

50

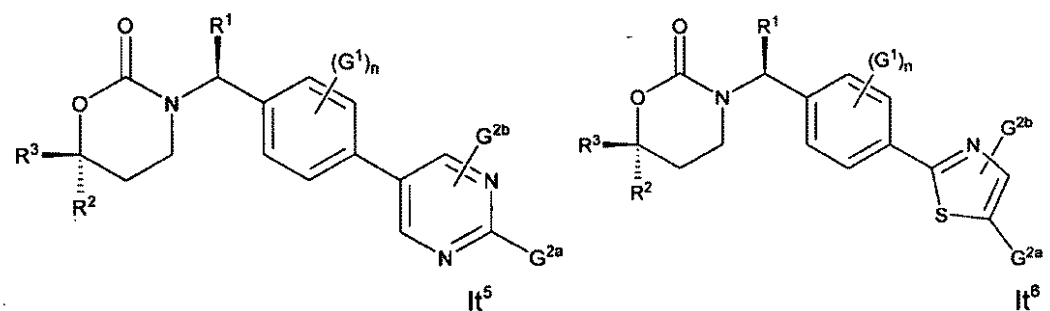
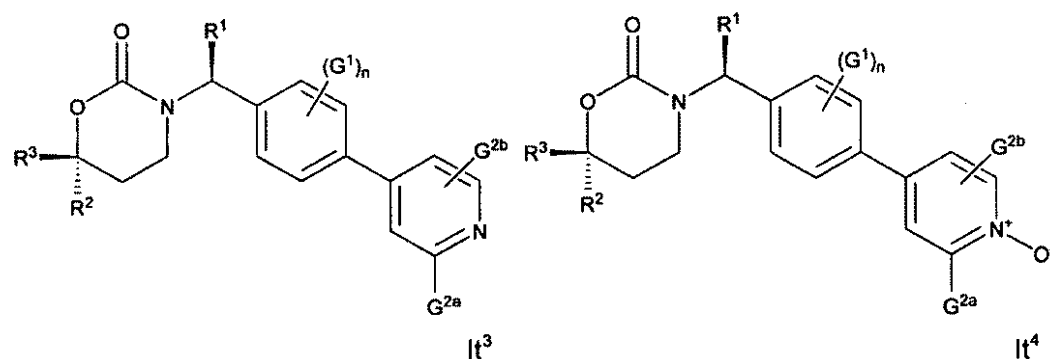
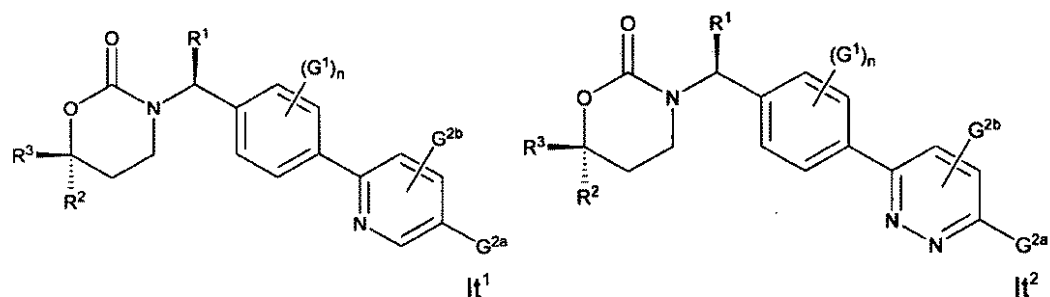
メチル、エチルまたは CF_3 で任意で置換され；式 Is^{18} 、 Is^{20} および Is^{21} 内のピラゾール環における置換可能な環窒素原子は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_4)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_4)$ シクロアルキル $(\text{C}_1 - \text{C}_2)$ アルキルまたは $(\text{C}_1 - \text{C}_2)$ ハロアルキルで任意で置換され、式 Is^{1-4} 内のピリジン環における環窒素は、任意でオキソによって置換される。

【0160】

本発明の別の実施形態は、式 It^{1-6} のうちのいずれか1つによって表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩である：

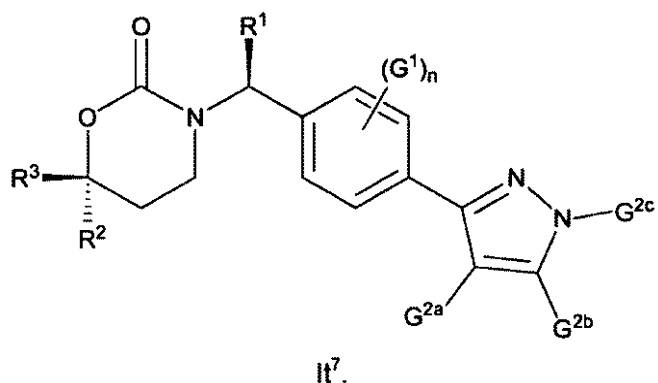
【0161】

【化33】



【0162】

【化34】



10

20

30

40

50

式 $I t^{1-7}$ において、 G^1 は、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロであり； n は、0、1 または 2 であり； G^{2a} および G^{2b} は、独立して、水素、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、 (C_3-C_4) シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{(C_1-C_4) \text{ アルキル}\} \{(C_3-C_4) \text{ シクロアルキル}\}$ アミノカルボニルおよび (C_1-C_4) アルキルカルボニルアミノから選択され； G^{2c} は、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキルまたは (C_1-C_4) ハロアルキルであり； R^1 、 R^2 および R^3 に好適な値は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11 または第 12 の実施形態のうちのいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。別の代替において、この段落における実施形態は、実施例 205、実施例 211、実施例 214、実施例 222、実施例 226、実施例 235、実施例 236、実施例 281、実施例 292、実施例 295、実施例 298、実施例 300、実施例 302、実施例 305、実施例 304、実施例 306、実施例 307、実施例 210、実施例 296、実施例 311、実施例 230、実施例 244、実施例 258 および 実施例 291 に例示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを排除する。

10

【0163】

20

前の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルである。

【0164】

式 $I t^{1-7}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0165】

式 $I t^{1-7}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^3 は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

30

【0166】

式 $I t^{1-7}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意で置換されるフェニルであり； R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

40

【0167】

式 $I t^{1-7}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意で置換されるフェニルであり； R^3 は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0168】

式 $I t^{1-7}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは

50

、メチルまたはエチルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0169】

式 $I t^{1-7}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^1 は、好ましくは、メチルまたはエチルであり； R^2 は、フェニルまたはフルオロフェニルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0170】

あるいは、 $-CHO$ 、 $NH_2-SO_2NH_2$ 、 $-COOH$ および $-CONH_2$ は、式 $I q^{1-21}$ 、 $I p^{1-21}$ 、 $I r^{1-21}$ 、 $I s^{1-21}$ および $I t^{1-7}$ について上述の特定の実施形態のすべてに対する Cy^2 に対応する位置におけるピリジン環およびチアゾール環に対する許容できる置換基として排除される。

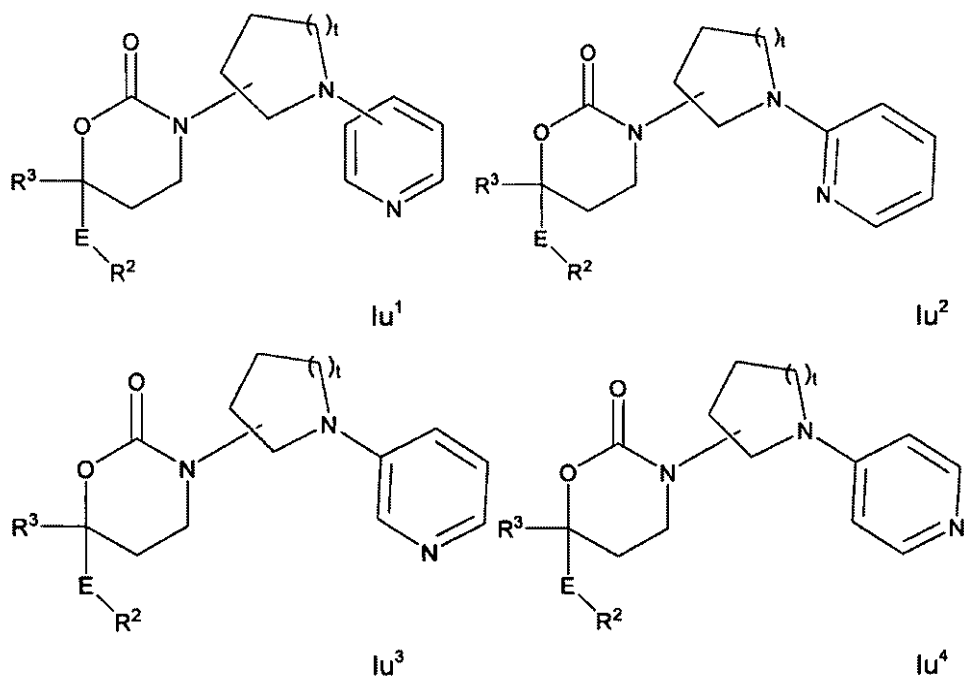
10

【0171】

本発明の別の実施形態は、式 $I u^{1-20}$ のうちのいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである：

【0172】

【化35】

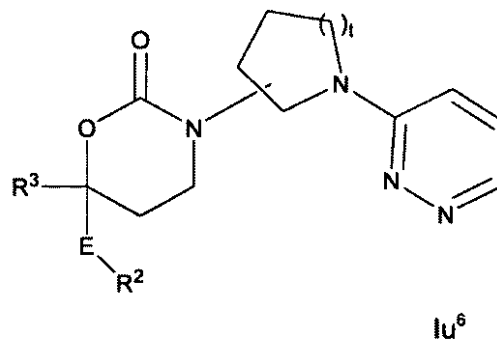
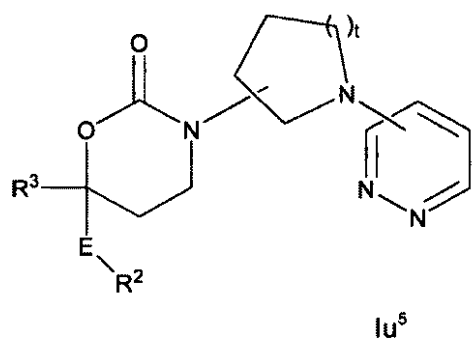


20

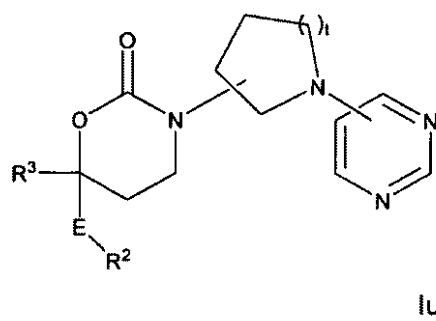
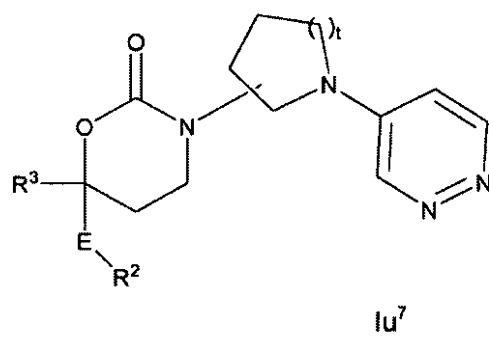
30

【0173】

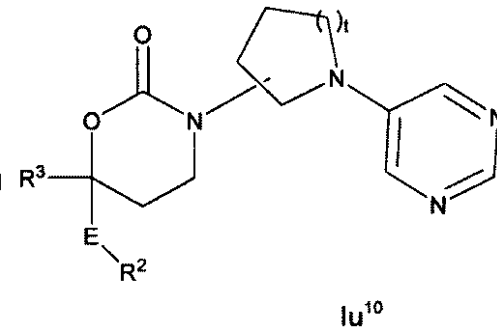
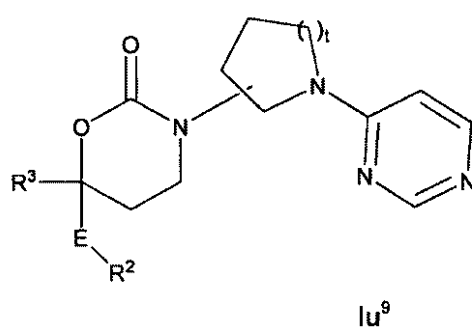
【化 3 6】



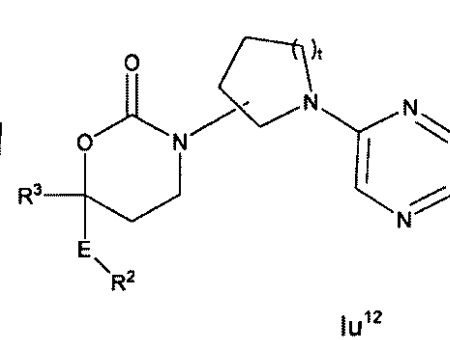
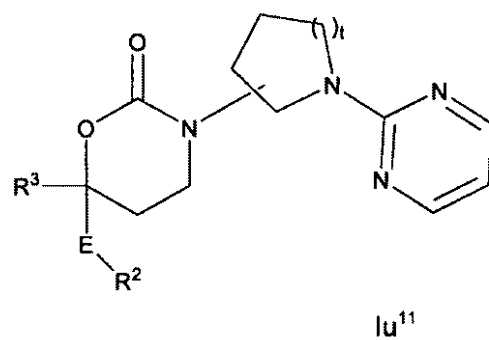
10



20



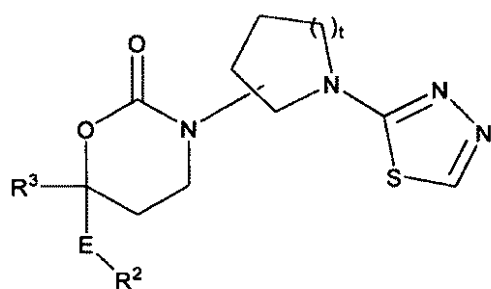
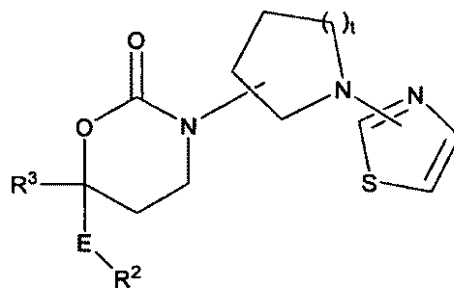
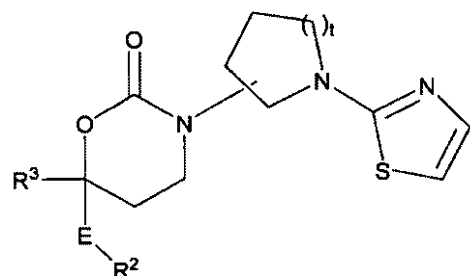
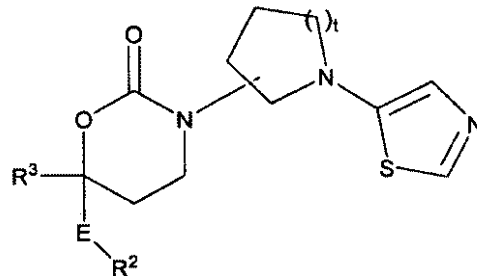
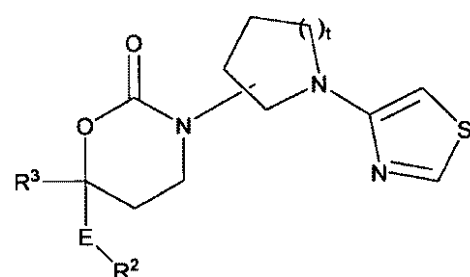
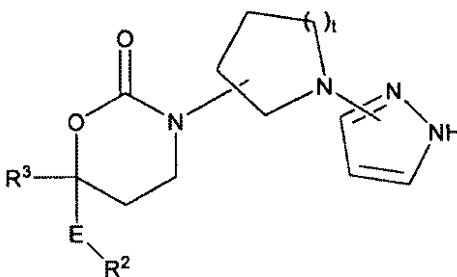
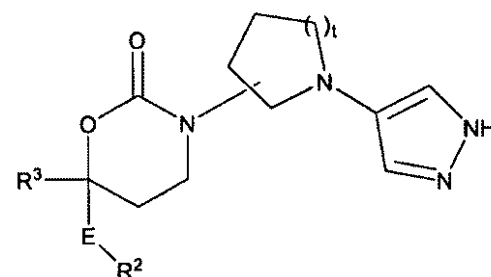
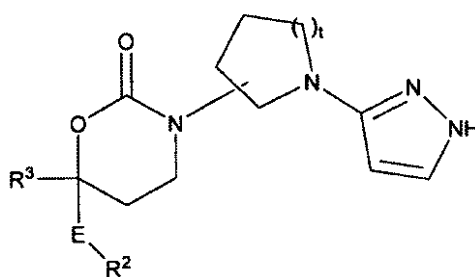
30



40

【 0 1 7 4】

【化 3 7】

Iu¹³Iu¹⁴Iu¹⁵Iu¹⁶Iu¹⁷Iu¹⁸Iu¹⁹Iu²⁰

式 I u¹⁻²⁰ において、式 I u¹⁻²⁰ 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環は、C y² について上で記載されたような最大 4 個の置換基で任意で置換され（水素に結合している環炭素および水素原子に結合している環窒素原子、すなわち、「置換可能な環窒素原子」における置換が包含される）；ピロリジン環、ペペリジン環およびアゼパン環は、C y¹ について上述のような 0、1 または 2 個の置換基で任意で置換される。C y¹ および C y² に好適な置換基、ならびに R²、R³ および E に好適な値は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11 または第 12 の実施形態のうちのいずれか 1 つにおいて定義されたとおりであり；t は、1、2 または 3 である。あるいは、上記ピロリジン環、ペペリジン環およびアゼパン環、ならびに式 I u¹⁻²⁰ 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環に好適な置換基は、式 I f においてそれぞれ G¹ および G² について記載されたとおりであり；R²、R³ および E に対する値は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、

10

20

30

40

50

第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりであり； t は、1、2または3である。あるいは、上記ピロリジン環、ピペリジン環およびアゼパン環に好適な置換基としては、オキソ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロが挙げられ；式 Iu^{18-20} 内のピラゾール環における置換可能な環窒素原子に好適な置換基としては、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキルおよび (C_1-C_4) ハロアルキルが挙げられ；式 Iu^{1-20} 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環における環炭素原子に好適な置換基としては、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、 (C_3-C_4) シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{(C_1-C_4)$ アルキル $\} \{(C_3-C_4)$ シクロアルキル $\}$ アミノカルボニルおよび (C_1-C_4) アルキルカルボニルアミノが挙げられ；式 Iu^{1-4} 内のピリジン環における環窒素は、任意でオキソによって置換され； t は、1、2または3であり； R^2 、 R^3 および E に好適な値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。

10

20

【0175】

あるいは、式 Iu^{1-20} の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^3 は、好ましくは、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0176】

あるいは、式 Iu^{1-20} の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^3 は、好ましくは、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

30

【0177】

あるいは、式 Iu^{1-20} の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^2 は、好ましくは、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり； R^3 は、好ましくは、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0178】

あるいは、式 Iu^{1-20} の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^2 は、好ましくは、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり； R^3 は、好ましくは、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

40

【0179】

あるいは、式 Iu^{1-20} の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 t は、好ましくは、2であり； R^2 は、好ましくは、フェニルまたはフルオロフェニルであり； R^3 は、好ましくは、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

50

【0180】

あるいは、式 Iu^{1-20} の直後の段落に記載された実施形態の各々について、式中、 t は、2であり； R^2 は、好ましくは、フェニルまたはフルオロフェニルであり； R^3 は、好ましくは、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式 Iu^{1-20} 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環における1または2つの環炭素原子は、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、メチル、エチルまたは CF_3 で任意で置換され；式 Iu^{18-20} 内のピラゾール環における置換可能な環窒素原子は、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキル、および (C_1C_2) ハロアルキルで任意で置換され；式 Iu^{1-4} 内のピリジン環における環窒素は、任意でオキソによって置換される。

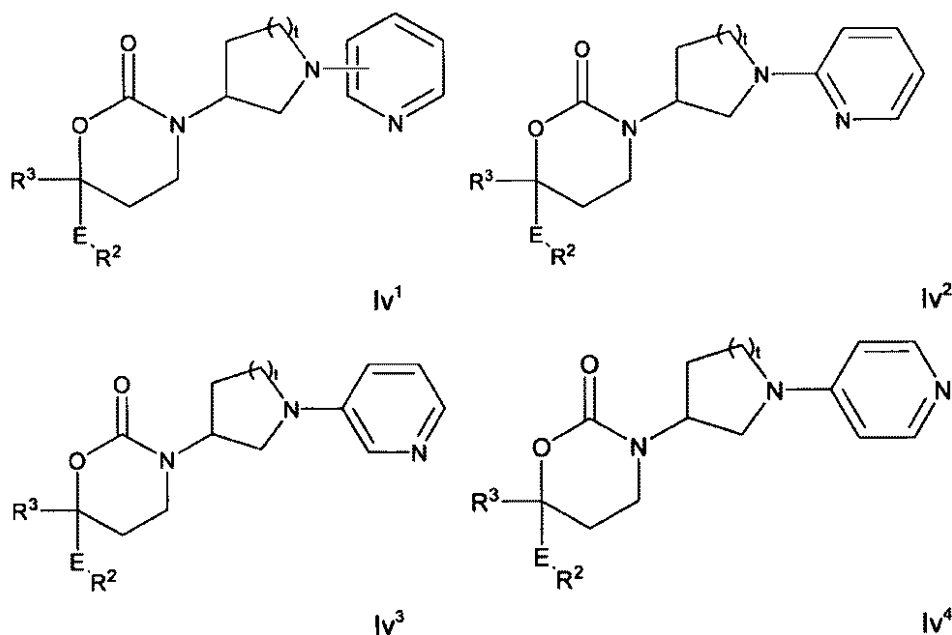
10

【0181】

本発明の別の実施形態は、式 Iv^{1-20} のうちのいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである：

【0182】

【化38】

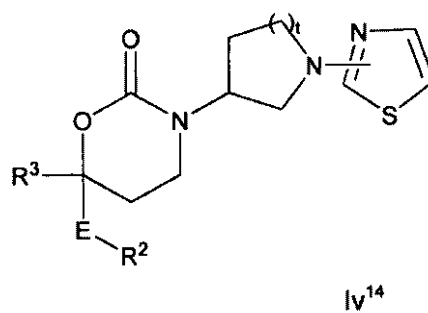
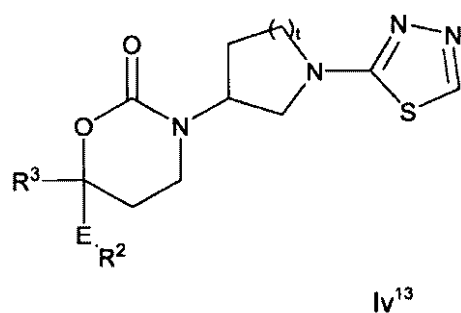
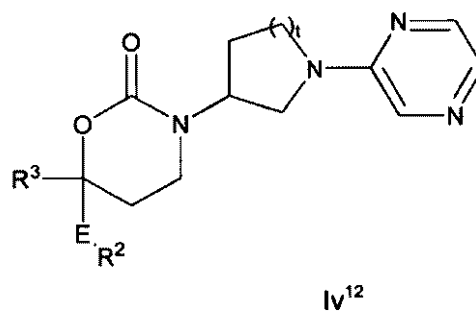
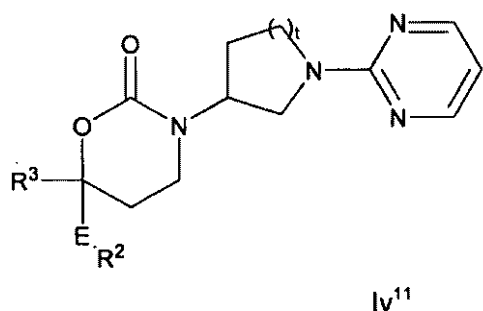
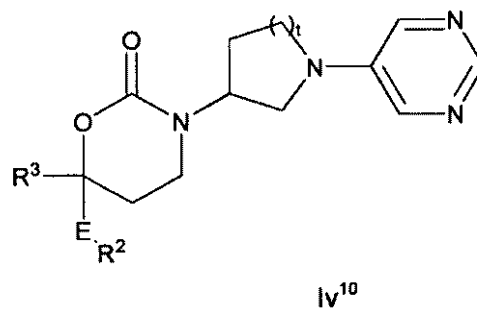
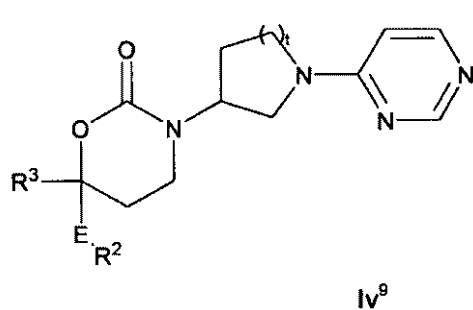
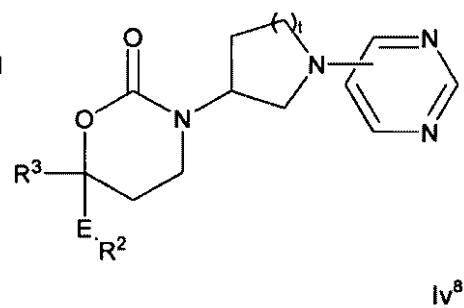
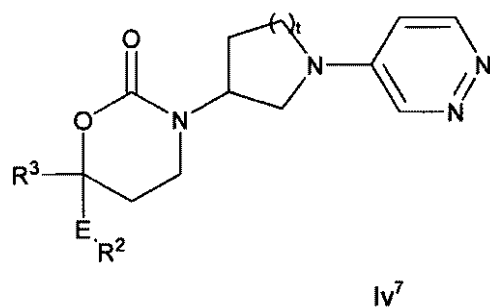
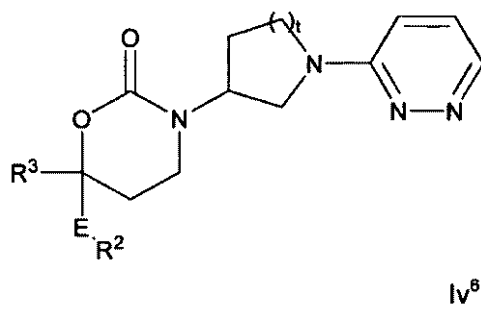
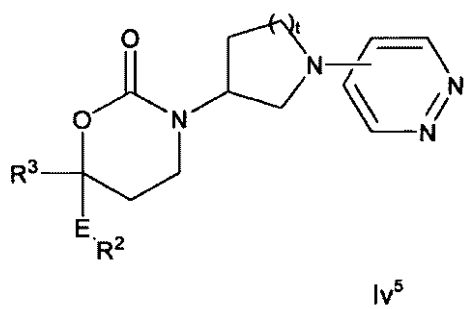


20

30

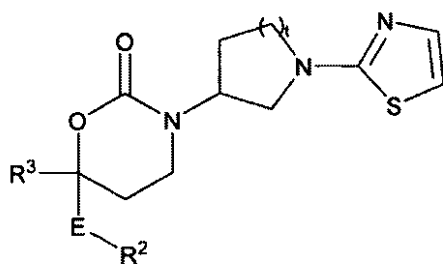
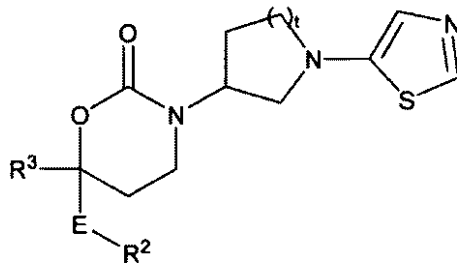
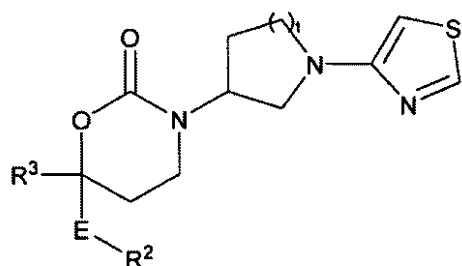
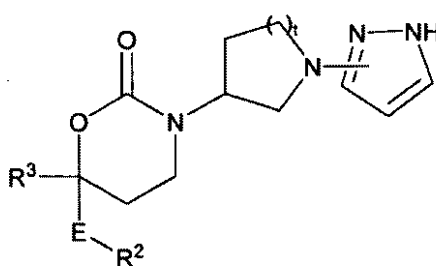
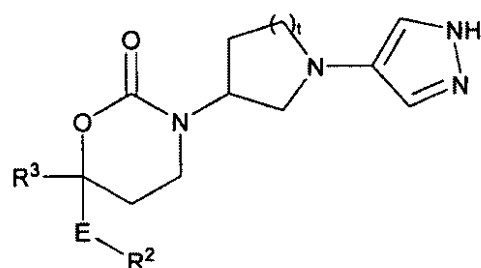
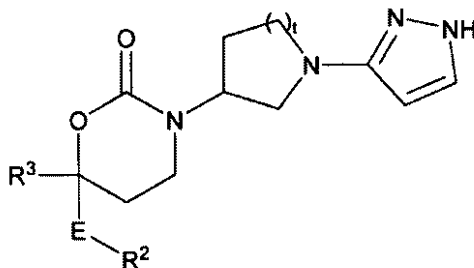
【0183】

【化 3 9】



【 0 1 8 4】

【化 40】

IV¹⁵IV¹⁶IV¹⁷IV¹⁸IV¹⁹IV²⁰

式 IV¹⁻²⁰ において、式 IV¹⁻²⁰ 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環は、Cy² について上で記載されたような最大4個の置換基で任意で置換される（水素に結合している環炭素および水素原子に結合している環窒素原子、すなわち、「置換可能な環窒素原子」における置換が包含される）。Cy² に好適な置換基、ならびに R²、R³ および E に好適な値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。t は、1、2または3である。あるいは、ピロリジン環、ピペリジン環およびアゼパン環に好適な置換基、ならびに式 IV¹⁻²⁰ 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環は、式 I f においてそれぞれ G¹ および G² について記載されたとおりであり、t は、1、2または3であり、R²、R³ および E に対する値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、ピロリジン環、ピペリジン環およびアゼパン環に好適な置換基としては、オキソ、(C₁-C₄) アルキル、(C₁-C₄) アルコキシ、(C₁-C₄) ハロアルキル、(C₁-C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロが挙げられ；式 IV¹⁸⁻²⁰ 内のピラゾール環における置換可能な環窒素原子に好適な置換基としては、(C₁-C₄) アルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル (C₁-C₂) アルキルおよび (C₁-C₄) ハロアルキルが挙げられ；式 IV¹⁻²⁰ 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環における環炭素原子に好適な置換基としては、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(C₁-C₄) アルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル、(C₃-C₄) シクロアルキル (C₁-C₂) アルキル、ハロ (C₁-C₄) アルキ

10

20

30

40

50

ル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシ、 $CONH_2$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノカルボニル、 $(C_3 - C_4)$ シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{(C_1 - C_4)$ アルキル $\} \{(C_3 - C_4)$ シクロアルキル $\}$ アミノカルボニルおよび $(C_1 - C_4)$ アルキルカルボニルアミノが挙げられ；式 $I v^{1-4}$ 内のピリジン環における環窒素は、任意でオキソによって置換され； t は、1、2 または 3 であり； R^2 、 R^3 および E に好適な値は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11 または第 12 の実施形態のうちのいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。

【0185】

式 $I v^{1-20}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

10

【0186】

式 $I v^{1-20}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^3 は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0187】

式 $I v^{1-20}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^2 は、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意で置換されるフェニルであり； R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

20

【0188】

式 $I v^{1-20}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^2 は、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意で置換されるフェニルであり； R^3 は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

30

【0189】

式 $I v^{1-20}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 t は、好ましくは、2 であり； R^2 は、フェニルまたはフルオロフェニルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0190】

式 $I v^{1-20}$ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 t は、好ましくは、2 であり； R^2 は、フェニルまたはフルオロフェニルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式 $I v^{1-20}$ 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環における 1 または 2 つの環炭素原子は、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、メチル、エチルまたは CF_3 で任意で置換され；式 $I v^{18-20}$ 内のピラゾール環における置換可能な環窒素原子は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_4)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_4)$ シクロアルキル $(C_1 - C_2)$ アルキルおよび $(C_1 - C_2)$ ハロアルキルで任意で置換される。

40

【0191】

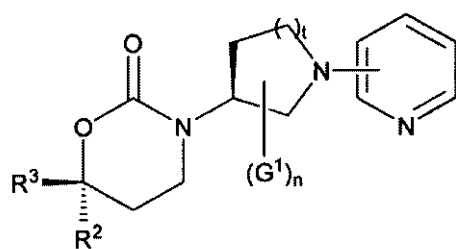
本発明の別の実施形態は、式 $I w^{1-20}$ のうちのいずれか 1 つの化合物またはその薬

50

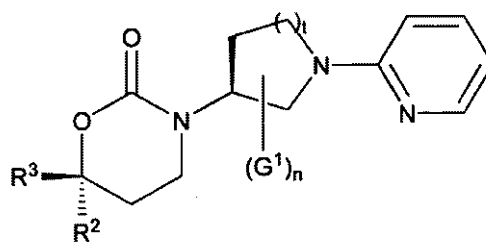
学的に許容可能な塩である：

【0192】

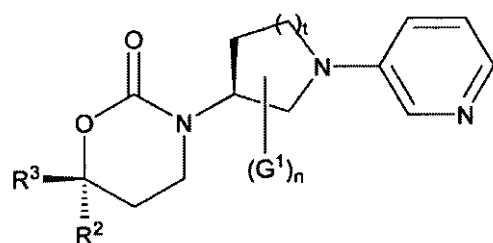
【化41】



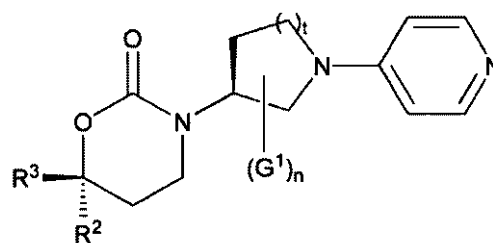
Iw¹



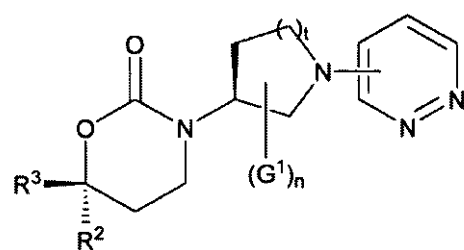
Iw²



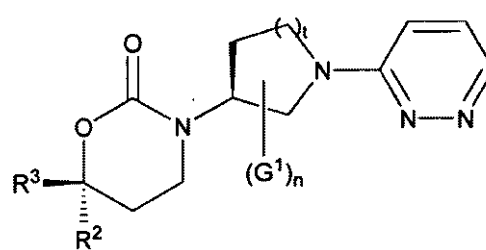
Iw³



Iw⁴



Iw⁵



Iw⁶

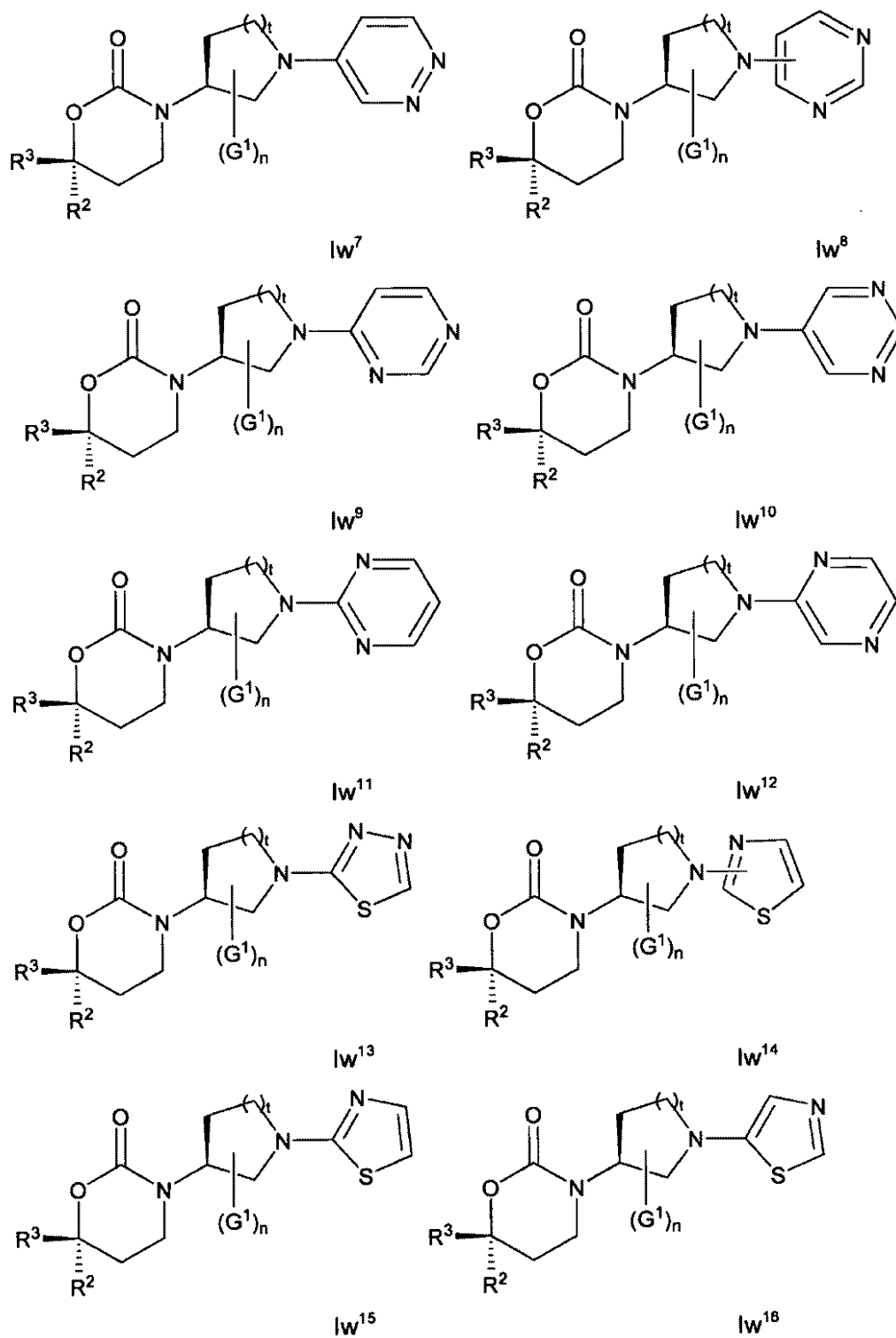
【0193】

10

20

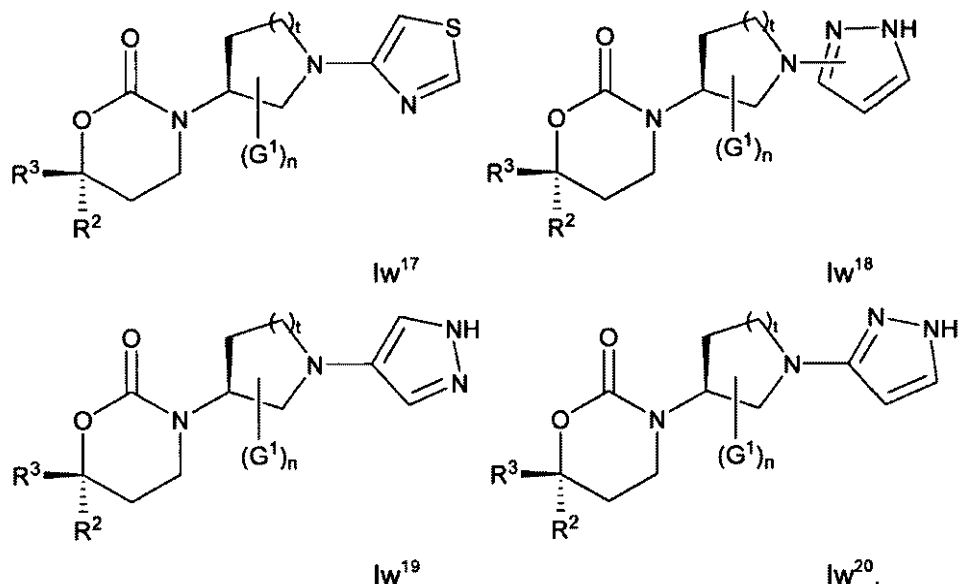
30

【化 4 2】



【 0 1 9 4 】

【化 4 3】



式 Iw^{1-20} において、式 Iw^{1-20} 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環は、 Cy^2 について上で記載されたような最大4個の置換基で任意で置換される（水素に結合している環炭素および水素原子に結合している環窒素原子、すなわち、「置換可能な環窒素原子」における置換が包含される）。 Cy^2 に好適な置換基、ならびに R^2 および R^3 に好適な値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりであり； G^1 に好適な値は、式 If について記載されたとおりであり、 n は、0、1または2であり； t は、1、2または3である。あるいは、 G^1 に好適な値は、式 If について記載されたとおりであり；式 Iw^{1-20} 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環に対する置換基は、式 If における G^2 について記載されたとおりであり； n は、0、1または2であり； t は、1、2または3であり； R^2 および R^3 に対する値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、 G^1 に好適な値としては、オキソ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロが挙げられ；式 Iw^{18-20} 内のピラゾール環における置換可能な環窒素原子に好適な置換基としては、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキルおよび (C_1-C_4) ハロアルキルが挙げられ；式 Iw^{1-20} 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環における環炭素原子に好適な置換基としては、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、 (C_3-C_4) シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{(C_1-C_4) \text{ アルキル}\} \{(C_3-C_4) \text{ シクロアルキル}\}$ アミノカルボニルおよび (C_1-C_4) アルキルカルボニルアミノが挙げられ；式 Iw^{1-4} におけるピリジン環における環窒素は、任意でオキソによって置換され； n は、0、1または2であり； t は、1、2または3であり； R^2 および R^3 に好適な値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。

【0195】

あるいは、式 I w¹⁻²⁰ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R³ は、好ましくは、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0196】

あるいは、式 I w¹⁻²⁰ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R³ は、好ましくは、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0197】

あるいは、式 I w¹⁻²⁰ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R² は、好ましくは、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキルおよびSO₂Meから選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり；R³ は、好ましくは、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0198】

あるいは、式 I w¹⁻²⁰ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R² は、好ましくは、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキルおよびSO₂Meから選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり；R³ は、好ましくは、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0199】

あるいは、式 I w¹⁻²⁰ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、t は、好ましくは、2であり；R² は、好ましくは、フェニルまたはフルオロフェニルであり；R³ は、好ましくは、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0200】

あるいは、式 I w¹⁻²⁰ の直後の段落に記載された実施形態またはその薬学的に許容可能な塩の各々について：式中、t は、2であり；R² は、フェニルまたはフルオロフェニルであり；R³ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式 I w¹⁻²⁰ 内のピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、チアゾール環およびチアジアゾール環における1または2つの環炭素原子は、フルオロ、クロロ、シアノ、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、CONHc-Pr、メチル、エチルまたはCF₃で任意で置換され；式 I w¹⁸⁻²⁰ 内のピラゾール環における置換可能な環窒素原子は、任意で、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₄)シクロアルキル、(C₃-C₄)シクロアルキル(C₁-C₂)アルキルおよび(C₁-C₂)ハロアルキルで置換され；式 I w¹⁻⁴ 内のピリジン環における環窒素は、任意でオキソによって置換される。

【0201】

本発明の別の実施形態は、式 I t¹⁻⁶ のうちのいずれか1つによって表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩である：

【0202】

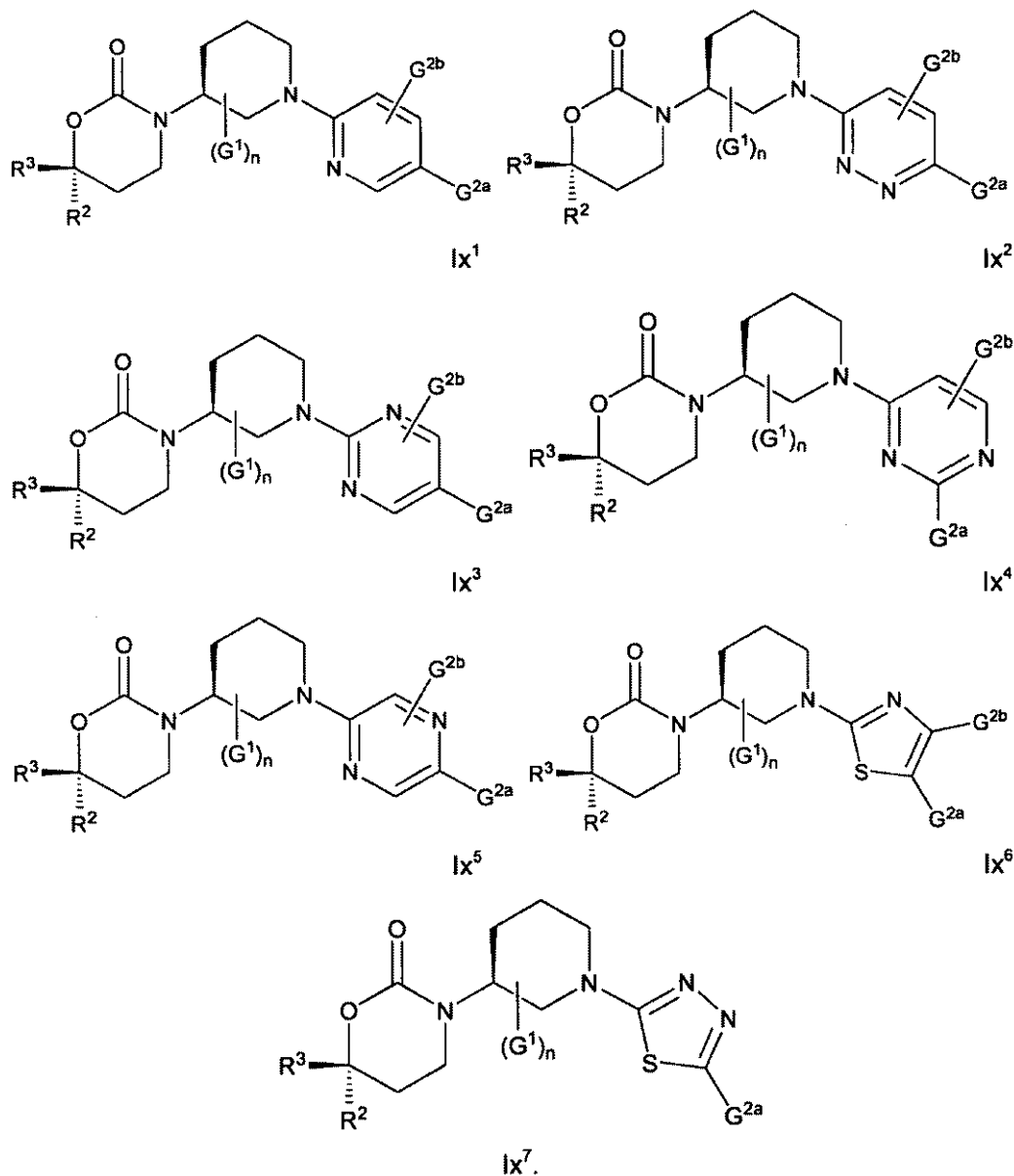
10

20

30

40

【化 4 4】



式 Ix^{1-7} において、 G^1 は、オキソ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロであり； n は、0、1または2であり； G^{2a} および G^{2b} は、独立して、水素、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル、 (C_3-C_4) シクロアルキル (C_1-C_2) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ハロアルコキシ、 CONH_2 、 (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、 (C_3-C_4) シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{ (C_1-C_4)$ アルキル $\} \{ (C_3-C_4)$ シクロアルキル $\}$ アミノカルボニルおよび (C_1-C_4) アルキルカルボニルアミノから選択され； R^2 および R^3 に好適な値は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態のうちのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。

【0203】

あるいは、式 Ix^{1-7} の直後の段落に記載された実施形態の各々について、 R^3 は、好ましくは、 $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノー

10

20

30

40

50

2-メチルプロピルである。

【0204】

あるいは、式 I x¹⁻⁷ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R³ は、好ましくは、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0205】

あるいは、式 I x¹⁻⁷ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R² は、好ましくは、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキルおよびSO₂Meから選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり；R³ は、好ましくは、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

10

【0206】

あるいは、式 I x¹⁻⁷ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R² は、好ましくは、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキルおよびSO₂Meから選択される1、2または3個の置換基で任意で置換されるフェニルであり；R³ は、好ましくは、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

20

【0207】

別の代替において、式 I x¹⁻⁷ の直後の段落に記載された実施形態の各々について、R² は、好ましくは、フェニルまたはフルオロフェニルであり；R³ は、好ましくは、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0208】

本発明の化合物は、2008年7月25日出願の米国特許仮出願第61/____号（代理人整理番号4370.1000-000）である、INHIBITORS OF 11β-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE I（その教示の全体が、本明細書中に参照として組み込まれる）にも開示されている。

【0209】

本発明は、さらに、本発明の式 I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I i、I j、I k、I l、I m¹⁻¹²、I n¹⁻¹²、I o¹⁻¹²、I p¹⁻⁷、I q¹⁻²¹、I r¹⁻²¹、I s¹⁻²¹、I t¹⁻⁷、I u¹⁻²⁰、I v¹⁻²⁰、I w¹⁻²⁰ または I x¹⁻⁷ の化合物と11β-HSD1を接触させることによって、11β-HSD1を阻害する方法を提供する。

30

【0210】

本発明は、さらに、本発明の式 I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I i、I j、I k、I l、I m¹⁻¹²、I n¹⁻¹²、I o¹⁻¹²、I p¹⁻⁷、I q¹⁻²¹、I r¹⁻²¹、I s¹⁻²¹、I t¹⁻⁷、I u¹⁻²⁰、I v¹⁻²⁰、I w¹⁻²⁰ または I x¹⁻⁷ の化合物を用いて、細胞におけるコルチゾンのコルチゾルへの変換を阻害するか、または減少させる方法を提供する。

40

【0211】

本発明は、さらに、本発明の式 I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I i、I j、I k、I l、I m¹⁻¹²、I n¹⁻¹²、I o¹⁻¹²、I p¹⁻⁷、I q¹⁻²¹、I r¹⁻²¹、I s¹⁻²¹、I t¹⁻⁷、I u¹⁻²⁰、I v¹⁻²⁰、I w¹⁻²⁰ または I x¹⁻⁷ の化合物を用いて、細胞内のコルチゾルの産生を阻害するか、または減少させる方法を提供する。

【0212】

本発明は、さらに、本発明の式 I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I i、I j、I k、I l、I m¹⁻¹²、I n¹⁻¹²、I o¹⁻¹²、I p¹⁻⁷、

50

Iq^{1-21} 、 Ir^{1-21} 、 Is^{1-21} 、 It^{1-7} 、 Iu^{1-20} 、 Iv^{1-20} 、 Iw^{1-20} または Ix^{1-7} の化合物を用いて、インスリン感度を高める必要のある被験体においてインスリン感度を高める方法を提供する。

【0213】

本発明は、さらに、本発明の式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im¹⁻¹²、In¹⁻¹²、Io¹⁻¹²、Ip¹⁻⁷、Iq¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹、It¹⁻⁷、Iu¹⁻²⁰、Iv¹⁻²⁰、Iw¹⁻²⁰またはIx¹⁻⁷の化合物を用いて、11β-HSD1の発現の活性に関連する疾患を有する被験体を処置する方法を提供する。

【0214】

上述の構造式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im¹⁻¹²、In¹⁻¹²、Io¹⁻¹²、Ip¹⁻⁷、Iq¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹、It¹⁻⁷、Iu¹⁻²⁰、Iv¹⁻²⁰、Iw¹⁻²⁰またはIx¹⁻⁷における可変部分に対する好ましい値は、以下に提供される：

A¹は、結合である。あるいは、A¹は、(C₁-C₃)アルキレンである。別の特定の実施形態では、A¹は、メチレンである。別の特定の実施形態では、R¹が存在するとき、A¹は、CHである。

【0215】

R¹は、(C₁-C₆)アルキルである。あるいは、R¹は、メチルまたはエチルである。

【0216】

Cy¹は、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールである。あるいは、Cy¹は、任意で置換されるフェニルまたは任意で置換されるピリジルである。別の代替において、Cy¹は、任意で置換されるフェニルである。さらに別の特定の実施形態では、Cy¹は、フッ素または臭素で置換される。別の実施形態では、A²は、結合であり、Cy²は、Hであり、Cy¹は、任意で置換される単環式シクロアルキルである。別の実施形態では、A²は、結合であり、Cy²は、Hであり、Cy¹は、任意で置換されるシクロヘキシルである。別の実施形態では、A²は、結合であり、Cy²は、Hであり、Cy¹は、フッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチルまたは2-ヒドロキシ-2-プロピルで置換されたフェニルである。別の実施形態では、Cy¹は、トリフルオロメトキシまたは2, 2, 2-トリフルオロエトキシで置換されたフェニルである。あるいは、Cy¹は、任意で置換されるヘテロシクリルである。別の実施形態では、Cy¹は、任意で置換される、ピロリジニル、ピペリジニルまたはアゼパニルである。

【0217】

A²は、結合であり、Cy²は、水素である。あるいは、A²は、結合であり、Cy²は、シクロプロピルである。あるいは、A²は、結合であり、Cy²は、(C₃-C₇)シクロアルキルである。あるいは、A²は、結合であり、Cy²は、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールである。別の特定の実施形態では、A²は、結合であり、Cy²は、任意で置換されるフェニルまたは任意で置換されるピリジルである。さらに別の特定の実施形態では、A²は、結合であり、Cy²は、任意で置換されるフェニルである。さらに別の特定の実施形態では、A²は、結合であり、Cy²は、塩素またはフッ素から独立して選択される1~4個の基で置換される。さらに別の特定の実施形態では、A²は、結合であり、Cy²は、ジフルオロフェニルである。さらに別の特定の実施形態では、A²は、結合であり、Cy²は、フルオロフェニルである。さらに別の特定の実施形態では、A²は、結合であり、Cy²は、任意で置換される2-チエニル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、チアゾリルまたは2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-5-ピリジルである。さらに別の特定の実施形態では、A²は、結合であり、Cy²は、アミノ(C₁-C₆)アルキルで置換された、フェニルまたはチエニルである。別の実施形態では、A²は、結合であり、Cy²は、任

10

20

30

40

50

意で置換される、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジニル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソピリダジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジニルまたは1, 2-ジヒドロ-2-オキソピラジニルである。さらに別の実施形態では、 A^2 は、結合であり、 Cy^2 は、非置換か、メチルで置換されるか、またはエチルで置換される、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジニル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソピリダジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジニルまたは1, 2-ジヒドロ-2-オキソピラジニルである。さらに別の特定の実施形態では、 A^2 は、結合であり、 Cy^2 は、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル、1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル、1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル、1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルまたは1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピラジン-3-イルである。別の実施形態では、 A^2 は、結合であり、 Cy^2 は、任意で置換されるヘテロシクリルである。別の実施形態では、 A^2 は、結合であり、 Cy^2 は、1つのオキソ基、およびアミノ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシまたはトリフルオロメチルから独立して選択される最大3個の基 (up to 3 groups) によって置換されるヘテロシクリル (heterocycle) である。さらに別の特定の実施形態では、 A^2 は、結合であり、 Cy^2 は、1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル、1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル、6-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル、1, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル、1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル、1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル、2-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル、1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピラジン-3-イル、1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピラジン-3-イル、1-エチル-5-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルまたは6-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 6-ジヒドロピラジン-3-イルである。別の特定の実施形態では、 A^2 は、結合であり、 Cy^2 は、アミノ、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、シクロ (C_3-C_5) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシまたは (C_1-C_2) ハロアルキル、 (C_1-C_2) ハロアルコキシから独立して選択される最大2個の基で任意で置換されるヘテロアリールである。さらに別の実施形態では、 A^2 は、結合であり、 Cy^2 は、アミノ、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_4) アルキルアミノカルボニル、シクロ (C_3-C_5) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシまたは (C_1-C_2) ハロアルキル、 (C_1-C_2) ハロアルコキシから独立して選択される最大2個の基によって任意で置換される、ピリジニル、*N*-オキソピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアジアゾリルまたはチアゾリルである。さらに別の実施形態では、 A^2 は、結合であり、 Cy^2 は、アミノ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、 $CONHt-Bu$ 、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはトリフルオロメチルから独立して選択される最大2個の基によって任意で置換される、ピリジニル、*N*-オキソピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアジアゾリルまたはチアゾリルである。さらに別の実施形態では、 A^2 は、結合であり、 Cy^2 は、アミノ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはトリフルオロメチルから独立して選択される最大2個の基によって任意で置換される、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピラジン-3-イル、ピリミジン-2-イル、ピリ

10

20

30

40

50

である。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、 $H_2NC(=O)OC_1-C_4$ アルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、 $MeHNC(=O)OC_1-C_4$ アルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、ヒドロキシで任意で置換される(C_1-C_2)アルコキシ(C_1-C_3)アルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、ヒドロキシで任意で置換される(C_1-C_2)アルキルチオ(C_1-C_3)アルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、 $H_2NSO_2O(C_2-C_4)$ アルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、 $H_2NSO_2NH(C_2-C_4)$ アルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、オキソ(C_2-C_4)アルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、 $MeCO(C_1-C_2)$ アルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、 $HOCO(C_1-C_2)$ アルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、アルケニルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、アリルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、 $MeC(=O)NH(C_2-C_4)$ アルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、 $MeOC(=O)NH(C_2-C_4)$ アルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、シアノアルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、アルキルスルホニルアミノアルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、アルキルスルホニルアルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、ヒドロキシで任意で置換される $MeSO_2NH(C_2-C_4)$ アルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、アミノカルボニルアミノアルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、アミノカルボキシアルキルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、2-(4-モルホリノ)エチルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、2-(1-イミダゾリル)エチルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^3 は、2-(1-アミノイミダゾリル)エチルである。

10

20

【0220】

別の実施形態では、 R^3 は、(C_3-C_4)シクロアルキル(C_1-C_2)アルキルである。別の特定の実施形態では、 R^3 は、(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチルである。別の特定の実施形態では、 R^3 は、1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチルである。別の特定の実施形態では、 R^3 は、(1-カルバモイルシクロプロピル)メチルである。別の特定の実施形態では、 R^3 は、2-(1-アゼチジニル)エチル、2-(1-ピロリジニル)エチル、2-(3-フルオロー-1-ピロリジニル)エチル、2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)エチル、2-(1,1-ジオキソ-2-イソチアゾリジニル)エチル、2-(3-オキソ-1-ピペラジニル)エチル、(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル、2-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル、(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチルまたは2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチルである。別の実施形態では、 R^3 は、ヘテロシクリル(C_1-C_3)アルキルである。

30

【0221】

別の特定の実施形態では、 R^3 は、 $H_2NCOCHMeCH_2-$ 、 $H_2NCOCH_2CH_2-$ 、 $NCC(Me)_2CH_2-$ 、 $H_2NCH_2C(Me)_2CH_2-$ 、 $MeCONHCH_2C(Me)_2CH_2-$ 、 $MeOCONHCH_2C(Me)_2CH_2-$ 、 $MeSO_2NHCH_2C(Me)_2CH_2-$ 、 $HOCH_2CHMeCH_2-$ 、 $HOCH_2C(Me)_2CH_2-$ 、 $MeSO_2NMeCH_2CH_2-$ または $MeSO_2NMeCH_2CH_2CH_2-$ である。別の特定の実施形態では、 R^3 は、メチル、エチル、 $FCMe_2CH_2-$ 、 $MeC(=O)NHCM_e_2CH_2-$ 、 $MeOC(=O)NHCM_e_2CH_2-$ または $MeS(=O)_2NHCM_e_2CH_2-$ である。

40

【0222】

Eは、結合である。

【0223】

R^2 は、任意で置換されるアリール、任意で置換されるヘテロアリールまたはシクロア

50

ルキルである。1つの特定の実施形態において、 R^2 は、任意で置換されるフェニルまたは任意で置換されるピリジルである。別の特定の実施形態では、 R^2 は、任意で置換されるフェニルである。さらに別の特定の実施形態では、 R^2 は、フルオロフェニルである。 R^2 は、 $(C_3 - C_5)$ アルキルである。1つの特定の実施形態において、 R^2 は、イソプロピルである。別の実施形態では、 R^2 は、任意で置換されるチエニルである。別の特定の実施形態では、 R^2 は、 t -ブチルである。

【0224】

本発明の別の実施形態において、式IまたはIa～Ilまたは Im^{1-12} 、 In^{1-12} 、 Io^{1-12} 、 Ip^{1-7} 、 Iq^{1-21} 、 Ir^{1-21} 、 Is^{1-21} 、 It^{1-7} 、 Iu^{1-20} 、 Iv^{1-20} 、 Iw^{1-20} もしくは Ix^{1-7} の化合物を含む薬学的組成物に適用される条件は、式Iまたは式Ia～Ilまたは Im^{1-12} 、 In^{1-12} 、 Io^{1-12} 、 Ip^{1-7} 、 Iq^{1-21} 、 Ir^{1-21} 、 Is^{1-21} 、 It^{1-7} 、 Iu^{1-20} 、 Iv^{1-20} 、 Iw^{1-20} もしくは Ix^{1-7} の化合物のうちのいずれか1つを利用する処置の方法にも適用される。

【0225】

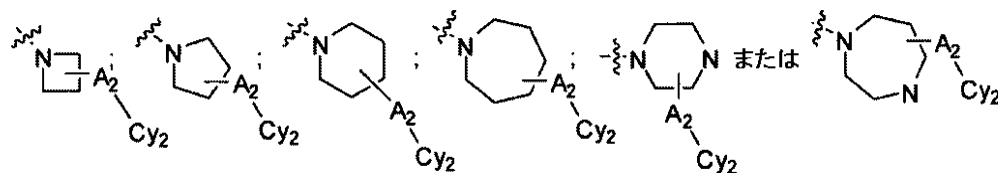
本発明の別の実施形態は、式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、 Im^{1-12} 、 In^{1-12} 、 Io^{1-12} 、 Ip^{1-7} 、 Iq^{1-21} 、 Ir^{1-21} 、 Is^{1-21} 、 It^{1-7} 、 Iu^{1-20} 、 Iv^{1-20} 、 Iw^{1-20} もしくは Ix^{1-7} の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであり、式中、以下の条件のうちのいずれか1つまたは任意の組み合わせが適用される：

条件1：(a) R^3 または $E-R^2$ のいずれかが、ハロゲンまたは $(C_1 - C_2)$ アルコキシで置換された、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたはベンジルであり、かつ(b) n が、ゼロではない場合、 Y は、その環内の窒素原子に対する β 位において、オキソまたは $(C_1 - C_3)$ アルキルのいずれかであることはできない。

条件2： A_1 が、 $C_2 - C_3$ アルキレンである場合、 $-Cy^1 - A_2 - Cy^2$ は、

【0226】

【化45】



であることができない(式中、 Cy^1 によって表される窒素含有複素環は、任意で置換される)。

条件3：(a) A^1 および A^2 が、両方とも結合であり、(b) R^3 が、アミノ、アルキル、アルコキシ、オキソ、カルボキシ、ヒドロキシ、フッ素もしくはスルホニルで任意で置換されるアルキル、または非置換アルキニルであり、(c) $E-R^2$ が、(i) 任意で置換されるアルキルもしくは任意で置換される炭素環式芳香族基(式中、置換基は、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはスルホニルである)、または(ii) 非置換シクロアルキルであり、かつ(d) Cy^2 が、Hである場合、 Cy^1 は、(i) 非置換単環式シクロアルキル、または(ii) 置換もしくは非置換の炭素環式芳香族基ではない。

条件4：(a) A^1 および A^2 が、両方とも結合であり、(b) R^3 が、アミノ、アルキル、アルコキシ、オキソ、カルボキシ、ヒドロキシ、フッ素もしくはスルホニルで任意で置換されるアルキル、または非置換アルキニルであり、(c) $E-R^2$ が、(i) 任意で置換されるアルキルまたは任意で置換される炭素環式芳香族基(式中、置換基は、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはスルホニルである)、または(ii) 非置換シクロアルキルであり、かつ(d) Cy^1 が、任意で置換される炭素環式芳香族基である場合、 Cy^2 は、非置換の炭素環式芳

香族基ではない。

条件5：(a) A^1 が、アミノ、アルキル、アルコキシ、オキソ、カルボキシ、ヒドロキシ、フッ素またはスルホニルで任意で置換されるアルキルであり、(b) R^3 が、アミノ、アルキル、アルコキシ、オキソ、カルボキシ、ヒドロキシ、フッ素もしくはスルホニルで置換されたアルキル、または非置換アルキニルであり、(c) $E-R^2$ が、(i) 任意で置換されるアルキルもしくは任意で置換される炭素環式芳香族基（式中、置換基は、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはスルホニルである）または(ii) 非置換シクロアルキルである場合、 Cy^1 は、 C_1C_4 アルコキシまたはハロゲンで任意で置換される炭素環式芳香族基である。

条件6：(a) A^1 が、結合またはアルキレンであり、(b) Cy^1 が、(C_3-C_7) シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、かつ(c) E が、結合である場合、 R^2 は、ハロゲンもしくはヒドロキシで任意で置換される3, 4-ジアルコキシフェニル、またはハロゲンで任意で置換される3, 4-ジシクロアルコキシフェニル、またはハロゲンで任意で置換される3, 4-ジアルコキシアルコキシフェニルではない。

条件7：(a) A^1 が、結合であり、(b) Cy^1 が、フェニルであり、(c) A^2 が、非置換メチレンであり、(d) Cy^2 が、Hであり、かつ(e) n が、1である場合、 Y は、オキサジノン環内の窒素に隣接するオキソではない。

条件8： E が、結合または C_1 アルキレンであり、 R_2 が、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、 A^1 が、(C_1) アルキレンであり、 R^3 が、任意でフッ素化される、(C_1-C_5) アルキル、(C_2-C_5) アルケニルまたは(C_2-C_6) アルキニルであり、かつ Cy^1 が、任意で置換されるフェニルである場合、 Cy^1 は、任意で置換される、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルによって、オルト位において置換されない。

【0227】

本発明の別の実施形態は、式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、IkもしくはIlの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、ジアステレオマーのエナンチオマーであり、ここで、上記条件のすべてが適用される。本発明のさらに別の実施形態は、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、ジアステレオマーのエナンチオマーであり、ここで、上記条件3～8が適用される。

【0228】

本発明の別の実施形態は、i) 薬学的に許容可能なキャリアまたは希釈剤；およびii) 式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、IkもしくはIlの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、ジアステレオマーのエナンチオマーを含む薬学的組成物であり、ここで、上記条件1、2、6および8が適用される。

【0229】

本発明の別の実施形態は、薬学的に許容可能なキャリアまたは希釈剤；およびii) 式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、IkもしくはIlの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、ジアステレオマーのエナンチオマーを含む薬学的組成物であり、ここで、条件6および8が適用される。

【0230】

1つの実施形態において、被験体が低眼内圧について処置されるとき、条件2が適用される。

【0231】

1つの実施形態において、被験体が、心臓血管障害について処置されるとき、条件2が適用される。

【0232】

1つの実施形態において、被験体が、異脂肪血症または高血圧症について処置されるとき、条件2が適用される。

【0233】

1つの実施形態において、被験体が、アテローム性動脈硬化症、異脂肪血症または心臓

10

20

30

40

50

血管障害について処置されるとき、条件 8 が適用される。

【0234】

1 つの実施形態において、被験体が、糖尿病、アテローム性動脈硬化症、異脂肪血症、高血圧症、肥満症または心臓血管障害について処置されるとき、条件 8 が適用される。

【0235】

別の実施形態において、式 I または式 I a ~ I l の化合物のうちのいずれか 1 つを利用する処置の方法に対して条件 2 および 8 が適用される。

【0236】

定義

用語「アルキル」は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルのことを意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルなどが挙げられる。

10

【0237】

用語「炭素環式芳香族基」は、用語「アリール」が米国特許第 7, 186, 844 号（その全体が本明細書中に参照として組み込まれる）において使用されるのと同じ意味を有するものとする。さらに明確にするために、用語「炭素環式芳香族基」は、米国特許第 7, 186, 844 号において使用されるとき、Huckel の $4n+2$ 則（M. B. Smith and J. March, "March's Advanced Organic Chemistry" 5th Edition, p57, Wiley-Interscience, 2001）に従う、すべて炭素の単環式または多環式の環系を意味し、例えば、ベンゼンおよびナフタレンが挙げられる。

20

【0238】

用語「シクロアルキル」は、3 ~ 10 個の炭素原子を有する単環式、二環式または三環式の飽和炭化水素環のことを意味し、例えば、シクロプロピル（c-Pr）、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、スピロ[4.4]ノナン、アダマンチルなどが挙げられる。

【0239】

用語「アリール」は、フェニル基、ナフチル基、インダニル基またはテトラヒドロナフタレン基である芳香族ラジカルのことを意味する。アリール基は、任意で、1 ~ 4 個の置換基で置換される。代表的な置換基としては、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、N-モノアルキル置換アミドおよび N, N-ジアルキル置換アミドが挙げられる。

30

【0240】

用語「ヘテロアリール」は、N、O および S から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する飽和環または不飽和環に任意で縮合され得る、5 員および 6 員の複素環式芳香族ラジカルのことを意味し、例えば、2-または 3-チエニル、2-または 3-フラニル、2-または 3-ピリリル、2-、3-または 4-ピリジニル、2-ピラジニル、2-、4-または 5-ピリミジニル、3-または 4-ピリダジニル、1H-インドール-6-イル、1H-インドール-5-イル、1H-ベンズイミダゾール-6-イル、1H-ベンズイミダゾール-5-イル、2-、4-、5-、6-、7-または 8-キナゾリニル、2-、3-、5-、6-、7-または 8-キノキサリニル、2-、3-、4-、5-、6-、7-または 8-キノリニル、1-、3-、4-、5-、6-、7-または 8-イソキノリニル、2-、4-または 5-チアゾリル、2-、3-、4-または 5-ピラゾリル、2-、3-、4-または 5-イミダゾリルである、複素環式芳香族ラジカルが挙げられる。ヘテロアリールは、任意で置換される。代表的な置換基としては、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 CONH_2 、N-モノアルキル置換アミドおよび N, N-ジアル

40

50

キル置換アミド、またはN-オキシドを形成するオキソが挙げられる。

【0241】

用語「ヘテロシクリル」は、N、OおよびSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、4員、5員、6員および7員の飽和または部分的に不飽和の複素環式環のことを意味する。代表的なヘテロシクリルとしては、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、1-メチルピロリジン-2-オン、ピペリジン、ピペリジン-2-オン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジン、1, 4-ジヒドロ-4-オキソピリジン、ピペラジン-2-オン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-4-オキソピリミジン、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、イソオキサゾリジン、1, 3-ジオキサラン、1, 3-ジチオラン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、1, 3-ジチアン、1, 4-ジチアン、オキサゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン、モルホリン、N-メチルモルホリン、モルホリン-3-オン、1, 3-オキサジナン-2-オン、チオモルホリン、チオモルホリン1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-1, 2, 5-チアオキサゾール1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1, 2-チアジン1, 1-ジオキシド、ヘキサヒドロ-1, 2, 6-チアジアジン1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-1, 2, 5-チアジアゾール1, 1-ジオキシド、イソチアゾリジン1, 1-ジオキシド、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルおよび5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルが挙げられる。ヘテロシクリルは、任意で、1～4個の置換基で置換され得る。代表的な置換基としては、アルキル、ハロアルキル、ハロゲンおよびオキソが挙げられる。

【0242】

用語「スピロシクロアルキル」は、1つの環炭素を別のアルキル基またはシクロアルキル基と共有するシクロアルキル基のことを意味する。

【0243】

本明細書中で使用されるとき、用語「被験体」および「患者」は、交換可能に使用され得、処置の必要のある哺乳動物、例えば、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）のことを意味する。代表的には、被験体は、処置の必要のあるヒトである。

【0244】

開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩が、命名されるか、または構造によって表されるとき、その化合物またはその薬学的に許容可能な塩の溶媒和化合物または水和物もまた包含されると理解されるべきである。「溶媒和化合物」とは、結晶化中に溶媒分子が結晶格子内に組み込まれる結晶性形状のことを指す。溶媒和化合物は、水または非水溶媒（例えば、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミンおよびEtOAc）を含み得る。溶媒和化合物は、代表的には「水和物」と称され、ここで、水が、結晶格子内に組み込まれる溶媒分子である。水和物には、化学量論的な水和物、ならびに様々な量の水を含有する組成物が包含される。

【0245】

開示される化合物のうちの特定のものは、様々な立体異性体で存在し得る。立体異性体は、それらの空間配置が異なるだけの化合物である。エナンチオマーは、通常、キラル中心として作用する非対称的に置換された炭素原子を含有するので、重ねることが出来ない鏡像を有する立体異性体の対である。「エナンチオマー」は、互いの鏡像であり、重ねることが出来ない、分子の対のうちの一方のことを意味する。ジアステレオマーは、通常、非対称的に置換される2つ以上の炭素原子を含有するので、鏡像として関係しない立体異性体である。構造式内の記号「*」は、キラル炭素中心の存在を表す。「R」および「S

」は、1つ以上のキラル炭素原子の周囲の置換基の配置を表す。したがって、「R^{*}」および「S^{*}」は、1つ以上のキラル炭素原子の周囲の置換基の相対的な配置を示す。

【0246】

「ラセミ体」または「ラセミ混合物」は、等モル量の2つのエナンチオマーの化合物のことを意味し、ここで、そのような混合物は、光学活性を示さない；すなわち、それらは、偏光面を回転しない。

【0247】

「幾何異性体」は、炭素-炭素二重結合、シクロアルキル環または架橋された二環式系との関係において置換基の原子の配向が異なる異性体のことを意味する。炭素-炭素二重結合の各側における原子（H以外）は、E配置（置換基が炭素-炭素二重結合の反対側に存在する）またはZ配置（置換基が同じ側において配向している）であり得る。

10

【0248】

「R」、「S」、「S^{*}」、「R^{*}」、「E」、「Z」、「シス」および「トランス」は、コア分子に対する配置を示す。

【0249】

本発明の化合物は、異性体特異的な合成によって個別の異性体として調製されてもよいし、異性体の混合物から分割されてもよい。従来の分割手法としては、光学活性な酸を用いて異性体対の各異性体の遊離塩基の塩を形成すること（その後、分別結晶法および遊離塩基の再生が続く）、光学活性なアミンを用いて異性体対の各異性体の酸の形態の塩を形成すること（その後、分別結晶法および遊離酸の再生が続く）、光学的に純粋な酸、アミンまたはアルコールを用いて異性体対の異性体の各々のエステルまたはアミドを形成すること（その後、クロマトグラフィによる分離およびキラル補助剤の除去が続く）、または周知の様々なクロマトグラフィによる方法を用いて出発物質もしくは最終生成物のいずれかの異性体の混合物を分割することが挙げられる。

20

【0250】

開示される化合物の立体化学が、命名されるか、または構造によって表されるとき、その命名されたか、または表された立体異性体は、他の立体異性体に対して、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%または99.9重量%純粋である。単一のエナンチオマーが、命名されるか、または構造によって表されるとき、その表されたか、または命名されたエナンチオマーは、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%または99.9重量%光学的に純粋である。光学純度の重量パーセントは、エナンチオマーの重量+その光学異性体の重量に対する、エナンチオマーの重量の割合である。

30

【0251】

開示される化合物が、立体化学を示さずに命名されるか、または構造によって表され、かつその化合物が、少なくとも1つのキラル中心を有するとき、その名称または構造は、対応する光学異性体が存在しない化合物の1つのエナンチオマー、その化合物のラセミ混合物、および1つのエナンチオマーがその対応する光学異性体に対して濃縮された混合物を包含すると理解されるべきである。

【0252】

40

開示される化合物が、立体化学を示さずに命名されるか、または構造によって表され、かつ少なくとも2つのキラル中心を有するとき、その名称または構造は、他のジアステレオマーが存在しないジアステレオマー、他のジアステレオ異性の対が存在しないジアステレオマーの対、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオ異性の対の混合物、1つのジアステレオマーが他のジアステレオマーに対して濃縮されているジアステレオマーの混合物、および1つのジアステレオ異性の対が他のジアステレオ異性の対に対して濃縮されているジアステレオ異性の対の混合物を包含すると理解されるべきである。

【0253】

本発明の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態で存在し得る。医薬として使用する場合、本発明の化合物の塩とは、無毒性の「薬学的に許容可能な塩」のことを指す。薬学的

50

に許容可能な塩の形態としては、薬学的に許容可能な酸性／陰イオン性または塩基性／陽イオン性の塩が挙げられる。

【0254】

薬学的に許容可能な塩基性／陽イオン性の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ジエタノールアミン塩、*n*-メチル-D-グルカミン塩、L-リシン塩、L-アルギニン塩、アンモニウム塩、エタノールアミン塩、ピペラジン塩およびトリエタノールアミン塩が挙げられる。

【0255】

薬学的に許容可能な酸性／陰イオン性の塩としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化塩、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプテート (glyceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレソルシネート (hexylresorcinate)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩 (diphosphate)、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩およびトリエチオダイド (triethiodide) 塩が挙げられる。

10

20

【0256】

以下の省略形は、記載される意味を有する：

【0257】

【表 1 - 1】

省略形	意味	
A%	面積百分率	
Boc	tert-ブトキシカルボニルまたはt-ブトキシカルボニル	
(Boc) ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
CbzCl	クロロギ酸ベンジル	
c-Pr	シクロプロピル	
DAST	ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	10
DCC	N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DCU	N,N'-ジシクロヘキシル尿素	
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMPU	1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン	
2,4-DNP	2,4-ジニトロフェニルヒドラジン	
DPTBS	ジフェニル-t-ブチルシリル	
dr	ジアステレオマー比	20
EDC,HCl,EDCI	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	
Equiv	当量	
EtOAc	酢酸エチル	
Fmoc	1-[[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]オキシ]-	
Fmoc-OSu	1-[[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]オキシ]-2,5-ピロリジンジオン	
h,hr	時間	
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HATU	2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	30
KHMDS	ヘキサメチルジシラザンカリウム	
LAHまたはLiAlH ₄	水素化アルミニウムリチウム	
LC-MS	液体クロマトグラフィ質量分析	
LHMDS	リチウムヘキサメチルジシラザン	
m-CPBA	メタ-クロロペルオキシ安息香酸	
Me	メチル	
MsCl	塩化メタンスルホニル	
Min	分	
MS	質量スペクトル	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	40
NaN ₃	アジ化ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NMM	N-メチルモルホリン	
NMP	N-メチルピロリジノン	

【 0 2 5 8 】

【表 1 - 2】

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)	
PE	石油エーテル	
Quant	定量的収率	
rt	室温	
Satd	飽和	
SOCl_2	塩化チオニル	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィ	
SPA	シンチレーション近接アッセイ	
SPE	固相抽出法	10
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TBS	tert-ブチルジメチルシリル	
TBDPS	tert-ブチルジフェニルシリル	
TBSCI	tert-ブチルジメチルシリルクロリド	
TBDPSCI	tert-ブチルジフェニルシリルクロリド	
TEA	トリエチルアミンまたは Et_3N	
TEMPO	2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ遊離ラジカル	
Teoc	1-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]-	
Teoc-OSu	1-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]ピロリジン-2,5-ジ オン	
T_{ext}	外部温度	20
T_{int}	内部温度	
TFA	トリフルオロ酢酸	
Tlc, TLC	薄層クロマトグラフィ	
TMS	トリメチルシリル	
TMSCI	クロロトリメチルシランまたはトリメチルシリルクロリド	
t_{R}	保持時間	
TsOH	p-トルエンスルホン酸	

合成方法の概要

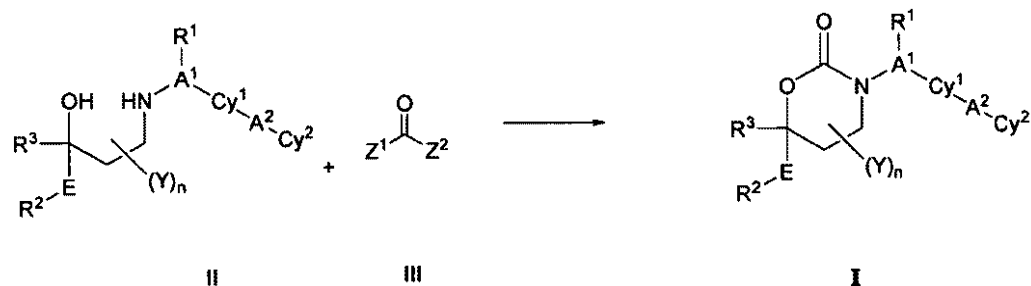
式 I の化合物は、いくつかのプロセスによって調製され得る。以下の議論において、別段述べられない限り、 A^1 、 A^2 、 Cy^1 、 Cy^2 、E、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Y および n は、上に示された意味を有する。以下に記載される合成中間体および式 I の最終生成物が、所望の反応を妨害し得る潜在的に反応性の官能基、例えば、アミノ基、ヒドロキシル基、チオール基およびカルボン酸基を含有する場合、保護された形態の中間体を使用することが有利であり得る。保護基の選択、導入およびその後の除去のための方法は、当業者に周知である (T. W. Greene および P. G. M. Wuts “Protective Groups in Organic Synthesis” John Wiley & Sons, Inc., New York 1999)。そのような保護基の操作は、以下の議論において想定されるが、明示的に記載されない。一般に、反応スキームにおける試薬は、等モル量で使用される；しかしながら、特定の場合において、過剰量の 1 つの試薬を使用することにより、反応を完了させることが望ましいことがある。これは、特に、過剰量の試薬が、蒸発または抽出によって容易に除去できる場合である。反応混合物中の HCl を中和するために使用される塩基は、一般に、わずかな過剰量からかなりの過剰量 (1.05 ~ 5 当量) で使用される。

【0259】

第 1 のプロセスにおいて、式 I の化合物は、 -10°C ~ 120°C において、通常、有機塩基または無機塩基 (例えば、それぞれトリエチルアミンまたは NaHCO_3) の存在下、不活性な溶媒 (例えば、THF、 CH_2Cl_2 、トルエンまたは MeCN) 中において、式 I I のアミノアルコール中間体を式 I I I の試薬 (式中、 Z^1 および Z^2 は、脱離基 (例えば、塩化物、1-イミダゾリルまたはアリールオキシド) である) と反応させることによって調製され得る：

【0260】

【化 4 6】



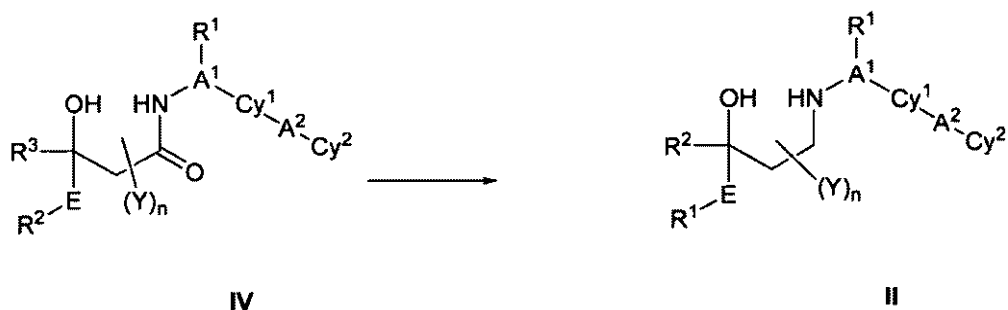
特定の例の試薬 I I I は、市販されているので、特に便利である。例えば、 Z^1 および Z^2 が、両方とも塩化物であるとき、I I I は、ホスゲンである。 Z^1 および Z^2 が、両方とも 1-イミダゾリルであるとき、I I I は、カルボニルジイミダゾールである。 Z^1 が、塩化物であり、 Z^2 が、p-ニトロフェノキシドであるとき、I I I は、p-ニトロフェニルクロロホルメートである。 Z^1 および Z^2 が、両方とも $OC(=O)Cl$ であるとき、I I I は、トリホスゲンであり、わずか 3 分の 1 のモル当量で使用され得る。

【0 2 6 1】

式 I I のアミノアルコール中間体は、1 h ~ 48 h にわたって $20^\circ C \sim 100^\circ C$ において THF または DME などの不活性なエーテル性溶媒中で水素化物試薬（例えば、 $BH_3 \cdot THF$ 溶液、 $BH_3 \cdot Me_2S$ または $LiAlH_4$ ）を用いる式 I V のアミドの還元によって調製され得る：

【0 2 6 2】

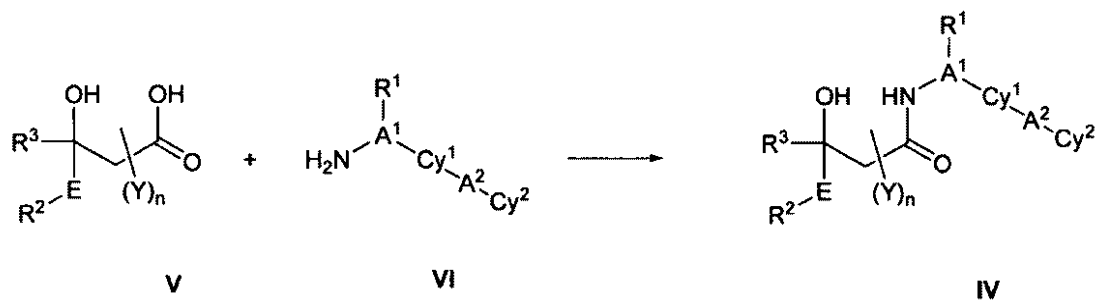
【化 4 7】



式 I V の中間体は、1 h ~ 24 h にわたって $0^\circ C \sim 30^\circ C$ において、 CH_2Cl_2 などの不活性な溶媒中の HOBt および N, N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下において、EDC などの標準的なペプチド結合試薬を用いて、式 V の β -ヒドロキシ酸を式 V I のアミンと結合させることによって調製され得る：

【0 2 6 3】

【化 4 8】



式 V I のアミン中間体（式中、 $A^1 = CH_2$ であり、 R^1 は、存在しない）は、1 h ~ 48 h にわたって $20^\circ C \sim 100^\circ C$ において THF または DME などの不活性なエーテル性溶媒中で水素化物試薬（例えば、 $BH_3 \cdot THF$ 溶液、 $BH_3 \cdot Me_2S$ または $LiAlH_4$ ）を用いる式 V I I のアミドの還元によって調製され得る：

10

20

30

40

50

【0264】

【化49】



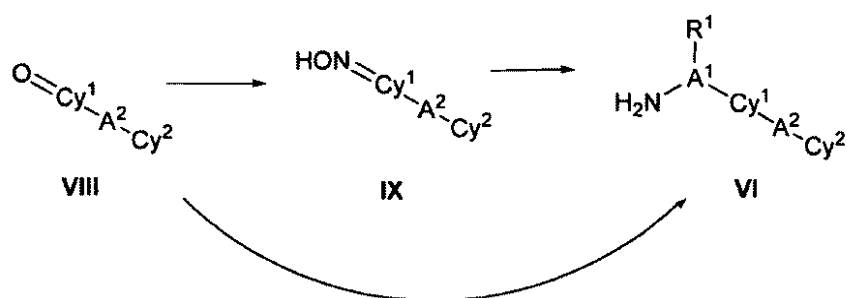
VII

VI

式VIのアミン中間体（式中、 A^1 は、結合であり、 R^1 は、存在せず、 Cy^1 は、芳香族環または芳香族複素環ではない）は、式IXのオキシムを介するか、またはアンモニアを用いる式VIIIのケトンの還元的アミノ化によって、式VIIIのケトンから調製され得る：

【0265】

【化50】



VIII

IX

VI

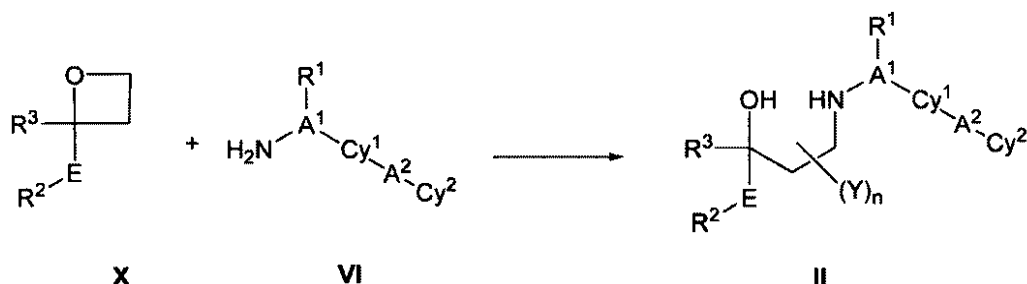
オキシムへのケトンの変換のための方法は、Smith, M. B. および March, J. “March’s Advanced Organic Chemistry” pp 1194–1195, 5th Edition, Wiley, New York, NY, 2001に記載されている。第1級アミンへのオキシムの還元のための方法は、Smith, M. B. および March, J. “March’s Advanced Organic Chemistry” p1555, 5th Edition, Wiley, New York, NY, 2001に記載されている。ケトンの還元的アミノ化のための方法は、Baxter, E. W. および Reitz, A. B. “Organic Reactions” Volume 59, Ed. Overman, L. E., Wiley Interscience, 2002に記載されている。

【0266】

式IIの中間体（式中、 $n=0$ である）は、Smith, M. B. および March, J. “March’s Advanced Organic Chemistry” p 505, 5th Edition, Wiley, New York, NY, 2001に記載されているような、式VIのアミンを用いる式Xaのβ-ヒドロキシアルデヒドの還元

【0267】

【化51】



X

VI

II

式IIの中間体は、式VIのアミンを用いる式Xaのβ-ヒドロキシアルデヒドの還元

10

20

30

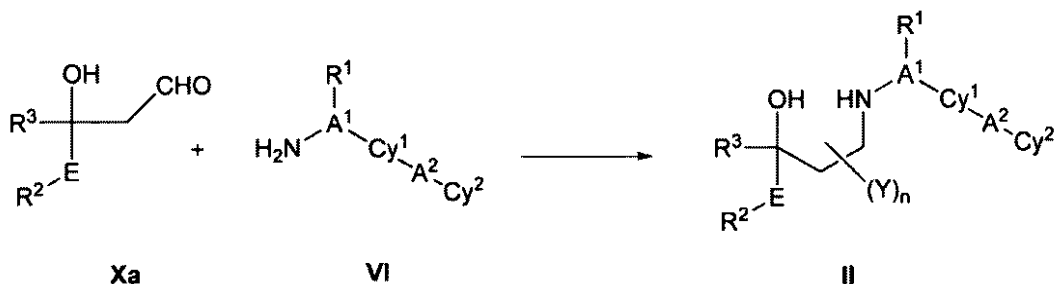
40

50

的アミノ化によっても調製され得る。アルデヒドの還元的アミノ化のための方法は、Baxter, E. W. および Reitz, A. B. "Organic Reactions" Volume 59, Ed. Overman, L. E., Wiley Interscience, 2002に記載されている。

【0268】

【化52】



10

式Xaのアルデヒドは、 OsO_4 および NaIO_4 で処理することによって式XXIのホモアリルアルコールから調製され得る。

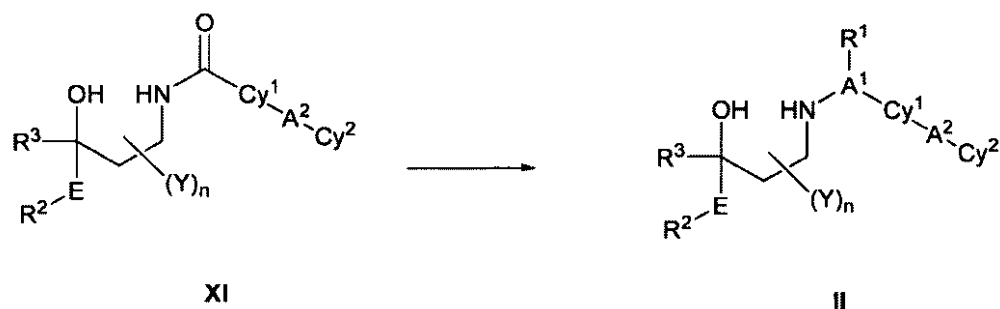
【0269】

式IIの中間体（式中、 $\text{A}^1 = \text{CH}_2$ であり、 R^1 は、存在しない）は、1h～48hにわたって20℃～100℃において、THFまたはDMEなどの不活性なエーテル性溶媒中で水素化物試薬（例えば、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 溶液、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ または LiAlH_4 ）を用いる式XIのアミド中間体の還元によって調製され得る：

20

【0270】

【化53】

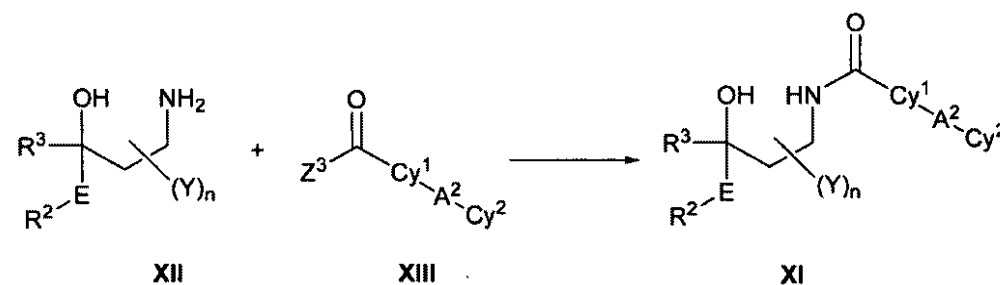


30

式XIのアミド中間体は、式XIIのアミノアルコール中間体を、式XIIIの活性化されたカルボン酸（式中、 $\text{Z}^3 =$ 塩化物、またはN-ヒドロキシスクシンイミドエステルなどの活性化されたエステルである）と反応させることによって調製され得る：

【0271】

【化54】



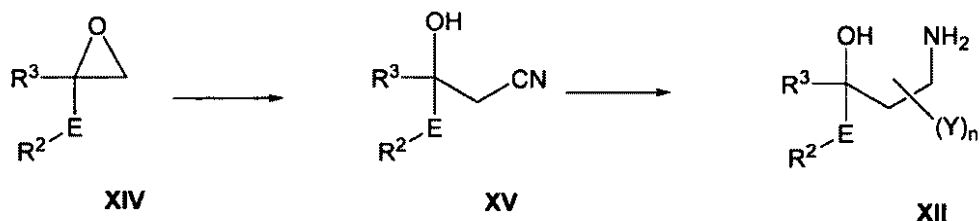
40

式XIIのアミノアルコール中間体（式中、 $n = 0$ である）は、式XIVのエポキシドをシアン化物イオンと反応させた後、得られる式XVのヒドロキシニトリルを、触媒の存在下において水素ガスを用いるか、または LiAlH_4 などの水素化物源を用いて、還元することによって調製され得る：

【0272】

50

【化 5 5】



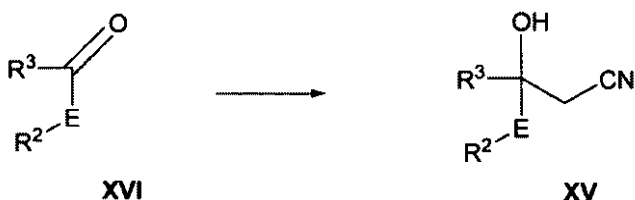
同様に、式XIVのエポキシド化合物は、B. M. Trost, I. FlemingおよびStuart L. Schreiber編, Pergamon Press, New York, 1992の“Comprehensive Organic Synthesis”のVolume1中のAube, J. “Epoxidation and Related Processes” Chapter 3. 2に記載されているような方法をはじめとしたいいくつかの方法において調製され得る。

【0273】

式XVのヒドロキシニトリル中間体は、低温の、THFなどの不活性な無水溶媒中において、アセトニトリルをn-BuLiまたはLDAで処理することによって形成されるアセトニトリル陰イオンで式XVIのケトン进行处理することによって調製され得る：

【0274】

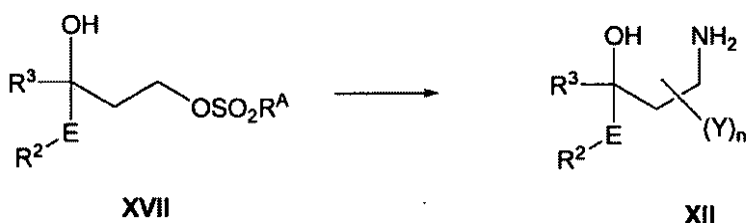
【化 5 6】



式XIIのアミノアルコール中間体（式中、nは0である）は、式XVIIのスルホネート中間体（式中、R^Aは、例えば、メチル、トリフルオロメチルまたはp-メチルフェニルである）をアンモニアで処理することによって調製され得る：

【0275】

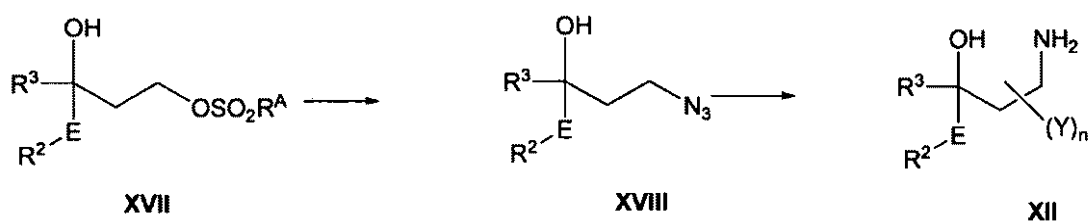
【化 5 7】



式XIIのアミノアルコール中間体は、式XVIIのスルホネート中間体をアジ化ナトリウムで処理することにより、式XVIIIのアジド中間体を得た後、湿ったTHF中のPPh₃を用いる接触水素化またはシュタウディンガー還元によって調製され得る：

【0276】

【化 5 8】



10

20

30

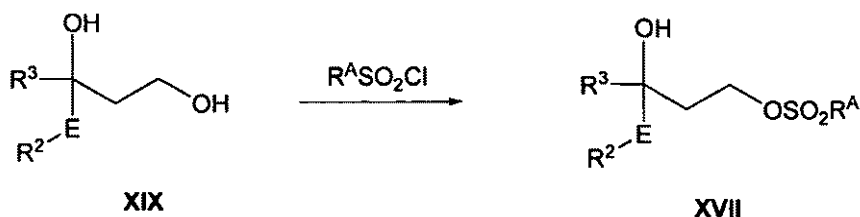
40

50

式XVIIのスルホネート中間体は、塩化スルホニル $R^A SO_2 Cl$ を用いて、式XIXのジオール中間体から調製され得る：

【0277】

【化59】

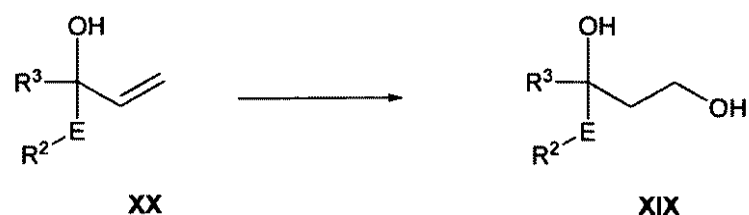


10

式XIXのジオール中間体は、式XXのアリルアルコールのヒドロホウ素化によって調製され得る：

【0278】

【化60】

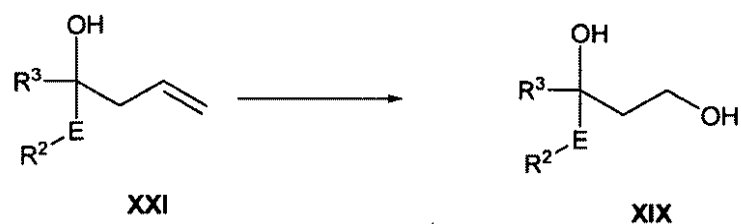


20

式XIXのジオール中間体は、式XXIのホモアリルアルコールのオゾン分解および還元によって調製され得る：

【0279】

【化61】

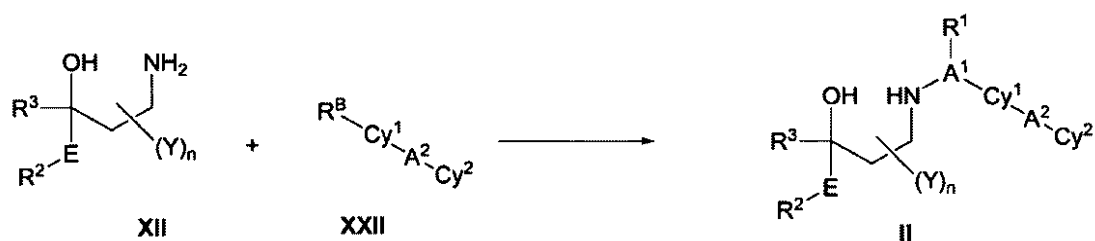


30

式IIのアミノアルコール中間体（式中、 A^1 は、結合であり、 R^1 は、存在せず、かつ Cy^1 は、 CF_3 などの少なくとも1つの強力な電子吸引基を有するヘテロアリール基またはアリール基である）は、式XIIのアミノアルコール中間体を、式XXIIの化合物（式中、 Cy^1 は、 CF_3 などの少なくとも1つの強力な電子吸引基を有するヘテロアリール基またはアリール基であり、 R^B は、脱離基（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード）である）と反応させることによって調製され得る：

【0280】

【化62】



40

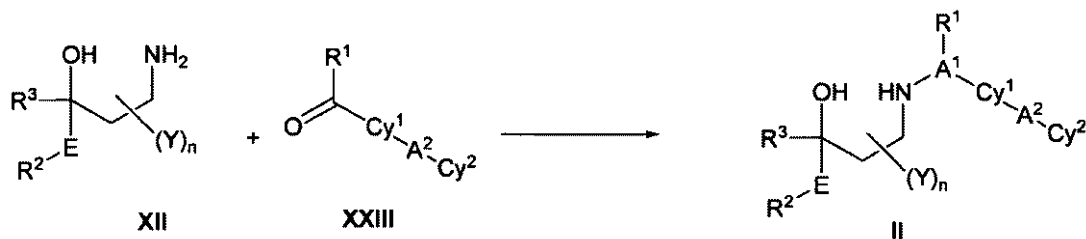
式IIのアミノアルコール中間体（式中、 A^1 は、 (C_1) アルキレンである）は、 $NaCNBH_3$ または $Na(OAc)_3BH$ などの還元剤の存在下において、式XIIのアミノアルコールを式XIIのアルデヒドまたはメチルケトンと反応させることによって調

50

製され得る：

【0281】

【化63】



10

アルデヒドおよびケトンの還元的アミノ化のための方法は、Baxter, E. W. and Reitz, A. B. "Organic Reactions" Volume 59, Ed. Overman, L. E., Wiley Interscience, 2002に記載されている。

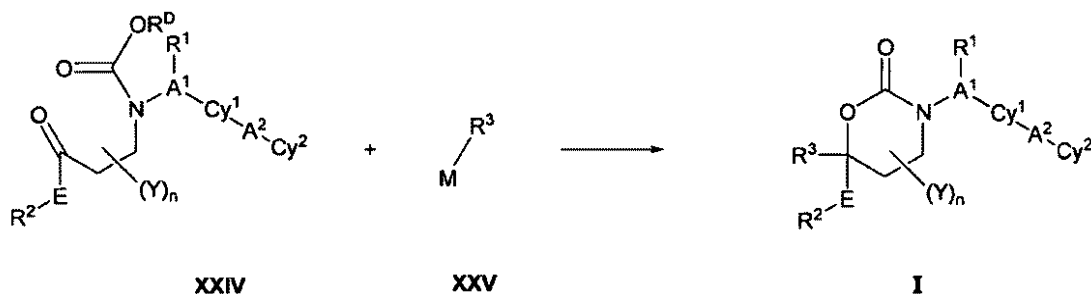
【0282】

第2のプロセスにおいて、式Iの化合物は、式XXIVのケトカルバメート（式中、 R^D は、アルキル基またはアリアルキル基（例えば、メチル、t-ブチルまたはベンジル）である）を式XXVの有機金属試薬（式中、Mとしては、MgCl、MgBr、MgIまたはLiが挙げられるが、これらに限定されない）と反応させることによって調製され得る：

20

【0283】

【化64】



30

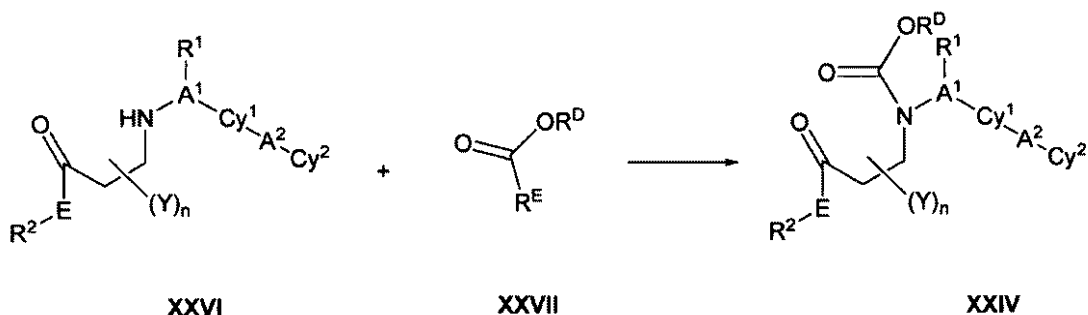
特定の例において、有機金属試薬XXVは、臭化アリルマグネシウム、臭化アリル亜鉛（II）、（2-メチルアリル）マグネシウムクロリドまたは（2-メトキシ-2-オキソエチル）亜鉛（II）プロミドである。Mが、MgCl、MgBrまたはMgIである、特定の場合では、反応混合物に CeCl_3 を加えることが有利である。

【0284】

式XXIVのケトカルバメートは、式XXVIのアミノケトンと式XXVIIの中間体（式中、 R^E は、脱離基（例えば、塩化物、スクシニルオキシ、イミダゾリルまたはトキシカルボキシカルボニル）である）と反応させることによって調製され得る：

【0285】

【化65】



40

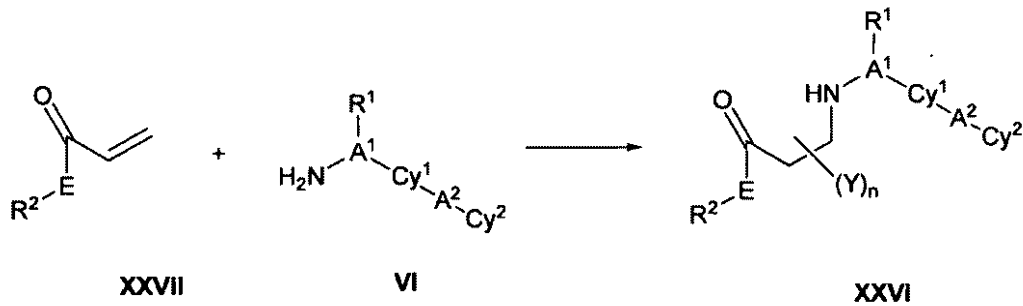
式XXVIのアミノケトン（式中、 $n=0$ である）は、式XXVIIIの α 、 β -不飽

50

和ケトンを式V Iのアミンと反応させることによって調製され得る：

【0286】

【化66】

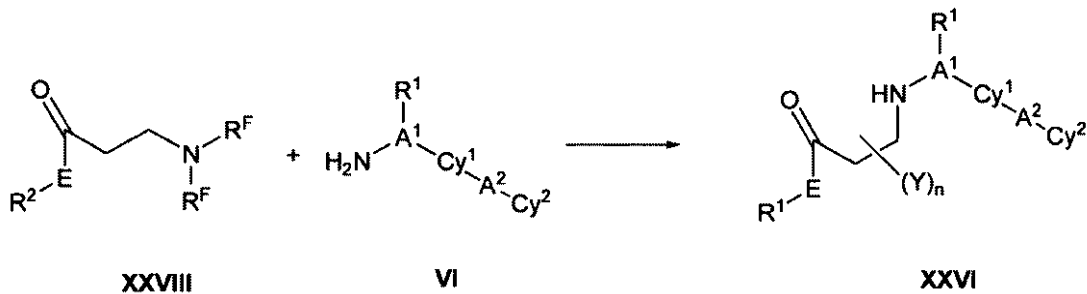


10

式XXV Iのアミノケトン（式中、 $n=0$ である）は、式XXV I I Iの β -ジアルキルアミノケトン（式中、 R^F は、低級アルキル、特に、メチルである）を式V Iのアミンと反応させることによって調製され得る：

【0287】

【化67】



20

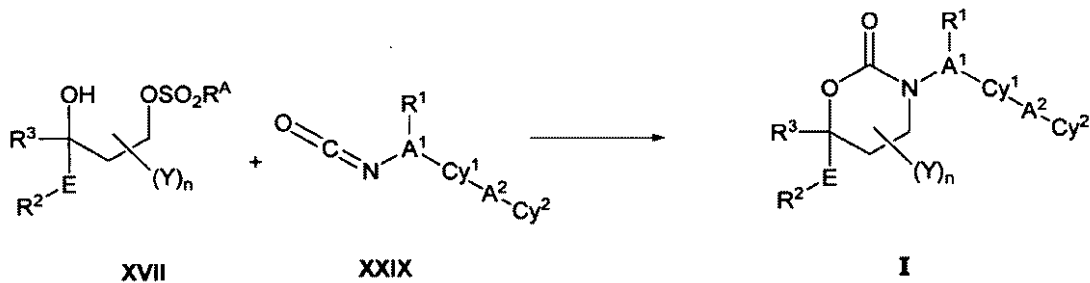
同様に、式XXV I I Iの β -ジアルキルアミノケトンは、式 $R^F N H R^F$ のジアルキルアミンを用いて、式XXV I Iの α 、 β -不飽和ケトンから得られる。

【0288】

第3のプロセスにおいて、式Iの化合物は、塩基の存在下において、式XV I Iの化合物を式XX I Xのイソシアネートと反応させることによって調製され得る：

【0289】

【化68】



40

式XX I Xのイソシアネートは、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンでの処理によって式V Iのアミンから調製され得る。この第3のプロセスは、SYNTHESIS OF INHIBITORS OF 11β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 1という表題の2008年7月25日出願の米国特許仮出願第61/____号（代理人整理番号4370. 1001-000）（その教示の全体が本明細書中に参照として組み込まれる）に詳細に記載されている。

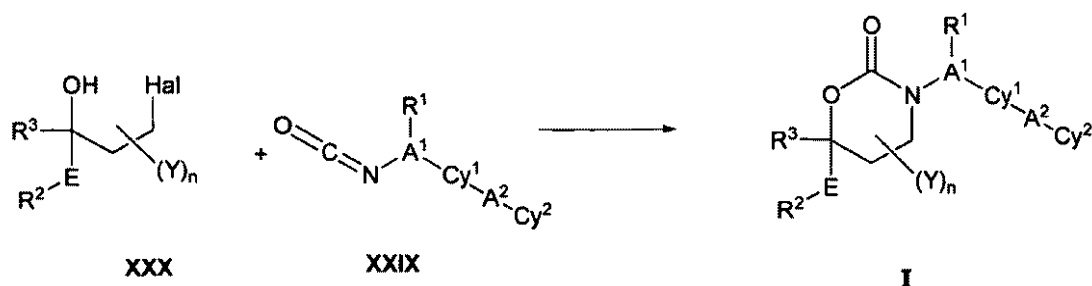
【0290】

第4のプロセスにおいて、式Iの化合物は、塩基の存在下において、式のハロ化合物（式中、Halは、塩素または臭素である）を式XX I Xのイソシアネートと反応させることによって調製され得る：

50

【0291】

【化69】

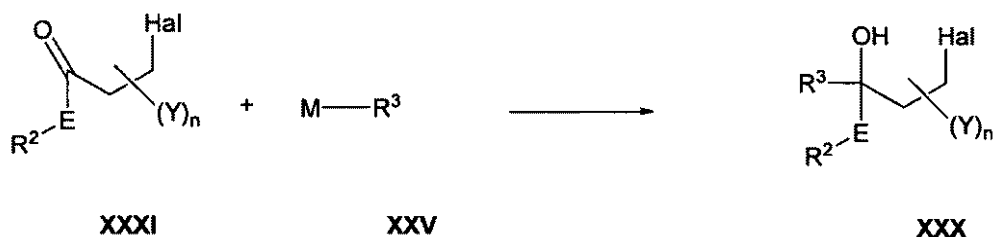


10

式XXXのハロ化合物は、式XXXIのβ-ハロケトンに式XXVの有機金属試薬（式中、Mは、MgCl、MgBr、MgIまたはLiをはじめとした金属含有ラジカルである）と反応させることによって調製され得る。この反応は、任意で、無水三塩化セリウムが存在下において実施される：

【0292】

【化70】

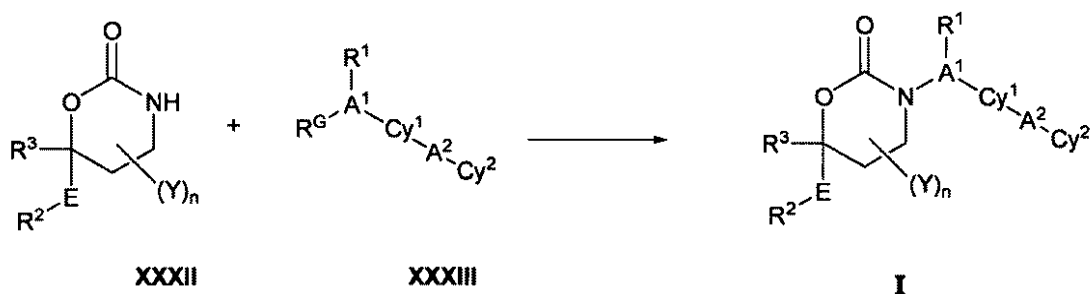


20

第5のプロセスにおいて、式Iの化合物（式中、A¹は、CH₂またはCH₂CH₂であり、かつR¹は、存在しない）は、NaHまたはK₂CO₃などの塩基の存在下において、式XXXIIの化合物を式XXXIIIの化合物（式中、A¹は、CH₂またはCH₂CH₂であり、R^Gは、脱離基（例えば、Br、I、OSO₂Me、OSO₂CF₃またはOSO₂Ph）である）と反応させることによって調製され得る：

【0293】

【化71】



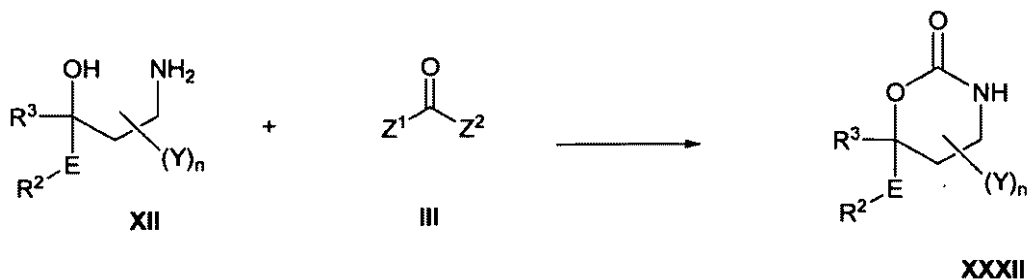
30

式XXXIIの化合物は、-10℃～120℃において、通常、有機塩基または無機塩基（例えば、それぞれトリエチルアミンまたはNaHCO₃）の存在下で、不活性な溶媒（例えば、THF、CH₂Cl₂、トルエンまたはMeCN）中において式IIIの様々な試薬（式中、Z¹およびZ²は、脱離基（例えば、塩化物、1-イミダゾリルまたはアリールオキシド）である）で式IIIの化合物を処理することによって調製され得る：

【0294】

40

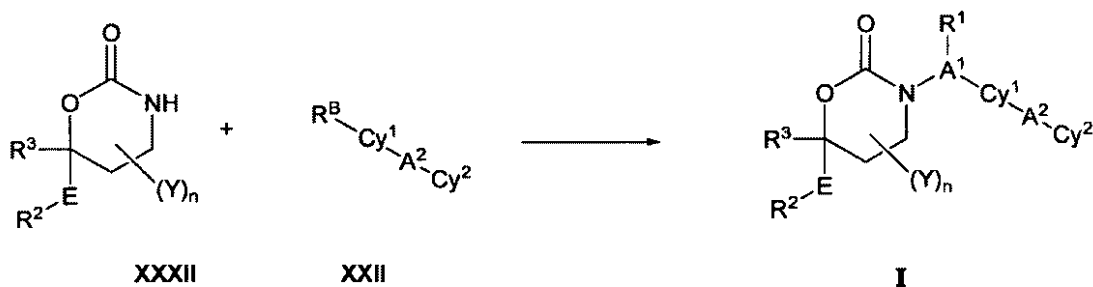
【化 7 2】



第 6 のプロセスにおいて、式 I の化合物（式中、A は、結合である）は、高温、不活性な溶媒（例えば、ジオキサン、DMF または NMP）中、 K_2CO_3 などの塩基および銅触媒またはパラジウム触媒の存在下において、式 XXXI の化合物を式 XXI の化合物（式中、 R^{B} は、脱離基（例えば、クロロ、ブロモ、ヨードまたは OSO_2CF_3 ）である）と反応させることによって調製され得る：

【0295】

【化 7 3】



第 7 のプロセスにおいて、式 I の化合物は、式 I の別の化合物から調製され得る。例えば：

（1） Cy^1 が臭素またはヨウ素で置換され、 A^2 が結合であり、 Cy^2 が水素である式 I の化合物を、パラジウム触媒の存在下において、任意で置換されるアリールまたはヘテロアリールボロン酸またはエステルと反応させることにより、 A^2 が結合であり、 Cy^2 が任意で置換されるアリールまたはヘテロアリールである式 I の化合物を得ることができる。

（2） R^1 または R^3 が ω -ヒドロキシ（ $\text{C}_2 - \text{C}_6$ ）アルキルである式 I の化合物を、Jones 試薬を用いて、 R^1 または R^3 が ω -カルボキシ（ $\text{C}_1 - \text{C}_5$ ）アルキルである式 I の化合物に酸化することができる。

（3） R^1 または R^3 が ω -カルボキシ（ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ）アルキルである式 I の化合物を、EDC などの標準的なペプチド結合試薬を用いてアンモニアまたは（ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ）アルキルアミンと結合することにより、 R^1 または R^3 が $\omega - \text{H}_2\text{NC}(=\text{O})$ （ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ）アルキルまたは $\omega - \{(\text{C}_1 - \text{C}_6) \text{アルキルNHC}(=\text{O})\}$ （ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ）アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

（4） R^1 または R^3 が ω -ヒドロキシ（ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ）アルキルである式 I の化合物を、そのメタンスルホネートまたはトリフルオロメタンスルホネートに変換し、アジ化ナトリウムで処理し、還元することにより、 R^1 または R^3 が ω -アミノ（ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ）アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

（5） R^1 または R^3 がアミノ（ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ）アルキルである式 I の化合物を、無水酢酸または塩化アセチルと反応させることにより、 R^1 または R^3 が {アセチルアミノ}（ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ）アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

（6） R^1 または R^3 がアミノ（ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ）アルキルである式 I の化合物を、塩化メタンスルホニルと反応させることにより、 R^1 または R^3 が {メタンスルホニルアミノ}（ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ）アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

（7） R^1 が（ $\text{C}_2 - \text{C}_6$ ）アルケニルである式 I の化合物をヒドロホウ酸化する（hy

10

20

30

40

50

droborated) ことにより、 R^1 がヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルキルである式 I の化合物が得られる。

(8) R^3 が ($C_2 - C_6$) アルケニルである式 I の化合物をヒドロホウ酸化することにより、 R^3 がヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルキルである式 I の化合物が得られる。

(9) R^1 が ($C_2 - C_6$) アルケニルである式 I の化合物を、四酸化オスミウムおよび N-メチルモルホリン-N-オキシドと反応させることにより、 R^1 がビシナルジヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

(10) R^3 が ($C_2 - C_6$) アルケニルである式 I の化合物を、四酸化オスミウムおよび N-メチルモルホリン-N-オキシドと反応させることにより、 R^3 がビシナルジヒドロキシ ($C_2 - C_6$) アルキルである、式 I のビシナルジオール化合物を得ることができる。

10

(11) R^1 が ($C_2 - C_6$) アルケニルである式 I の化合物を、オゾンと反応させた後、 $NaBH_4$ と反応させることにより、 R^1 が ω -ヒドロキシ ($C_1 - C_5$) アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

(12) R^3 が ($C_2 - C_6$) アルケニルである式 I の化合物を、オゾンと反応させた後、 $NaBH_4$ と反応させることにより、 R^3 が ω -ヒドロキシ ($C_1 - C_5$) アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

(13) R^1 または R^3 がアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I の化合物を、($C_1 - C_6$) アルキルイソシアネートと反応させることにより、 R^1 または R^3 が ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

20

(14) R^1 または R^3 がアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I の化合物を、($C_1 - C_6$) アルキルクロロホルメートと反応させることにより、 R^1 または R^3 が ($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

(15) R^1 または R^3 がアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I の化合物を、クロロスルホニルイソシアネートまたはスルファミドと反応させることにより、 R^1 または R^3 がアミノスルホニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

(16) R^1 または R^3 がアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I の化合物を、($C_1 - C_6$) アルキルスルファモイルクロリドと反応させることにより、 R^1 または R^3 が ($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

30

(17) R^1 または R^3 がヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I の化合物を、クロロスルホニルイソシアネートと反応させることにより、 R^1 または R^3 がアミノスルホニルオキシ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

(18) R^1 または R^3 がヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I の化合物を、p-ニトロフェニルクロロホルメート、ペンタフルオロフェニルクロロホルメートまたはカルボニルジイミダゾールと反応させた後、アンモニア、($C_1 - C_6$) アルキルアミンまたはジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミンと反応させることにより、 R^1 または R^3 がアミノカルボキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボキシ ($C_1 - C_6$) アルキルまたはジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボキシ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

40

(19) R^1 または R^3 がヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキルである式 I の化合物を、 $POCl_3$ と反応させることにより、 R^1 または R^3 が $(HO)_2P(=O)O(C_1 - C_6)$ アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

(20) Cy^1 が臭素またはヨウ素で置換され、 A^2 が結合であり、 Cy^2 が水素である式 I の化合物を、パラジウム触媒の存在下において、環状アミンと反応させることにより、 A^2 が結合であり、 Cy^2 がその窒素原子を介して結合された環状アミノ部分である式 I の化合物を得ることができる。

50

(21) Cy^1 が、臭素またはヨウ素で置換された、アリールまたはヘテロアリールであり、 A^2 が結合であり、 Cy^2 が水素である式 I の化合物を、パラジウム触媒の存在下において、ビス(ピナコラト)ジボロンと反応させることにより、ボロン酸エステルを得ることができ、それをパラジウム触媒の存在下において、(a) ハロゲン化アリール、ハロゲン化ヘテロアリールまたはハロゲン化ヘテロシクリルと再度さらに反応させることにより、 A^2 が結合であり、 Cy^2 がアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである式 I の化合物を得ることができる。

(22) R^3 がアリールまたはホモアリールである式 I の化合物を、 $PdCl_2$ および $CuCl$ の存在下において、酸素と反応させることにより、 R^3 がそれぞれ 2-オキソプロピルまたは 3-オキソブチルである式 I の化合物を得ることができる。

10

(23) R^3 が 2-オキソプロピルまたは 3-オキソブチルである式 I の化合物を、 $MeMgX$ (式中、 X は、 Cl 、 Br または I である) と反応させることにより、 R^3 がそれぞれ 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 3-ヒドロキシ-3-メチルプロピルである式 I の化合物を得ることができる。

(24) R^3 が $-CH_2CO_2Me$ である式 I の化合物を、 $MeMgX$ (式中、 X は、 Cl 、 Br または I である) で処理することにより、 R^3 が 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルである式 I の化合物を得ることができる。

(25) R^3 がアリールまたは $-CH_2C(Me)=CH_2$ である式 I の化合物を、トリフェニルシランおよび様々なコバルト触媒の存在下において $TsCN$ を用いてヒドロシアン化(hydrocyanated)することにより、 R^3 がそれぞれ $-CH_2CH(CN)Me$ または $-CH_2CMe_2CN$ である式 I の化合物を得ることができる。

20

(26) R^3 が $CH_2C(Me)_2CN$ である式 I の化合物を、 $PdCl_2$ の存在下においてアセトアミドで処理することにより、 R^3 が $CH_2CMe_2CONH_2$ である式 I の化合物を得ることができる。

(27) R^3 が $-CH_2C(Me)=CH_2$ である式 I の化合物を、 $m-CPBA$ で処理した後、リチウムトリエチルボロヒドリドで処理することにより、 R^3 が 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルである式 I の化合物を得ることができる。

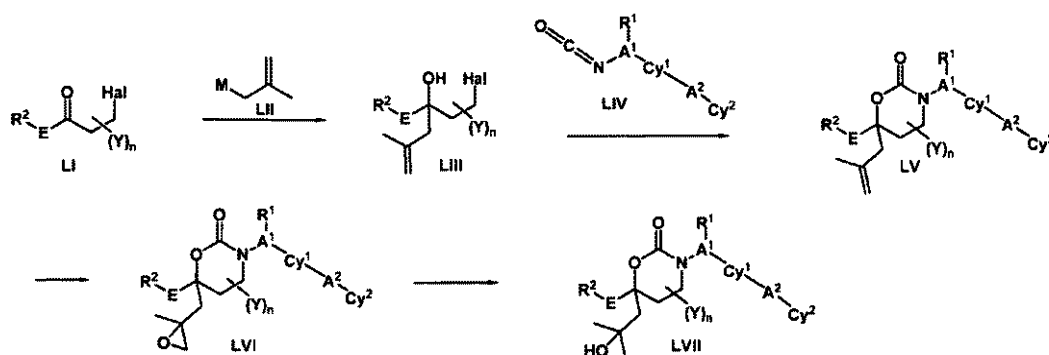
【0296】

第 8 のプロセスにおいて、本発明の化合物は、以下のように調製される：

【0297】

30

【化 74】



40

式 LIII のハロ化合物は、式 LI の β -ハロケトン を式 LIII の有機金属試薬 (式中、 M は、 $MgCl$ を示す) で処理することにより形成され得、その反応は、約 0.5 h にわたって約 $-25 \sim 0^\circ C$ のテトラヒドロフランなどの不活性な無水溶媒中の無水三塩化セリウムの存在下において実施される。

【0298】

式 LV の環状カルバメートは、還流中の不活性な溶媒 (例えば、テトラヒドロフランが挙げられるがこれに限定されない) 中、塩基 (例えば、 DBU (1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン) が挙げられるがこれに限定されない) の存在下にお

50

いて、式L I I Iの β -ハロアルコール（式中、Halは、塩化物である）を式L I Vのイソシアネートと反応させることによって調製され得る。

【0299】

式L V I Iの第3級アルコールは、式L V Iの対応するエポキシドを生成するために、ジクロロメタンなどの不活性な溶媒中においてm-C P B A（3-クロロ過安息香酸）などのエポキシ化試薬を用いてまず式L Vの三置換アルケンをエポキシド化することによって、そのアルケンから得ることができる。次いで、得られたエポキシドを還元的に開環することにより、テトラヒドロフランなどの不活性な無水溶媒中でのトリエチルボロヒドリドなどの強力な水素化物試薬による処理を介して、対応する第3級アルコールL V I Iが得られる。

10

【0300】

この第8のプロセスは、SYNTHESIS OF INHIBITORS OF 11 β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 1という表題の2008年7月25日出願の米国特許仮出願第61/____号（代理人整理番号4370, 1001-000）（その教示の全体が本明細書中に参照として組み込まれる）に詳細に記載されている。

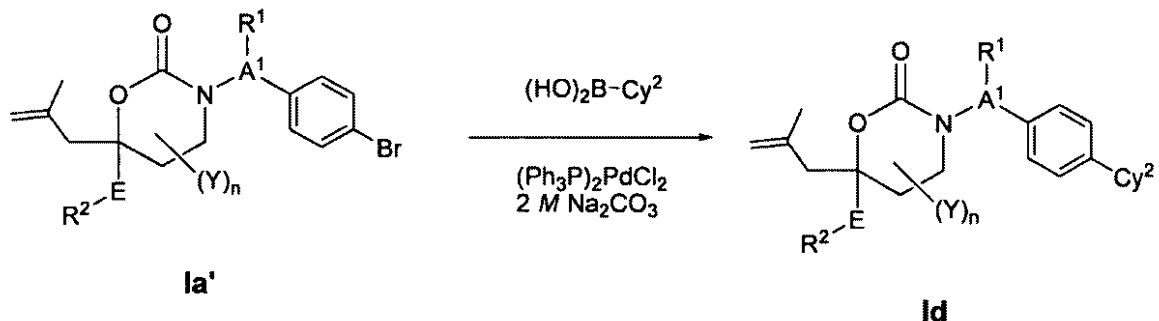
【0301】

別の変法では、I dは、例えば、実施例111に記載されるように、Cy²B(OH)₂および(PH₃P)₂PdCl₂を使用して、「鈴木」カップリング反応を用いることによって、I a'から調製される：

20

【0302】

【化75】



30

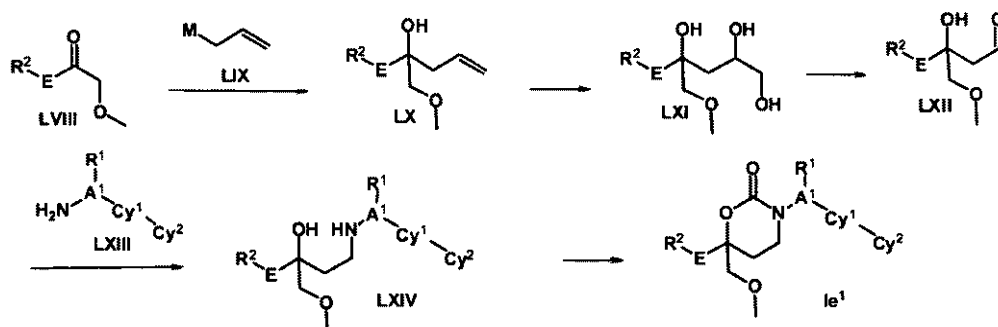
2-メチルー2-ヒドロキシプロピル基は、上述のような、エポキシ化および水素化物の開環を介して導入される。

【0303】

第9のプロセスにおいて、式I e¹の化合物は、以下のスキームに従って調製され得る：

【0304】

【化76】



40

式L V I I Iのメトキシメチルケトンに式L I Xの有機金属アリル試薬（式中、Mとしては、MgCl、MgBr、MgIまたはLiが挙げられるがこれらに限定されない）と反

50

応させることにより、式L Xのアリル化合物が得られる。特定の例において、有機金属試薬L I Xは、塩化アリルマグネシウム、臭化アリルマグネシウムまたは臭化アリル亜鉛（I I）である。MがM g C l、M g B rまたはM g Iである、特定の場合は、反応混合物にC e C l₃を加えることが有利である。

【0305】

式L Xのアリル化合物は、オゾン分解またはO s O₄に触媒されるジヒドロキシル化の後、過ヨウ素酸ナトリウムのような過ヨウ素酸塩によって式L X Iのグリコールを切断することにより、式L X I Iのアルデヒドに変換される。式L X I Vのアミノカルピノールは、還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを使用し、式L X I I Iのアミンを用いる還元的アミノ化によって調製され得る。式L X I Vのアミノカルピノールの、式I e¹の化合物への環化は、活性化された炭酸誘導体（例えば、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲンまたは1, 1'-カルボニルジイミダゾール）と反応させることによって達成され得る。

10

【0306】

精製方法

本発明の化合物は、高圧液体クロマトグラフィ（p r e p H P L C）によって精製され得る。別段特定されない限り、p r e p H P L Cとは、G i l s o n 215システムにおいて実施される、0.01% T F Aを含有する水／アセトニトリル勾配で溶出されるC-18カラムにおける分取逆相H P L Cのことを指す。

20

【0307】

L C-M S方法

方法1 [L C-M S (3分)]

カラム：Chromolith SpeedRod, RP-18e, 50×4.6 mm；移動相（Mobil phase）：A：0.01% T F A／水、B：0.01% T F A／C H₃ C N；流速：1 mL／分；勾配：

【0308】

【表2】

時間(分)	A%	B%
0.0	90	10
2.0	10	90
2.4	10	90
2.5	90	10
3.0	90	10

30

方法2 (10-80)

【0309】

【表3】

カラム	YMC-PACK ODS-AQ, 50×2.0mm 5 μm		
移動相	A: 水(4 L)+ TFA (1.5 mL)		
	B: アセトニトリル(4 L)+ TFA (0.75 mL)		
	時間(分)	A%	B%
	0	90	10
	2.2	20	80
	2.5	20	80
流速	1mL/分		
波長	UV 220 nm		
炉温度	50 ° C		
MSイオン化	ESI		

40

方法3 (30-90)

50

【0310】

【表4】

カラム	YMC-PACK ODS-AQ, 50×2.0mm 5μm		
移動相	A:水(4 L)+ TFA (1.5 mL))		
	B:アセトニトリル (4 L)+ TFA (0.75 mL))		
	時間(分)	A%	B%
	0	70	30
	2.2	10	90
	2.5	10	90
流速	1 mL/分		
波長	UV220		
炉温度	50 ° C		
MSイオン化	ESI		

10

方法4(50-100)

【実施例】

【0311】

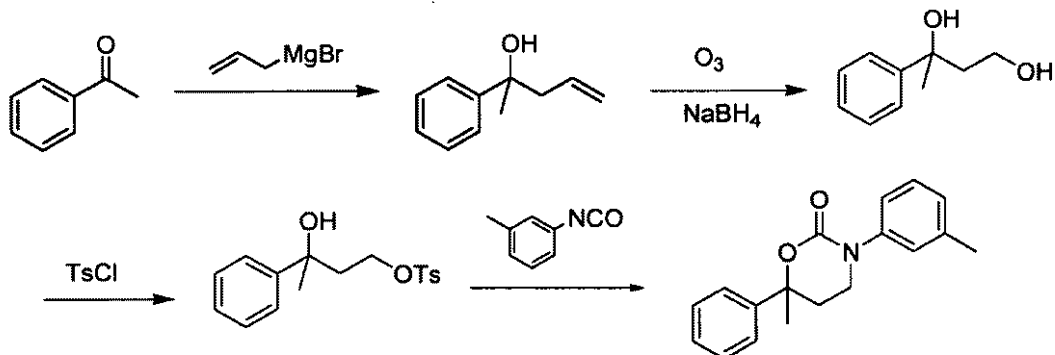
実施例1

6-メチル-6-フェニル-3-メトリル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0312】

【化77】

20



30

工程1. 2-フェニルペント-4-エン-2-オール

−78℃の乾燥THF(250mL)中のアセトフェノン(30g, 0.25mol)の溶液に、1M臭化アリルマグネシウム(1.25L, 1.25mol)を滴下した。滴下が完了した後、その混合物を室温において3時間にわたって攪拌した。その反応物を飽和NH₄Cl水溶液(30mL)でクエンチした。その混合物をEtOAc(200mL)で抽出した。有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、2-フェニルペント-4-エン-2-オールを得て(40.2g)、それを精製することなく次の工程に使用した。

40

【0313】

工程2. 3-フェニルブタン-1,3-ジオール

乾燥CH₂Cl₂(1L)中の2-フェニルペント-4-エン-2-オール(74g, 0.457mol)の溶液を、その混合物が青色を呈するまで、−78℃においてオゾンで処理した。次いで、その系に酸素を流すことにより、過剰のオゾン除去した。NaBH₄(42.8g, 1.143mol)を、−20℃においてその混合物に少しずつ加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。その混合物を水でクエンチし、層を分離した。水層をCH₂Cl₂で抽出した(2回)。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、3-フェニルブタン-1,3-ジオールを得て(67.8g)、それを精製することなく次の工程に使用した。

50

【0314】

工程3. 3-ヒドロキシ-3-フェニルブチル4-メチルベンゼンスルホネート

乾燥 CH_2Cl_2 (500 mL) 中の3-フェニルブタン-1, 3-ジオール (68 g, 0.41 mol) の溶液に、乾燥 CH_2Cl_2 (500 mL) 中の、 TsCl (78 g, 0.41 mol) およびトリエチルアミン (71 mL, 0.45 mol) の溶液を0℃において滴下した。その混合物を一晩攪拌した。その混合物を水に注ぎ込み、分離させた。水層を CH_2Cl_2 (200 mL) で2回抽出した。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得た。その粗生成物を、カラムクロマトグラフィによって精製することにより、3-ヒドロキシ-3-フェニルブチル4-メチルベンゼンスルホネートを得た (62 g, 42%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s, 3H), 1.93 (w, 1H), 2.19~2.24 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.87~4.01 (m, 1H), 4.09~4.16 (m, 1H), 7.19~7.34 (m, 7H), 7.68~7.76 (d, 2H)。

10

【0315】

工程4. 6-メチル-6-フェニル-3-メトリル-1, 3-オキサジナン-2-オン

CH_2Cl_2 (15 mL) 中の、3-ヒドロキシ-3-フェニルブチル4-メチルベンゼンスルホネート (1 g, 3.12 mmol) およびDBU (1.4 g, 9.26 mmol) の溶液に、0.5時間にわたって0℃において CH_2Cl_2 (5 mL) 中の3-メチルフェニルイソシアネート (623 mg, 4.68 mmol) の溶液を加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィ、次いで、分取HPLCによって精製することにより、6-メチル-6-フェニル-3-メトリル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た。LC-MS方法2, t_R = 2.706分, m/z = 282。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.75 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 4H)。

20

【0316】

工程5. 6-メチル-6-フェニル-3-メトリル-1, 3-オキサジナン-2-オンのエナンチオマー

流速70 mL/分および100バールのノズル圧において、MeOH中の70:30超臨界 CO_2 /0.1%ジエチルアミンで溶出され、35℃で維持されるChiral Pak-AD, 400×25 mm I.D, 20 μm (ダイセル化学工業株式会社) カラムを用いるキラル分取SFCによって、2つの異性体を得られた。

30

【0317】

異性体1 (90 mg) は、以下のスペクトルデータをもたらした: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.62 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m, 4H);

40

異性体2 (100 mg) は、以下のスペクトルデータをもたらした: (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.62 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m, 4H)。

【0318】

実施例2

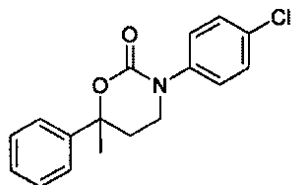
3-(4-クロロフェニル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2

50

ーオン

【0319】

【化78】



実施例1の工程1～4に記載された手順と類似の手順に従って、工程4において4-クロロフェニルイソシアネートを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法2, $t_R = 2.798$ 分, $m/z = 324$. ^1H NMR (CD_3OD) 1.75 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.35 (dd, 3H), 7.47 (m, 4H)。

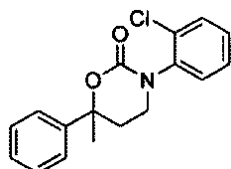
【0320】

実施例3

3-(2-クロロフェニル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0321】

【化79】



実施例1の工程1～4に記載された手順と類似の手順に従って、工程4において2-クロロフェニルイソシアネートを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.14$ 分, $m/z = 625$. ^1H NMR (CD_3OD) 1.80 (d, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.50-7.60 (m, 4H)。

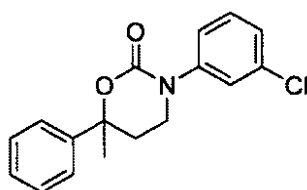
【0322】

実施例4

3-(3-クロロフェニル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0323】

【化80】



実施例1の工程1～4に記載された手順と類似の手順に従って、工程4において3-クロロフェニルイソシアネートを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法2, $t_R = 2.291$ 分, $m/z = 301$. ^1H NMR (CD_3OD) 1.75 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.50 (d, 4H)。

【0324】

10

20

30

40

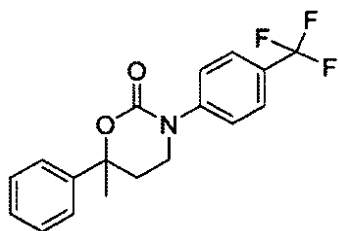
50

実施例 5

6-メチル-6-フェニル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0325】

【化81】



10

実施例 1 の工程 1～4 に記載された手順と類似の手順に従って、工程 4 において 4-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.903$ 分, $m/z = 336$. ^1H NMR (CD_3OD) 1.75 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 7.32–7.42 (m, 3H), 7.45–7.50 (m, 4H), 7.70 (d, 2H)。

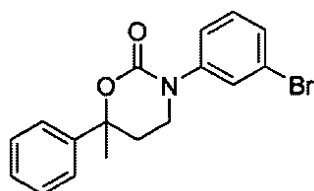
【0326】

実施例 6

3-(3-ブロモフェニル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0327】

【化82】



20

30

実施例 1 の工程 1～4 に記載された手順と類似の手順に従って、工程 4 において 3-ブロモフェニルイソシアネートを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.232$ 分, $m/z = 367.9$. ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.70 (s, 2H), 2.30–2.40 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.22–7.30 (m, 3H), 7.35–7.40 (m, 4H)。

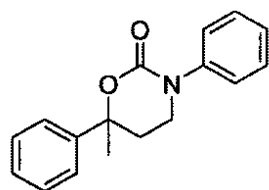
【0328】

実施例 7

6-メチル-3,6-ジフェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0329】

【化83】



40

実施例 1 の工程 1～4 に記載された手順と類似の手順に従って、工程 4 においてフェニルイソシアネートを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.99$ 分, $m/z = 268$. ^1H NMR (CD_3OD) 1.75 (s, 3H), 2.45 (m

50

, 1 H), 2. 6 5 (m, 1 H), 3. 2 5 (m, 1 H), 3. 6 0 (m, 1 H), 7. 1 2 (d, 2 H), 7. 2 5 (t, 1 H), 7. 3 5 (m, 3 H), 7. 4 5-7. 5 3 (m, 4 H)。

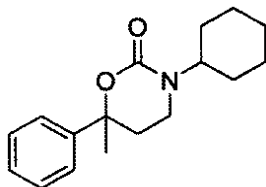
【0330】

実施例 8

3-シクロヘキシル-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0331】

【化84】



10

実施例 1 の工程 1 ~ 4 に記載された手順と類似の手順に従って、工程 4 においてシクロヘキシルイソシアネートを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1. 529$ 分, $m/z = 274. 1$. ^1H NMR (CDCl₃) 0. 97-1. 15 (m, 3 H), 1. 20-1. 37 (m, 2 H), 1. 55 (d, 1 H), 1. 65 (m, 2 H), 1. 80-1. 90 (m, 2 H), 2. 05 (s, 1 H), 2. 75 (m, 2 H), 3. 40 (b, 1 H), 4. 10 (t, 2 H), 5. 08 (s, 1 H), 7. 18 (m, 1 H), 7. 25 (m, 2 H), 7. 34 (dd, 2 H)。

20

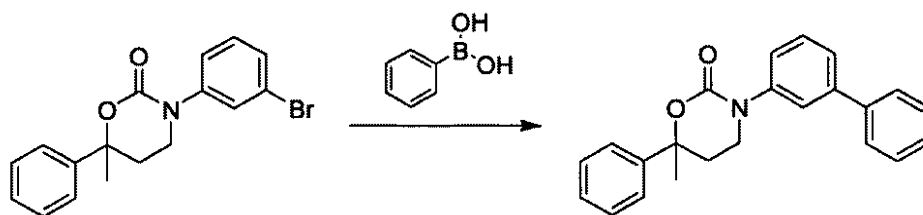
【0332】

実施例 9

3-(ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0333】

【化85】



30

THF (2 mL) 中の、3-(3-ブロモフェニル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (50 mg, 0. 14 mmol) およびフェニルボロン酸 (35 mg, 0. 29 mmol) の溶液に、H₂O (2 mL) 中の、NaHCO₃ (31 mg, 0. 29 mmol) の溶液を加えた後、Pd(PPh₃)Cl₂ (9 mg, 0. 01 mmol) を加えた。その混合物を一晩、還流した。その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製した後、分取 HPLC によって精製することにより、3-(ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (10 mg, 20%)。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 1. 71 (s, 3 H), 2. 40 (m, 1 H), 2. 48 (m, 1 H), 3. 31 (m, 1 H), 3. 54 (m, 1 H), 7. 08 (m, 1 H), 7. 30 (m, 3 H), 7. 7. 32-7. 42 (m, 8 H), 7. 46 (m, 2 H). LC-MS 方法 3, $t_R = 1. 362$ 分, $m/z = 344$. ^1H NMR (CDCl₃) 1. 75 (s, 3 H), 2. 32-2. 43 (m, 1 H), 2. 50 (m, 1 H), 3. 20 (m, 1 H), 3. 52 (m, 1 H), 7. 10 (d, 1 H), 7. 25-7. 45 (m, 11 H), 7. 50 (d, 2 H)。

40

【0334】

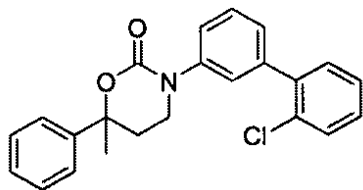
実施例 10

50

3-(2'-クロロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0335】

【化86】



10

実施例9における手順と類似の手順に従って、2-クロロフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.479$ 分, $m/z = 378.1$. ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.63 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.24 (m, 5H), 7.38 (m, 6H)。

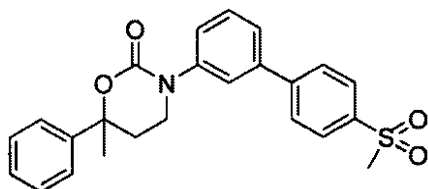
【0336】

実施例11

3-(4'-メタンスルホニル-ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン

【0337】

【化87】



20

実施例9における手順と類似の手順に従って、4-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 2.042$ 分, $m/z = 422.1$. ^1H NMR (CD_3OD) 1.69 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.51-3.60 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.30-7.45 (m, 6H)。

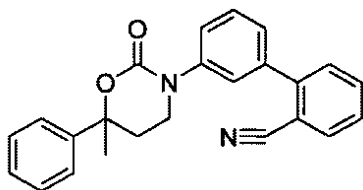
【0338】

実施例12

3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-3-イル)-ビフェニル-2-カルボニトリル

【0339】

【化88】



40

実施例9における手順と類似の手順に従って、2-シアノフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.376$ 分, $m/z = 369.1$. ^1H NMR (CD_3OD) 1.73 (s, 3H), 2.38-2.60 (m, 1H), 2.62-2.78 (m, 1H), 3.38-3.52 (m, 1H), 3.65-3.78 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H),

50

7.40–7.52 (m, 6H), 7.53–7.62 (m, 2H), 7.68–7.85 (m, 2H)。

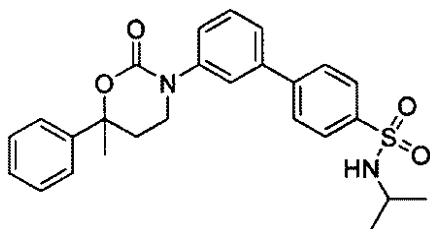
【0340】

実施例13

N-イソプロピル-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-4-スルホンアミド

【0341】

【化89】



10

実施例9における手順と類似の手順に従って、4-(イソプロピルアミノスルホニル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.566$ 分, $m/z = 465$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.11–1.15 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 2.40–2.50 (m, 1H), 2.50–2.60 (m, 1H), 3.40 (s, 4H), 3.45–3.62 (m, 2H), 7.15–7.20 (m, 1H), 7.32–7.55 (m, 8H), 7.60–7.68 (m, 2H), 7.92–7.96 (m, 2H)。

20

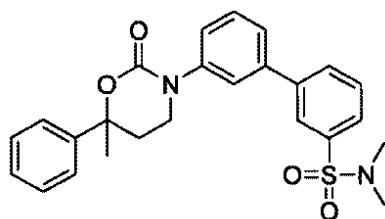
【0342】

実施例14

N,N-ジメチル-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-スルホンアミド

【0343】

【化90】



30

実施例9における手順と類似の手順に従って、3-(ジメチルアミノスルホニル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.459$ 分, $m/z = 451$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.71 (s, 3H), 2.40–2.50 (m, 1H), 2.50–2.58 (m, 1H), 3.25–3.35 (m, 1H), 3.51–3.65 (m, 1H), 7.10–7.12 (m, 1H), 7.25–7.40 (m, 8H), 7.50–7.60 (m, 1H), 7.65–7.70 (m, 2H), 7.80–7.85 (m, 1H)。

40

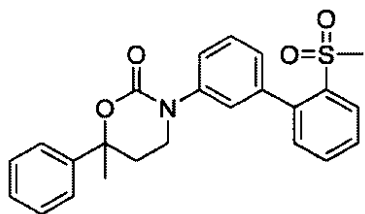
【0344】

実施例15

6-メチル-3-(2'-(メチルスルホニル)ビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0345】

【化 9 1】



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、2-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.464$ 分, $m/z = 422$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.77 (s, 3H), 2.40–2.50 (m, 1H), 2.50–2.60 (m, 1H), 2.60–2.68 (m, 3H), 3.38–3.48 (m, 1H), 3.62–3.70 (m, 1H), 4.90–5.02 (s, 2H), 7.30–7.45 (m, 5H), 7.45–7.50 (m, 5H), 7.52–7.70 (m, 2H), 8.20–8.25 (m, 1H)。

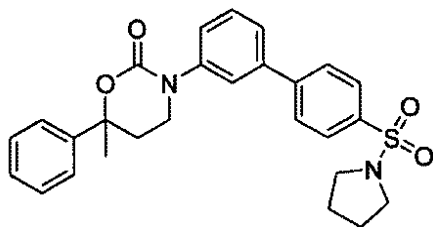
【0346】

実施例 16

6-メチル-6-フェニル-3-(4'-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ビフェニル-3-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0347】

【化 9 2】



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.504$ 分, $m/z = 477$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.72–1.75 (m, 7H), 2.35–2.42 (m, 1H), 2.45–2.52 (m, 1H), 3.20–3.28 (m, 6H), 3.30–3.35 (m, 1H), 3.50–3.58 (m, 1H), 7.10–7.15 (m, 1H), 7.26–7.40 (m, 4H), 7.52–7.60 (m, 2H), 7.60–7.70 (m, 2H), 7.80–7.90 (m, 3H)。

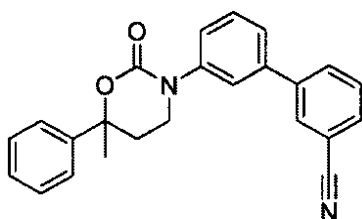
【0348】

実施例 17

3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-カルボニトリル

【0349】

【化 9 3】



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、3-シアノフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.487$ 分, $m/z = 369$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.72 (s, 3H), 2.32–2.58 (m, 2H),

3. 25–3. 38 (m, 1H), 3. 45–3. 57 (m, 1H), 7. 12–7. 18 (m, 1H), 7. 25–7. 32 (m, 2H), 7. 33–7. 42 (m, 6H), 7. 42–7. 50 (m, 1H), 7. 52–7. 58 (m, 1H), 7. 66–7. 75 (m, 2H)。

【0350】

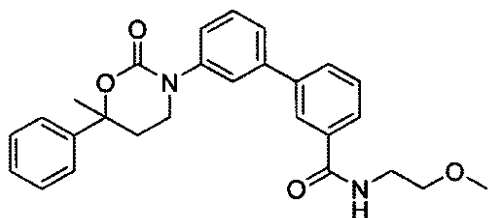
実施例18

N-(2-メトキシエチル)-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-カルボキサミド

【0351】

【化94】

10



実施例9における手順と類似の手順に従って、3-(2-メトキシエチルカルバモイル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.328$ 分, $m/z = 445$. ^1H NMR (CDCl₃) 1. 70 (s, 3H), 2. 45 (m, 2H), 3. 27 (m, 1H), 3. 33 (s, 3H), 3. 50 (m, 3H), 3. 65 (m, 2H), 6. 52 (m, 1H), 7. 10 (m, 1H), 7. 30–7. 47 (m, 10H), 7. 60 (m, 1H), 7. 68 (m, 1H), 7. 90 (s, 1H)。

20

【0352】

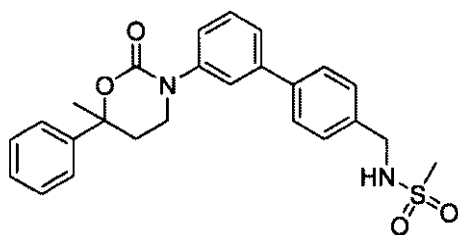
実施例19

N-((3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)メタンスルホンアミド

【0353】

【化95】

30



実施例9における手順と類似の手順に従って、4-(メチルスルホンアミドメチル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.19$ 分, $m/z = 450$. ^1H NMR (CDCl₃) 1. 70 (s, 3H), 2. 35–2. 60 (m, 2H), 2. 95 (s, 3H), 3. 35 (m, 1H), 3. 60 (m, 1H), 4. 40 (m, 2H), 4. 65 (b, 1H), 6. 95–7. 20 (m, 3H), 7. 30–7. 60 (m, 11H)。

40

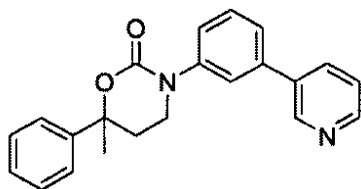
【0354】

実施例20

6-メチル-6-フェニル-3-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0355】

【化 9 6】



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、3-ピリジルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.819$ 分, $m/z = 345$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.80 (s, 3H), 2.45–2.65 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 7.30–7.60 (m, 8H), 7.85 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 9.00 (m, 1H), 9.30–9.50 (b, 2H)。

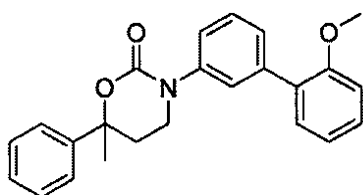
【0356】

実施例 21

3-(2'-メトキシビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0357】

【化 9 7】



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、2-メトキシフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.55$ 分, $m/z = 374$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.69 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.45 (m, 1H)。

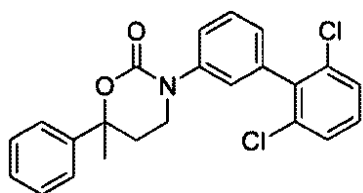
【0358】

実施例 22

3-(2',6'-ジクロロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0359】

【化 9 8】



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、2,6-ジクロロフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.676$ 分, $m/z = 412$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.69 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.40 (m, 5H)。

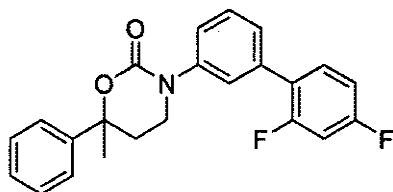
【0360】

実施例23

3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0361】

【化99】



10

実施例9における手順と類似の手順に従って、2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.595$ 分, $m/z = 380.1$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.69 (s, 3H), 2.30-2.50 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.35 (m, 5H)。

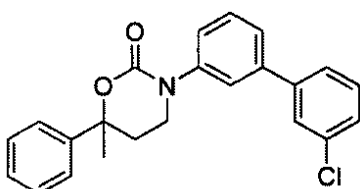
【0362】

実施例24

3-(3'-クロロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0363】

【化100】



30

実施例9における手順と類似の手順に従って、3-クロロフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.67$ 分, $m/z = 378$. ^1H NMR (CDCl₃) (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.32 (m, 3H), 7.38 (m, 4H), 7.42 (m, 1H)。

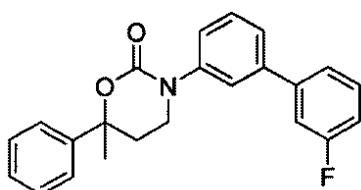
【0364】

実施例25

3-(3'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0365】

【化101】



40

実施例9における手順と類似の手順に従って、3-フルオロフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.69$ 分, $m/z = 362.1$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.68 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.57 (

50

m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.48 (m, 6H)。

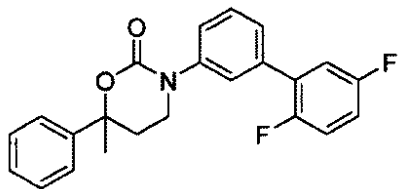
【0366】

実施例26

3-(2', 5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0367】

【化102】



10

実施例9における手順と類似の手順に従って、2, 5-ジフルオロフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.686$ 分, $m/z = 380.1$. 1H NMR (CDCl₃) 1.77 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.43 (m, 6H)。

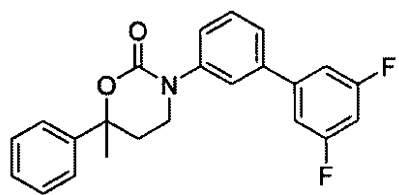
【0368】

実施例27

3-(3', 5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0369】

【化103】



30

実施例9における手順と類似の手順に従って、3, 5-ジフルオロフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.468$ 分, $m/z = 379.9$. 1H NMR (CDCl₃) 1.78 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.48 (m, 4H)。

【0370】

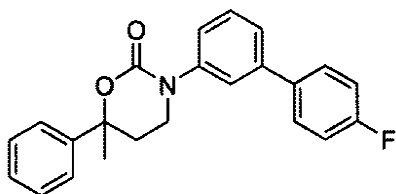
実施例28

3-(4'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0371】

40

【化 1 0 4】



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、4-フルオロフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.38$ 分, $m/z = 362.1$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.77 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.48 (m, 6H).

流速 70 mL/分および 100 バールのノズル圧において、MeOH 中の 60:40 超臨界 CO₂/0.1% ジエチルアミンで溶出され、35°C で維持される Chiral Cell-AS, 400 × 25 mm I.D., 20 μm (ダイセル化学工業株式会社) カラムを用いるキラル分取 SFC によって、2 つのエナンチオマーが得られた。

【0 3 7 2】

異性体 1: LC-MS 方法 3, $t_R = 1.38$ 分, $m/z = 362.1$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.81 (s, 3H), 2.41–2.50 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.33–7.52 (m, 10H).

【0 3 7 3】

異性体 2: LC-MS 方法 3, $t_R = 1.392$ 分, $m/z = 362.1$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.70 (s, 3H), 2.32–2.50 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.22–7.45 (m, 10H).

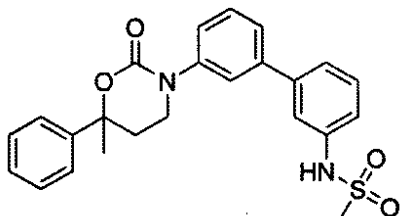
【0 3 7 4】

実施例 29

N-(3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-イル)メタンスルホンアミド

【0 3 7 5】

【化 1 0 5】



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、3-(メチルスルホニルアミノ)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.626$ 分, $m/z = 437.1$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.70 (s, 3H), 2.34–2.50 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.25–7.40 (m, 11H).

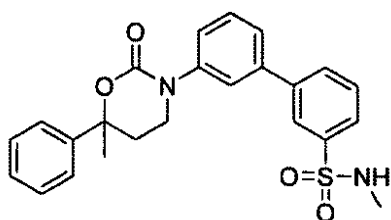
【0 3 7 6】

実施例 30

N-メチル-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-スルホンアミド

【 0 3 7 7 】

【化 1 0 6】



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、3-(メチルアミノスルホニル)フェニル硼酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.184$ 分, $m/z = 437$. ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.11-1.13 (m, 6H), 1.70 (m, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.20-3.49 (s, 4H), 3.49-3.65 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.31-7.56 (m, 8H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.90-7.96 (m, 2H)。

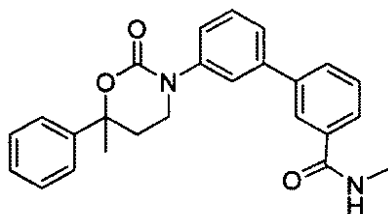
【 0 3 7 8 】

实施例 3 1

N-メチル-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-カルボキサミド

【 0 3 7 9 】

【化 1 0 7】



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、3-(メチルカルバモイル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.11$ 分, $m/z = 401.1$. ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.70 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.38 (m, 6H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.80 (s, 1H)。

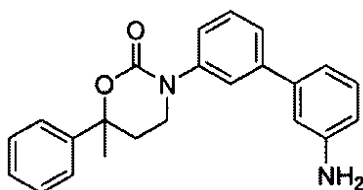
【 0 3 8 0 】

实施例 3 2

3-(3'-アミノビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【 0 3 8 1 】

【化 1 0 8】



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、3-アミノフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.761$ 分, $m/z = 359.1$. ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.70 (s, 3H), 2.30–2.50 (m, 2H),

3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.80–6.90 (m, 2H), 7.05–7.47 (m, 10H)。

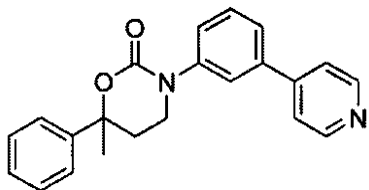
【0382】

実施例33

6-メチル-6-フェニル-3-(3-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0383】

【化109】



10

実施例9における手順と類似の手順に従って、4-ピリジルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法2, $t_R = 1.329$ 分, $m/z = 345$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.70 (s, 3H), 2.30–2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 7.27–7.50 (m, 9H), 8.60 (b, 1H)。

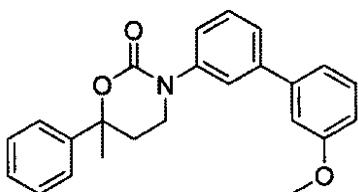
【0384】

実施例34

3-(3'-メトキシビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0385】

【化110】



30

実施例9における手順と類似の手順に従って、3-メトキシフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.392$ 分, $m/z = 374$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.70 (s, 3H), 2.30–2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.85 (m, 1H), 7.00–7.45 (m, 12H)。

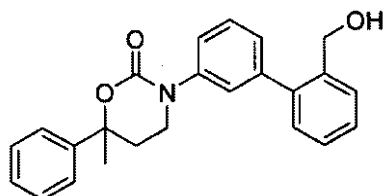
【0386】

実施例35

3-(2'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0387】

【化111】



40

実施例9における手順と類似の手順に従って、2-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.375$ 分, $m/z = 7$

50

69. 3. ^1H NMR (CDCl₃) 1. 69 (s, 3H), 2. 36 (m, 1H), 2. 46 (m, 1H), 3. 31 (m, 1H), 3. 52 (m, 1H), 4. 5 (m, 1H), 5. 17 (m, 1H), 7. 06 (m, 1H), 7. 12 (m, 1H), 7. 18 (m, 1H), 7. 28 (m, 3H), 7. 33 (m, 2H), 7. 38 (m, 4H), 7. 45 (m, 1H)。

【0388】

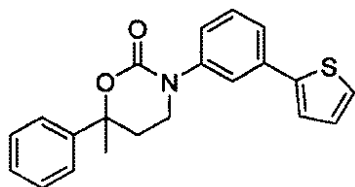
実施例36

6-メチル-6-フェニル-3-(3-(チオフェン-2-イル)フェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0389】

10

【化112】



実施例9における手順と類似の手順に従って、2-チエニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.721$ 分, $m/z = 350$. ^1H NMR (CDCl₃) 1. 69 (s, 3H), 2. 33-2. 50 (m, 2H), 3. 27 (m, 1H), 3. 52 (m, 1H), 3. 71 (s, 3H), 6. 94 (m, 1H), 7. 09 (m, 1H), 7. 21-7. 40 (m, 11H)。

20

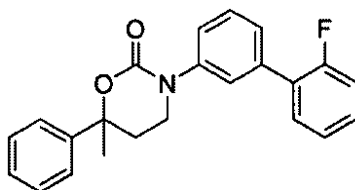
【0390】

実施例37

3-(2'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0391】

【化113】



30

実施例9における手順と類似の手順に従って、2-フルオロフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.772$ 分, $m/z = 362$. ^1H NMR (CDCl₃) 1. 15 (s, 3H), 2. 30-2. 53 (m, 2H), 3. 30 (m, 1H), 3. 50 (m, 1H), 7. 08 (m, 3H), 7. 25 (m, 2H), 7. 32 (m, 3H), 7. 38 (m, 5H)。

【0392】

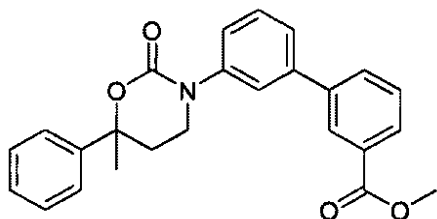
40

実施例38

メチル3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-カルボキシレート

【0393】

【化 1 1 4】



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.745$ 分, $m/z = 402$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.20 (s, 3H), 2.32–2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.30–7.47 (m, 9H), 7.65 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.12 (m, 1H)。

10

【0394】

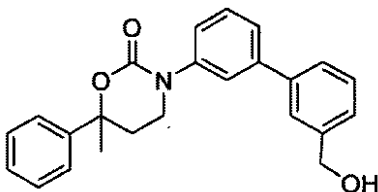
実施例 39

3-(3'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0395】

【化 1 1 5】

20



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、3-ヒドロキシメチルフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.35$ 分, $m/z = 374$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.70 (s, 3H), 2.30–2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 4.70 (d, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.27–7.55 (m, 13H)。

30

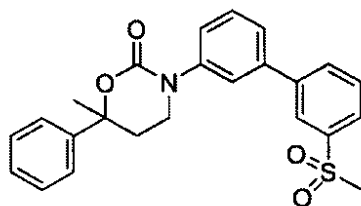
【0396】

実施例 40

6-メチル-3-(3'-(メチルスルホニル)ビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0397】

【化 1 1 6】



40

実施例 9 における手順と類似の手順に従って、3-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.172$ 分, $m/z = 422$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.71 (s, 3H), 2.37–2.44 (m, 1H), 2.46–2.52 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.27–3.35 (m, 1H), 3.51–3.58 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.35–7.42 (m, 6H), 7.52–7.58 (t, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.01 (s, 1H)。

50

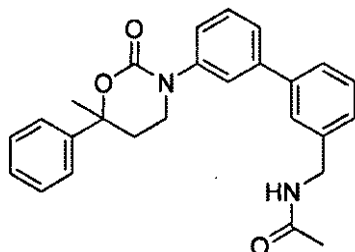
【0398】

実施例41

N-((3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-3-イル)メチル)アセトアミド

【0399】

【化117】



10

実施例9における手順と類似の手順に従って、3-(アセトアミドメチル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.329$ 分, $m/z = 415$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.70 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 6.35 (m, 1H), 7.27-7.62 (m, 19H)。

20

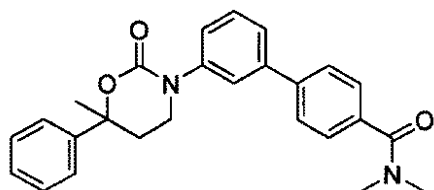
【0400】

実施例42

N,N-ジメチル-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド

【0401】

【化118】



30

実施例9における手順と類似の手順に従って、4-(ジメチルカルバモイル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.157$ 分, $m/z = 415$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.70 (s, 2H), 2.30-2.50 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 7.00-7.60 (m, 14H)。

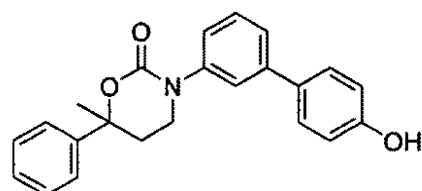
【0402】

実施例43

3-(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0403】

【化119】



50

実施例 9 における手順と類似の手順に従って、4-ヒドロキシフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.381$ 分, $m/z = 360$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.70 (s, 3H), 2.35–2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.20–7.65 (m, 12H)。

【0404】

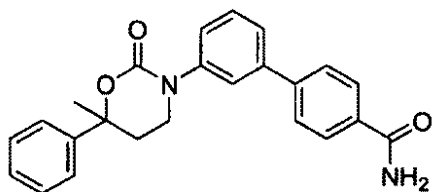
実施例 44

3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナ-3-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド

【0405】

10

【化120】



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、4-(カルバモイル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.999$ 分, $m/z = 386$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.79 (s, 3H), 1.930 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.43 (m, 5H), 7.48 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.88 (m, 1H)。

20

【0406】

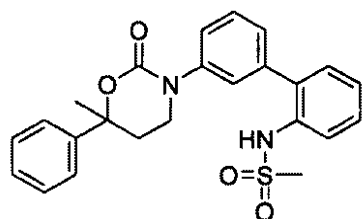
実施例 45

N-(3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナ-3-イル)ビフェニル-2-イル)メタンスルホンアミド

【0407】

【化121】

30



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、2-(メチルスルホニルアミノ)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.167$ 分, $m/z = 437$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.69 (s, 3H), 2.32–2.41 (m, 1H), 2.46–2.52 (m, 1H), 2.86 (s, 2H), 3.30–3.40 (m, 1H), 3.40–3.60 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.10–7.18 (m, 4H), 7.20–7.40 (m, 8H), 7.51–7.59 (m, 1H)。

40

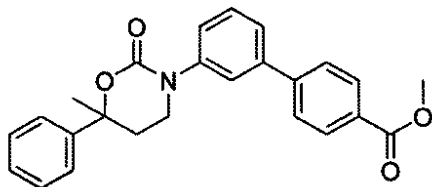
【0408】

実施例 46

メチル 3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナ-3-イル)ビフェニル-4-カルボキシレート

【0409】

【化 1 2 2】



実施例 9 における手順と類似の手順に従って、4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.359$ 分, $m/z = 402$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.80 (s, 3H), 2.42–2.62 (m, 2H), 3.38–3.44 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.34–7.53 (m, 8H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)。

10

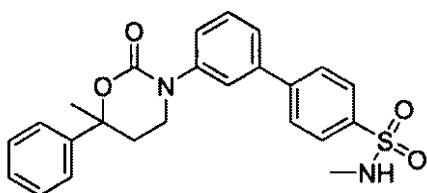
【0 4 1 0】

実施例 4 7

N-メチル-3'-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)ビフェニル-4-スルホンアミド

【0 4 1 1】

【化 1 2 3】



20

実施例 9 における手順と類似の手順に従って、4-(メチルアミノスルホニル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.403$ 分, $m/z = 437$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.70 (s, 3H), 2.40–2.50 (m, 1H), 2.50–2.60 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.32–3.42 (m, 1H), 3.52–3.62 (m, 1H), 7.15–7.20 (m, 1H), 7.30–7.50 (m, 8H), 7.60–7.70 (m, 2H), 7.86–7.95 (m, 2H)。

30

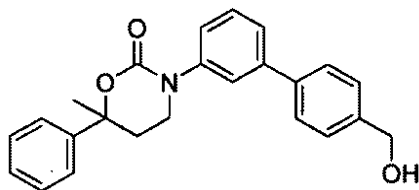
【0 4 1 2】

実施例 4 8

3-(4'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0 4 1 3】

【化 1 2 4】



40

実施例 9 における手順と類似の手順に従って、4-(ヒドロキシメチル (hydroxymethyl))フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.123$ 分, $m/z = 374$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.80 (s, 3H), 2.40–2.60 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.75 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.34–7.62 (m, 13H)。

50

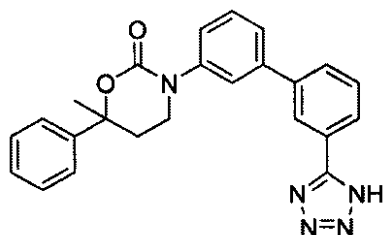
【0414】

実施例 49

3-(3'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-3-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0415】

【化125】



10

実施例 9 における手順と類似の手順に従って、3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.341$ 分, $m/z = 412.2$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.85 (s, 3H), 2.50-2.70 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.52 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.90 (d, 1H)。

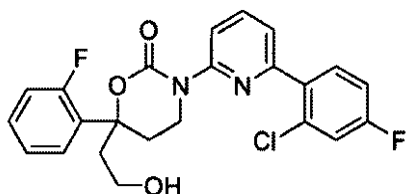
【0416】

実施例 50

3-(6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0417】

【化126】



30

工程 1 において 2-フルオロアセトフェノン、および工程 2 において 2-アミノ-6-ブロモピリジンを用いて実施例 63 に記載される手順と類似の手順を適用した後、2-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸を用いて実施例 74 および実施例 75 の工程 1 に記載される手順と類似の手順を適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.381$ 分, $m/z = 444.11$. ^1H NMR (CD₃OD) $\delta = 2.20-2.60$ (m, 3H), 2.75 (dd, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.03-7.30 (m, 4H), 7.42 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.75 (m, 2H)。

【0418】

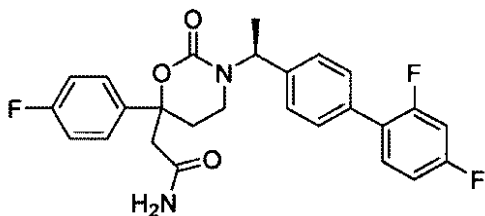
実施例 51

2-(3-((1S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)アセトアミド

【0419】

40

【化 1 2 7】



実施例 70 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 76 に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【0 4 2 0】

異性体 1: 2-((S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)アセトアミド LC-MS 方法 1, $t_R = 1.71$ 分, $m/z = 469$. ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.25-7.33 (m, 5H), 6.86-7.06 (m, 6H), 5.66 (q, 1H), 2.95-2.99 (m, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.30-2.50 (m, 3H), 2.55 (d, 3H)。

【0 4 2 1】

異性体 2: 2-((R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)アセトアミド LC-MS 方法 1 $t_R = 1.75$ 分, $m/z = 469$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.49-6.88 (m, 11H), 6.19 (br s, 1H), 5.75 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.46 (br s, 1H), 2.85-2.69 (m, 4H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

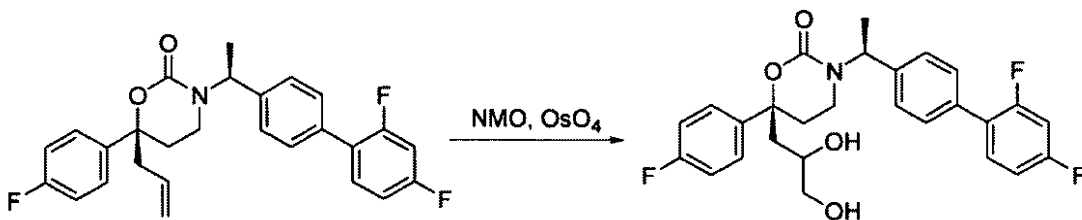
【0 4 2 2】

実施例 52

(6S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0 4 2 3】

【化 1 2 8】



CH_2Cl_2 (25 mL) 中の、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (1.2722 g, 2.82 mmol) と、4-メチルモルホリンN-オキシド-水和物 (0.8926 g, 6.60 mmol) と、 OsO_4 ($t-BuOH$ 中 2.5 wt. % 溶液, 0.2800 g, 0.0275 mmol) との混合物を、室温において 16 時間にわたって攪拌した。その混合物を $EtOAc$ で処理し、0.5 N の HCl 、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮することにより、1.3462 g の粗ジオールを泡状物として得た。その粗ジオールをさらに精製することなく、次の工程において直接使用した。3 分間のクロマトグラフィにおいて、

LC-MS $t_R = 1.71$ 分, $m/z = 486$ (MH^+)。

【0424】

分析用サンプルを、逆相HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBD^T M 5 μ m 19×50mmカラム、8分間にわたって10%→90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、次いで、2分間にわたって90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、流速20mL/分) によって精製することにより、2つのジアステレオ異性体を得た。

【0425】

異性体1: (6S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS方法1, $t_R = 1.7$ 分, $m/z = 486$. ¹H NMR (CD₃OD) 7.35-7.29 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.04-6.88 (m, 6H), 5.48 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 3H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

10

【0426】

異性体2: (6S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS方法1, $t_R = 1.71$ 分, $m/z = 486$. ¹H NMR (CD₃OD) 7.36-7.19 (m, 5H), 7.04-6.91 (m, 6H), 5.51 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.98 (dd, J = 14.9, 2.6 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 15.2, 7.9 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

20

【0427】

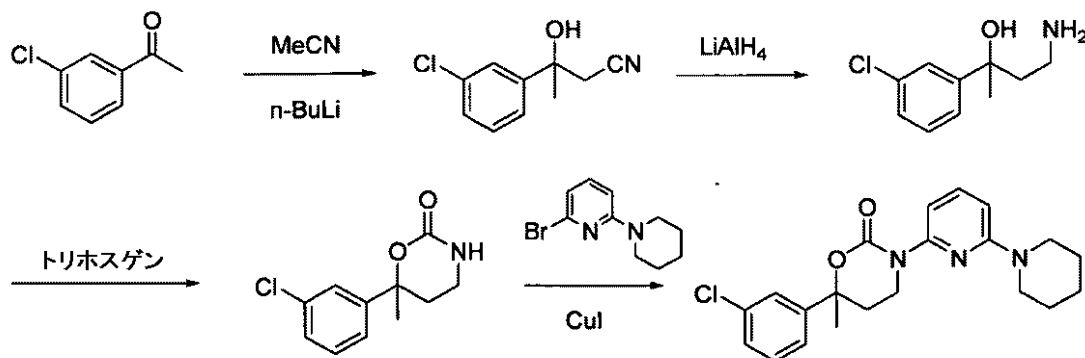
実施例53

6-(3-クロロフェニル)-6-メチル-3-(6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【0428】

【化129】



40

工程1. 3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシブタンニトリル

乾燥THF (15 mL) を-78℃に冷却し、2.5Mのn-BuLi (5.18 mL, 2.0当量) を加えた。乾燥THF (2 mL) 中のアセトニトリル (680 μ L, 2.0当量) の溶液を2分間にわたって滴下した。その混合物を-78℃において1時間にわたって攪拌した。乾燥THF (2 mL) 中の3-クロロアセトフェノン (835 μ L, 6.468 mmol) の溶液を2分間30分間にわたって滴下した。その混合物を-78℃において30分間、攪拌し、ゆっくり室温に温めた。室温において15分間攪拌した後、

50

その混合物を水 (10 mL) でクエンチし、エーテル (20 mL) によって希釈し、2% HCl 水溶液 (15 mL) で洗浄した。水層をエーテルで抽出した (2 × 10 mL)。併せた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、濃縮した後、粗生成物 (1.4 g, 定量的収量) をさらに精製することなく、次の工程に使用した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.40$ 分, $m/z = 219, 221$ (M+Na)。

【0429】

工程 2. 4-アミノ-2-(3-クロロフェニル)ブタン-2-オール

乾燥 THF (10 mL) 中の 3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシブタンニトリル (400 mg, 2.04 mmol) の溶液を 0℃ に冷却した。LiAlH₄ 粉末 (155 mg, 2 当量) を加えた。5 分後、その混合物を室温に温め、4 時間にわたって攪拌した。次いで、その混合物を 6 時間にわたって加熱還流した。その混合物を 1 M の NaOH 水溶液 (30 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した (2 × 100 mL)。併せた CH₂Cl₂ 抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮することにより、粗 4-アミノ-2-(3-クロロフェニル)ブタン-2-オールを得て (550 mg, quantitative)、それを精製することなく使用した。LC-MS 方法 1, $t_R = 0.88$ 分, $m/z = 200, 202$ 。

10

【0430】

工程 3. 6-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1, 3-オキサジナン-2-オン

CH₂Cl₂ 中の、粗 4-アミノ-2-(3-クロロフェニル)ブタン-2-オール (550 mg) および i-Pr₂NEt (1 mL, 5.5 mmol) の攪拌溶液を氷浴内で冷却し、固体のトリホスゲン (286 mg, 0.96 mmol) を加えた。その氷浴を融解し、その混合物を室温において一晩、攪拌した。その混合物をエーテル (150 mL) で希釈し、5% HCl 水溶液 (50 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を除去することにより、茶色油状物 (590 mg) が残存し、それをヘキサン類中の 0~100% EtOAc 勾配で溶出される 12-g シリカカートリッジのクロマトグラフィによって精製することにより、6-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (57 mg)。

20

【0431】

工程 4. 6-(3-クロロフェニル)-6-メチル-3-(6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

6-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1, 3-オキサジナン-2-オン (28 mg, 0.12 mmol) と、2-ブロモ-6-ピペリジノピリジン (33 mg, 0.14 mmol) と、CuI (7 mg, 0.037 mmol) と、粉末状 K₂CO₃ (19 mg, 0.14 mmol) と、CH₂Cl₂ (0.25 mL) との混合物を N₂ 流の下において 130℃ に加熱し、CH₂Cl₂ を蒸発させた。その容器を密閉し、その混合物を N₂ 下において 1 時間にわたって 130℃ で加熱した。その残渣を MeCN (0.5 mL) および DMSO (0.5 mL) に溶解し、prep HPLC によって精製することにより、6-(3-クロロフェニル)-6-メチル-3-(6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (20 mg) を茶色油状物として得た。LC-MS 方法 1, $t_R = 2.08$ 分, $m/z = 386, 388$. ¹H NMR (CDCl₃) 1.62 (6H), 1.73 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.43 (5H), 4.11 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.20-7.60 (6H)。

30

40

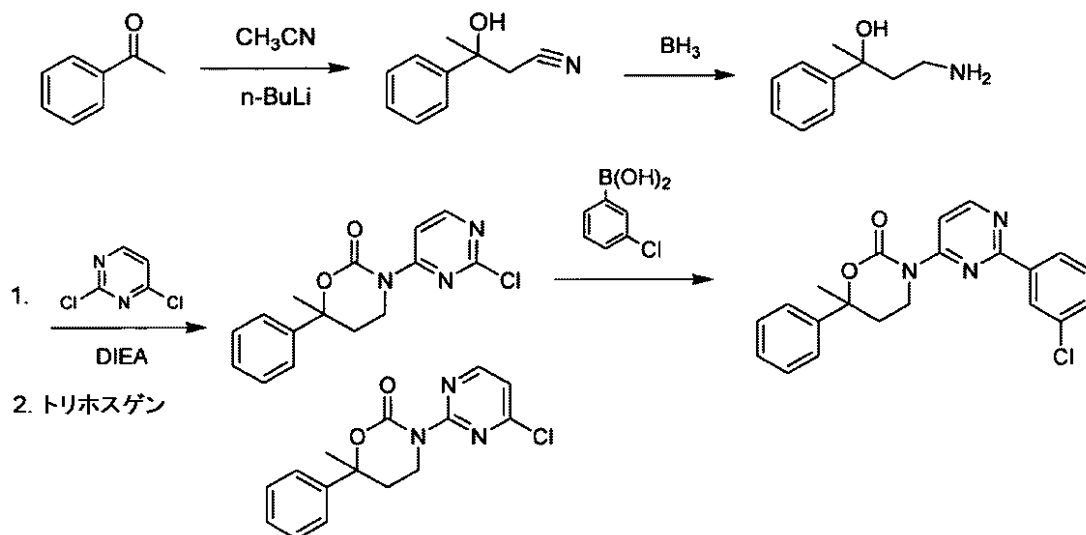
【0432】

実施例 54

3-(2-(3-クロロフェニル)ピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0433】

【化 1 3 0】



10

工程 1. 3-ヒドロキシ-3-フェニルブタンニトリル

乾燥 THF を -20°C に冷却し、2.5 M の $n\text{-BuLi}$ (100 mL, 0.25 mol) を加えた。乾燥 THF 中の CH_3CN (11.25 g, 0.25 mol) の溶液を 10 分間にわたって滴下した。次いで、その混合物を -20°C において 1 時間にわたって攪拌し、THF 中のアセトフェノン (30 g, 0.25 mol) の溶液を 10 分間にわたって滴下した。その混合物を -20°C において 15 分間攪拌し、15 分間にわたって室温に温めた。 NH_4Cl 水溶液を加えることにより、反応物をクエンチした。その溶液を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、3-ヒドロキシ-3-フェニルブタンニトリルを得た (30 g, 収率 75%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.76$ (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.5 (m, 2H)。

20

【0434】

工程 2. 4-アミノ-2-フェニルブタン-2-オール

THF (10 mL) 中の 3-ヒドロキシ-3-フェニルブタンニトリル (1 g, 6.2 mmol) の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (32 mL, 62 mmol) を N_2 雰囲気下において滴下した。その混合物を一晚、室温において攪拌した。その反応物を MeOH (10 mL) でクエンチした。その混合物を濃縮することにより、粗 4-アミノ-2-フェニルブタン-2-オールを得て (1.2 g, 粗)、それをさらに精製することなく、次の工程において使用した。

30

【0435】

工程 3. 4-(2-クロロピリミジン-4-イルアミノ)-2-フェニルブタン-2-オール

CH_2Cl_2 (15 mL) 中の、4-アミノ-2-フェニルブタン-2-オール (1.2 g, 0.0072 mmol) および DIEA の溶液に、 N_2 下において 0°C で、 CH_2Cl_2 中の 2,4-ジクロロピリミジン (980 mg, 0.0072 mmol) の溶液をゆっくりと滴下した。その混合物を一晚、室温において攪拌した。その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、4-(2-クロロピリミジン-4-イルアミノ)-2-フェニルブタン-2-オールと、4-(4-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-フェニルブタン-2-オールとの混合物を得た (450 mg, 23%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.55$ (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 6.02 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)。

40

【0436】

50

工程4. 3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

CH₂Cl₂ (2 ml) 中の、4-(4-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-フェニルブタン-2-オール (450 mg, 1.6 mmol) および Et₃N (508 mg, 4.8 mmol) の溶液に、CH₂Cl₂ 中のトリホスゲン (159 mg, 0.54 mmol) の溶液を窒素雰囲気下、0℃においてゆっくりと滴下した。その混合物を一晩、室温において攪拌した。その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをTLCおよび分取HPLCによって精製することにより、3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (250 mg, 52%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.73 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 8.28 (m, 1H), 8.52 (m, 1H) および 3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (20 mg, 9%) [実施例57]。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.73 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 7.06 (m, 5H), 7.16-7.55 (m, 5H), 8.54 (m, 1H)。

【0437】

工程5. 3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

2MのK₂CO₃水溶液 (1 mL, 2 mmol) および 1, 4-ジオキサン (3 mL) 中の、3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (100 mg, 0.33 mmol) および 3-クロロフェニルボロン酸 (0.53 mmol) の溶液に、0℃、N₂ 下において Pd(Ph₃)₂Cl₂ (20 mg, 10%) をゆっくりと加えた。その混合物を一晩、還流した。その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをTLCおよび分取HPLCによって精製することにより、3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (13 mg)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.78 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 6H), 8.2-8.4 (m, 3H), 8.65 (m, 1H)。LC-MS方法3, t_R = 1.655分, m/z = 380。

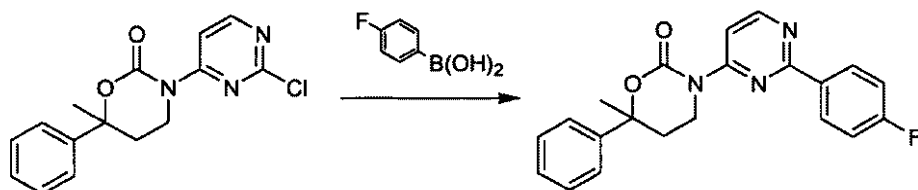
【0438】

実施例55

3-(2-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0439】

【化131】



N₂ 下における0℃の1, 4-ジオキサン (1.5 mL) 中の、3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (50 mg, 0.165 mmol) および 4-フルオロフェニルボロン酸 (32 mg, 0.33 mmol)、K₂CO₃ (0.5 mL, 2M) の溶液に、Pd(Ph₃)₂Cl₂ (10 mg, 20%) をゆっくりと加えた。その混合物を一晩、還流した。その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをTLCおよび分取HPLCによって精製するこ

とにより、3-(2-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た(15mg, 収率25%)。¹H

NMR(CDC1₃, 400MHz): δ=1.75(s, 3H), 2.4(m, 1H), 2.54(m, 1H), 3.6(m, 1H), 4.4(m, 1H), 7.1(m, 2H), 7.25-7.4(m, 5H), 8.08(m, 1H), 8.34(m, 2H), 8.62(m, 1H). LC-MS方法3, t_R=1.519分, m/z=364. ¹H NMR(CDC1₃) 1.80(s, 3H), 2.40(m, 1H), 2.60-2.70(d, 1H), 3.60(m, 1H), 4.40(t, 1H), 7.10(t, 2H), 7.20-7.45(m, 5H), 8.17(d, 1H), 8.35(t, 2H), 8.65(d, 1H)。

10

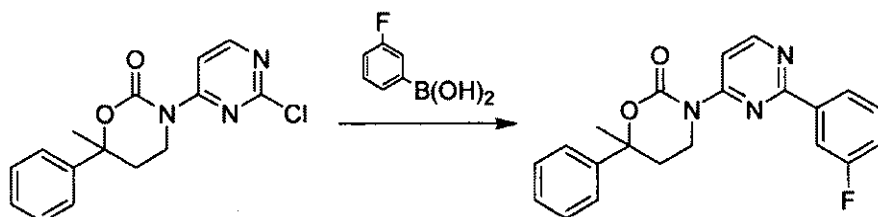
【0440】

実施例56

3-(2-(3-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0441】

【化132】



20

N₂下における0℃の1, 4-ジオキサン(3ml)中の、3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン(100mg, 0.33mmol)および3-フルオロフェニルボロン酸(80mg, 0.53mmol)、K₂CO₃(1mL, 2M)の溶液に、Pd(Ph₃)₂Cl₂(20mg, 20%)をゆっくりと加えた。その混合物を一晩、還流した。その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをTLCおよび分取HPLCによって精製することにより、3-(2-(3-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た(20mg, 収率17%)。¹H NMR(CDC1₃, 400MHz): δ=1.71(s, 3H), 2.37(m, 1H), 2.6(m, 1H), 3.54(m, 1H), 4.34(m, 1H), 7.08(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.34(m, 5H), 7.96(m, 1H), 8.09(m, 1H), 8.16(m, 1H), 8.6(m, 1H). LC-MS方法3, t_R=1.46分, m/z=364。

30

【0442】

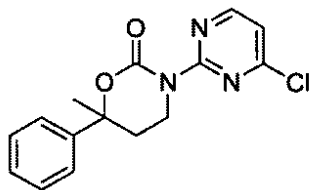
実施例57

3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

40

【0443】

【化133】



実施例54の工程3に記載されているように表題化合物を単離した。LC-MS方法3, t_R=1.007分, m/z=304. ¹H NMR(CDC1₃) 1.73(s, 3

50

H), 2.4 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 7.06 (m, 5H), 7.16–7.55 (m, 5H), 8.54 (m, 1H)。

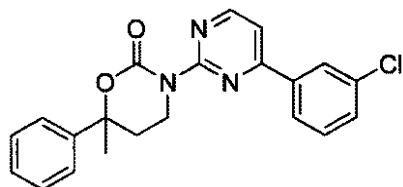
【0444】

実施例58

3-(4-(3-クロロフェニル)ピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0445】

【化134】



10

実施例56における手順と類似の手順に従って、3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび3-クロロフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.354$ 分, $m/z = 781$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.80 (s, 3H), 2.48–2.53 (m, 1H), 2.62–2.71 (m, 1H), 3.55–3.67 (m, 1H), 4.30–4.40 (m, 1H), 7.30–7.60 (m, 8H), 7.90–7.95 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.80–8.85 (m, 1H)。

20

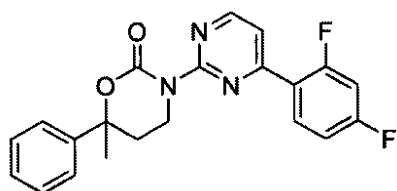
【0446】

実施例59

3-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0447】

【化135】



30

実施例56における手順と類似の手順に従って、3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび2,4-ジフルオロフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.238$ 分, $m/z = 785$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.80 (s, 3H), 2.48–2.53 (m, 1H), 2.62–2.71 (m, 1H), 3.58–3.67 (m, 1H), 4.35–4.45 (m, 1H), 6.93–7.08 (m, 2H), 7.30–7.48 (m, 5H), 7.62–7.65 (m, 1H), 8.15–8.23 (m, 1H), 8.78–8.81 (m, 1H)。

40

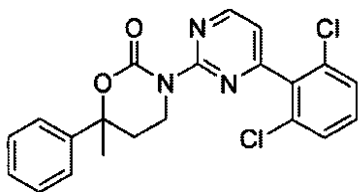
【0448】

実施例60

3-(4-(2,6-ジクロロフェニル)ピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0449】

【化 1 3 6】



実施例 56 における手順と類似の手順に従って、3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび 2,6-ジクロロフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.317$ 分, $m/z = 414$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.70 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.48-2.52 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 7.10-7.40 (m, 10H), 8.78-8.79 (m, 1H)。

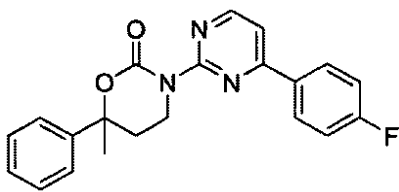
【0450】

実施例 61

3-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0451】

【化 1 3 7】



実施例 56 における手順と類似の手順に従って、3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび 4-フルオロフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.193$ 分, $m/z = 363.9$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.60 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 2.48-2.53 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 7.20-7.55 (m, 10H), 7.60-7.62 (m, 1H), 8.05-8.15 (m, 3H), 8.80-8.85 (m, 1H)。

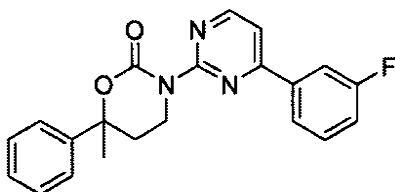
【0452】

実施例 62

3-(4-(3-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0453】

【化 1 3 8】



実施例 56 における手順と類似の手順に従って、3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび 3-フルオロフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.215$ 分, $m/z = 749$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.80 (s, 3H), 2.48-

10

20

30

40

50

2. 53 (m, 1H), 2. 62–2. 71 (m, 1H), 3. 58–3. 67 (m, 1H), 4. 30–4. 40 (m, 1H), 7. 30–7. 65 (m, 10H), 7. 80–7. 90 (m, 2H), 8. 90–8. 95 (m, 1H)。

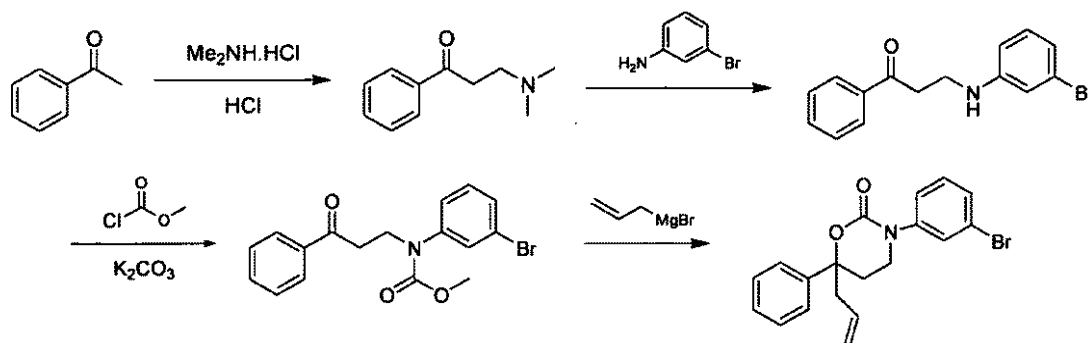
【0454】

実施例63

6-アリル-3-(3-ブロモフェニル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0455】

【化139】



10

工程1. 3-(ジメチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オン

20

EtOH (400 mL) 中の、アセトフェノン (30 g, 0.25 mol) および $\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ (0.28 mol) の溶液を70℃で一晩加熱した。得られた混合物を濃縮し、その残渣をEtOAcで洗浄することにより、3-(ジメチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オンを得た (17.7 g, 40%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.36 (m, 6H), 2.74 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.94 (m, 2H)。

【0456】

工程2. 3-(3-ブロモフェニルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オン

1:1 EtOH/ H_2O (100 mL) 中の、3-(ジメチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オン (0.1 mol) および 3-ブロモアニリン (0.1 mol) との混合物を、80℃で一晩加熱した。得られた混合物を濃縮し、その残渣を H_2O で洗浄し、次いで、EtOHで数回洗浄することにより、3-(3-ブロモフェニルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オンを得た (27 g, 90%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.52 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.2 (m, 2H)。

30

【0457】

工程3. メチル3-ブロモフェニル(3-オキソ-3-フェニルプロピル)カルバメート

無水THF (30 mL) 中の、3-(3-ブロモフェニルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オン (0.03 mol) の溶液に、 K_2CO_3 (0.06 mol) およびクロロギ酸メチル (0.033 mol) を N_2 雰囲気下、0℃において加えた。次いで、その反応混合物を室温において2時間にわたって攪拌した。得られた混合物を濾過し、その濾液を濃縮した。その残渣を H_2O 、1NのHClおよびブラインで洗浄し、次いで、EtOAcで抽出した。併せた有機層を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製することにより、メチル3-ブロモフェニル(3-オキソ-3-フェニルプロピル)カルバメートを得た (30.5 g, 95%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.22 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 7.05–7.20 (m, 2H), 7.3–7.5 (m, 4H), 7.8 (m, 1H)。

40

50

【0458】

工程4. 6-アリル-3-(3-ブロモフェニル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

乾燥THF(2mL)中のメチル3-ブロモフェニル(3-オキソ-3-フェニルプロピル)カルバメート(250mg, 0.69mmol)の溶液に、-78℃において1Mの臭化アリルマグネシウム(10mL)を滴下した。その反応混合物を室温において3時間にわたって攪拌した。得られた混合物を飽和(sattd)NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、6-アリル-3-(3-ブロモフェニル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(120mg, 47%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ=2.48(m, 2H), 2.55-2.7(m, 2H), 3.23(m, 1H), 3.51(m, 1H), 5.04(m, 2H), 5.72(m, 1H), 7.01(m, 1H), 7.11(m, 1H), 7.23(m, 1H), 7.3(m, 1H), 7.35(m, 6H)。

10

【0459】

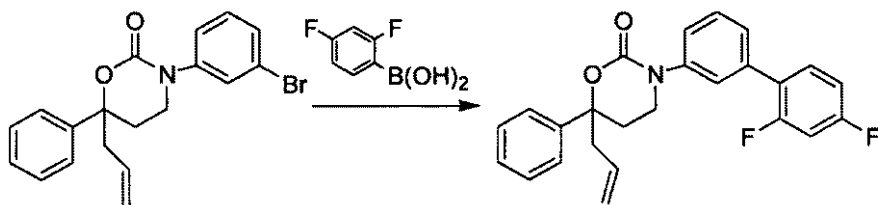
実施例64

6-アリル-3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0460】

【化140】

20



工程1. 6-アリル-3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

1,4-ジオキササン(1.5mL)中の、6-アリル-3-(3-ブロモフェニル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(50mg, 0.134mmol)および2,4-ジフルオロフェニルボロン酸(40mg, 0.215mmol)、K₂CO₃(0.5mL, 2M)の溶液に、Pd(Ph₃)₂Cl₂(10mg, 20%)をN₂下、0℃においてゆっくりと加えた。その混合物を一晩、還流した。その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをTLCおよび分取HPLCによって精製することにより、6-アリル-3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(10mg, 18%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ=2.40(m, 2H), 2.55-2.72(m, 2H), 3.26(m, 1H), 3.47(m, 1H), 5.05(m, 2H), 5.76(m, 1H), 6.76-6.90(m, 2H), 7.04(m, 1H), 7.28(m, 4H), 7.36(m, 2H)。

30

40

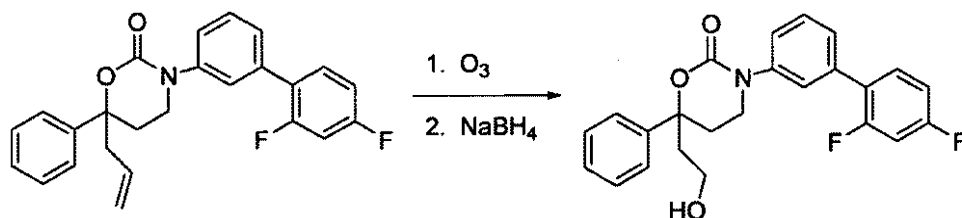
【0461】

実施例65

3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0462】

【化 1 4 1】



工程 1. 3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

10

乾燥 CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 6-アリル-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (600 mg, 1.47 mmol) の溶液を、その混合物が青色を呈するまで、-78℃においてオゾンで処理した。次いで、その系に酸素を流すことにより、過剰のオゾン除去した。NaBH₄ (450 mg, 11.7 mmol) を、-20℃においてその混合物に少しずつ加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。その混合物を水でクエンチし、層を分離した。水層を CH₂Cl₂ で抽出した (2 回)。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮することにより、3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (150 mg, 25%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.12-2.35 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.47-3.6 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.26-7.51 (m, 8H)。

20

【0 4 6 3】

流速 1 mL/分においてヘキサン類中の 10% EtOH で溶出される Chiralpak IA, 4.6 × 250 mm, 5 マイクロメートルカラムにおける分取 HPLC によって、2 つの異性体を得られた。

【0 4 6 4】

異性体 1: LC-MS 方法 1, t_R = 分, m/z = 410 (M+1). ¹H NMR (CDCl₃) 7.47-7.33 (m, 8H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.96-6.86 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 2H)。

30

【0 4 6 5】

異性体 2 は、特徴づけされなかった。

【0 4 6 6】

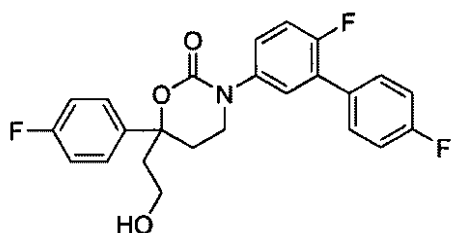
実施例 66

3-(4', 6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

40

【0 4 6 7】

【化 1 4 2】



工程 1 において p-フルオロアセトフェノンを用いて、および工程 2 において 3-プロ

50

モ-4-フルオロアニリンを用いて、実施例63に記載されている手順と類似の手順を適用した後、4-フルオロフェニルボロン酸を用いて、実施例64に記載されている手順と類似の手順を適用した後、実施例65に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.234$ 分, $m/z = 428$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.62-1.70 (m, 1H), 2.2-2.38 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 3.22-3.35 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 7.05-7.2 (m, 7H), 7.5-7.6 (m, 4H)。

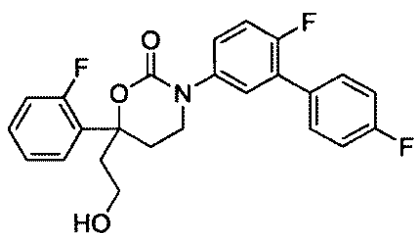
【0468】

実施例67

3-(4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0469】

【化143】



工程1においてo-フルオロアセトフェノンを用いて、および工程2において3-ブロモ-4-フルオロアニリンを用いて、実施例63に記載されている手順と類似の手順を適用した後に、4-フルオロフェニルボロン酸を用いて、実施例64に記載されている手順と類似の手順を適用した後、実施例65に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.263$ 分, $m/z = 428$. ^1H NMR (CDCl₃) 2.35-2.6 (m, 3H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.28-3.40 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 7.05-7.20 (m, 6H), 7.22-7.3 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.52-7.61 (m, 1H)。

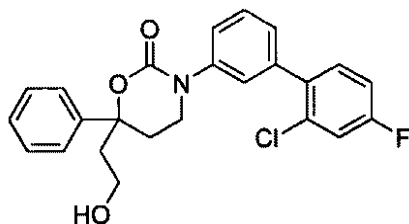
【0470】

実施例68

3-(2'-クロロ-4'-フルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0471】

【化144】



工程1において2-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸を用いて、実施例64に記載されている手順と類似の手順を適用した後、実施例65に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.268$ 分, $m/z = 426$. ^1H NMR (CD₃OD) 2.2-2.30 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.3-3.40 (m, 1H), 3.5-3.65 (m, 1H), 3.

6.5–3.77 (m, 1H), 7.0–7.2 (m, 3H), 7.3–7.48 (m, 9H)。

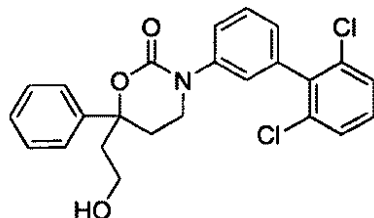
【0472】

実施例69

3-(2', 6'-ジクロロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0473】

【化145】



10

工程1において2, 6-ジクロロフェニルボロン酸を用いて、実施例64に記載されている手順と類似の手順を適用した後、実施例65に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.28$ 分, $m/z = 441.9$. ^1H NMR (CDCl₃) 2.26–2.44 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.37–3.48 (m, 1H), 3.60–3.70 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.50 (m, 4H)。

20

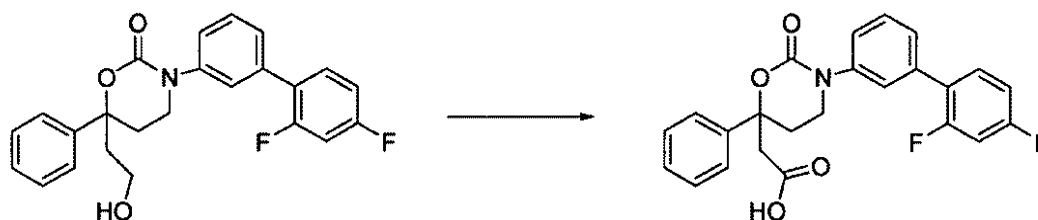
【0474】

実施例70

2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)酢酸

【0475】

【化146】



30

工程1. 2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)酢酸

H₂SO₄ (1mL)にCrO₃ (1g)を加え、総容積が4mLとなるように水を加えることにより、Jones試薬を調製した。3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (100mg, 0.24mmol)をアセトン (2mL)に溶解し、氷浴内で冷却した。その混合物にJones試薬 (0.2mL)をゆっくりと加え、その反応混合物を一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、得られた残渣を、分取HPLCによって精製することにより、2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)酢酸を得た (20mg, 収率19%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 2.7–2.9$ (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.44 (m, 3H)。

40

【0476】

実施例71

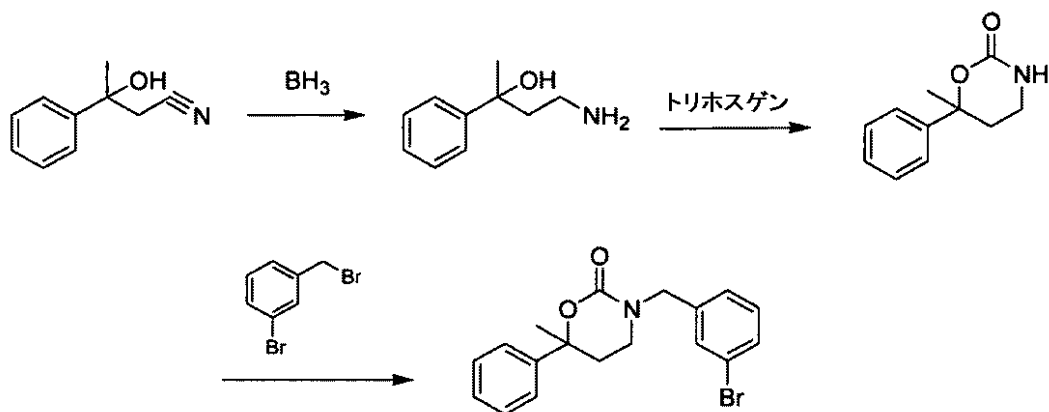
3-(3-ブロモベンジル)-6-メチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2

50

ーオン

【0477】

【化147】



10

工程1. 4-アミノ-2-フェニルブタン-2-オール

THF (150 mL) 中の3-ヒドロキシ-3-フェニルブタンニトリル (13 g, 0.081 mol) の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2M, 122 mL) を0℃において加えた。その混合物を一晩、還流した。その反応混合物をMeOHでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、粗4-アミノ-2-フェニルブタン-2-オールを得た (15 g, 100%)。 ^1H NMR (CDCl_3) : 1.60 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.10–2.20 (m, 1H), 2.30–2.40 (m, 1H), 2.90–3.00 (m, 1H), 3.65–3.85 (m, 1H), 7.20–7.40 (m, 5H)。

20

【0478】

工程2. 6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

CH_2Cl_2 (50 mL) 中の4-アミノ-2-フェニルブタン-2-オール (5.0 g, 0.03 mol) の溶液に、トリホスゲン (2.97 g, 0.01 mol) および Et_3N (9.09 g, 0.09 mol) を0℃において加えた。1時間にわたって攪拌した後、その混合物を水で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィによって精製することにより、6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (1.14 g, 20%)。 ^1H NMR (CDCl_3) : 1.60 (s, 3H), 1.80–2.00 (m, 1H), 2.30–2.40 (m, 1H), 3.15–3.21 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.30–7.45 (m, 5H), 8.90–9.01 (m, 1H)。

30

【0479】

工程3. 3-(3-ブロモベンジル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

乾燥THF (10 mL) 中の、6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (500 mg, 2.62 mmol) およびNaH (189 mg, 7.86 mmol) の溶液を1時間にわたって攪拌した。乾燥THF (3 mL) 中のm-ブロモベンジルブロミド (1.31 g, 5.24 mmol) の溶液を加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。その反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、分取TLCによって精製することにより、3-(3-ブロモベンジル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (300 mg, 32%)。 ^1H NMR (CDCl_3) : 1.60–1.70 (s, 3H), 2.15–2.30 (m, 1H), 2.35–2.48 (m, 1H), 2.79–2.90 (m, 1H), 3.00–3.10 (m, 1H), 4.30–4.40 (m, 1H), 4.50–4.60 (m, 1H), 6.90–7.00 (m, 1H), 7.00–7.10 (m, 1H), 7.20–7.45 (m, 7H)。

40

50

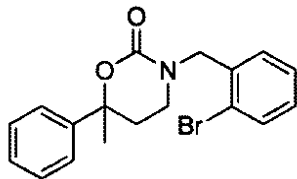
【0480】

実施例 7 2

3-(2-ブロモベンジル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0481】

【化148】



10

実施例 7 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 3 において o-ブロモベンジルブロミドを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.305$ 分, $m/z = 362$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.60-1.65 (s, 3H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 4.45-4.65 (m, 2H), 6.80-6.90 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 7.21-7.38 (m, 5H), 7.40-7.45 (m, 1H)。

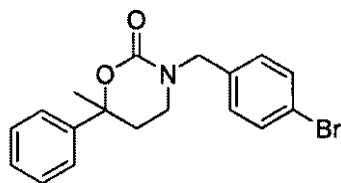
【0482】

実施例 7 3

3-(4-ブロモベンジル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0483】

【化149】



30

実施例 7 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 3 において p-ブロモベンジルブロミドを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.317$ 分, $m/z = 361$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.55-1.65 (s, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.79-2.80 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 4.25-4.50 (m, 2H), 6.80-6.90 (m, 1H), 7.21-7.38 (m, 7H)。

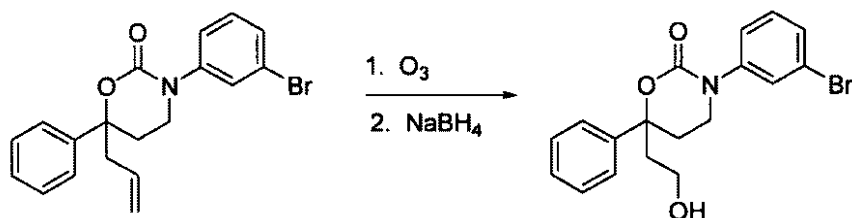
【0484】

実施例 7 4

3-(3-ブロモフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0485】

【化150】



50

乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の 6-アリル-3-(3-ブロモフェニル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (200 mg, 0.54 mmol) の溶液を、その混合物が青色を呈するまで、 -78°C においてオゾンで処理した。次いで、その系に酸素を流すことにより、過剰のオゾン除去した。 NaBH_4 (207 mg, 5.4 mmol) を、 -20°C においてその混合物に少しずつ加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。その混合物を水でクエンチし、層を分離した。水層を CH_2Cl_2 で抽出した (2回)。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、3-(3-ブロモフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (75 mg, 37%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 2.12-2.30$ (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 6H)。

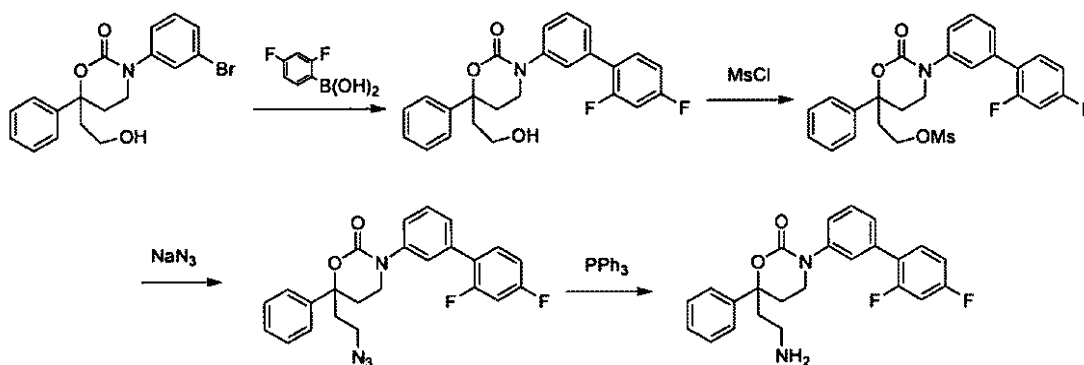
【0486】

実施例 75

6-(2-アミノエチル)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0487】

【化151】



工程 1. 3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

1, 4-ジオキサン (3 mL) 中の、3-(3-ブロモフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (200 mg, 0.538 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸 (128 mg, 0.806 mmol) および K_2CO_3 水溶液 (1 mL, 2 M) の溶液に、 N_2 下、 0°C において $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 mg, 10%) をゆっくりと加えた。その混合物を一晩、還流した。その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを TLC および分取 HPLC によって精製することにより、3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (200 mg, 91%)。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 2.12-2.35$ (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.47-3.6 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.26-7.51 (m, 8H)。

【0488】

工程 2. 2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチルメタンスルホネート

乾燥 CH_2Cl_2 (4 mL) 中の、3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (200 mg, 0.49 mmol) の溶液に、 Et_3N (0.234 mL, 1.46 mmol) を $0\sim-5^\circ\text{C}$ において加えた。乾燥 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の塩化メタンスルホ

ニル (67 mg, 0.59 mmol) の溶液を同じ温度において滴下した。滴下後、その混合物を室温まで徐々に温めた。その反応が完了したら、水 (10 mL) を加え、その混合物を CH_2Cl_2 で抽出した ($3 \times 10 \text{ mL}$)。併せた有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル) エチルメタンスルホネートを得て (230 mg, 97%)、それを精製することなく次の工程で使用した。

【0489】

工程 3. 6-(2-アジドエチル)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

10

無水 DMF (5 mL) 中の 2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル) エチルメタンスルホネート (230 mg, 0.47 mmol) の溶液に、 NaN_3 (92 mg, 1.42 mmol) を加えた。その反応混合物を 70°C に一晩加熱した。その反応混合物を室温に冷却し、 EtOAc (30 mL) および水 (20 mL) で希釈した。有機相を水 ($3 \times 20 \text{ mL}$) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させることにより、6-(2-アジドエチル)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (100 mg, 49%)。

【0490】

工程 4. 3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

20

20:1 の THF/ H_2O (3 mL) 中の 6-(2-アジドエチル)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (100 mg, 0.23 mmol) の溶液に、 PPh_3 (72 mg, 0.28 mmol) を加えた。その反応混合物を室温において一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、その残渣をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィによって精製することにより、6-(2-アミノエチル)-3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (30 mg, 31%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.20\text{--}2.51$ (m, 2H), 2.51–2.60 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 6.85–6.99 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.31–7.50 (m, 8H)。

30

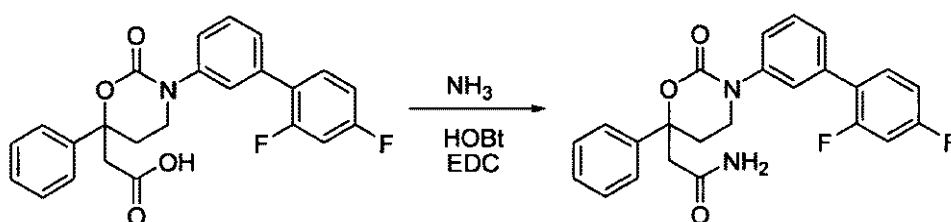
【0491】

実施例 76

2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル) アセトアミド

【0492】

【化152】



40

無水 CH_2Cl_2 (3 mL) 中の、2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル) 酢酸 (30 mg, 0.072 mmol)、HOBT (18 mg, 0.144 mmol)、EDCI (30 mg, 0.144 mmol) および DIEA (0.2 mL) の溶液を NH_3 下、 0°C において撹拌した。次いで、その溶液を室温において一晩撹拌した。溶媒を真空中で除去

50

し、その残渣をHPLCによって精製することにより、2-(3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)アセトアミドを得た(1.68mg, 6%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ=2.58(m, 2H), 2.80-3.00(m, 2H), 3.27(m, 1H), 3.50(m, 1H), 6.00(s, 1H), 6.36(s, 1H), 6.78-6.90(m, 2H), 7.05(m, 1H), 7.23-7.55(m, 9H)。

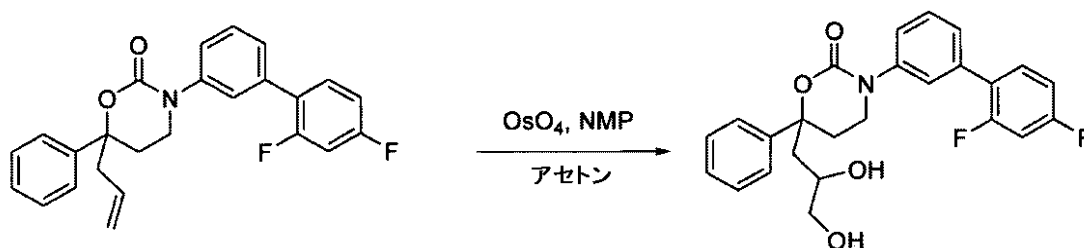
【0493】

実施例77

3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0494】

【化153】



工程1. 3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

アセトン(0.5mL)中の6-アリル-3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(7.1mg, 0.018mmol)の溶液に、NMO・H₂O(6mg, 0.044mmol)を加え、次いで、OsO₄(10μL, 2-Me-2-プロパノール中2.5wt%)を加えた。その反応物を室温において一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、その残渣をEtOAcに再溶解した。有機層を10%Na₂S₂O₃水溶液(2回)、1MのHCl水溶液(2回)およびブライン(1回)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させ、prep HPLCによって精製することにより、3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(6.53mg)。LC-MS方法1, m/z=440(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) 7.47-7.33(m), 7.15-7.12(m), 6.96-6.86(m), 3.51(br m), 3.37-3.26(m), 2.69(br m), 2.58-2.48(m), 2.29-2.23(m), 2.14(d), 2.06(d)。

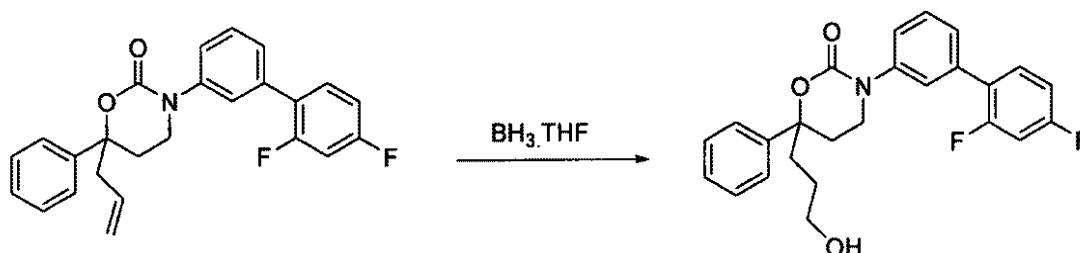
【0495】

実施例78

3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0496】

【化154】



工程1. 3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(3-ヒドロキシ

シプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

THF (1 mL) 中の 6 - アリル - 3 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 3 - イル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (18 mg, 0.045 mmol) の 0 °C 溶液に、BH₃・THF (60 μL, 1 M の THF 溶液) を加え、その混合物を室温において一晩攪拌した。その反応物を 0 °C に冷却し、NaBO₃・H₂O (19 mg, 0.20 mmol) を加え、室温に温めながら 2 時間にわたって攪拌した。溶媒を真空中で除去し、その残渣を CH₃CN (4 mL) に再溶解した。その溶液を濾過し、prep HPLC によって精製することにより、3 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 3 - イル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンを得た (4.44 mg)。LC-MS 方法 1, t_R = 1.97 分, m/z = 424 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) 7.47 - 7.33 (m), 7.32 - 7.26 (m), 7.16 - 7.12 (m), 6.96 - 6.85 (m), 4.28 (t), 3.52 - 3.13 (m), 3.36 - 3.27 (m), 2.5 - 2.47 (m), 2.15 - 1.99 (m)。

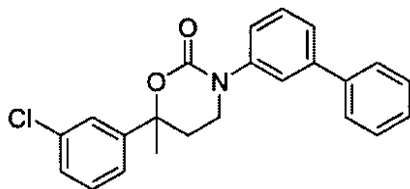
【0497】

実施例 79

3 - (ビフェニル - 3 - イル) - 6 - (3 - クロロフェニル) - 6 - メチル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【0498】

【化155】



実施例 53 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 3 - ブロモビフェニルを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1, t_R = 1.99 分, m/z = 378, 380. ¹H NMR (CDCl₃) 1.78 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 7.10 - 7.60 (13H)。

【0499】

実施例 80

3 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 3 - イル) - 6 - メチル - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

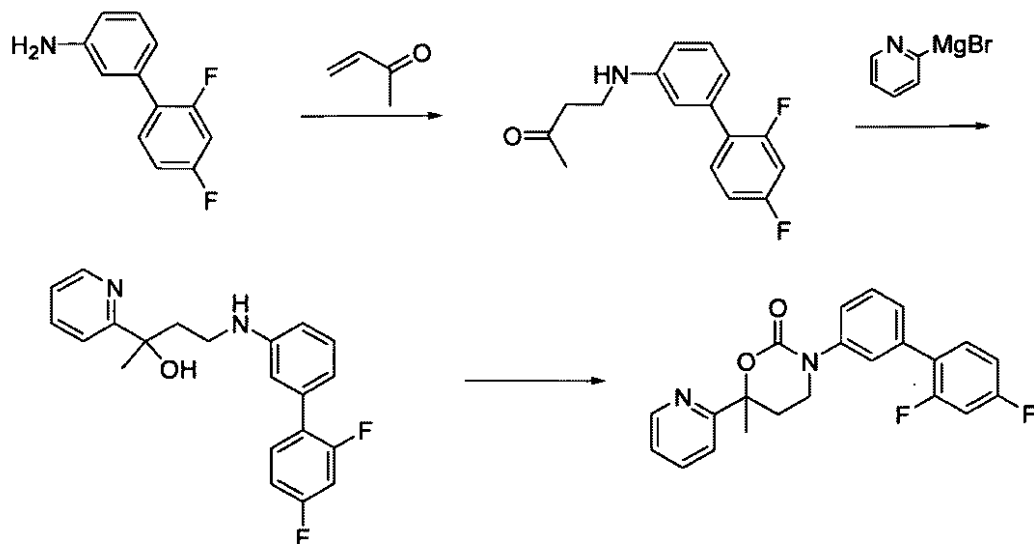
【0500】

10

20

30

【化 1 5 6】



10

実施例 8 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 1 において 2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-アミンを用い、工程 2 において 2-ピリジルマグネシウムブロミドを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.72$ 分, $m/z = 381$ ($M+1$). ^1H NMR (CD_3OD) 8.55-8.54 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.69 (s, 3H)。

20

【0 5 0 1】

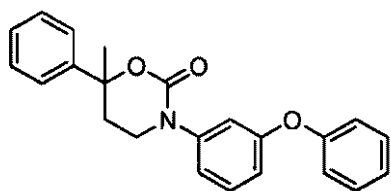
実施例 8 1

6-メチル-3-(3-フェノキシフェニル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0 5 0 2】

30

【化 1 5 7】



実施例 8 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 1 において 3-フェノキシアニリンを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.9$ 分, $m/z = 360$ ($M+1$). ^1H NMR (CD_3OD) 7.37-7.22 (m, 8H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.68-6.67 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.63 (s, 3H)。

40

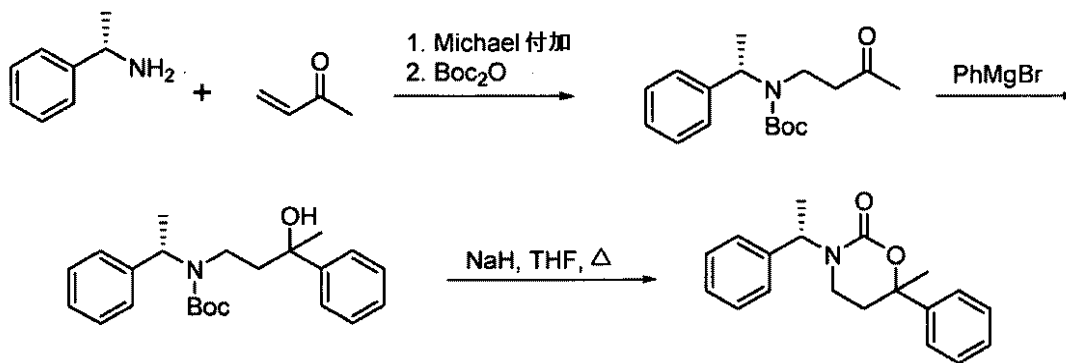
【0 5 0 3】

実施例 8 2

6-メチル-6-フェニル-3-((S)-1-フェニルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0 5 0 4】

【化 1 5 8】



10

工程 1. (S)-tert-ブチル 3-オキソブチル (1-フェニルエチル) カルバメート

THF (5 mL) 中の、(S)-1-フェニルエタンアミン (0.1901 g, 1.57 mmol, 1.0 当量) およびメチルビニルケトン (0.1117 g, 1.59 mmol, 1.02 当量) の溶液を、2 日間にわたって冷蔵庫 (約 3.3 °C) 内で静置させた。その溶液に Boc₂O (0.6700 g, 3.07 mmol, 1.95 当量) を室温において加えた。その溶液を 2 時間にわたって攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。その残渣をヘキサン類/EtOAc で溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、(S)-tert-ブチル 3-オキソブチル (1-フェニルエチル) カルバメートを無色の油状物として得た (2 工程にわたって 0.3235 g, 71%)。

20

【0505】

工程 2. tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-フェニルブチル ((S)-1-フェニルエチル) カルバメート

臭化フェニルマグネシウム (THF 中 1.0 M, 1.0 mL) の溶液を、THF (4 mL) 中の (S)-tert-ブチル 3-オキソブチル (1-フェニルエチル) カルバメート (0.0421 g, 0.144 mmol) の溶液に、N₂ 下、室温において滴下した。14 時間にわたってその溶液を攪拌した後、その反応物を 10% Na₂CO₃ 水溶液 (0.5 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ で希釈した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をさらに精製することなく、次の工程において直接使用した。

30

【0506】

工程 3. 6-メチル-6-フェニル-3-((S)-1-フェニルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

上に記載したように得られた粗 tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-フェニルブチル ((S)-1-フェニルエチル) カルバメートと、油中の 60% NaH (0.320 g) と、THF (5 mL) との混合物を、21 時間にわたって加熱還流した。次いで、その反応物を H₂O (1.5 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ で希釈した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣を逆相 HPLC によって精製することにより、6-メチル-6-フェニル-3-((S)-1-フェニルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た。溶媒を蒸発させた後、その残渣を逆相 HPLC (phenomenex (登録商標) Luna 5 μ C18 (2) 100 Å, 250 × 21.20 mm, 5 マイクロメートル, 13 分間にわたって 10% → 90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH、次いで、4 分間にわたって 90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH、流速 2.5 mL/分) によって精製することにより、6-メチル-6-フェニル-3-((S)-1-フェニルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンをジアステレオマーの混合物として得た。LC-MS 方法 1 t_R = 1.71, 1.75 分, m/z = 296 (MH⁺) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.36–7.18 (m), 7.06–7.02 (m), 6.89–6.85 (m), 5.54 (q, J = 7.1 Hz), 5.47 (q, J = 7.0 Hz), 3.00–2.95 (m), 2.73

40

50

−2.69 (m), 2.40−2.34 (m), 2.26−2.19 (m), 2.13−2.05 (m), 2.00−1.92 (m), 1.53 (s), 1.52 (s), 1.45 (d, $J=7.0$ Hz), 1.23 (d, $J=7.0$ Hz). 極性の低いジアステレオマーを含有する画分も単離した (異性体1)。LC-MS方法1 $t_R=1.75$ 分, $m/z=296$ ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.35−7.18 (m, 10H), 5.54 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.72−2.69 (m, 2H), 2.39−2.33 (m, 1H), 1.99−1.92 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.23 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

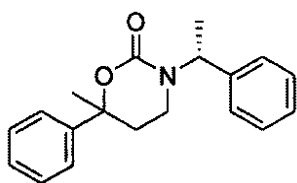
【0507】

実施例83

6-メチル-6-フェニル-3-((R)-1-フェニルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0508】

【化159】



工程1において(R)-1-フェニルエタンアミンを用いて、実施例82に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物の2つのジアステレオマーを調製し、分離した。

【0509】

異性体1: LC-MS方法1, $t_R=1.75$ 分, $m/z=296$ ($M+1$). ^1H NMR (CD_3OD) 7.35−7.18 (m, 10H), 5.54 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.72−2.69 (m, 2H), 2.39−2.34 (m, 1H), 2.00−1.92 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.23 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

【0510】

異性体2: LC-MS方法1, $t_R=1.71$ 分, $m/z=296$ ($M+1$). ^1H NMR (CD_3OD) 7.37−7.18 (m), 7.06−7.01 (m), 6.89−6.85 (m), 5.54 (q, $J=7.2$ Hz), 5.47 (q, $J=7.0$ Hz), 3.00−2.95 (m), 2.72−2.69 (m), 2.40−2.34 (m), 2.25−2.18 (m), 2.13−2.05 (m), 2.00−1.92 (m), 1.53 (s), 1.52 (s), 1.45 (d, $J=7.0$ Hz), 1.23 (d, $J=7.0$ Hz)。

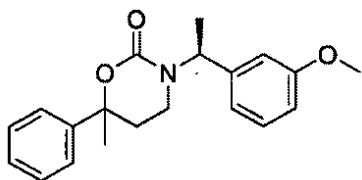
【0511】

実施例84

3-((S)-1-(3-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0512】

【化160】



実施例82に記載されている手順と類似の手順に従って、工程1において(S)-1-

10

20

30

40

50

(3-メトキシフェニル)エタンアミンを用いて、表題化合物の2つのジアステレオマーを調製し、分離した。

【0513】

異性体1: LC-MS方法1, $t_R = 1.72$ 分, $m/z = 326$ ($M+1$). ^1H NMR (CDCl₃) 7.40–7.23 (m, 6H), 6.91–6.80 (m, 3H), 5.78 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.70–2.67 (m, 2H), 2.29–2.23 (m, 1H), 2.06–1.98 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0514】

異性体2: LC-MS方法1, $t_R = 1.68$ 分, $m/z = 326$ ($M+1$). ^1H NMR (CDCl₃) 7.34–7.25 (m, 5H), 7.06–7.02 (m, 1H), 6.70–6.67 (m, 1H), 6.57–6.54 (m, 2H), 5.68 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.92–2.87 (m, 1H), 2.39–2.26 (m, 2H), 2.17–2.10 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

10

【0515】

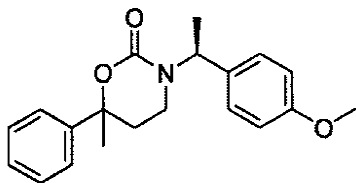
実施例85

3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0516】

20

【化161】



工程1において実施例82 (S)-1-(4-メトキシフェニル)エタンアミンに記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物の2つのジアステレオマーを調製し、分離した。

30

【0517】

異性体1: LC-MS方法1, $t_R = 1.72$ 分, $m/z = 326$ ($M+1$). ^1H NMR (CDCl₃) 7.40–7.21 (m, 7H), 6.88–6.84 (m, 2H), 5.76 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.68–2.65 (m, 2H), 2.27–2.22 (m, 1H), 2.02–1.95 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0518】

異性体2: LC-MS方法1, $t_R = 1.68$ 分, $m/z = 326$ ($M+1$). ^1H NMR (CDCl₃) 7.37–7.27 (m, 5H), 6.88–6.84 (m, 2H), 6.66–6.62 (m, 2H), 5.65 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.90–2.85 (m, 1H), 2.32–2.25 (m, 2H), 2.16–2.09 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

40

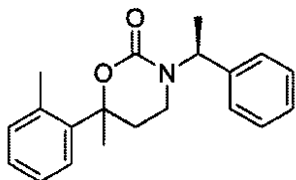
【0519】

実施例86

6-メチル-3-((S)-1-フェニルエチル)-6-オトリル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0520】

【化 1 6 2】



実施例 8 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 2 において o-トリルマグネシウムブロミドを用いて、表題化合物の 2 つのジアステレオマーを調製し、分離した。

10

【0 5 2 1】

異性体 1 : LC-MS 方法 1, $t_R = 1.83$ 分, $m/z = 310$ ($M+1$). ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.42–7.16 (m, 9H), 5.77 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.79–2.66 (m, 2H), 2.61–2.55 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.03–1.95 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0 5 2 2】

異性体 2 : LC-MS 方法 1, $t_R = 1.79$ 分, $m/z = 310$ ($M+1$). ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.35–7.33 (m, 1H), 7.23–7.06 (m, 6H), 6.86–6.84 (m, 2H), 5.66 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.96–2.91 (m, 1H), 2.62–2.56 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.43–2.36 (m, 1H), 2.16–2.08 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

20

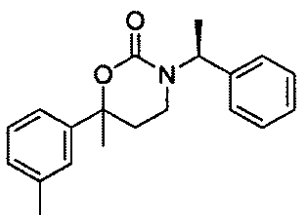
【0 5 2 3】

実施例 8 7

6-メチル-3-((S)-1-フェニルエチル)-6-m-トリル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0 5 2 4】

【化 1 6 3】



30

実施例 8 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 2 において m-トリルマグネシウムブロミドを用いて、表題化合物の 2 つのジアステレオマーを調製し、分離した。

【0 5 2 5】

異性体 1 : LC-MS 方法 1, $t_R = 1.84$ 分, $m/z = 310$ ($M+1$). ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.36–7.24 (m, 6H), 7.16–7.10 (m, 3H), 5.81 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.74–2.63 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26–2.21 (m, 1H), 2.03–1.95 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

40

【0 5 2 6】

異性体 2 : LC-MS 方法 1, $t_R = 1.80$ 分, $m/z = 310$ ($M+1$). ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.24–7.20 (m, 1H), 7.14–7.09 (m, 6H), 6.98–6.95 (m, 2H), 5.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.93–2.87 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34–2.23 (m, 2H), 2.17–2.09 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

50

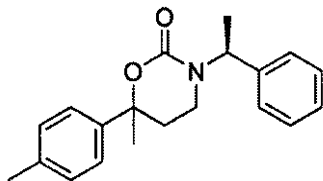
z, 3 H)

実施例 88

6-メチル-3-((S)-1-フェニルエチル)-6-p-トリル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0527】

【化164】



10

実施例 82 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 2 において p-トリルマグネシウムブロミドを用いて、表題化合物の 2 つのジアステレオマーを調製し、分離した。

【0528】

異性体 1: LC-MS 方法 1, $t_R = 1.86$ 分, $m/z = 310$ ($M+1$). ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.36–7.17 (m, 9 H), 5.81 (q, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 2.74–2.63 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.25–2.20 (m, 1 H), 2.03–1.95 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。

20

【0529】

異性体 2: LC-MS 方法 1, $t_R = 1.80$ 分, $m/z = 310$ ($M+1$). ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.22–7.19 (m, 2 H), 7.16–7.08 (m, 5 H), 6.96–6.93 (m, 2 H), 5.71 (q, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 2.92–2.87 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.35–2.23 (m, 2 H), 2.16–2.08 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H)。

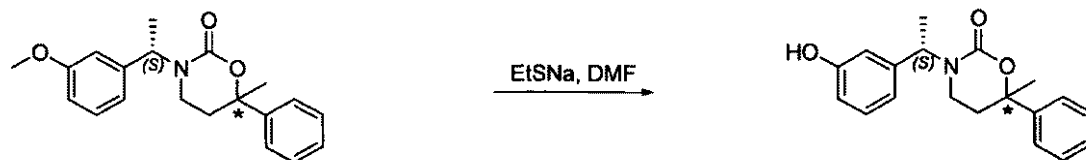
【0530】

実施例 89

3-((S)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0531】

【化165】



30

40

DMF (2 mL) 中の、3-((S)-1-(3-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン異性体 1 (0.1240 g, 0.381 mmol) と、EtONa (0.2115 g, 2.51 mmol) との混合物を、窒素下、170℃において2.5時間にわたって加熱した。その混合物をEtOAcで希釈し、1NのHCl水溶液で洗浄した。その水相をEtOAcで抽出した(2回)。併せた有機相を Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣をヘキサン類/EtOAcで溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、3-((S)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (0.1036 g, 87%)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.49$ 分, $m/z = 312$ (MH^+); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

50

) 87.59-7.53 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 5H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 2H), 5.74 (q, J=7.1 Hz, 1H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.25 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

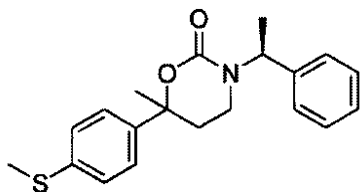
【0532】

実施例90

6-メチル-6-(4-(メチルチオ)フェニル)-3-((S)-1-フェニルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0533】

【化166】



実施例82に記載されている手順と類似の手順に従って、工程2においてp-(メチルチオ)フェニルマグネシウムブロミドを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法1, $t_R = 1.84$ 分, $m/z = 342$ (M+1). ^1H NMR (CDCl₃) 7.37-7.24 (m, 9H), 5.81 (q, J=7.2 Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

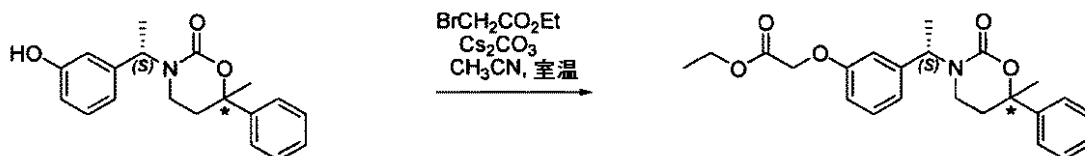
【0534】

実施例91

エチル2-(3-((1S)-1-(6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェノキシ)アセテート

【0535】

【化167】



CH₃CN (1.5 mL) 中の、(R/S)-3-((S)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (0.0955 g, 0.31 mmol, 1.0 当量) と、Cs₂CO₃ (0.3307 g, 1.01 mmol, 3.3 当量) と、ブromo酢酸エチル (0.1468 g, 0.88 mmol, 2.8 当量) との混合物を室温において3日間にわたって攪拌した。その混合物をCH₂Cl₂で希釈し、H₂O (2 mL)で処理し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣をヘキサン類/EtOAcで溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、0.1025 g (84%) のエチル2-(3-((S)-1-((R/S)-6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェノキシ)アセテートを得た。LC-MS方法1, $t_R = 1.75$ 分, $m/z = 398$ (M+1). ^1H NMR (CDCl₃) 7.40-7.23 (m, 6H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.76 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.27 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.30 (t

, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H), $1.26 \text{ (d, } J = 7.3 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$ 。

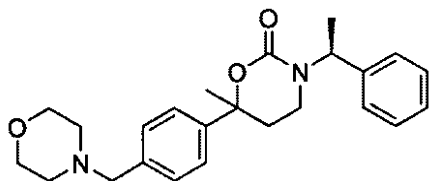
【0536】

実施例 9 2

6-メチル-6-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-3-((S)-1-フェニルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0537】

【化168】



10

実施例 8 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 2 において (4-(モルホリノメチル)フェニル) マグネシウムブロミドを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.12 \text{ 分}$, $m/z = 395 \text{ (M+1)}$. $^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ $7.48 \text{ (d, } J = 8.5 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $7.42 \text{ (d, } J = 8.5 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $7.27-7.16 \text{ (m, } 5 \text{ H)}$, $5.51 \text{ (q, } J = 7.2 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $4.28 \text{ (s, } 2 \text{ H)}$, $3.95-3.92 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $3.66-3.60 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $3.28-3.25 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $3.13-3.08 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $2.72-2.69 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $2.36-2.30 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $2.02-1.94 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $1.49 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $1.22 \text{ (d, } J = 7.0 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$ 。

20

【0538】

実施例 9 3

(R/S)-3-((S)-1-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0539】

【化169】



30

THF (5 mL) 中の、エチル 2-(3-((S)-1-((R/S)-6-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェノキシ)アセテート (0.0369 g, 0.0928 mmol) の溶液に、窒素下、室温において臭化メチルマグネシウム (トルエン/THF 中 1.4 M, 1.0 mL, 1.4 mmol) を加えた。1 時間にわたって攪拌した後、その混合物を飽和 NH_4Cl (1 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣をヘキサン類/EtOAc で溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、0.0268 g (75%) の (R/S)-3-((S)-1-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)エチル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.64 \text{ 分}$, $m/z = 384 \text{ (M+1)}$. $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ $7.41-7.23 \text{ (m, } 6 \text{ H)}$, $6.92-6.88 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $6.84-6.81 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $5.77 \text{ (q, } J = 7.0 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $3.78 \text{ (s, } 2 \text{ H)}$, $2.70-2.67 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $2.29-2.24 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $2.23 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $2.06-1.98 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $1.64 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $1.35 \text{ (s, } 6 \text{ H)}$, $1.27 \text{ (d, } J = 7.0 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$ 。

40

【0540】

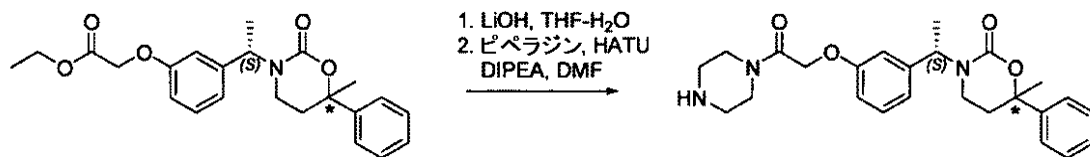
50

実施例 9 4

(R/S) - 6 - メチル - 3 - ((S) - 1 - (3 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【 0 5 4 1 】

【 化 1 7 0 】



10

工程 1. 2 - (3 - ((S) - 1 - ((R/S) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) エチル) フェノキシ) - 酢酸

THF (10 mL) および H_2O (10 mL) 中の、エチル 2 - (3 - ((S) - 1 - ((R/S) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) エチル) フェノキシ) アセテート (0. 0587 g, 0. 148 mmol) と、水酸化リチウム一水和物 (0. 4275 g, 10. 2 mmol) との混合物を、室温において 2 日間にわたって激しく攪拌した。その混合物を 1 N の HCl (30 mL) で処理し、EtOAc で抽出し (3 回)、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をさらに精製することなく、次の工程において直接使用した。3 分間のクロマトグラフィに

20

【 0 5 4 2 】

工程 2. (R/S) - 6 - メチル - 3 - ((S) - 1 - (3 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

DMF (1 mL) 中の、2 - (3 - ((S) - 1 - ((R/S) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) エチル) フェノキシ) 酢酸 (0. 0178 g, 0. 0481 mmol) と、ピペラジン (0. 0575 g, 0. 67 mmol) と、HATU (0. 1136 g, 0. 30 mmol) と、 $i-Pr_2NEt$ (0. 5 mL, 2. 87 mmol) との混合物を室温において一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去した後、その残渣を逆相 HPLC (Phenomenex (登録商標) Luna 5 μ C18 (2) 100 A, 250 $\times$ 21. 20 mm, 5 マイクロメートル, 13 分間にわたって 10 % $\rightarrow$ 90 % CH_3CN/H_2O , 0. 1 % CF_3COOH 、流速 25 mL / 分) によって精製することにより、0. 0207 g の (R/S) - 6 - メチル - 3 - ((S) - 1 - (3 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンの TFA 塩を得た。LC-MS 方法 1, t_R = 1. 17 分, m/z = 438 ($M+1$)。 ^1H NMR (CD_3OD) 7. 34 - 7. 17 (m, 6 H), 6. 84 - 6. 80 (m, 3 H), 5. 47 (q, J = 7. 1 Hz, 1 H), 4. 78 (m, 2 H), 3. 78 - 3. 75 (m, 4 H), 3. 18 (m, 4 H), 2. 72 - 2. 69 (m, 2 H), 2. 40 - 2. 34 (m, 1 H), 2. 01 - 1. 93 (m, 1 H), 1. 52 (s, 3 H), 1. 20 (d, J = 7. 3 Hz, 3 H)。

30

40

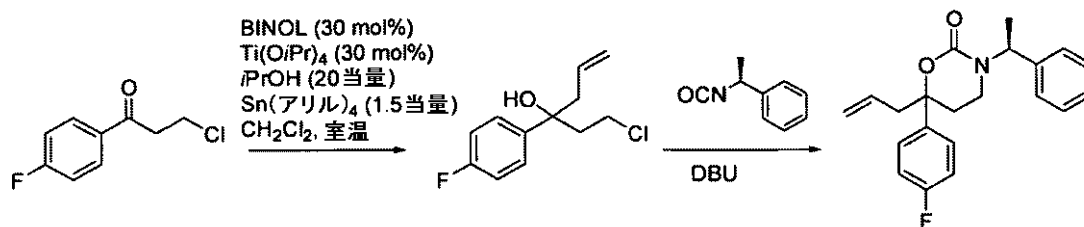
【 0 5 4 3 】

実施例 9 5

6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - フェニルエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【 0 5 4 4 】

【化 1 7 1】



工程 1. 1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール、
 1, 1'-ビ-2-ナフトール (0.2280 g, 0.80 mmol, 0.26 当量)
 、CH₂Cl₂ (5 mL) およびチタン (IV) イソプロポキシド (0.2243 g, 0.
 79 mmol, 0.26 当量) の溶液に、2-プロパノール (3.1620 g, 52.
 6 mmol, 17 当量)、テトラアリスタナン (1.2538 g, 4.43 mmol
 , 1.43 当量) および 3-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オン
 (0.5760 g, 3.09 mmol, 1.0 当量) を連続的に加えた。その反応混合物
 を窒素下、室温において 22 時間にわたって攪拌した。その反応物を飽和 NH₄Cl 水溶
 液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発
 させた後、その残渣をヘキサン類/EtOAc で溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィ
 によって精製することにより、1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-
 エン-3-オールを油状物として得た。

【0545】

工程 2. 6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-フェニルエ
 チル)-1, 3-オキサジナン-2-オン。

THF (2 mL) 中の、1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン
 -3-オール (0.0889 g, 0.39 mmol, 1.0 当量) と、(S)-(-) α
 -メチルベンジルイソシアネート (0.0823 g, 0.56 mmol, 1.44 当量)
 と、DBU (0.1397 g, 0.92 mmol, 2.36 当量) との混合物を、17 時
 間にわたって加熱還流した。溶媒を除去した後、その残渣をヘキサン類/EtOAc で溶
 出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、0.0990 g (
 75%) の生成物をジアステレオマーの混合物として得た。選択された画分は、個別のジ
 アステレオマーを含んでいた。

【0546】

異性体 1: (R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-
 フェニルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン。LC-MS 方法 1, t_R = 1.8
 9 分, m/z = 340 (M+1). ¹H NMR (CDCl₃) 7.36-7.27 (m,
 7H), 7.10-7.05 (m, 2H), 5.79-5.67 (m, 2H), 5.0
 9-4.98 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.64-2.53 (m,
 2H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.2
 6 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0547】

異性体 2: (S)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-
 フェニルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン。LC-MS 方法 1, t_R = 1.8
 6 分, m/z = 340 (M+1). ¹H NMR (CDCl₃) 7.29-7.24 (m,
 2H), 7.14-7.08 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.8
 8-6.85 (m, 2H), 5.77-5.63 (m, 2H), 5.10-5.00 (m,
 2H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.3
 2-2.17 (m, 3H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0548】

実施例 96

3-(4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)

10

20

30

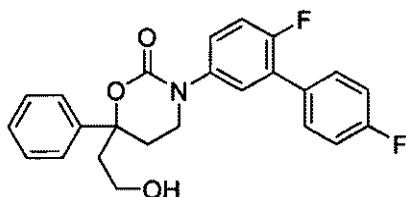
40

50

－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン

【0549】

【化172】



工程2において4'，6－ジフルオロビフェニル－3－アミンを用いて実施例63に記載されている手順と類似の手順を適用した後、実施例65に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS方法3， $t_R = 1.215$ 分， $m/z = 410$ 。 ^1H NMR (CDCl₃) 2.12–2.30 (m, 2H)，2.47 (m, 2H)，3.21 (m, 1H)，3.42 (m, 1H)，3.54 (m, 1H)，3.75 (m, 2H)，7.06–7.11 (m, 5H)，7.26–7.40 (m, 7H)。

【0550】

流速70 mL/分および100バールのノズル圧において、MeOH中の70：30超臨界CO₂/0.1%ジエチルアミンで溶出され、35℃で維持されるChiral Cell-AS，400×25mm I.D，20 μm（ダイセル化学工業株式会社）カラムを用いるキラル分取SFCによって、2つのエナンチオマーが得られた。

【0551】

異性体1：(S)－3－(4'，6－ジフルオロビフェニル－3－イル)－6－(2－ヒドロキシエチル)－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン。LC-MS方法3， $t_R = 1.214$ 分， $m/z = 410$ 。 ^1H NMR (CDCl₃) $\delta = 2.12$ – 2.30 (m, 2H)，2.47 (m, 2H)，3.21 (m, 1H)，3.42 (m, 1H)，3.54 (m, 1H)，3.75 (m, 2H)，7.06–7.11 (m, 5H)，7.26–7.40 (m, 7H)。

【0552】

異性体2：(R)－3－(4'，6－ジフルオロビフェニル－3－イル)－6－(2－ヒドロキシエチル)－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン。LC-MS方法3， $t_R = 1.207$ 分， $m/z = 410$ 。 ^1H NMR (CDCl₃) $\delta = 2.20$ – 2.40 (m, 2H)，2.57 (m, 2H)，3.30 (m, 1H)，3.53 (m, 2H)，3.64 (m, 1H)，3.84 (m, 1H)，7.06–7.20 (m, 5H)，7.39 (m, 1H)，7.45 (m, 6H)。

【0553】

実施例97

6－(4－フルオロフェニル)－6－(2－ヒドロキシエチル)－3－((S)－1－フェニルエチル)－1，3－オキサジナン－2－オン

【0554】

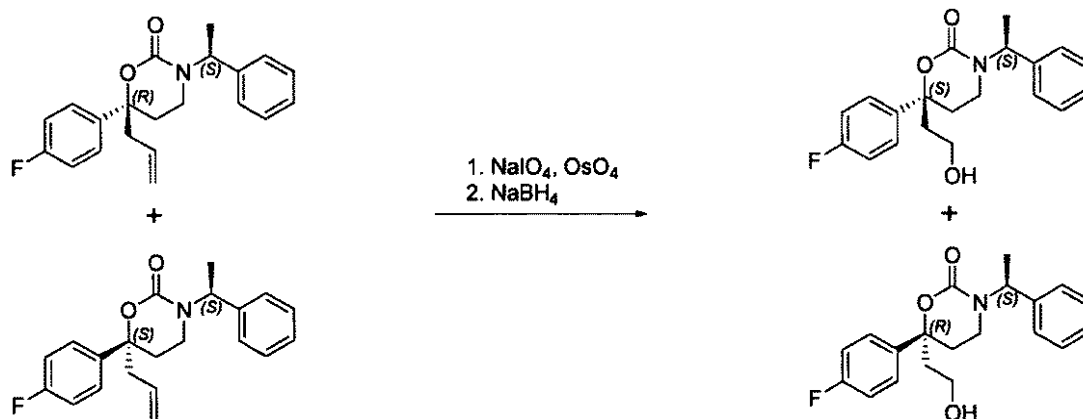
10

20

30

40

【化 173】



10

THF-H₂O (1:1, 6 mL) 中の 6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-フェニルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (0.1016 g, 0.30 mmol, 1.0 当量) の溶液に、NaIO₄ (0.3240 g, 1.5 mmol, 5 当量) および OsO₄ (t-BuOH 中 2.5 wt. % 溶液, 0.0507 g, 0.0049 mmol, 0.016 当量) を加え、その混合物を室温において 2 時間にわたって攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。その残渣を MeOH (3 mL) に溶解し、NaBH₄ (0.100 g) を加えた。その混合物を 1.5 時間にわたって室温において攪拌した後、アセトンを加えた。溶媒を真空中で除去し、その残渣を飽和ブラインで処理し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣をヘキサン類/EtOAc で溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-フェニルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンの 2 つのジアステレオマーを得た。

20

【0555】

異性体 1: (R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-フェニルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS 法 1 $t_R = 1.51$ 分, $m/z = 344$ (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.27 (m, 7H), 7.12–7.07 (m, 2H), 5.76 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.78–3.74 (m, 1H), 3.58–3.51 (m, 1H), 2.72–2.62 (m, 2H), 2.28–2.08 (m, 4H), 1.80 (br s, 1H), 1.28 (d, J = 7.3 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -114.84 (m)。

30

【0556】

異性体 2: (S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-フェニルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS 法 1 $t_R = 1.48$ 分, $m/z = 344$ (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29–7.25 (m, 2H), 7.16–7.10 (m, 3H), 7.07–7.02 (m, 2H), 6.93–6.90 (m, 2H), 5.66 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.80–3.74 (m, 1H), 3.58–3.53 (m, 1H), 2.94–2.88 (m, 1H), 2.32–2.07 (m, 5H), 1.79 (br s, 1H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.03 (m)。

40

【0557】

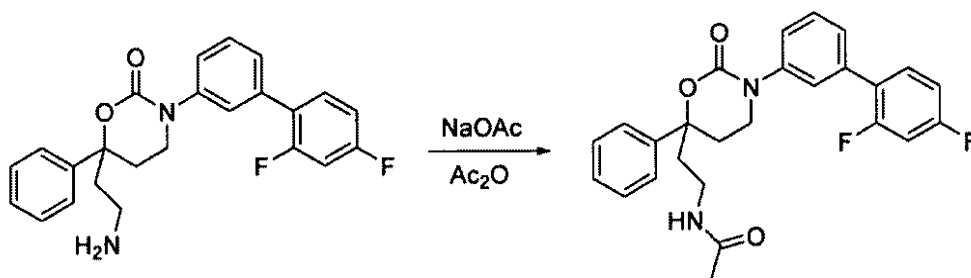
実施例 98

N-(2-(3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)アセトアミド

【0558】

50

【化 1 7 4】



5 ドラムのバイアルにおいて、酢酸ナトリウム (3 mg, 0.04 mmol) を、無水酢酸 (0.5 mL) 中の 6-(2-アミノエチル)-3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (5.13 mg, 0.013 mmol) に加えた。その反応物を 2 時間にわたって攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗残渣を、prep HPLC を介して精製することにより、1.88 mg の N-(2-(3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)アセトアミドを得た。LC-MS 方法 1 m/z = 451 (M+H)⁺。

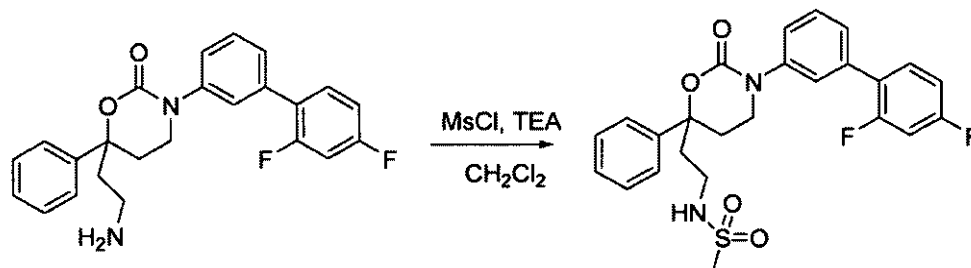
【0559】

実施例 99

N-(2-(3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミド

【0560】

【化 1 7 5】



5 ドラムのバイアルにおいて、塩化メタンスルホニル (5 滴) を、塩化メチレン (0.5 mL) に溶解された、6-(2-アミノエチル)-3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (5 mg, 0.012 mmol) および TEA (5 滴) に加えた。その反応物を 2 時間にわたって攪拌した。溶媒を蒸発させ、その粗残渣を、prep HPLC を介して精製することにより、3.56 mg の N-(2-(3-(2',4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミドを得た。LC-MS 方法 1 m/z = 487 (M+H)⁺。

【0561】

実施例 100

3-(2'-クロロ-4',6'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0562】

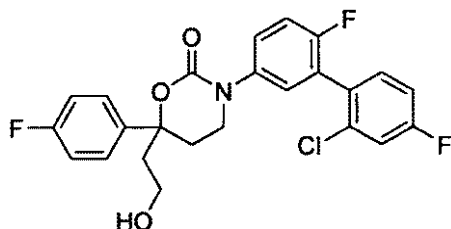
10

20

30

40

【化 176】



工程 1 において p-フルオロアセトフェノンを用い、工程 2 において 3-ブロモ-4-フルオロアニリンを用いる実施例 63 に記載されている手順と類似の手順、2-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸を用いる実施例 74 および実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順を連続的に適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.265$ 分, $m/z = 462$. ^1H NMR (CDCl₃) 2.10–2.30 (m, 2H), 2.45–2.51 (m, 2H), 3.20–3.31 (m, 1H), 3.55–3.60 (m, 2H), 3.70–3.80 (m, 1H), 6.90–7.16 (m, 6H), 7.20–7.40 (m, 4H)。

10

【0563】

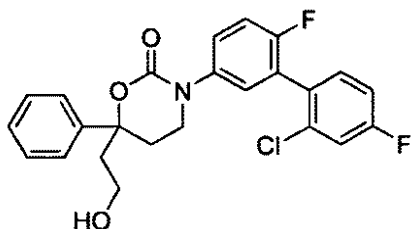
実施例 101

3-(2'-クロロ-4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナ-2-オン

20

【0564】

【化 177】



工程 2 において 3-ブロモ-4-フルオロアニリンを用いる実施例 63 に記載されている手順と類似の手順、2-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸を用いる実施例 74 および実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順を連続的に適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.367$ 分, $m/z = 466$. ^1H NMR (CD₃OD) $\delta = 2.17$ (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 7.37 (m, 4H)。

30

【0565】

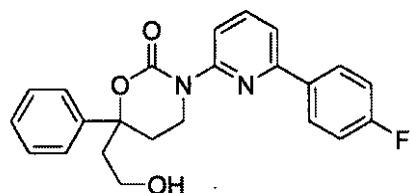
実施例 102

3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナ-2-オン

40

【0566】

【化 178】



工程 2 において 2-アミノ-6-ブロモピリジンを用いて実施例 63 に記載されている

50

手順と類似の手順を適用した後、4-フルオロフェニルボロン酸を用いて実施例74および実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.217$ 分, $m/z = 393$. ^1H NMR (CD_3OD) $\delta = 2.29$ (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.00 (m, 2H)。

【0567】

流速70 mL/分および100バールのノズル圧において、MeOH中の65:35の超臨界CO₂/0.1%ジエチルアミンで溶出され、35℃で維持されるChiralCel-AS, 400×25 mm I.D, 20 μm (ダイセル化学工業株式会社) カラムを用いるキラル分取SFCによって、2つのエナンチオマーが得られた。

【0568】

異性体1: (R)-3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS方法3, $t_R = 1.2$ 分, $m/z = 393$. ^1H NMR (CD_3OD) $\delta = 2.29$ (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.53 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.98 (m, 2H)。

【0569】

異性体2: (S)-3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS方法3, $t_R = 1.183$ 分, $m/z = 393$. ^1H NMR (CD_3OD) $\delta = 2.27$ (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.91 (m, 2H)。

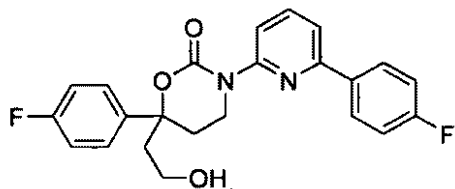
【0570】

実施例103

6-(4-フルオロフェニル)-3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0571】

【化179】



工程1においてp-フルオロアセトフェノンを用い、工程2において2-アミノ-6-ブロモピリジンを用いて実施例63に記載されている手順と類似の手順を適用した後、4-フルオロフェニルボロン酸を用いて実施例74および実施例75の工程1を適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS方法2, $t_R = 2.25$ 分, $m/z = 411$. ^1H NMR (CD_3OD) $\delta = 2.5$ (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.00 (m, 2H)。

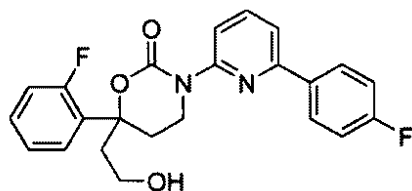
【0572】

実施例104

6-(2-フルオロフェニル)-3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0573】

【化180】



10

工程1においてo-フルオロアセトフェノンを用い、工程2において2-アミノ-6-ブロモピリジンを用いて実施例63に記載されている手順と類似の手順を適用した後、4-フルオロフェニルボロン酸を用いて実施例74および実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS方法3, $t_R = 1.26$ 分, $m/z = 410.14$. ^1H NMR (CD_3OD) $\delta = 2.20-2.40$ (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.03-7.20 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.95 (m, 2H)。

【0574】

20

流速70 mL/分および100バールのノズル圧において、MeOH中の75:25の超臨界CO₂/0.1%ジエチルアミンで溶出され、35℃で維持されるChiralCel-AS, 400×25 mm I.D, 20 μ m (ダイセル化学工業株式会社) カラムを用いるキラル分取SFCによって、2つのエナンチオマーが得られた。

【0575】

異性体1: (R)-6-(2-フルオロフェニル)-3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS方法3, $t_R = 1.255$ 分, $m/z = 410.14$. ^1H NMR (CD_3OD) $\delta = 2.20-2.40$ (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.03-7.20 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.95 (m, 2H)。

30

【0576】

異性体2: (S)-6-(2-フルオロフェニル)-3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS方法3, $t_R = 1.262$ 分, $m/z = 410.14$. ^1H NMR (CD_3OD) $\delta = 2.20-2.40$ (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.03-7.20 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.95 (m, 2H)。

40

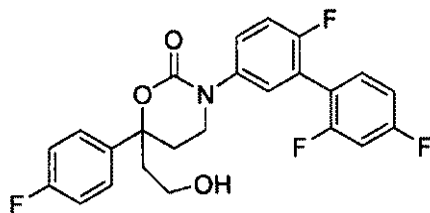
【0577】

実施例105

6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2',4',6-トリフルオロビフェニル-3-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0578】

【化 1 8 1】



工程 1 において p-フルオロアセトフェノンを用い、工程 2 において 3-ブロモ-4-フルオロアニリンを用いる実施例 63 に記載されている手順と類似の手順、2,4-ジフルオロフェニルボロン酸を用いる実施例 74 および実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順を連続的に適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.225$ 分、 $m/z = 446$. ^1H NMR ($CDCl_3$) $\delta = 2.15 - 2.30$ (m, 2H), $2.50 - 2.60$ (m, 2H), $3.22 - 3.37$ (m, 1H), $3.50 - 3.65$ (m, 2H), $3.75 - 3.85$ (m, 1H), $6.89 - 6.92$ (m, 2H), $7.10 - 7.20$ (m, 5H), $7.30 - 7.40$ (m, 3H)。

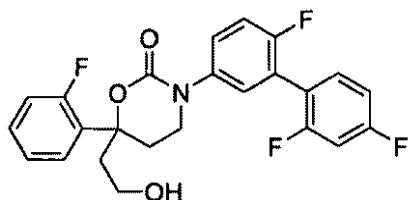
【0 5 7 9】

実施例 106

6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2',4',6-トリフルオロビフェニル-3-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0 5 8 0】

【化 1 8 2】



工程 1 において o-フルオロアセトフェノンを用い、工程 2 において 3-ブロモ-4-フルオロアニリンを用いる実施例 63 に記載されている手順と類似の手順、2,4-ジフルオロフェニルボロン酸を用いる実施例 74 および実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順を連続的に適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.237$ 分、 $m/z = 446$. ^1H NMR ($CDCl_3$) $\delta = 2.30 - 2.50$ (m, 3H), $2.70 - 2.80$ (m, 1H), $3.20 - 3.30$ (m, 1H), $3.40 - 3.50$ (m, 1H), $3.55 - 3.65$ (m, 1H), $3.70 - 3.80$ (m, 1H), $6.85 - 6.90$ (m, 2H), $7.00 - 7.10$ (m, 4H), $7.20 - 7.38$ (m, 3H), $7.45 - 7.52$ (m, 1H)。

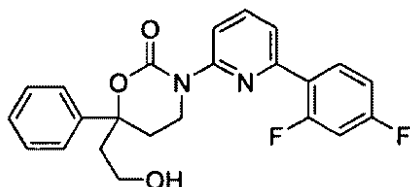
【0 5 8 1】

実施例 107

3-(6-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0 5 8 2】

【化 1 8 3】



10

20

30

40

50

工程 2 において 2-アミノ-6-ブロモピリジンを用いて実施例 63 に記載されている手順と類似の手順を適用した後、2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸を用いて実施例 74 および実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.25$ 分, $m/z = 411$. ^1H NMR (CD_3OD) $\delta = 2.27$ (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.55 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.91 (m, 1H)。

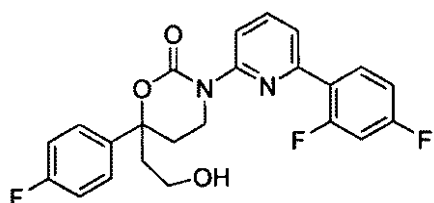
【0583】

実施例 108

3-(6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0584】

【化184】



工程 1 において p-フルオロアセトフェノンを用い、工程 2 において 2-アミノ-6-ブロモピリジンを用いて、実施例 63 に記載されている手順と類似の手順を適用した後、2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸を用いて、実施例 74 および実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.311$ 分, $m/z = 429$. ^1H NMR (CD_3OD) 2.25 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.80 (m, 1H)。

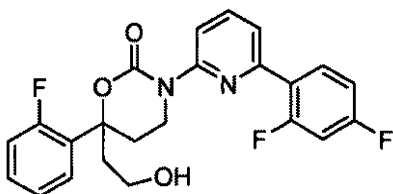
【0585】

実施例 109

3-(6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0586】

【化185】



工程 1 において o-フルオロアセトフェノンを用い、工程 2 において 2-アミノ-6-ブロモピリジンを用いて、実施例 63 に記載されている手順と類似の手順を適用した後、2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸を用いて実施例 74 および実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.311$ 分, $m/z = 429$. ^1H NMR (CD_3OD) 2.35 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.90 (m, 1H)。

【0587】

その異性体を分離した。

異性体1：(R)-3-(6-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン。異性体2：(S)-3-(6-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン。

【0588】

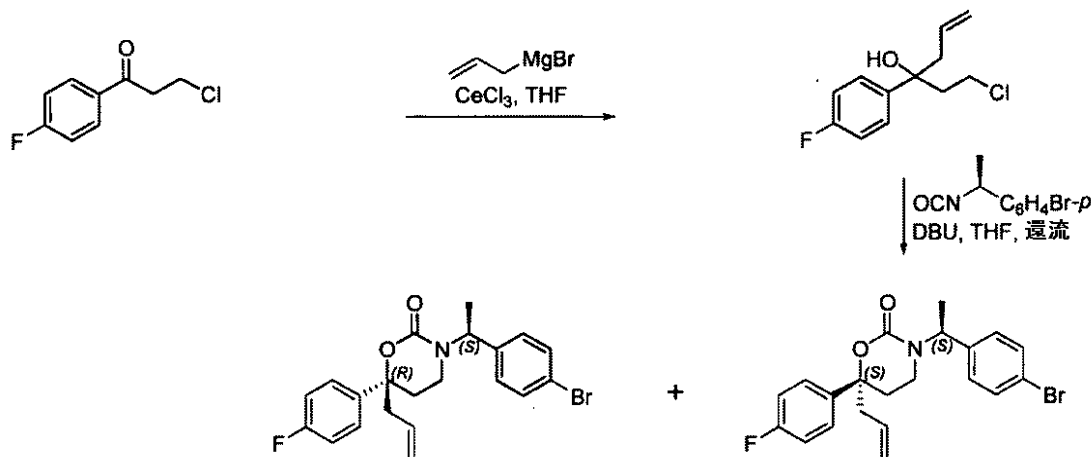
実施例110

6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

10

【0589】

【化186】



20

工程1. 1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール
250 mL フラスコに、無水 CeCl_3 (5.58 g, 22.6 mmol) および THF (40 mL) を投入した。その混合物を室温において3.5時間にわたって激しく攪拌した。次いで、その懸濁液を -78°C に冷却し、臭化アリルマグネシウムの溶液 (THF 中1.0 M, 21 mL, 21.0 mmol) を加えた。 -78°C において2時間にわたって攪拌した後、THF (30 mL) 中の3-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オン (2.522 g, 13.5 mmol) の溶液を、カニューレを介して加えた。その反応混合物を、一晚 (18 h) にわたって攪拌しながらゆっくりと 8°C に温めた。次いで、その反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣をヘキサン類/EtOAcで溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オールを油状物として得た (3.0049 g, 97%)。LC-MS方法1 $t_R = 1.79$ 分, m/z 213, 211 ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.32 (m, 2H), 7.07–7.02 (m, 2H), 5.57–5.47 (m, 1H), 5.20–5.19 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.59–3.52 (m, 1H), 3.24–3.18 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.8, 5.9$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 13.8, 8.5$ Hz, 1H), 2.29 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.22 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -116.52 (m)。

30

40

【0590】

工程2. (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび (S)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

50

ル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン.

THF (10 mL) 中の、1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール (0.4129 g, 1.8 mmol, 1.0 当量) と、(S) - (1-(4-ブロモフェニル)エチル)イソシアネート (0.5005 g, 2.2 mmol, 1.2 当量) と、DBU (0.7375 g, 4.8 mmol, 2.7 当量) との混合物を25時間にわたって加熱還流した。その混合物をEtOAcで希釈し、1NのHCl水溶液で洗浄した。その水相をEtOAcで抽出した(2回)。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をさらに精製することなく、次の工程において直接使用した。

【0591】

10

分析用サンプルを、ヘキサン類/EtOAcで溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製することにより、6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オンの2つのジアステレオマーを得た。

【0592】

異性体1: (S)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン. LC-MS方法1
t_R = 2.03分, m/z 420, 418 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.76-5.66 (m, 2H), 5.10-4.99 (m, 2H), 2.75-2.52 (m, 4H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.07 (m).

20

【0593】

異性体2: (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン. LC-MS方法1
t_R = 1.98分, m/z 420, 418 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.20 (m, 4H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.74-5.64 (m, 1H), 5.58 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.09-4.99 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.33-2.16 (m, 3H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -114.91 (m).

30

【0594】

上に記載された手順と類似の手順に従って、工程1において3-クロロ-1-フェニルプロパン-1-オンを用い、工程2において(S)-1-クロロ-4-(1-イソシアナトエチル)ベンゼンを用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを調製した。

【0595】

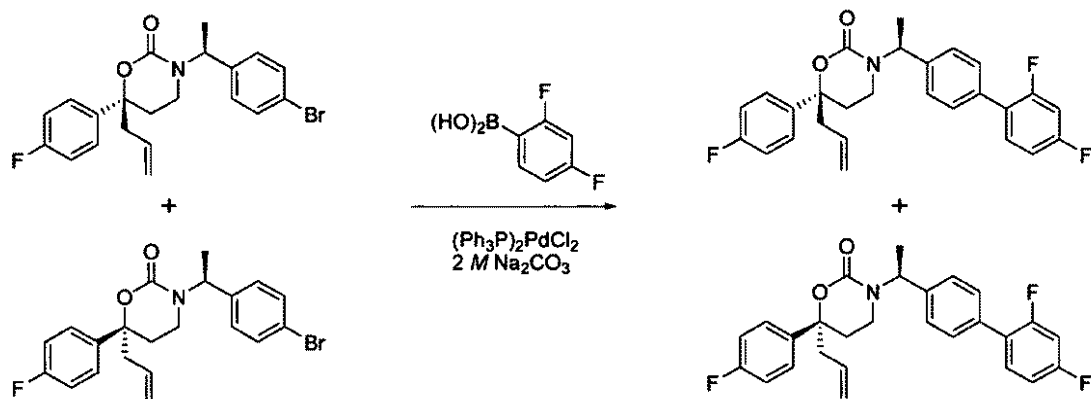
40

実施例111

6-アリル-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0596】

【化 1 8 7】



10

工程 1. 6-アリル-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

THF (10 mL) 中の、6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (0.3860 g, 0.92 mmol, 1.0 当量) の溶液に、2,4-ジフルオロフェニルボロン酸 (0.2708 g, 1.71 mmol, 1.86 当量)、2 M の Na_2CO_3 水溶液 (8 mL) および $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (0.0308 g, 0.0438 mmol, 0.047 当量) を窒素雰囲気下において加えた。その混合物を 2 日間わたって 100 °C において攪拌した。次いで、ブラインを加え、その混合物を Et_2O で抽出し (3 回)、併せたエーテル抽出物を Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をさらに精製することなく、次の工程において直接使用した。3 分間のクロマトグラフィにおいて、LC-MS $t_R = 2.13, 2.17$ 分, $m/z = 452$ (MH^+)。 20

【0597】

分析用のサンプルをシリカゲルクロマトグラフィによって分離した。

【0598】

異性体 1: (S)-6-アリル-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS 方法 1, $t_R = 2.17$ 分, $m/z = 452$. ^1H NMR (CDCl_3) 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42–7.30 (m, 5H), 7.08 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.98–6.88 (m, 2H), 5.82–5.68 (m, 2H), 5.08 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.78–2.71 (m, 2H), 2.66–2.54 (m, 2H), 2.25–2.20 (m, 1H), 2.13–2.05 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 30

【0599】

異性体 2: (R)-6-アリル-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS 方法 1, $t_R = 2.13$ 分, $m/z = 452$. ^1H NMR (CDCl_3) 7.33–7.23 (m, 5H), 7.03 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.96–6.86 (m, 4H), 5.77–5.67 (m, 2H), 5.10 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 2.99–2.94 (m, 1H), 2.66–2.54 (m, 2H), 2.41–2.34 (m, 1H), 2.30–2.17 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 40

【0600】

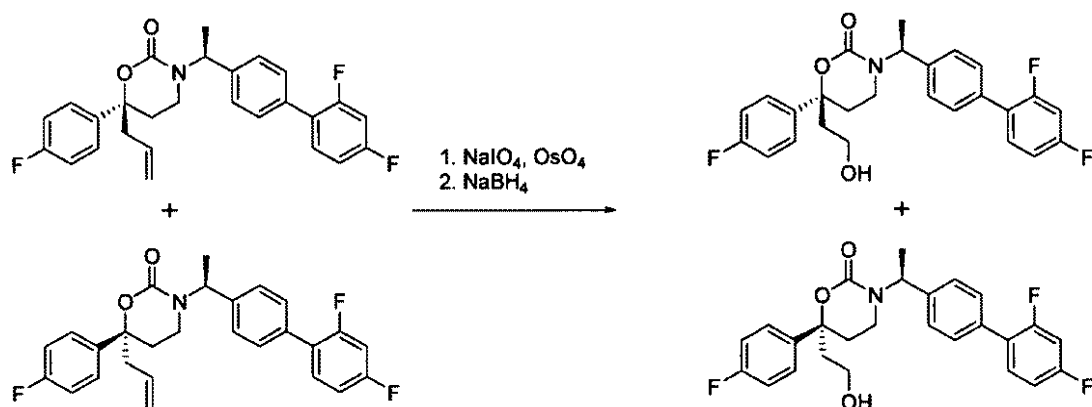
実施例 112

3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

50

【0601】

【化188】



工程1. (S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

THF-H₂O (1:1, 20 mL) 中の6-アリル-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン(実施例111に記載されるように得られたもの)の溶液に、NaIO₄ (1.0148 g, 4.74 mmol, 5当量) およびOsO₄ (t-BuOH中2.5 wt. % 溶液, 0.1708 g, 0.0167 mmol, 0.018当量) を加え、その混合物を室温において2時間にわたって攪拌した。その混合物をEtOAcで希釈し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。その残渣をMeOH (10 mL) に溶解し、NaBH₄ (0.200 g) を加えた。その混合物を室温において1時間にわたって攪拌した後、アセトンを加えた。溶媒を真空中で除去し、その残渣を飽和ブラインで処理し、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣をヘキサン類/EtOAcで溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンの2つのジアステレオマーを得た。

【0602】

異性体1: (R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(少ない方の極性異性体)、LC-MS方法1 t_R=1.86分, m/z 456 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.30 (m, 7H), 7.13-6.88 (m, 4H), 5.78 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.31-2.11 (m, 4H), 1.81 (br s, 1H), 1.31 (d, J=7.3 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -111.48 (m), -113.88 (m), -114.67 (m)。

【0603】

異性体2: (S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(多い方の極性異性体)、LC-MS方法1 t_R=1.80分, m/z 456 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.17 (m, 5H), 7.00-6.79 (m, 6H), 5.62 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.30-2.01 (m, 5H), 1.96 (br s

, 1H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -111.61 (m), -114.05 (m), -114.90 (m). 絶対配置をX線結晶構造解析によって決定した。

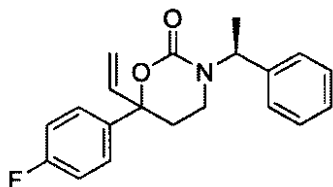
【0604】

実施例113

6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-フェニルエチル)-6-ビニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0605】

【化189】



10

工程1においてビニルマグネシウムブロミドを用いて、および工程2において(S)-1-イソシアナトエチル)ベンゼンを用いて、実施例110に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、表題化合物を調製した。異性体をシリカゲルのクロマトグラフィによって分離した。

【0606】

20

異性体1: LC-MS方法1, t_R =1.8分, m/z =348 ($M+23$), 326 ($M+1$). ^1H NMR (CDCl_3) 7.39-7.28 (m, 7H), 7.06 (t, J=8.6 Hz, 2H), 5.96 (dd, J=17.3, 10.8 Hz, 1H), 5.80 (q, J=7.0 Hz, 1H), 5.32 (d, J=17.3 Hz, 1H), 5.21 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.41 (d, J=7.3 Hz, 3H)。

【0607】

異性体2: LC-MS方法1, t_R =1.79分, m/z =348 ($M+23$), 326 ($M+1$). ^1H NMR (CDCl_3) 7.39-7.35 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 2H), 7.03 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.00 (dd, J=17.3, 10.8 Hz, 1H), 5.78 (q, J=7.0 Hz, 1H), 5.34 (d, J=17.3 Hz, 1H), 5.27 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.53 (d, J=7.3 Hz, 3H)。

30

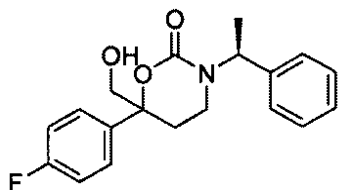
【0608】

実施例114

6-(4-フルオロフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-3-((S)-1-フェニルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0609】

【化190】



40

実施例112に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-フェニルエチル)-6-ビニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。異性体をシリカゲルのクロマトグラフィ

50

によって分離した。

【0610】

6-(4-フルオロフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-3-((S)-1-フェニルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンの異性体1:LC-MS方法1, $t_R = 1.5$ 分, $m/z = 330$. ^1H NMR (CDCl₃) 7.34-7.25 (m, 7H), 7.07 (t, 2H), 7.73 (q, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.13 (dt, 1H), 1.30 (d, 3H)。

【0611】

6-(4-フルオロフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-3-((S)-1-フェニルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンの異性体2:LC-MS方法1, $t_R = 1.48$ 分, $m/z = 330$. ^1H NMR (CDCl₃) 7.27 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.02 (t, 2H), 7.90 (m, 2H), 5.63 (q, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.51 (d, 3H)。

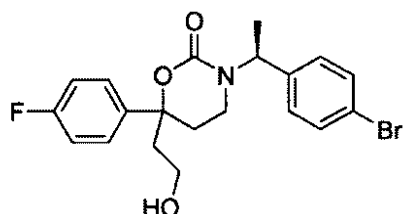
【0612】

実施例115

3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0613】

【化191】



実施例112に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。異性体をシリカゲルのクロマトグラフィによって分離した。

【0614】

異性体1:(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン:LC-MS方法1, $t_R = 1.67$ 分, $m/z = 423$. ^1H NMR (CDCl₃) 7.44-7.48 (ad, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.16-7.19 (ad, 7.09 (at, 2H), 5.69 (q, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 2.67 (dd, 2H), 2.28 (dt, 1H), 2.22-2.07 (m, 3H), 1.25 (d, 3H)。

【0615】

異性体2:(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン:LC-MS方法1, $t_R = 1.63$ 分, $m/z = 423$. ^1H NMR (CDCl₃) 7.23-7.29 (m, 4H), 7.02-7.08 (m, 2H), 6.77-6.9d, 2H), 5.58 (q, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 3H), 2.06-2.21 (m, 2H), 1.49 (d, 3H)。

【0616】

実施例116

3-(6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-

10

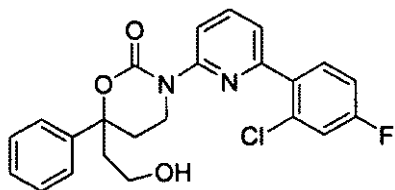
20

30

40

50

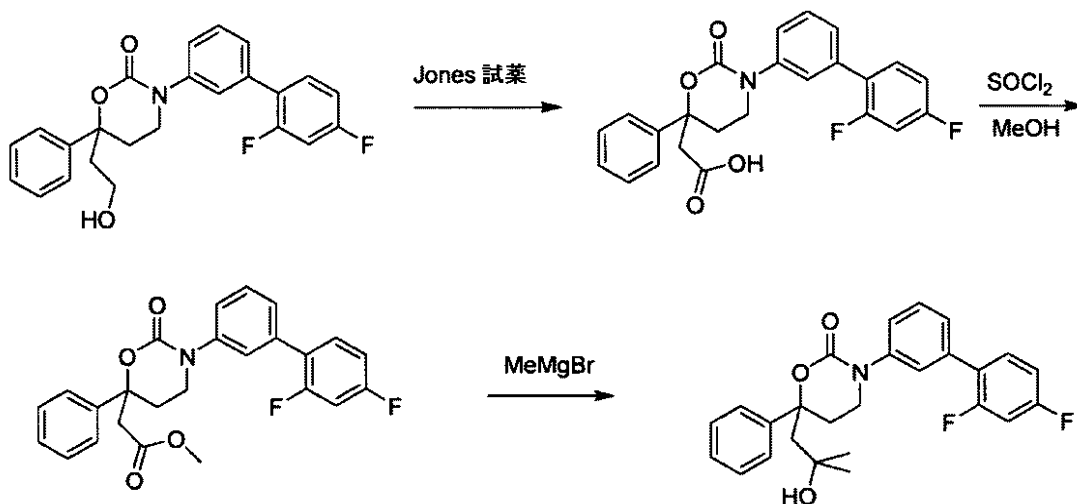
【化 1 9 2】



10

20

【化 1 9 3】



30

40

【 0 6 2 0 】

50

キソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル) アセテート

100 mL のフラスコに、MeOH (15 mL) に溶解された 2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル) 酢酸 (1.02 g, 2.4 mmol) を投入した。次いで、塩化チオニル (418 mg, 3.5 mmol) を N₂ 保護下、0 °C においてゆっくりと滴下した。その混合物を一晩、攪拌還流した。その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをクロマトグラフィによって精製することにより、純粋な生成物を得た (230 mg, 23%)。

【0621】

工程 3. 3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

25 mL のフラスコに、乾燥 THF (3 mL) に溶解されたメチル 2-(3-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル) アセテート (100 mg, 0.23 mmol) を N₂ 保護下、-78 °C において投入した。次いで、臭化メチルマグネシウム (3.0 M, 1 mL, 3 mmol) を -78 °C においてゆっくりと滴下し、一晩攪拌した。その混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した (3 × 5 mL)。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を分取 HPLC によって精製することにより、純粋な生成物を得た (2.38 mg, 2%)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.267 分, m/z = 897. 3. ¹H NMR (CD₃OD): 1.0 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 2.30 (s, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 6H)。

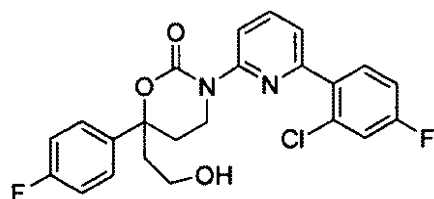
【0622】

実施例 118

3-(6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0623】

【化194】



工程 1 において p-フルオロアセトフェノンを用いて、および工程 2 において 2-アミノ-6-ブロモピリジンを用いて実施例 63 に記載されている手順と類似の手順を適用した後、2-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸を用いて、実施例 74 および実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3, t_R = 1.347 分, m/z = 445. 1. ¹H NMR (CD₃OD) 2.25 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.80 (m, 1H)。

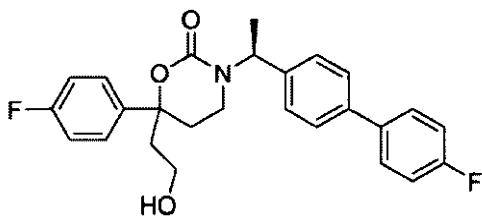
【0624】

実施例 119

3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0625】

【化 195】



4-フルオロフェニルボロン酸を用いて、実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順を適用することによって、3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。異性体をシリカゲルのクロマトグラフィによって分離した。

10

【0626】

異性体1: (S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS方法1, $t_R = 1.79$ 分, $m/z = 438$. ^1H NMR (CDCl₃) 7.47-7.44 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.13-7.04 (m, 4H), 6.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.69 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 3H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

20

【0627】

異性体2: (R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS方法1, $t_R = 1.84$ 分, $m/z = 438$ 。

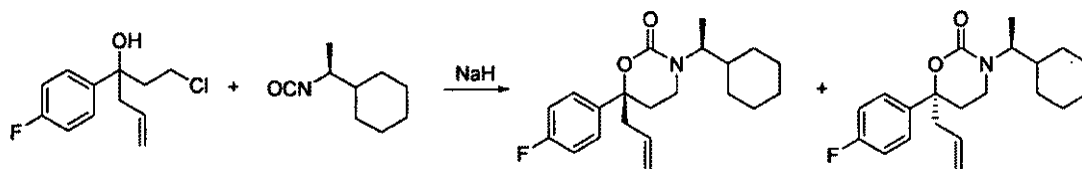
実施例120

6-アリル-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0628】

30

【化 196】



1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール (126 mg, 0.55 mmol)、(S)-(+)-1-シクロヘキシルエチルイソシアネート (160 mg, 1.44 当量) およびプロトンスポンジ (271 mg, 2.3 当量) を乾燥 THF (5 mL) に溶解し、3 時間にわたって加熱還流した。次いで、その混合物を 0℃ に冷却し、NaH (22 mg, 1.0 当量) をゆっくりと加えた。5 分後、その混合物を一晩、加熱還流した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。その混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、1% HCl 水溶液 (2 × 15 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、濃縮した後、その残渣をヘキサン類中の 10~45% EtOAc 勾配で溶出される 12-g シリカカートリッジのクロマトグラフィによって精製することにより、2 つの異性体の生成物を得た。

40

【0629】

異性体1: (R)-6-アリル-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(

50

4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (57.5 mg, 30%)。LC-MS方法1, $t_R = 2.05$ 分, $m/z = 346$ 。 ^1H NMR (CDCl₃) 7.29 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 5.05 (dd, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.68-2.49 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.17 (d, 3H), 0.78 (m, 2H)。

【0630】

異性体2: (S)-6-アリル-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (56 mg, 29%)。LC-MS方法1, $t_R = 2.06$ 分, $m/z = 346$ 。 ^1H NMR (CDCl₃) 7.27 (m, 2H), 7.03 (t, 2H), 5.71 (m, 1H), 5.05 (dd, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.49 (d, 1H), 1.32 (m, 1H), 0.86 (d, 3H)。

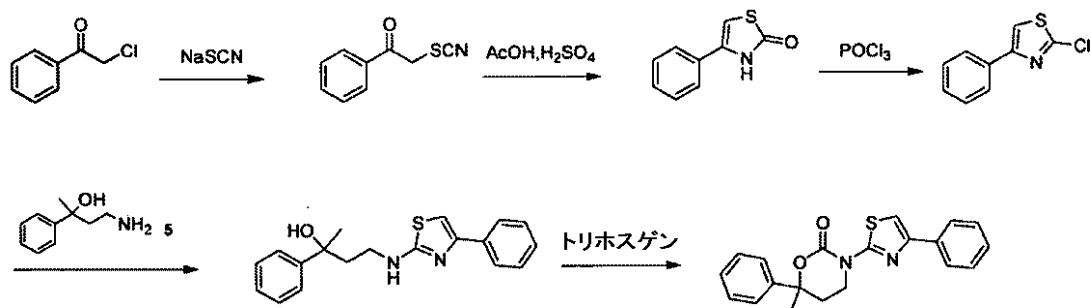
【0631】

実施例121

6-メチル-6-フェニル-3-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0632】

【化197】



工程1. 1-フェニル-2-チオシアナトエタノン

アセトン (170 mL) 中の2-ブロモ-1-フェニルエタノン (20 g, 0.1 mol) の溶液に、NaSCN (8.1 g, 0.1 mol) を加えた。その混合物をその反応が完了するまで攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮することにより、粗1-フェニル-2-チオシアナトエタノンを得て (20 g)、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0633】

工程2. 4-フェニルチアゾール-2(3H)-オン

HAc (100 mL) 中の1-フェニル-2-チオシアナトエタノン (20 g, 113 mmol) の溶液に、50% H₂SO₄ 水溶液 (20 mL) を加えた。その混合物を10分間、還流した。その混合物を水に注ぎ込んだ。形成された固体を濾過により回収することにより、粗4-フェニル-3H-チアゾール-2-オンを得て (20 g)、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0634】

工程3. 2-クロロ-4-フェニルチアゾール

4-フェニル-3H-チアゾール-2-オン (5 g, 28.2 mmol) をPOCl₃ (30 mL) に溶解し、その混合物を一晩、還流した。その混合物を真空中で濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィによって精製することにより、2-クロロ-4-フェニルチアゾールを得た (3.1 g, 57%)。

【0635】

工程 4. 2-フェニル-4-(4-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)ブタン-2-オール

2-クロロ-4-フェニルチアゾール (300 mg, 1.5 mmol) と、4-アミノ-2-フェニルブタン-2-オール (294 mg, 1.5 mmol) と、DBU (1.5 mL) との混合物を、N₂ 下、マイクロ波中で 2 時間にわたって 100 °C に加熱した。その物質が消費された後、その混合物を 1 N の HCl 溶液 (5 mL) で中和し、CH₂Cl₂ で抽出した (3 × 5 mL)。併せた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮することにより、残渣が得られ、それをカラムクロマトグラフィ (1:2 の石油エーテル/EtOAc) によって精製することにより、2-フェニル-4-(4-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)ブタン-2-オールを得た (100 mg, 20%)。

10

【0636】

工程 5. 6-メチル-6-フェニル-3-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

CH₂CH₂ (5 mL) 中の、2-フェニル-4-(4-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)ブタン-2-オール (50 mg, 0.15 mmol) および Et₃N (80 mg, 0.75 mmol) の溶液に、トリホスゲン (15 mg, 0.05 mmol) を 0 °C において加えた。次いで、その混合物を室温において一晩攪拌した。その反応溶液を濃縮することにより、油状物を得て、それをカラムクロマトグラフィ (1:2 の石油エーテル/EtOAc) によって精製することにより、6-メチル-6-フェニル-3-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (20 mg, 37%)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.446 分, m/z = 351. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Hz): 1.80 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 8H), 7.80 (d, 2H)。

20

【0637】

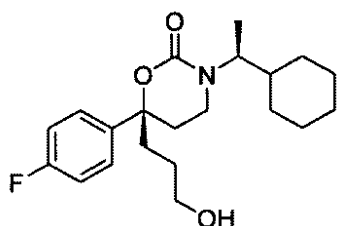
実施例 122

(R)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0638】

【化198】

30



実施例 78 に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1, t_R = 1.72 分, m/z = 364. ¹H NMR (CDCl₃) 7.29 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.09 (d, 3H), 0.66 (m, 1H)。

40

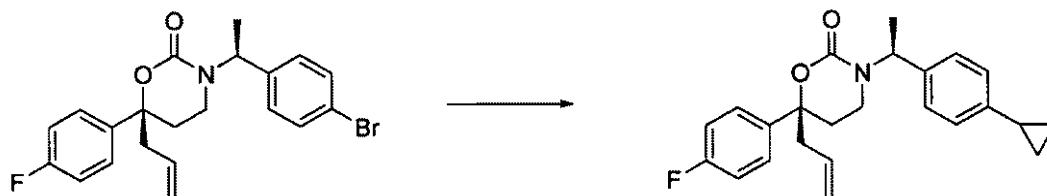
【0639】

実施例 123

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-シクロプロピルフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0640】

【化199】



(R)－6－アリル－3－((S)－1－(4－ブロモフェニル)エチル)－6－(4－フルオロフェニル)－1,3－オキサジナン－2－オン (15 mg, 0.036 mmol) と、シクロプロピルボロン酸 (5.5 mg, 1.78 当量) と、Pd(OAc)₂ (2 mg, 25% mol) と、トリシクロヘキシルホスフィン (5 mg, 50% mol) と、K₃PO₄ (20 mg, 過剰量) と、水 (1 mL) と、DMF (1 mL) との混合物を、電子レンジ内で45分間、100℃において加熱した。その混合物をEtOAc (10 mL) で希釈し、水 (4 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、濃縮した後、その残渣を分取HPLCによって精製することにより、(R)－6－アリル－3－((S)－1－(4－シクロプロピルフェニル)エチル)－6－(4－フルオロフェニル)－1,3－オキサジナン－2－オンを得た (6.2 mg, 45%)。LC-MS方法1, t_R = 2.02分, m/z = 380. ¹H NMR (CDCl₃) 7.24 (m, 2H), 7.02 (t, 2H), 6.76 (q, 4H), 5.75–5.56 (m, 2H), 5.10–4.98 (dd, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.48 (d, 3H), 0.92 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)。

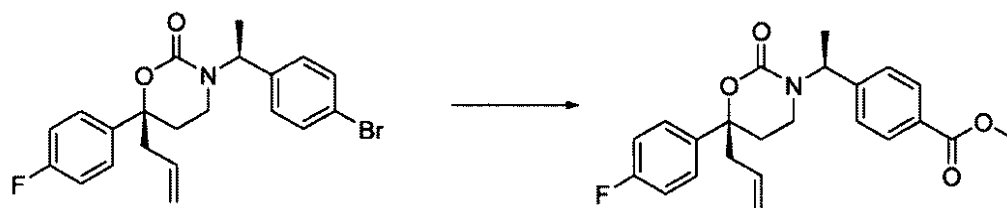
【0641】

実施例124

メチル4－((S)－1－((R)－6－アリル－6－(4－フルオロフェニル)－2－オキソ－1,3－オキサジナン－3－イル)エチル)ベンゾエート

【0642】

【化200】



テフロン (登録商標) でコーティングされた攪拌子が入った16 mm培養チューブに、乾燥DMSO (4 mL) および乾燥メタノール (1.5 mL) 中の(R)－6－アリル－3－((S)－1－(4－ブロモフェニル)エチル)－6－(4－フルオロフェニル)－1,3－オキサジナン－2－オン (87 mg, 0.209 mmol) の溶液、トリエチルアミン (60 μL, 2 当量)、Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.2 当量) および1,3－ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (35 mg, 0.4 当量) を加えた。そのチューブを隔壁およびパラフィルムテープで密閉した。その反応混合物に、長い針を通じて1分間、COガスをパージした。COガスで満たされたバルーンを取り付けることにより、CO雰囲気を維持した。その反応混合物を、85℃に予熱された油浴内に浸け、激しく攪拌した。12 h後、LC-MSは、反応が完了したことを示した。その混合物をCeliteの薄いパッドで濾過した。そのCeliteをEtOAc (35 mL) で洗浄した。その濾液を3% HCl水溶液 (10 mL)、水 (2×8 mL) およびブライン (2×7 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、濃縮した後、その残渣をヘキサン類中の10～60% EtOAc 勾配で溶出される12-gシリカゲルカートリッジのクロマトグラフィによって精製することにより、メチル4－((S)－1－((R)－6－アリル－6－(4－フルオロフェニル)－2－オキソ－1,3－オキサジナン－3－イル)エチ

ル) ベンゾエートを得た (68.4 mg, 83%)。LC-MS方法1, $t_R = 1.79$ 分, $m/z = 398$. ^1H NMR (CDCl₃) 7.79 (d, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.94 (d, 2H), 5.69 (m, m, 2H), 5.07 (dd, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 1.54 (d, 3H)。

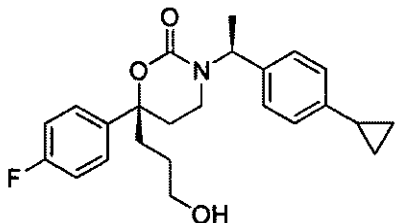
【0643】

実施例125

(R)-3-((S)-1-(4-シクロプロピルフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0644】

【化201】



実施例78に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-シクロプロピルフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1, $t_R = 1.71$ 分, $m/z = 420$. ^1H NMR (CDCl₃) 7.31 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 6.82 (d, 2H), 5.65 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 1.48 (t, 3H), 1.12 (d, 2H), 0.92 (d, 2H)。

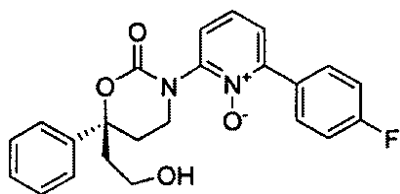
【0645】

実施例126

(S)-2-(4-フルオロフェニル)-6-(6-(2-ヒドロシエチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)ピリジン1-オキシド

【0646】

【化202】



実施例129に記載されている手順と類似の手順を用いて、(S)-3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2, $t_R = 1.637$ 分, $m/z = 409$. ^1H NMR (CD₃OD) 2.25-2.40 (m, 2H), 2.56-2.70 (m, 2H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.62-3.80 (m, 2H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.30-7.68 (m, 7H), 7.70-7.88 (m, 2H)。

【0647】

実施例127

メチル4-((S)-1-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンゾエート

【0648】

10

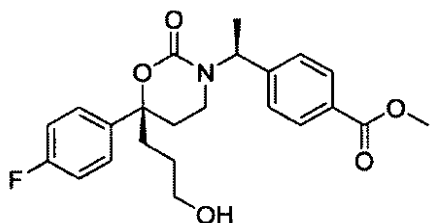
20

30

40

50

【化 203】



実施例 78 に記載されている手順と類似の手順を用いて、メチル 4-((S)-1-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンゾエートから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.49$ 分, $m/z = 416$. ^1H NMR (CDCl₃) 7.80 (d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.02 (m, 4H), 5.67 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.576 (t, 2H), 2.94 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.35 (m, 1H)。

10

【0649】

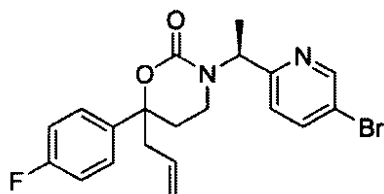
実施例 128

6-アリル-3-((S)-1-(5-ブロモピリジン-2-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0650】

20

【化 204】



工程 2 において (S)-5-ブロモ-2-(1-イソシアナトエチル)ピリジンを用いて、実施例 95 に記載されている手順と類似の手順に従って用いて、表題化合物を調製した。

30

【0651】

異性体 1: (R)-6-アリル-3-((S)-1-(5-ブロモピリジン-2-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.281$ 分, $m/z = 419$. ^1H NMR (CDCl₃) 1.25 (s, 1H), 1.60 (m, 3H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.46-2.55 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 4.48-4.59 (m, 2H), 5.06-5.14 (m, 2H), 5.52-5.65 (m, 1H), 6.30 (d, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.35 (m, 2H)。

【0652】

40

異性体 2: (S)-6-アリル-3-((S)-1-(5-ブロモピリジン-2-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.242$ 分, $m/z = 419$. ^1H NMR (CDCl₃) 2.05 (m, 1H), 2.13 (d, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 6.13 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.33 (m, 1H)。

【0653】

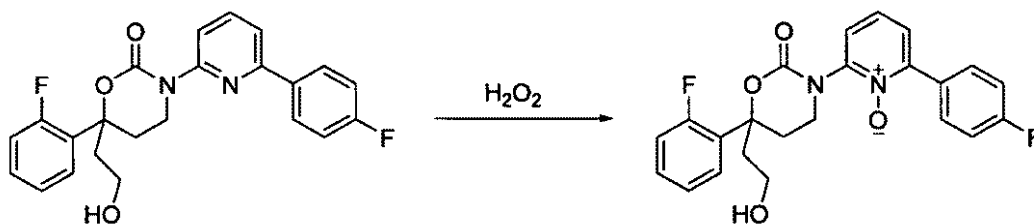
実施例 129

50

2-(4-フルオロフェニル)-6-(6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)ピリジン1-オキシド

【0654】

【化205】



10

6-(2-フルオロフェニル)-3-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (680 mg, 1.66 mmol) を、酢酸 (20 mL) に加え、30% 過酸化水素水溶液 (50 mL) を室温において加え、その反応混合物を 80℃ において約 5 時間にわたって攪拌した。その混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、有機相を Na_2SO_3 溶液で洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を除去することにより、粗生成物を得て、それを HPLC によって精製し、2-(4-フルオロフェニル)-6-(6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)ピリジン1-オキシドを得た (80 mg, 11%)。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.704$ 分, $m/z = 427$. ^1H NMR (CD_3OD) 2.33-2.50 (m, 2H), 2.60-2.77 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.40-3.52 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 1H), 7.08-7.37 (m, 5H), 7.40-7.69 (m, 4H), 7.70-7.86 (m, 2H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.5$ (s, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.35-3.6 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 7.0-7.8 (m, 11H)。

20

【0655】

エナンチオマーをキラル SFC によって分離した。

30

【0656】

異性体 1: LC-MS 方法 2, $t_R = 1.843$ 分, $m/z = 427$. ^1H NMR (CD_3OD) 2.40-2.52 (m, 2H), 2.62-2.80 (m, 2H), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.72-3.88 (m, 1H), 7.12-7.49 (m, 5H), 7.50-7.70 (m, 4H), 7.72-7.90 (m, 2H)。

【0657】

異性体 2: LC-MS 方法 2, $t_R = 1.841$ 分, $m/z = 427$. ^1H NMR (CD_3OD) 2.26-2.40 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 1H), 3.23-3.58 (m, 1H), 3.62-3.75 (m, 1H), 6.98-7.30 (m, 1H), 7.30-7.60 (m, 4H), 7.62-7.78 (m, 2H)。

40

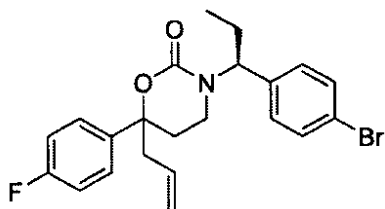
【0658】

実施例 130

6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0659】

【化 206】



工程 2 において (S) - 1 - ブロモ - 4 - (1 - イソシアナトプロピル) ベンゼンを用いて、実施例 95 に記載されている手順と類似の手順に従って用いて、表題化合物を調製した。

10

【0660】

異性体 1 : (R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン. LC-MS 方法 3, $t_R = 1.415$ 分, $m/z = 432$. ^1H NMR (CD_3OD) 0.94 (t, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.29 (m, 4H)。

【0661】

異性体 2 : (S) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン. LC-MS 方法 3, $t_R = 1.454$ 分, $m/z = 432$. ^1H NMR (CD_3OD) 0.56 (d, 3H), 1.65 - 1.75 (m, 1H), 1.76 - 1.88 (m, 1H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 2.46 - 2.55 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.72 - 2.86 (m, 2H), 4.98 - 5.08 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.62 - 5.72 (m, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.50 (m, 2H)。

20

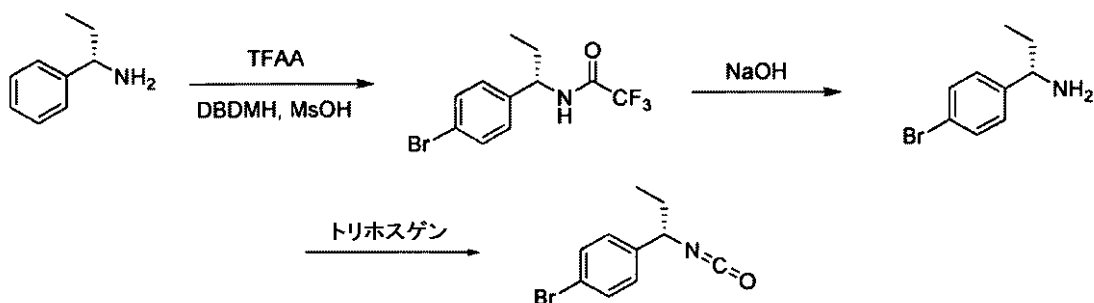
【0662】

(S) - 1 - ブロモ - 4 - (1 - イソシアナトプロピル) ベンゼンを以下のとおり調製した。

30

【0663】

【化 207】



40

工程 1

TFAA (27 mL) を塩化メチレン (121 mL) に溶解し、氷水浴内で冷却した。塩化メチレン (41 mL) 中の (S) - 1 - フェニルプロパン - 1 - アミン (25 g, 0.1851 mol) の溶液を加え、氷水を除去した。その反応混合物を室温において 3 時間にわたって攪拌した。その反応混合物を氷水内で冷却し、MsOH (32.5 mL) を加えた後、1, 3 - ジブロモ - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (DBDMH) (26.16 g, 0.09255 mol) を加えた。その混合物を一晩攪拌した。その混合物を水でクエンチし、沈殿物を濾過することにより、(S) - N - (1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミドを得た (45.

50

24 g, 79%)。

【0664】

工程2

メタノール(317 mL)中の(S)-N-(1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(45.24 g, 0.1464 mol)の溶液に、NaOHの溶液(188 mL, 13%)を0℃において加えた。その混合物を2時間にわたって攪拌した。その混合物を濃縮し、塩化メチレンで抽出した。溶媒を除去することにより、(S)-1-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-アミンを得た(29.65 g, 95%)。¹H NMR(CDC1₃): 0.84 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.45 (m, 2H)。

10

【0665】

工程3

(S)-1-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-アミンを、実施例392の工程1に記載されている手順と類似の手順において使用することにより、(S)-1-ブロモ-4-(1-イソシアナトプロピル)ベンゼンを得た。

【0666】

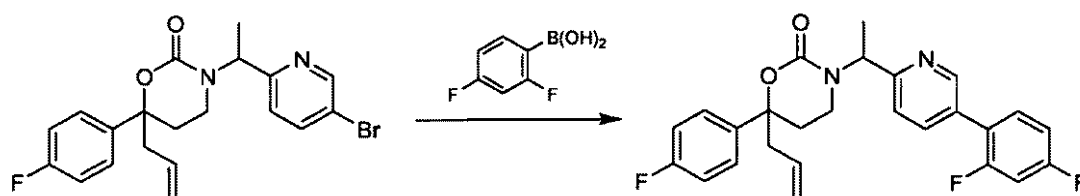
実施例131

6-アリル-3-(1-(5-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0667】

20

【化208】



6-アリル-3-(1-(5-ブロモピリジン-2-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン(100 mg, 0.24 mmol)、2,4-ジフルオロフェニルボロン酸(56.9 mg, 0.36 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(10 mg, 10%)の溶液および1,4-ジオキサン(3 mL)中のCs₂CO₃(2 M, 0.2 mL)の水溶液を一晩加熱還流した。溶媒を蒸発させた後、その粗生成物を、分取TLCによって精製することにより、6-アリル-3-(1-(5-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(50 mg, 46%)。LC-MS方法3, t_R=1.336分, m/z=453.1。¹H NMR(CDC1₃): 2.30-2.40 (m, 1H), 2.39-2.42 (d, 3H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.50-4.65 (m, 2H), 5.55-5.70 (m, 2H), 6.40-6.50 (d, 1H), 6.80-7.00 (m, 4H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H)。

30

40

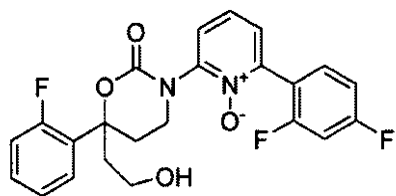
【0668】

実施例132

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)ピリジン1-オキシド

【0669】

【化 2 0 9】



実施例 1 2 9 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((6-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.724$ 分, $m/z = 445$. ^1H NMR (CD_3OD) 2.32-2.50 (m, 3H), 2.78-2.86 (m, 1H), 3.33-3.53 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 5H)。

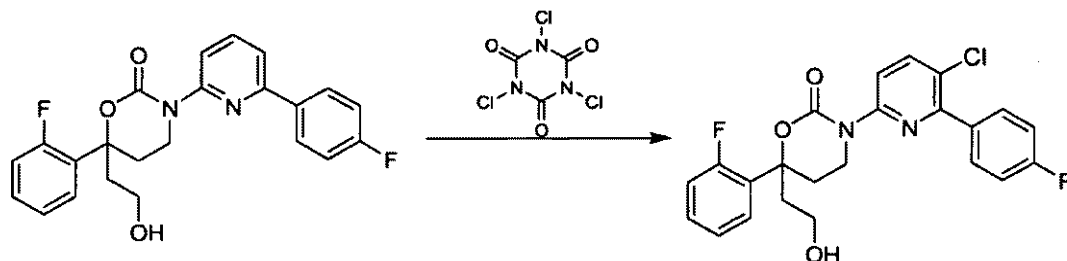
【0 6 7 0】

実施例 1 3 3

3-((5-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0 6 7 1】

【化 2 1 0】



HOAc (4 mg, 0.07 mmol)、 CH_3CN (2 mL)、 H_2O (0.1 mL) および CH_2Cl_2 (2 mL) 中の、6-(2-フルオロフェニル)-3-((6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (30 mg, 0.07 mmol) と、NaOAc (9 mg, 0.11 mmol) との混合物を、室温において 5 分間、攪拌した。 CH_3CN (0.5 mL) 中の、1,3,5-トリクロロ-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン (37 mg, 0.11 mmol) の溶液をゆっくりと加えた。その混合物を 20 分間攪拌し、2 時間にわたって 40℃ に加熱した。その反応物を $NaHSO_3$ 水溶液でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得た。精製により、3-((5-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-6-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (15 mg, 48%)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.331$ 分, $m/z = 445$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 Hz): 2.40 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 8.01 (m, 1H)。

【0 6 7 2】

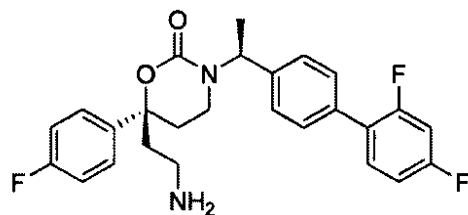
実施例 1 3 4

(R)-6-(2-アミノエチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン

－ 2 － オン

【 0 6 7 3 】

【 化 2 1 1 】



実施例 75 の工程 2、3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、（S）－ 3 － （（S）－ 1 － （2′，4′－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－ 6 － （4－フルオロフェニル）－ 6 － （2－ヒドロキシエチル）－ 1，3－オキサジナン－ 2－オンから表題化合物を調製した。LC－MS 方法 2， $t_R = 1.981$ 分， $m/z = 455$ 。 ^1H NMR（ $CDCl_3$ ）1.50（m，3H），2.29（m，3H），2.34－2.50（m，1H），2.80－3.18（m，5H），5.60（m，1H），6.85－7.09（m，6H），7.21（m，2H），7.30（m，2H），8.05－8.35（m，2H）。

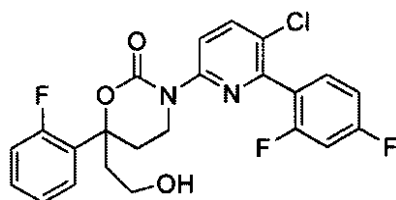
【 0 6 7 4 】

実施例 135

3－（5－クロロ－6－（2，4－ジフルオロフェニル）ピリジン－2－イル）－ 6 － （2－フルオロフェニル）－ 6 － （2－ヒドロキシエチル）－ 1，3－オキサジナン－ 2－オン

【 0 6 7 5 】

【 化 2 1 2 】



実施例 133 に記載されている手順と類似の手順を用いて、3－（6－（2，4－ジフルオロフェニル）ピリジン－2－イル）－ 6 － （2－フルオロフェニル）－ 6 － （2－ヒドロキシエチル）－ 1，3－オキサジナン－ 2－オンから表題化合物を調製した。LC－MS 方法 3， $t_R = 1.314$ 分， $m/z = 463$ 。 ^1H NMR（ $CDCl_3$ ）2.42－2.53（m，3H），2.64－2.86（m，1H），3.29－3.40（m，1H），3.65（m，1H），3.78（m，1H），4.20（m，1H），4.30－4.58（m，1H），6.83－6.95（m，2H），7.09（m，1H），7.18（m，1H），7.30－7.40（m，2H），7.42－7.51（m，1H），7.76（m，1H），8.05（m，1H）。

【 0 6 7 6 】

実施例 136

（R）－ 3 － （（S）－ 1 － （2′，4′－ジフルオロビフェニル－4－イル）エチル）－ 6 － （4－フルオロフェニル）－ 6 － （3－ヒドロキシプロピル）－ 1，3－オキサジナン－ 2－オン

【 0 6 7 7 】

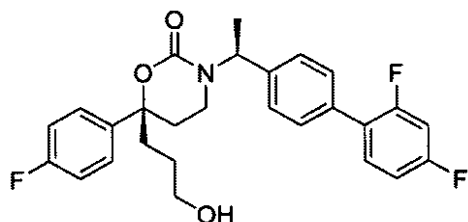
10

20

30

40

【化 2 1 3】



実施例 78 に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フル
 (S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フル
 ルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-
 MS 方法 1, $t_R = 1.84$ 分, $m/z = 470$. ^1H NMR (CDCl₃) 7.34
 -7.22 (m, 4H), 7.07-6.98 (m, 4H), 6.96-6.85 (m,
 3H), 5.69 (m, 1H), 3.58 (t, 1H), 1.56 (d, 3H)。

10

【0678】

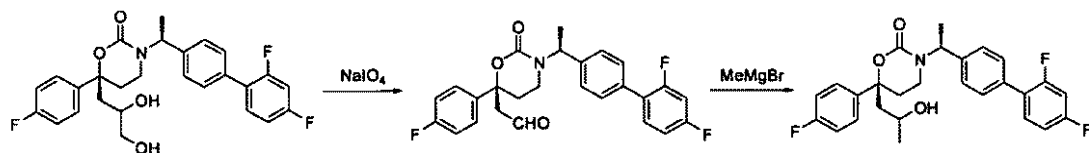
実施例 137

(6S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フル
 (S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フル
 ルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキ
 サジナン-2-オン

【0679】

20

【化 2 1 4】



工程 1. 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-
 (S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フル
 イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン
 -6-イル)アセトアルデヒド

アセトン/水 (4:1, 5 mL) 中の粗 (6S)-3-((S)-1-(2',4'-
 (S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フル
 ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-
 6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (0.2726 g, 0
 .56 mmol) の攪拌溶液に、室温において NaIO₄ (0.3070 g, 1.43 mmol)
 を加えた。その白色懸濁液を 1 時間にわたって攪拌し、EtOAc で処理し、乾
 燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮することにより、粗アルデヒド (0.26
 69 g) を泡状物として得た。その粗アルデヒドをさらに精製することなく、次の工程に
 おいて直接使用した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.93$ 分, $m/z = 454$ (MH⁺)

30

【0680】

工程 2. (6S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-
 (S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フル
 イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1,
 3-オキサジナン-2-オン

40

THF (3 mL) 中の 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビ
 (S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フル
 フェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-
 オキサジナン-6-イル)アセトアルデヒドの攪拌溶液に、0℃において MeMgBr (ト
 ルエン/THF 中 1.4 M, 3 mL, 4.2 mmol) を加えた。その混合物を室温ま
 で温め、1.5 時間にわたって攪拌した後、飽和 NH₄Cl 水溶液 (3 mL) でクエンチ
 した。その混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を除去するこ
 とにより、粗アルコールをジアステレオマーとの混合物として得た。

【0681】

50

分析用サンプルを、逆相HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM M 5 μm 19×50mmカラム, 8分間にわたって10%→90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、次いで、2分間にわたって90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、流速20mL/分) によって精製することにより、2つのジアステレオ異性体を得た。

【0682】

異性体1: (S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン. LC-MS方法1, t_R=1.87分, m/z=470. ¹H NMR (CD₃OD) 7.34-7.16 (m, 5H), 7.03-6.87 (m, 6H), 5.47 (q, J=7.0Hz, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.01 (dd, J=14.3, 7.6Hz, 1H), 1.86 (dd, J=14.3, 4.4Hz, 1H), 1.46 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.4Hz, 3H)。

10

【0683】

異性体2: (S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン. LC-MS方法1, t_R=1.88分, m/z=470. ¹H NMR (CD₃OD) 7.35-7.19 (m, 5H), 7.03-6.92 (m, 6H), 5.50 (q, J=7.0Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.95 (dd, J=15.1, 7.5Hz, 1H), 1.85 (dd, J=15.1, 3.4Hz, 1H), 1.48 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.4Hz, 3H)。

20

【0684】

実施例138

(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【0685】

【化215】



CH₂Cl₂中の、上記アルコール(0.1830g, 0.39mmol)およびデス・マーチン・ペルヨージナン(0.1760g, 0.41mmol)との混合物を、室温において2時間にわたって攪拌した。その混合物を飽和NaHCO₃水溶液で処理し、EtOAcで希釈し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、その残渣を分取HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM M 5 μm 19×50mmカラム, 8分間にわたって10%→90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、次いで、2分間にわたって90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、流速20mL/分) によって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た。LC-MS方法1 t_R=1.94分, m/z=468 (MH⁺); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.34-7.27 (m, 3H), 7.19 (d, J=7.6Hz, 2H),

40

50

7.01–6.90 (m, 6H), 5.49 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.06–3.02 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.54–2.49 (m, 1H), 2.38–2.24 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.46 (d, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ –113.66 (m), –115.74 (m), –116.72 (m)。

【0686】

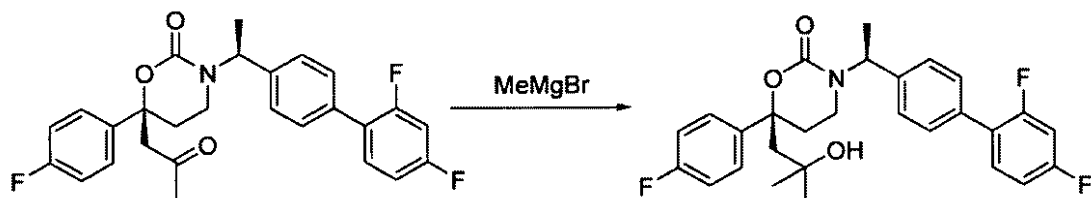
実施例139

(S)–3–((S)–1–(2', 4'–ジフルオロビフェニル–4–イル)エチル)–6–(4–フルオロフェニル)–6–(2–ヒドロキシ–2–メチルプロピル)–1, 3–オキサジナン–2–オン

10

【0687】

【化216】



THF (5 mL) 中の (S)–3–((S)–1–(2', 4'–ジフルオロビフェニル–4–イル)エチル)–6–(4–フルオロフェニル)–6–(2–ヒドロキシ–2–メチルプロピル)–1, 3–オキサジナン–2–オン (0.0303 g, 0.0648 mmol) の攪拌溶液に、0℃において MeMgBr (トルエン/THF 中 1.4 M, 1 mL, 1.4 mmol) を加えた。その混合物を室温に温め、1時間にわたって攪拌した後、飽和 NH_4Cl 水溶液 (1 mL) でクエンチした。その混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、その残渣を分取 HPLC (SunFireTM Prep C_{18} OBDTM 5 μm 19×50 mm カラム, 8 分間にわたって 10%→90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、次いで、2 分間にわたって 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、流速 20 mL/分) によって精製することにより、(S)–3–((S)–1–(2', 4'–ジフルオロビフェニル–4–イル)エチル)–6–(4–フルオロフェニル)–6–(2–ヒドロキシ–2–メチルプロピル)–1, 3–オキサジナン–2–オンを得た。LC–MS 方法 1 $t_R=1.9$ 1 分, m/z 484 (MH^+), 426; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 87.36–7.20 (m, 5H), 7.02–6.92 (m, 6H), 5.52 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.05–3.00 (m, 1H), 2.49–2.35 (m, 2H), 2.22–2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.48 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ –113.78 (m), –115.82 (m), –117.50 (m)。

20

30

【0688】

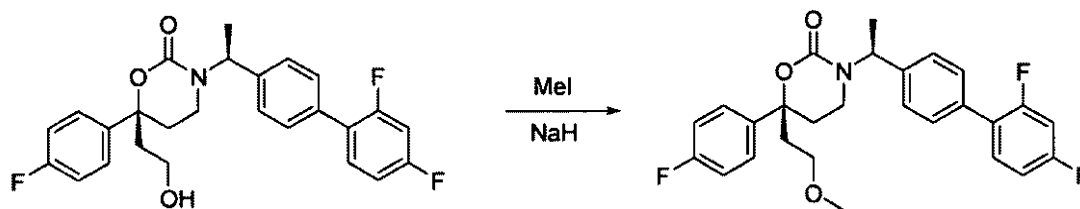
実施例140

(S)–3–((S)–1–(2', 4'–ジフルオロビフェニル–4–イル)エチル)–6–(4–フルオロフェニル)–6–(2–メトキシエチル)–1, 3–オキサジナン–2–オン

40

【0689】

【化 2 1 7】



THF (2 mL) 中の NaH 6 mg, 0.21 mmol の混合物を、 -20°C において THF (5 mL) 中の (S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (80 mg, 0.196 mmol) の混合物に滴下した。その混合物を -20°C において 1 時間にわたって攪拌し、次いで、ヨードメタン (30 mg, 0.21 mmol) を滴下した。その混合物を一晩、還流した。その反応物を水でクエンチし、その混合物を EtOAc で抽出した ($3 \times 10\text{ mL}$)。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (30 mg, 37%。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.5$ (m, 3H), 2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 7.0 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.50 (m, 1H); LC-MS 方法 3, $t_R = 1.393$ 分, $m/z = 470.2$ 。

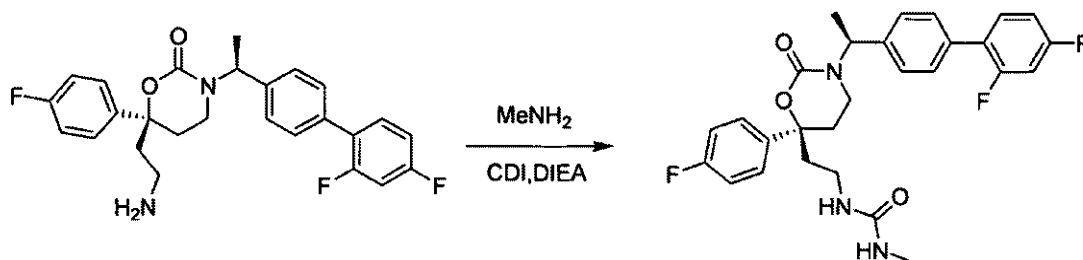
【0690】

実施例 141

1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)-3-メチル尿素

【0691】

【化 2 1 8】



無水 CH_2Cl_2 (3 mL) 中の、メチルアミン (11 mg, 0.11 mmol) および CDI (20 mg, 0.13 mmol) の溶液に、窒素下、 0°C において DIEA (130 mg, 1.00 mmol) を加えた。得られた混合物を外界温度において 1 時間にわたって攪拌した。上記混合物に (R)-6-(2-アミノエチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (40 mg, 0.088 mmol) を加え、その混合物を室温において一晩攪拌した。その混合物を真空中で濃縮することにより、残渣を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)-3-メチル尿素を得た (5 mg, 12%)。 ¹H NMR (CDCl_3): 1.56 (m, 3H), 2.10-2.30 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.

0.1 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.86–6.96 (m, 2H), 7.08 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.30 (m, 3H)。

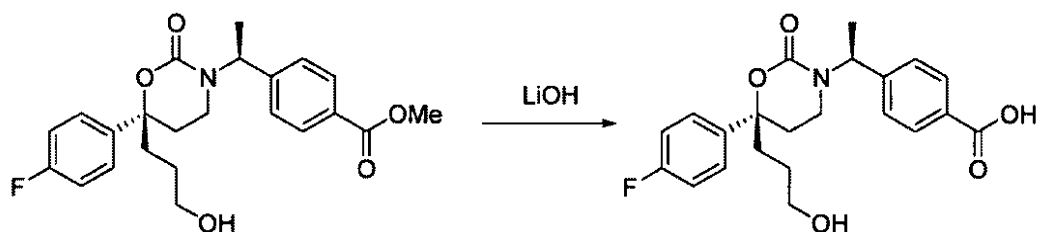
【0692】

実施例142

4-((S)-1-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)安息香酸

【0693】

【化219】



10

実施例94の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.18$ 分, $m/z = 424$ ($M+Na$) ; ^1H NMR (CD_3OD) 7.79 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.13–6.97 (m, 4H), 5.57 (q, 1H), 3.47 (t, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.48 (d, 1H), 2.34 (td, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.55 (d, 3H)。

20

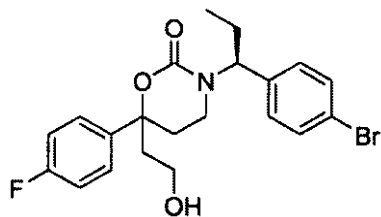
【0694】

実施例143

3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0695】

【化220】



30

実施例74に記載されている手順と類似の手順に従って、6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。異性体を分離することにより、以下のものを得た：

異性体1：(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS方法3 $t_R = 1.206$ 分, $m/z = 435.9$; ^1H NMR (CD_3OD) 0.58 (m, 3H), 1.67–1.87 (m, 2H), 2.08 (m, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.71–2.89 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.15–7.25 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.50 (m, 2H)。

40

【0696】

異性体2：(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS方法3 $t_R = 1.287$ 分, $m/z = 460.1$; ^1H NMR (CD_3OD) 0.97 (m, 3H), 1.94–2.04 (m, 2H), 2.12 (m, 2H)

50

), 2.30 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.28 (m, 4H)。

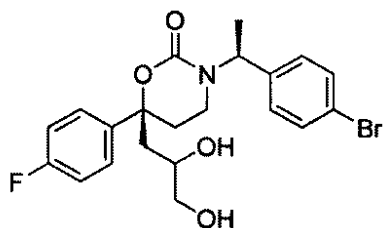
【0697】

実施例144

(6S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0698】

【化221】



10

実施例77に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。2つの異性体をクロマトグラフィによって分離した。

20

【0699】

異性体1: LC-MS方法1 $t_R = 1.55$ 分, $m/z = 452, 454$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.27-7.24 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.42 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【0700】

異性体2: LC-MS方法1 $t_R = 1.52$ 分, $m/z = 452, 454$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.34-7.30 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.38-3.27 (m, 3H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

30

【0701】

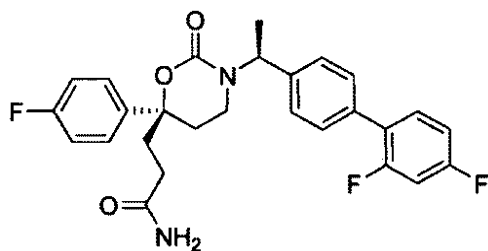
実施例145

3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

40

【0702】

【化 2 2 2】



実施例 76 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.212$ 分, $m/z = 483.1$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.50 (m, 3H), 1.92-2.08 (m, 1H), 2.10-2.39 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.98 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.26 (m, 3H)。

10

【0703】

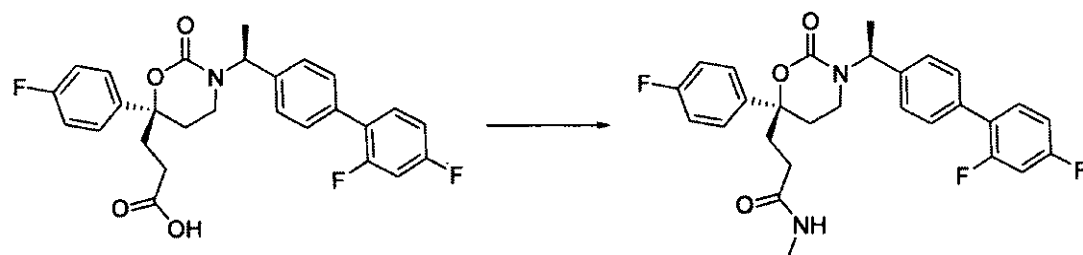
実施例 146

3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-N-メチルプロパンアミド

20

【0704】

【化 2 2 3】



30

アンモニアの代わりにメチルアミンを用いて、実施例 76 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.249$ 分, $m/z = 497.2$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.51 (m, 3H), 1.97 (s, 1H), 2.07-2.31 (m, 6H), 2.64-2.74 (s, 3H), 2.94 (d, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.79-6.89 (m, 2H), 6.97 (m, 4H), 7.15 (s, 2H), 7.23 (m, 3H)。

40

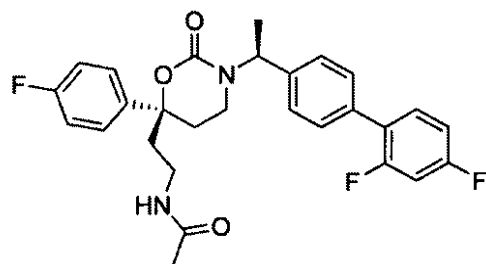
【0705】

実施例 147

N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)アセトアミド

【0706】

【化 2 2 4】



実施例 98 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(2-アミノエ
チル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-
6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調
製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.252$ 分, $m/z = 497.1$; ^1H NMR (CD₃OD) 1.57 (m, 3H), 1.80-1.96 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 7.22-7.33 (m, 6H)。

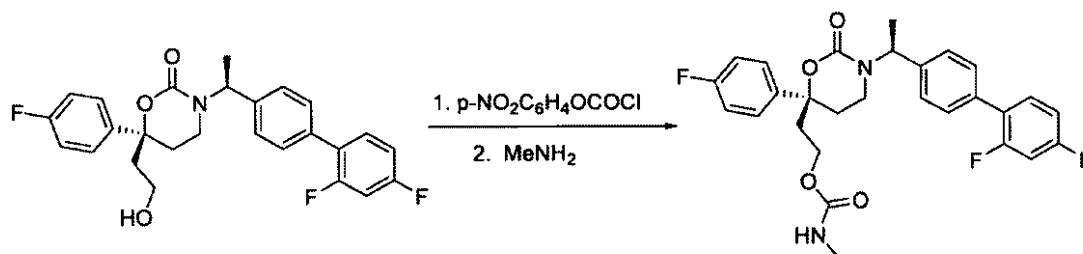
【0707】

実施例 148

2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-
6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルメチルカルバメート

【0708】

【化 2 2 5】



工程 1

ジクロロメタン (1 mL) 中の 4-ニトロフェニルクロロホルメート (133 mg, 0.66 mmol) の溶液を、ジクロロメタン (2.8 mL) 中の、(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (100 mg, 0.22 mmol) およびピリジン (608 mg, 7.7 mmol) の溶液に加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。その反応物を 1N の HCl (7 mL) でクエンチし、その混合物を EtOAc で抽出した (3 × 10 mL)。併せた有機層をブライ
ンで洗浄し、乾燥し、濃縮することにより、2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル 4-ニトロフェニルカーボネートを得て (70 mg, 粗)、それを精製することなく次の工程に使用した。

【0709】

工程 2

メチルアミン (15 mg, 0.22 mmol) および TEA (2 mL) を、8 mL の THF 中の 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル 4-ニトロフェニルカーボネート (70 mg, 粗) の溶液に加えた。そ

の混合物を一晩、室温において攪拌した。その反応物を飽和 NH_4Cl でクエンチした。その混合物を EtOAc で3回抽出し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、残渣を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルメチルカルバメートを得た (5 mg, 9%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.55 (m, 3H), 2.36 (m, 5H), 2.74 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 7.33 (m, 5H). LC-MS方法3 $t_R = 1.32$ 分, $m/z = 513, 535$.

10

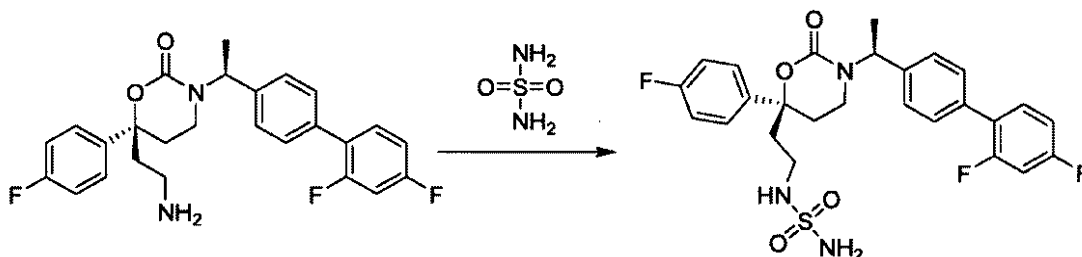
【0710】

実施例149

(6S)-6-(2-(アミノスルホニルアミノ)エチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0711】

【化226】



20

1,4-ジオキササン (10 mL) 中の、(R)-6-(2-アミノエチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (40 mg, 0.09 mmol) およびスルファミド (44 mg, 0.45 mmol) との混合物を一晩、加熱還流した。反応が終わったら、溶媒を除去することにより残渣を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、所望の生成物を得た (12 mg, 25%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.54 (m, 3H), 2.26 (m, 5H), 3.08 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.28 (m, 5H). LC-MS方法3 $t_R = 1.24$ 分, $m/z = 534$.

30

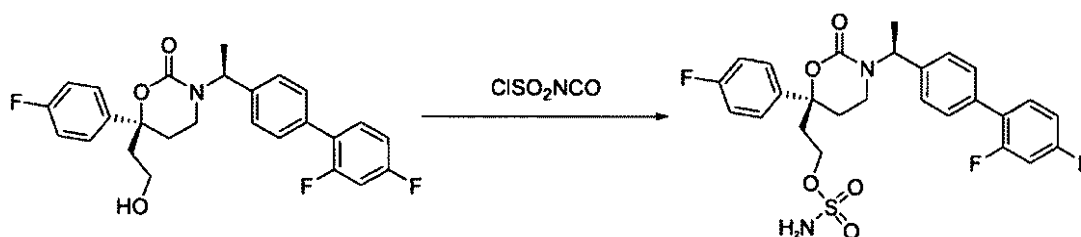
【0712】

実施例150

2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルスルファメート

【0713】

【化227】



40

MeCN (2 mL) 中のクロルスルホニルイソシアネート (64 mg, 0.45 mmol) の溶液に、 MeCN (1 mL) 中のギ酸 (20 mg, 0.45 mmol) の溶液を0

50

℃において滴下した。室温において3時間にわたって攪拌した後、反応混合物を0℃に冷却した。MeCN (1 mL) 中の、(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (40 mg, 0.09 mmol) および DIEA (58 mg, 0.45 mmol) の溶液を加え、その混合物を室温において一晩攪拌した。その混合物を濃縮し、その残渣を EtOAc (50 mL) に溶解した。その混合物を水、2 N の HCl 水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することにより、残渣を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルスルファメートを得た (6 mg, 12%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.49 (m, 3H), 2.35 (m, 5H), 2.92 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.61 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.01 (m, 4H), 7.22 (m, 5H). LC-MS 方法 3 t_R = 1.28 分, 535, 557.

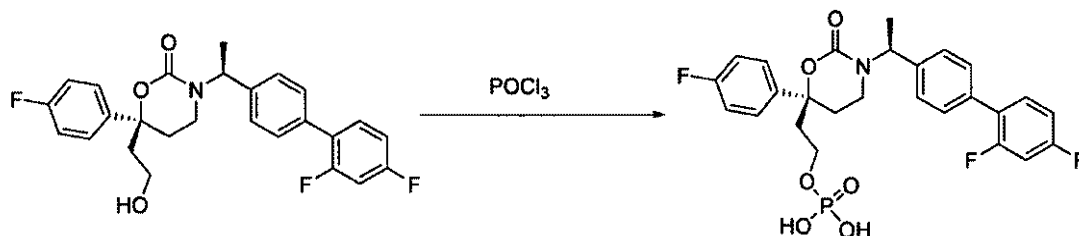
【0714】

実施例 151

2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル二水素ホスフェート

【0715】

【化 228】



THF (20 mL) 中の、(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (500 mg, 1.1 mmol) および Et₃N (222 mg, 2.2 mmol) の溶液に、THF 中の POCl₃ (340 mg, 2.2 mmol) を 0℃において加えた。その混合物を NaHCO₃ でクエンチし、1 N の HCl で処理した。有機相を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル二水素ホスフェートを得た (120 mg, 20%)。¹H NMR: (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.55 (d, 3H), 2.30 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 7.00 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.40 (m, 1H).

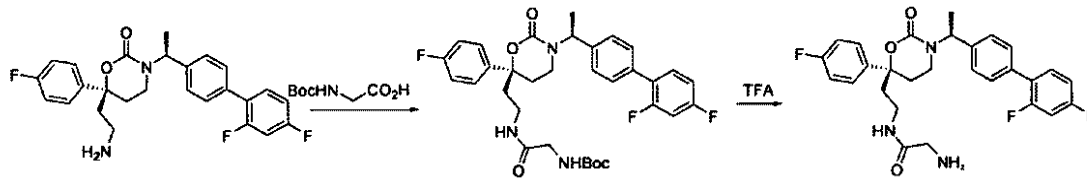
【0716】

実施例 152

2-アミノ-N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)アセトアミド

【0717】

【化 2 2 9】



工程 1

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の、(R)-6-(2-アミノエチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキサジナン-2-オン (100 mg, 0.22 mmol)、tert-ブトキシカルボニル-アミノ 酢酸 (58 mg, 0.33 mmol)、HOBt (60 mg, 0.44 mmol)、EDC (87 mg, 0.44 mmol) および i-Pr₂NEt (142 mg, 1.1 mmol) の溶液を室温において一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた後、その粗生成物を、分取 TLC によって精製することにより、tert-ブチル 2-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルアミノ)-2-オキソエチルカルバメートを得た (98 mg, 74%)。

【0718】

工程 2

TFA/CH₂Cl₂ (20%, 5 mL) 中の tert-ブチル 2-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルアミノ)-2-オキソエチルカルバメート (98 mg, 0.16 mmol) の溶液を 0℃において 2 時間にわたって攪拌した。溶媒を蒸発させることにより、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、2-アミノ-N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)アセトアミドを得た (50 mg, 60%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.41-1.49 (d, 3 H), 2.15-2.29 (m, 5 H), 2.80-2.94 (m, 2 H), 3.25-3.36 (m, 1 H), 3.70-3.85 (m, 2 H), 5.50 (m, 1 H), 6.75-6.97 (m, 7 H), 7.00-7.14 (m, 3 H), 7.26-7.29 (m, 1 H)。

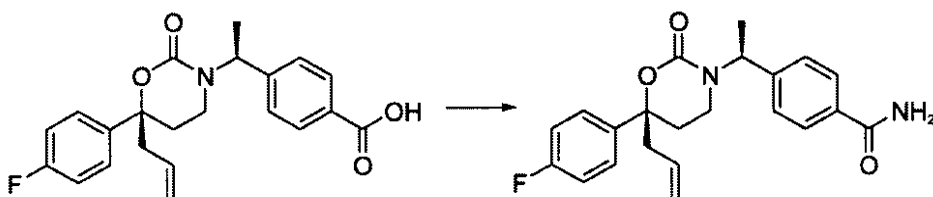
【0719】

実施例 153

4-((S)-1-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンズアミド

【0720】

【化 2 3 0】



4-((S)-1-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)安息香酸 (12 mg, 0.03 mmol)、メタノール中のアンモニア (約 7 N, 1 mL, 過剰量)、HATU (12 mg, 1.

1 当量) および D I E P A (11 μ L, 2 当量) を 4 : 1 の CH_2Cl_2 および DMF (2 mL) 中で混合した。その混合物を室温において一晩攪拌し、EtOAc (5 mL) で希釈し、5% HCl 水溶液で洗浄した (2 $\times$ 2 mL)。有機層を濃縮し、prep HPLC によって精製することにより、4 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) エチル) ベンズアミド (2 mg, 17.5%) 生成物を得た。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.4$ 分, $m/z = 383$ (M+1); ^1H NMR (CDCl_3) 7.55 (d, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.03 (t, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.03 (br d, 2H), 5.68 (m, 2H), 5.05 (dd, 2H), 2.95 (m, 1H), 1.54 (d, 3H)。

10

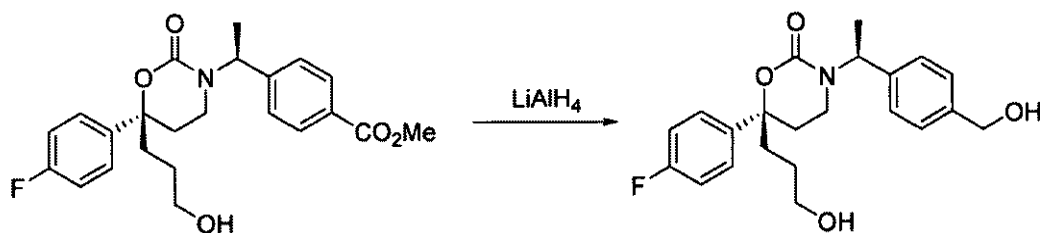
【0721】

実施例 154

(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【0722】

【化 231】



20

メチル 4 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) エチル) ベンズエート (10 mg, 0.024 mmol) を乾燥 THF (4 mL) に溶解し、0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。LiAlH₄ (2 mg, 過剰量) をゆっくりと加えた。10 分後、その混合物を室温に温め、2 時間にわたって攪拌した。反応が完了したことが LC-MS によって見出された。その混合物を水でクエンチし、EtOAc (5 mL) で希釈し、1% HCl 水溶液 (2 mL) で洗浄した。濃縮した後、その残渣を prep HPLC によって精製することにより、(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンを得た (3.0 mg, 32%)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.2$ 分, $m/z = 410$ (M+Na); ^1H NMR (CDCl_3) 7.23 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.03 (q, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.66 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.59 (t, 2H), 1.53 (d, 3H)。

30

【0723】

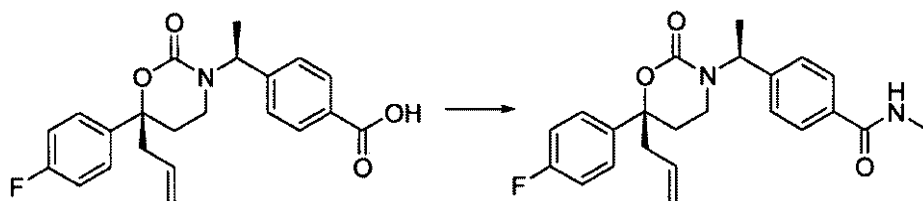
実施例 155

4 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) エチル) - N - メチルベンズアミド

40

【0724】

【化 232】



50

アンモニアの代わりにメチルアミンを用いて、実施例 1 5 3 に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.47$ 分, $m/z = 397$ ($M+1$) ; ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.49 (d, 2H), 7.24 (dd, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.29 (br s, 1H), 5.65 (m, 2H), 5.06 (dd, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 1.53 (d, 3H)。

【0725】

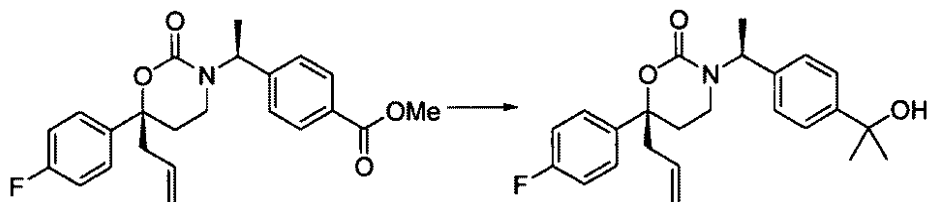
実施例 1 5 6

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

10

【0726】

【化233】



20

メチル 4-((S)-1-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンゾエート (34.5 mg, 0.087 mmol) および CuI (2 mg, およその量) を乾燥 THF (3 mL) と混合した。その混合物を脱気し、 N_2 ガスで 3 回再び満たした。次いで、その混合物を $-78^\circ C$ に冷却した。メチルリチウム (ジエチルエーテル中 1.0 M, 500 μL , 過剰量) の溶液をゆっくりと加えた。15 分後、その混合物を室温までゆっくりと温め、室温において一晩、攪拌した。その混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) でクエンチし、EtOAc (8 mL) で希釈し、1% HCl 水溶液 (3 mL)、ブライン (2 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過し、濃縮した後、その残渣を prep HPLC によって精製することにより、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (7.1 mg, 21% 収率)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.65$ 分, $m/z = 398$ ($M+1$) ; ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.24-7.18 (m, 4H), 7.00 (q, 2H), 6.83 (dd, 2H), 5.63 (m, 2H), 5.03 (dd, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 1.50 (d, 9H)。

30

【0727】

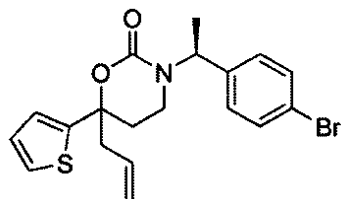
実施例 1 5 7

6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン

40

【0728】

【化234】



3-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オンの代わりに 3-クロロ-1-(チオフェン-2-イル)プロパン-1-オンを用いて、実施例 9 5 に記載されて

50

いる手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。ジアステレオマーをシリカゲルのクロマトグラフィによって分離した。

【0729】

異性体1：(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン(10g, 32.6%)。¹H NMR(CD₃OD)：1.52(t, 3H), 2.25(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.68(t, 2H), 3.14(m, 1H), 5.19(t, 2H), 5.48(m, 1H), 5.70(m, 1H), 6.86(d, 3H), 6.98(t, 1H), 7.28(d, 2H), 7.41(d, 1H)。LC-MS方法3 t_R=1.33分, m/z=406, 408。

10

【0730】

異性体2：(S)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン(10g, 32.6%)。¹H NMR(CD₃OD)：1.38(t, 3H), 2.10(m, 1H), 2.38(m, 1H), 2.68(m, 2H), 2.75(m, 1H), 3.04(m, 1H), 5.19(t, 2H), 5.50(m, 1H), 5.70(m, 1H), 6.96(d, 1H), 7.08(t, 1H), 7.22(d, 2H), 7.38(d, 1H), 7.48(d, 2H)。LC-MS方法3 t_R=1.35分, m/z=406, 408。

【0731】

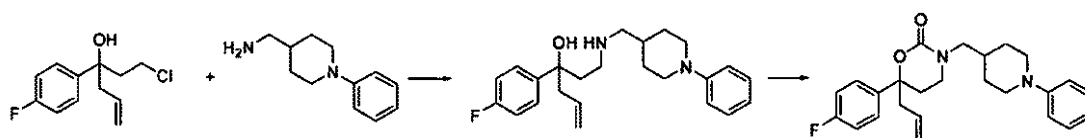
実施例158

20

6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0732】

【化235】



工程1

30

1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール(223mg, 0.97mmol)、(1-フェニルピペリジン-4-イル)メタンアミン(295mg, 1.6当量)、ヨウ化カリウム(178mg, 1.1当量)およびDIEPA(186μL, 1.1当量)をDMF(5mL)と混合し、80℃で一晩加熱した。その混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、水(2×15mL)、ブライン(2×10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。濾過し、濃縮した後、その残渣をCH₂Cl₂中の0~20%メタノール勾配で溶出される12-gシリカゲルカートリッジのクロマトグラフィによって精製することにより、3-(4-フルオロフェニル)-1-((1-フェニルピペリジン-4-イル)メチルアミノ)ヘキサ-5-エン-3-オールを得た(245mg, 66%)。

40

【0733】

工程2

3-(4-フルオロフェニル)-1-((1-フェニルピペリジン-4-イル)メチルアミノ)ヘキサ-5-エン-3-オール(120mg, 0.314mmol)をTHF(30mL)およびピリジン(約500μL, 過剰量)に溶解した。THF(5mL)中のトリホスゲン(60mg, 過剰量)の溶液をゆっくりと4回で加えた。室温において4時間にわたって攪拌した後、DBU(94μL, 2当量)を加え、その混合物を一晩、加熱還流した。LC-MSスペクトルにおいて、多くの出発物質がまだ存在していた。その混合物を濃縮し、EtOAc(40mL)に再溶解し、5%HCl水溶液(2×8mL)、ブライン(8mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。濾過し、濃縮した後、その残渣

50

を prep HPLC によって精製することにより、6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((1-フェニルピペリジン-4-イル)メチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (17 mg, 13%)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.32$ 分, $m/z = 409$ ($M+1$) ; ^1H NMR (CD_3OD) 7.62–7.53 (m, 4H), 7.39 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 5.67 (m, 1H), 5.04 (dd, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.63 (d, 2H), 2.57 (d, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。

【0734】

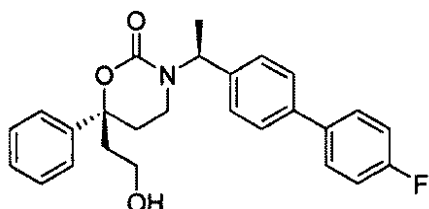
実施例 159

(S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

10

【0735】

【化236】



実施例 74 に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : 1.53 (m, 3H), 2.29 (m, 5H), 2.91 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.35 (m, 7H), 7.43 (m, 2H)。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.23$ 分, $m/z = 420, 442$ 。

20

【0736】

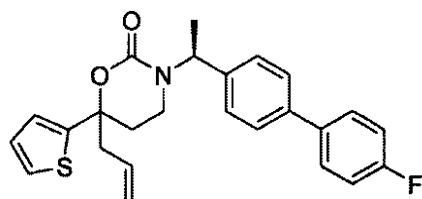
実施例 160

6-アリル-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0737】

【化237】

30



実施例 111 に記載されている手順と類似の手順に従って、4-フルオロフェニルボロン酸を用いて、6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンのジアステレオマーから表題化合物の 2 つのジアステレオマーを別々に調製した。ジアステレオマーを分離した。

40

【0738】

異性体 1 : ^1H NMR (CD_3OD) : 1.38 (t, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 5.09 (t, 2H), 5.55–5.80 (m, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.22–7.42 (m, 4H), 7.58 (m, 3H)。

【0739】

異性体 2 : ^1H NMR (CD_3OD) : 1.52–1.60 (d, 3H), 2.20–2.26 (m, 2H), 2.58–2.62 (m, 3H), 2.95–3.04 (m, 1H), 5.05–5.47 (m, 2H), 5.68–5.80 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.00–7.05 (m, 2H), 7.05–7

50

. 14 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.29–7.34 (m, 2H), 7.42–7.54 (m, 2H)。

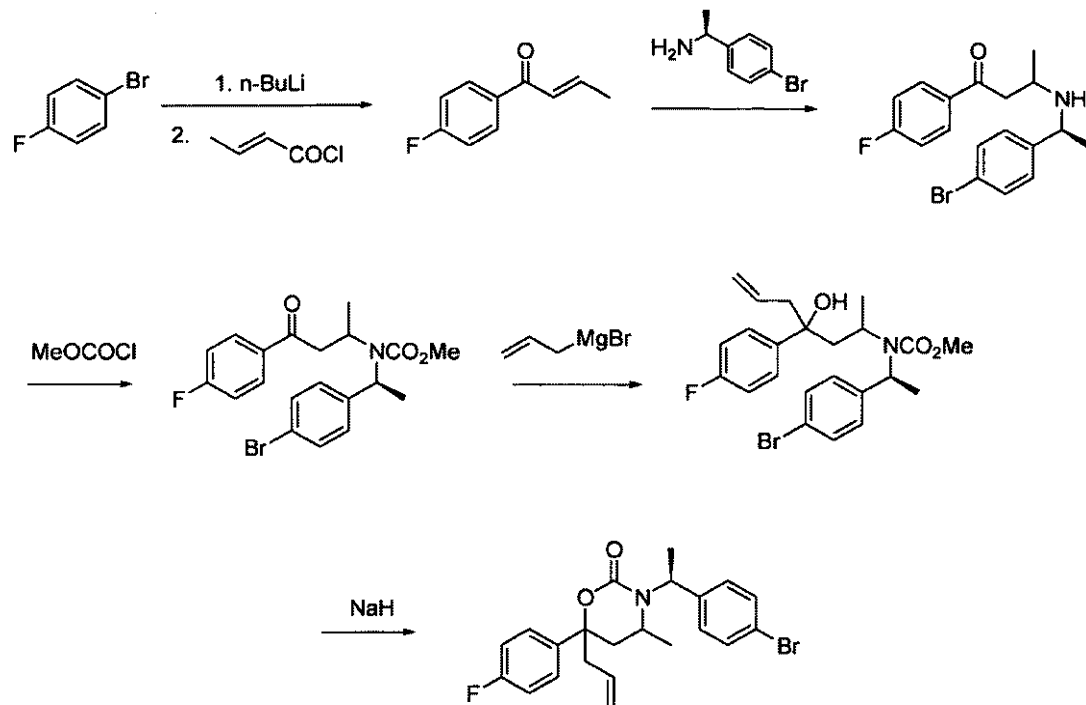
【0740】

実施例161

6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0741】

【化238】



10

20

工程1

THF (90 mL) 中の1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (28 g, 0.162 mol) の溶液に、 -78°C においてn-BuLi (70 mL, 2.5 M)を加え、窒素下において1時間にわたって撹拌した。次いで、 -78°C のTHF (160 mL)中の、CuCl (18 g, 0.16 mol)およびLiCl (15 g, 0.354 mol)の予め混合した溶液に、上記溶液を直ちに加えた。形成された溶液を20分間、撹拌し、塩化クロトニル (21 g, 0.176 mol)で処理した。得られた溶液を30分間、撹拌した。その混合物をNH₄Cl水溶液でクエンチし、有機相を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製することにより、1-(4-フルオロフェニル)ブタ-2-エン-1-オンを得た (2.6 g, 10%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.02 (d, 3H), 6.88 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.98 (m, 2H)。

30

【0742】

40

工程2

EtOH (150 mL) 中の1-(4-フルオロフェニル)ブタ-2-エン-1-オン (13 g, 79.2 mmol) の溶液に (S)-1-(4-ブロモフェニル)エタンアミン (32 g, 158 mmol)を加え、得られた混合物を一晩撹拌した。溶媒を真空中で除去することにより、粗3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-1-(4-フルオロフェニル)ブタン-1-オンを得て、それを精製することなく次の工程に使用した。

【0743】

工程3

塩化メチレン (1000 mL) 中の、3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチ

50

ルアミノ) - 1 - (4-フルオロフェニル) ブタン-1-オン (28.8 g, 79.2 mmol) および K_2CO_3 (100 g, 0.79 mol) の溶液に 0 °C においてメチルカルボノクロリデート (100 g, 0.72 mol) を加えた。形成された混合物を室温において一晩攪拌した。その混合物を濾過し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、メチル (S) - 1 - (4-ブロモフェニル) エチル (4 - (4-フルオロフェニル) - 4-オキソブタン-2-イル) カルバメートを得た (7.5 g, 23%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.28 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 2.59 (m, 1H), 3.72 (m, 5H), 5.43 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.60 (m, 2H)。

10

【0744】

工程 4

THF (10 mL) 中のメチル (S) - 1 - (4-ブロモフェニル) エチル ((S) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 4-オキソブタン-2-イル) カルバメート (0.5 g, 1.18 mmol) の溶液に、窒素下、-78 °C において臭化アリルマグネシウム (3 mL, 1 M) を加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。その混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出し、併せた有機相を濃縮することにより、粗メチル (S) - 1 - (4-ブロモフェニル) エチル (4 - (4-フルオロフェニル) - 4-ヒドロキシヘプター-6-エン-2-イル) カルバメートを得て、それを精製することなく次の工程に使用した。

20

【0745】

工程 5

メチル (S) - 1 - (4-ブロモフェニル) エチル (4 - (4-フルオロフェニル) - 4-ヒドロキシヘプター-6-エン-2-イル) カルバメート (20 mg, 0.043 mmol) の溶液に、NaH を 0 °C において加えた。その混合物を攪拌し、1 時間にわたって加熱還流した。その混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。有機相を EtOAc によって抽出し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-1,3-オキサジナン-2-オンの 3 つの異性体を得た。

30

【0746】

異性体 1 : ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.78 (d, 3H), 1.56 (d, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.43 (m, 2H)。

【0747】

異性体 2 : ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.02 (d, 3H), 1.43 (d, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.95-5.08 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)。

40

【0748】

異性体 3 : ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.52 (d, 3H), 1.62 (d, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.52 (d, 2H), 3.65 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.35 (m, 2H)。

【0749】

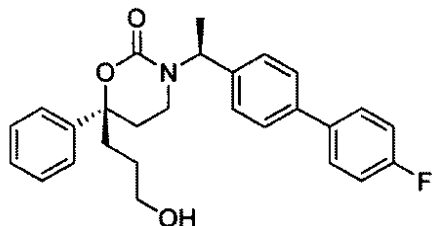
実施例 162

50

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【0750】

【化239】



10

(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから開始して、実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。¹H NMR (CDCl₃) : δ = 1.34 (m, 1H), 1.48 (m, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.61 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.29 (m, 2H), 7.37 (m, 2H). LC-MS方法3 t_R = 1.28分, m/z = 434, 456。

【0751】

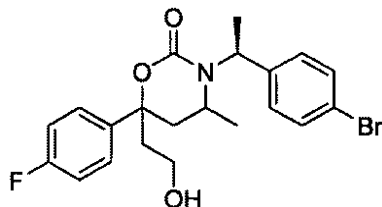
20

実施例163

3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【0752】

【化240】



30

実施例74に記載されている手順と類似の手順に従って、6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン異性体1から表題化合物の異性体1を調製した。¹H NMR (400 MHz, DCCl₃) : δ = 0.78 (d, 3H), 1.59 (d, 3H), 2.00 - 2.06 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.42 (m, 2H)。

【0753】

実施例74に記載されている手順と類似の手順に従って、6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン異性体2から表題化合物の異性体2を調製した。

40

【0754】

実施例74に記載されている手順と類似の手順に従って、6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン異性体3から表題化合物の異性体3を調製した。

【0755】

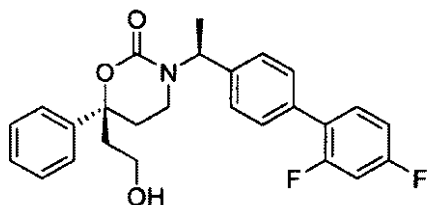
実施例164

(S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

50

【0756】

【化241】



実施例74に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。¹H NMR (CDCl₃) : 1.49 (m, 3H), 2.14–2.32 (m, 2H), 2.28 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.50 (m, 0.6H), 3.70 (m, 0.6H), 4.18 (m, 0.4H), 4.44 (m, 0.4H), 5.61 (m, 1H), 6.76–6.89 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.20–7.30 (m, 6H). LC-MS方法3 t_R = 1.25分, m/z = 438, 460.

10

【0757】

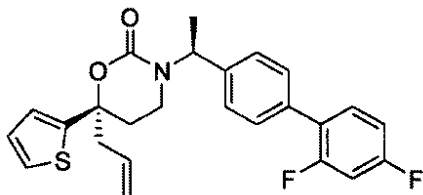
実施例165

(S)-6-アリル-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(チオフエン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0758】

【化242】

20



実施例111に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。¹H NMR (CD₃OD) : 1.42 (t, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 5.09 (t, 2H), 5.58–5.70 (m, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.48 (m, 3H). LC-MS方法4 t_R = 1.1分, m/z = 440, 462.

30

【0759】

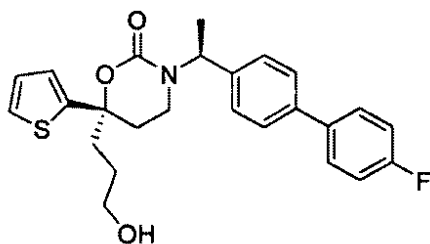
実施例166

(S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフエン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0760】

【化243】

40



(S)-6-アリル-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(チオフエン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンから開始して、実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。¹H NMR (CDCl₃) : 1.32 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.73 (m

50

, 2 H), 1. 8 9 – 2. 1 8 (m, 4 H), 2. 7 2 (m, 1 H), 2. 8 6 (m, 1 H), 3. 5 2 (m, 2 H), 5. 7 5 (m, 1 H), 6. 9 0 (m, 2 H), 7. 1 5 (m, 2 H), 7. 2 5 (m, 4 H), 7 4 8 (m, 3 H)。

【0761】

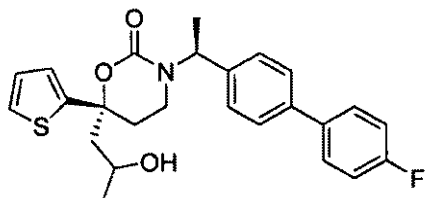
実施例 1 6 7

(6 R) – 3 – ((S) – 1 – (4' – フルオロビフェニル – 4 – イル) エチル) – 6 – (2 – ヒドロキシプロピル) – 6 – (チオフェン – 2 – イル) – 1, 3 – オキサジナン – 2 – オン

【0762】

【化 2 4 4】

10



(S) – 6 – アリル – 3 – ((S) – 1 – (4' – フルオロビフェニル – 4 – イル) エチル) – 6 – (チオフェン – 2 – イル) – 1, 3 – オキサジナン – 2 – オンから開始して、実施例 7 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を副産物として単離した。アルコールエピマーを分取 T L C によって分離した。

20

【0763】

異性体 1 : ^1H NMR (CDCl₃) : 1. 1 8 (m, 3 H), 1. 3 0 (m, 3 H), 1. 9 0 – 2. 1 8 (m, 3 H), 2. 2 8 (m, 1 H), 2. 6 3 – 2. 9 6 (m, 2 H), 4. 0 4 (m, 1 H), 4. 5 6 (m, 1 H), 5. 7 2 (m, 1 H), 6. 9 0 (m, 2 H), 7. 0 5 (m, 2 H), 7. 2 5 (m, 4 H), 7 4 8 (m, 3 H)。

【0764】

異性体 2 : ^1H NMR (CDCl₃) : 1. 1 4 (m, 3 H), 1. 3 4 (m, 3 H), 1. 9 6 (m, 1 H), 2. 0 5 – 2. 2 0 (m, 3 H), 2. 6 8 – 2. 9 6 (m, 2 H), 3. 8 6 – 4. 0 2 (m, 1 H), 4. 6 0 (s, 1 H), 5. 7 4 (m, 1 H), 6. 9 0 (m, 2 H), 7. 0 5 (m, 2 H), 7. 2 5 (m, 3 H), 7 4 8 (m, 4 H)。

30

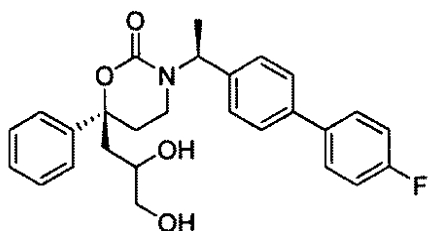
【0765】

実施例 1 6 8

(6 S) – 6 – (2, 3 – ジヒドロキシプロピル) – 3 – ((S) – 1 – (4' – フルオロビフェニル – 4 – イル) エチル) – 6 – フェニル – 1, 3 – オキサジナン – 2 – オン

【0766】

【化 2 4 5】



40

(S) – 6 – アリル – 3 – ((S) – 1 – (4' – フルオロビフェニル – 4 – イル) エチル) – 6 – (チオフェン – 2 – イル) – 1, 3 – オキサジナン – 2 – オンから開始して、実施例 5 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。第二級アルコールエピマーを分離した。

【0767】

50

異性体 1 : ^1H NMR (CDCl_3) : 1.48 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.35 (m, 5H), 2.87 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.29 (m, 5H), 7.37 (m, 2H)。

【0768】

異性体 2 : ^1H NMR (CDCl_3) : 1.49 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.25 (m, 6H), 7.43 (m, 2H)。

10

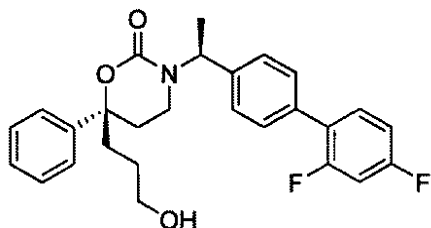
【0769】

実施例 169

(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0770】

【化246】



20

実施例 78 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。 ^1H NMR (CDCl_3) : 1.32 (m, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.77-6.90 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.26 (m, 6H)。

30

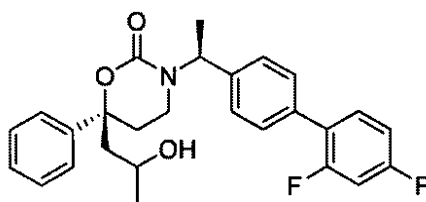
【0771】

実施例 170

(6S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0772】

【化247】



40

実施例 78 に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を副産物として単離した。 ^1H NMR (CDCl_3) : 0.97-1.13 (m, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.85-1.96 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.17-2.94 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.79-4.00 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.79-6.92 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.21-7.35 (m, 5H)。

50

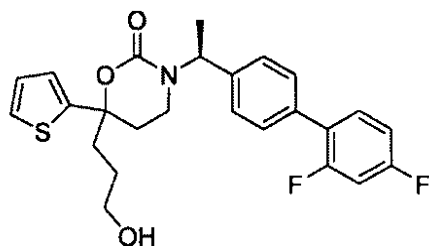
【0773】

実施例171

3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフエン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0774】

【化248】



10

異性体1：実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフエン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。¹H NMR (CD₃OD)：1.40 (m, 1H), 1.50 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 7.40 (m, 4H). LC-MS方法3 t_R=1.42分, m/z=458, 480。

20

【0775】

異性体2：実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフエン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。¹H NMR (CDCl₃) 1.38 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 5.62 (m, 1H), 6.98 (m, 4H), 7.34 (m, 3H), 7.42 (m, 3H)。

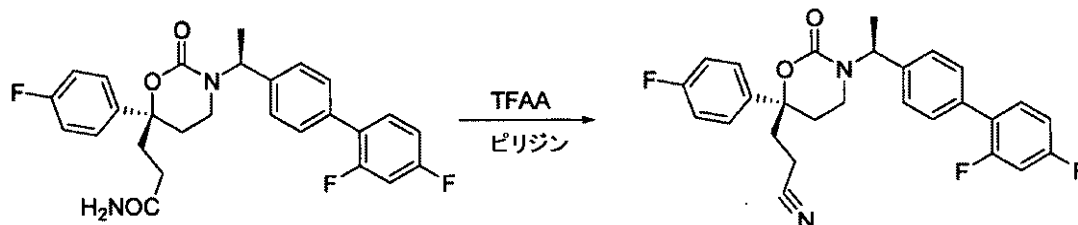
30

【0776】

実施例172

【0777】

【化249】



40

無水CH₂Cl₂ (5 mL) およびDIEA (0.5 mL) 中の3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド (80 mg, 0.166 mmol) の溶液に、TFAA (72 mg, 0.332 mmol) を0℃において加えた。その混合物を2時間にわたって攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、その残渣を分取HPLCによって精製することにより、3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェ

50

ニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロパンニトリルを得た (40 mg, 収率 54%)。¹H NMR (CDCl₃) : 1.98 - 2.18 (m, 1H), 2.11 - 2.40 (m, 4H), 2.51 - 2.60 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.80 - 6.90 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.21 (m, 2H)。LC-MS 方法 3 t_R = 1.22 分, m/z = 488。

【0778】

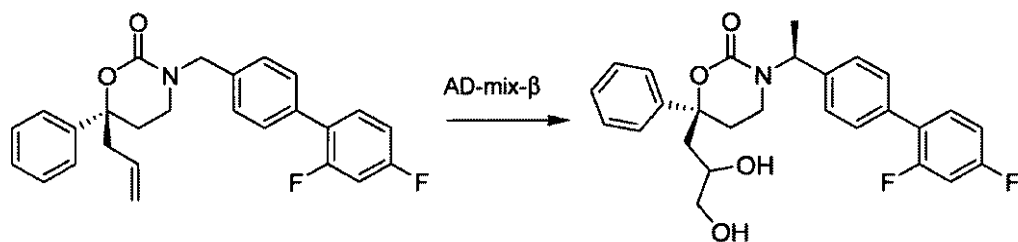
実施例 173

(6S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

10

【0779】

【化 250】



20

tert-BuOH (7 mL) 中の (R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (200 mg, 0.46 mmol) の溶液を、H₂O (7 mL) 中の AD-mix-β (800 mg) の氷冷溶液に滴下した。その反応混合物を 3 日間にわたって撹拌した。Na₂SO₃ を加え、室温において 1 時間にわたってその混合物を撹拌した。その混合物を EtOAc で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、2 つの異性体を得た。

【0780】

30

異性体 1 : (20 mg, 9%)。¹H NMR (CDCl₃) : 1.48 (m, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.15 - 2.42 (m, 5H), 2.89 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.79 - 6.90 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 7.20 - 7.35 (m, 6H)。

【0781】

異性体 2 : (13 mg, 7%)。¹H NMR (CDCl₃) : 1.49 (m, 3H), 1.85 - 1.95 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.71 - 2.96 (m, 1H), 3.21 - 3.45 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.78 - 6.94 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.20 - 7.48 (m, 6H)。

40

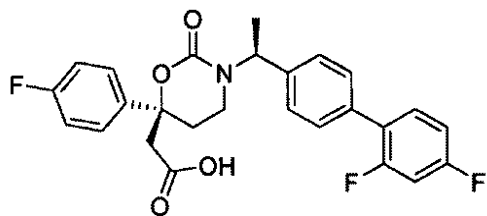
【0782】

実施例 174

2 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) 酢酸

【0783】

【化 2 5 1】



実施例 70 に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。¹H NMR (CDCl₃): 1.56 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.82–2.94 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 6.93–7.11 (m, 6H), 7.26 (m, 2H), 7.50 (m, 3H). LC-MS。

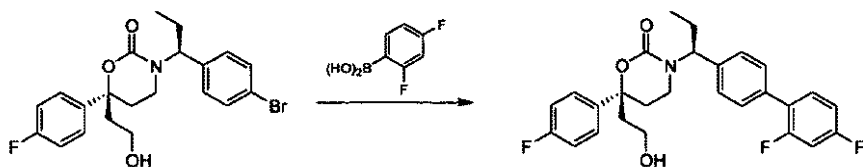
【0784】

実施例 175

3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0785】

【化 2 5 2】



ジオキサン (5 mL) 中の、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (60 mg, 0.14 mmol)、2,4-ジフルオロフェニルボロン酸 (26 mg, 0.17 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0.01 mmol) の溶液に、CsCO₃ の溶液 (2 M, 1 mL) を 0℃ において加えた。次いで、その反応混合物を一晩、窒素下において還流した。その反応混合物を水で洗浄し、次いで、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。併せた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (17 mg, 26%)。¹H NMR (CD₃OD): 0.96 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 7.02 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.42 (m, 1H). 443–114–3。

【0786】

すぐ上に記載された手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから (R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。¹H NMR (CD₃OD): 0.62 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.12 (m, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.44 (m, 7H)。

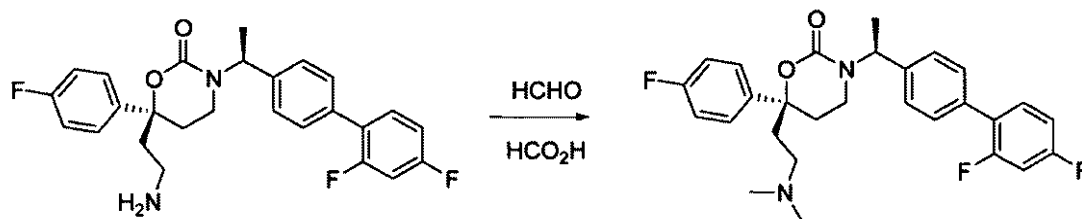
【0787】

実施例176

(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0788】

【化253】



10

(R)-6-(2-アミノエチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (50 mg, 0.11 mmol) を加えることにより、酸が形成された後、0℃においてホルムアルデヒドの30%水溶液を加えた。次いで、その溶液を90℃に加熱し、24時間にわたって攪拌した。放置することにより冷却した後、0.1 molの1MのHClを加え、その混合物をジクロロメタンで3回抽出した。次いで、このように精製された水相に、pHが塩基性になるまでNaOH水溶液(20%)を加えた。アルカリ水をジクロロメタンで抽出した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させることにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製し、分取HPLCによって分離することにより、(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(2.78 mg, 5%)。¹H NMR(CDCl₃): 6.60 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)。

20

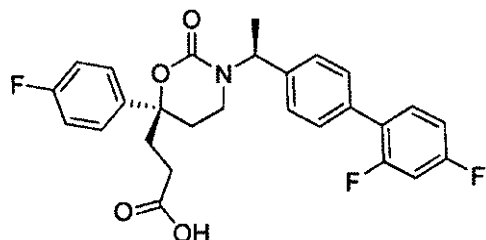
【0789】

実施例177

3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸

【0790】

【化254】



40

実施例70に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。¹H NMR(CDCl₃): 1.56 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.10-2.28 (m, 3H), 2.29-2.50 (m, 3H), 3.12 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 6.98-7.10 (m, 6H), 7.29 (m, 4H), 7.39 (m, 1H). LC-MS方法3 t_R=1.27分, m/z=484, 506。

【0791】

実施例178

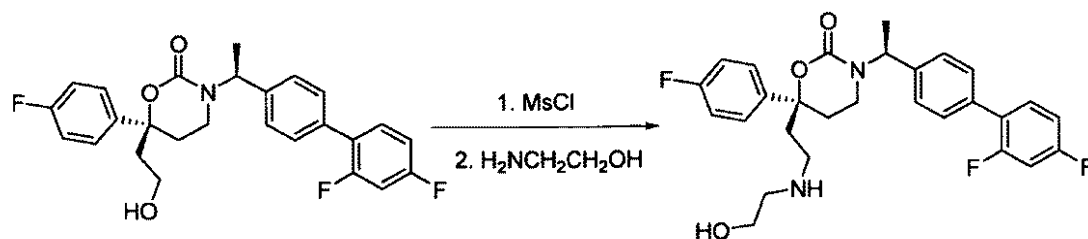
(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル

50

) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 6 - (2 - (2-ヒドロキシエチルアミノ) エチル)
) - 1, 3-オキサジナン-2-オン

【0792】

【化255】



10

工程 1

乾燥 CH_2Cl_2 (2 mL) 中の (S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 6 - (2-ヒドロキシエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン (50 mg, 0.11 mmol) の溶液に、0 ~ -5 °C において Et_3N (33 mg, 0.33 mmol) を加えた。次いで、乾燥 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の MsCl (12 mg, 0.13 mmol) の溶液を同じ温度において滴下した。滴下後、その混合物を室温まで徐々に温めた。反応が終わったら、水 (10 mL) を加えた。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した (3 × 10 mL)。併せた有機層をそれぞれ 10% クエン酸、 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、2 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) エチルメタンスルホネートを得て (58 mg, 粗)、それを精製することなく次の工程に使用した。

20

【0793】

工程 2

無水 MeOH 中の 2 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) - 6 - (4-フルオロフェニル) 2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) エチルメタンスルホネート (58 mg, 0.11 mmol) の溶液に、2-アミノエタノール (54 mg, 0.88 mmol) を加えた。次いで、その反応混合物を一晩、還流した。反応が終わったら、溶媒を真空中で除去した。その残渣を分取 HPLC によって精製することにより、(R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 6 - (2 - (2-ヒドロキシエチルアミノ) エチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (2 mg, 3%)。 ^1H NMR (CDCl_3) : 1.53 (m, 3H), 2.25-2.36 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.87-3.24 (m, 5H), 3.75-4.02 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 6.85-6.96 (m, 2H), 6.96-7.10 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.38 (m, 4H)。

30

【0794】

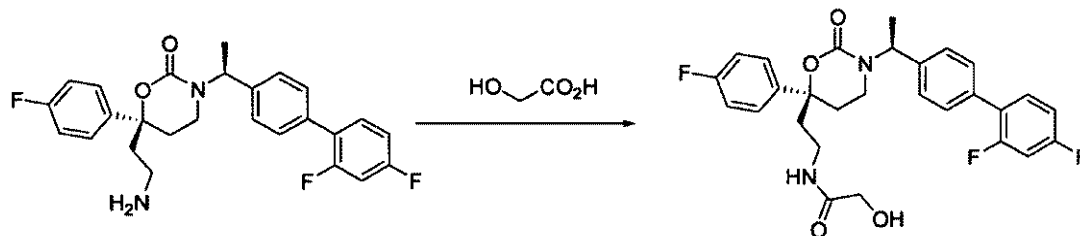
実施例 179

N - (2 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) エチル) - 2-ヒドロキシアセトアミド

【0795】

40

【化 2 5 6】



無水 CH_2Cl_2 (5 ml) 中で攪拌された (R) - 6 - (2 - アミノエチル) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン の溶液に、HOBT (36 mg, 0.264 mmol)、EDCI (52 mg, 0.264 mmol)、DIEA (0.5 ml) およびヒドロキシー酢酸 (50.1 mg, 0.66 mmol) を N_2 雰囲気下、0℃において加えた。その溶液を室温において一晩攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去することにより、残渣を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、N - (2 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) エチル) - 2 - ヒドロキシアセトアミドを得た (19.2 mg, 28.6%)。¹H

NMR (CDCl_3) : 1.49 - 1.50 (d, 3H), 2.01 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 2.15 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.97 - 2.98 (m, 2H), 3.46 - 3.52 (m, 4H), 4.01 - 4.02 (m, 2H), 5.60 - 5.61 (m, 1H), 6.82 - 6.88 (m, 2H), 6.98 - 7.04 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.19 - 7.22 (m, 3H), 7.25 - 7.27 (m, 3H)。

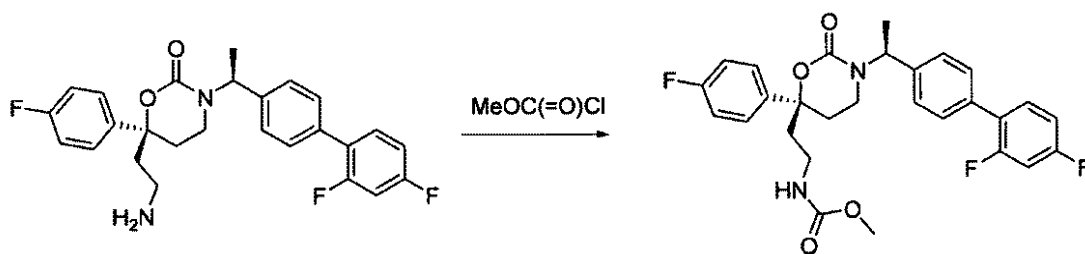
【0796】

実施例 180

メチル 2 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) エチルカルバメート

【0797】

【化 2 5 7】



乾燥 CH_2Cl_2 (3 mL) 中の、(R) - 6 - (2 - アミノエチル) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (40 mg, 0.088 mmol) および DMA P (4 mg, 10%) の溶液に、 Et_3N (27 mg, 0.264 mmol) を加えた。得られた混合物を氷水浴において 0 ~ 5℃ に冷却し、乾燥 CH_2Cl_2 (1 mL) 中のクロロギ酸メチル (41 mg, 0.44 mmol) の溶液を滴下した。滴下後、その反応混合物を 0 ~ 5℃ において 1 ~ 2 時間にわたって攪拌した。出発物質が消失した後、水 (5 mL) を加えた。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した (3 × 5 mL)。併せた有機層を 10% クエン酸 (2 × 10 mL) およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、メチル 2 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビ

エニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルカルバメートを得た(10mg, 22%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.50 (m, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.10-2.32 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 4.88 (s, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.92-7.01 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 7.25 (m, 4H)。

【0798】

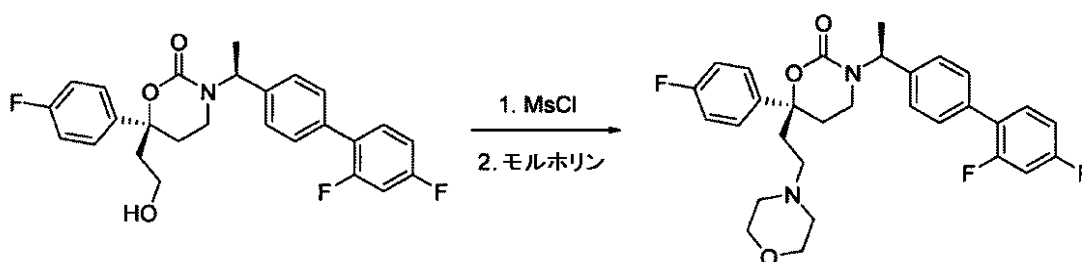
実施例181

(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-モルホリノエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

10

【0799】

【化258】



20

エタノールアミンの代わりにモルホリンを用いて、実施例178に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。¹H NMR (CDCl₃): 1.50 (m, 3H), 2.06-2.29 (m, 3H), 2.30-2.51 (m, 3H), 2.61-2.82 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.10-3.29 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.79-3.98 (m, 4H), 5.62 (m, 2H), 6.80-6.89 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.23 (m, 3H)。

【0800】

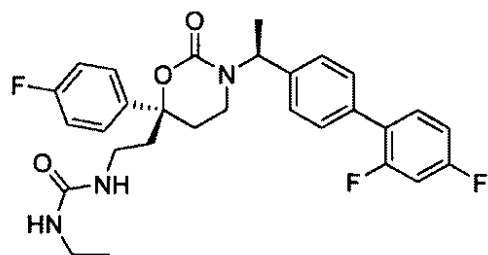
30

実施例182

1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)-3-エチル尿素

【0801】

【化259】



40

実施例141に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 1.46 (t, 3H), 1.56 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.98 (m, 3H), 3.14 (q, 2H), 3.30 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.30 (m, 3H)。

50

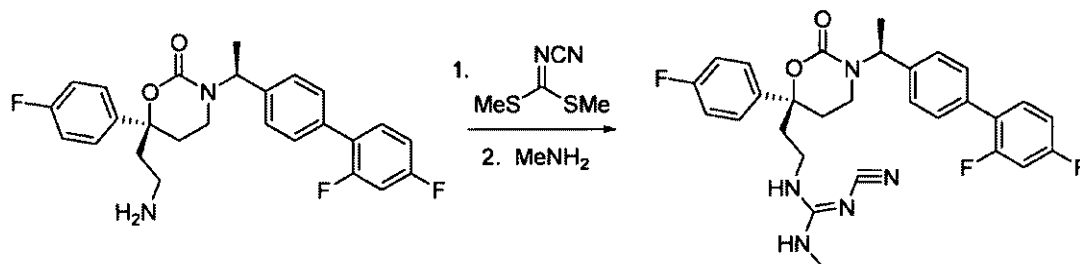
【0802】

実施例183

2-シアノ-1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)-3-メチルグアニジン

【0803】

【化260】



10

工程1

アセトニトリル(4 mL)中の、(R)-6-(2-アミノエチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン(40 mg, 0.09 mmol)と、ジメチルシアノカルボンイミドジチオエート(40 mg, 0.27 mmol)との混合物を、一晩、加熱還流した。溶媒を除去することにより、メチルN'-シアノ-N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)カルバミイミドチオエートを得て(50 mg, 粗)、それを精製することなく次の工程に使用した。

20

【0804】

工程2

エタノール中のメチルアミンの溶液(10 mL)中の(Z)-メチルN'-シアノ-N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル(luorophenyl))-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)カルバミイミドチオエート(50 mg, 粗)の混合物を一晩、加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、その残渣を分取HPLCによって精製することにより、2-シアノ-1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)-3-メチルグアニジンを得た(10 mg, 21%)。¹H NMR(CDCl₃): 1.49 (m, 3H), 2.15 (m, 4H), 2.26 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 5.60 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.01 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.23 (m, 3H). LC-MS方法3 t_R = 1.28分, m/z = 536。

30

40

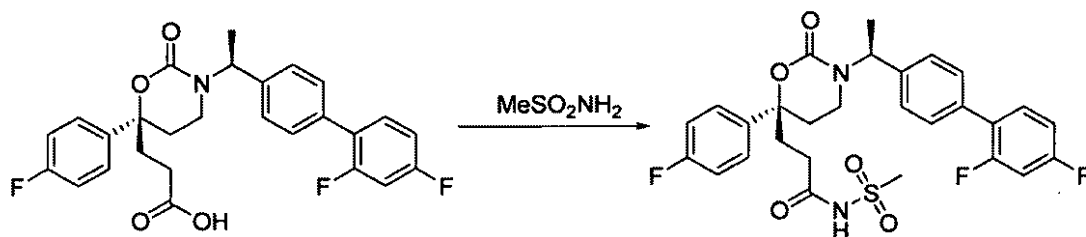
【0805】

実施例184

3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-N-(メチルスルホニル)プロパンアミド

【0806】

【化 2 6 1】



CH₂Cl₂中の、3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸(60mg, 0.13mmol)と、メタンスルホンアミド(24mg, 0.26mmol)と、HOBt(53mg, 0.39mmol)と、EDCI(75mg, 0.39mmol)と、DIEA(1mL)との混合物を、室温において一晩攪拌した。溶媒を除去することにより、粗生成物を得た。それを分取HPLCによって精製することにより、3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-N-(メチルスルホニル)プロパンアミドを得た(7mg, 10%)。¹H NMR(CDCl₃): 1.50 (m, 3H), 2.21 (m, 6H), 2.54 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 5.59 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.98 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 9.58 (s, 1H). LC-MS方法3, t_R=1.26分, m/z=561。

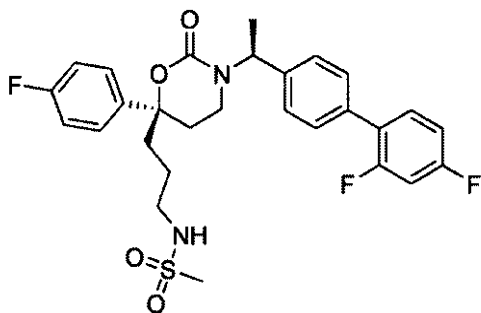
【0807】

実施例185

N-(3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

【0808】

【化 2 6 2】



実施例99に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-アミノプロピル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 t_R=1.47分, m/z=547; ¹H NMR(CDCl₃) 1.44-1.53 (d, 3H), 1.59-1.68 (m, 1H), 2.17-2.20 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.09-3.05 (m, 2H), 4.18-4.32 (m, 1H), 5.58-5.67 (m, 1H), 6.76-6.89 (m, 2H), 6.91-7.03 (m, 4H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 3H)。

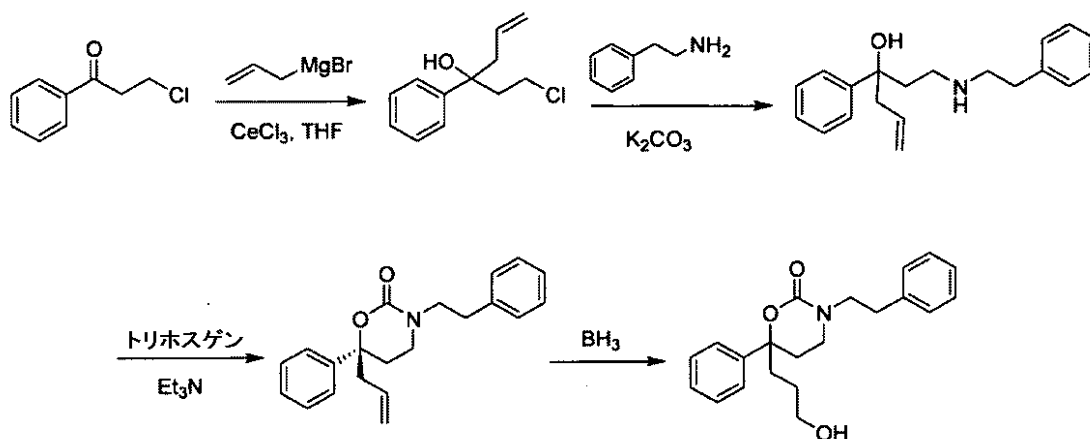
【0809】

実施例 186

6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-フェネチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0810】

【化263】



10

工程 1

1000 mL フラスコに、無水 CeCl_3 (50 g, 0.2 mol) および THF (360 mL) を投入した。その混合物を室温において 3.5 時間にわたって激しく攪拌した。次いで、その懸濁液を -78°C に冷却し、臭化アリルマグネシウムの溶液 (THF 中 1.0 M, 200 mL) を加えた。 -78°C において 2 時間にわたって攪拌した後、THF (269 mL) 中の 3-クロロ-1-フェニルプロパン-1-オン (25 g, 149 mmol) の溶液を滴下した。その反応混合物を一晩攪拌しながら、室温にゆっくりと温めた。次いで、その反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、 EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣をヘキサン類/ EtOAc で溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、1-クロロ-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オール (25 g, 82%) を油状物として得た。 ^1H NMR (CDCl_3): 2.30 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 5.16 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.35 (m, 4H)。

20

30

【0811】

工程 2

無水 CH_3CN (10 mL) 中の、1-クロロ-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オール (500 mg, 2.38 mmol) とフェネチルアミン (348 mg, 2.86 mmol) と、 K_2CO_3 (643 mg, 4.76 mmol) との混合物を N_2 下、室温において攪拌した。次いで、その溶液を $80\sim 90^\circ\text{C}$ において一晩、還流した。上記固体を濾過し、その濾液を減圧下で濃縮することにより、残渣を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、1-フェネチルアミノ-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オールを得た (320 mg, 45%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 2.07-2.15 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.51-2.69 (m, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 5.47-5.58 (m, 1H), 7.17-7.38 (m, 11H)。

40

【0812】

工程 3

無水 CH_2Cl_2 (5 mL) 中の、1-フェネチルアミノ-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オール (120 mg, 0.41 mmol) および Et_3N (0.5 mL) の溶液に、 N_2 下、 0°C においてトリホスゲン (40 mg, 0.134 mmol) を少しづつ

50

つ加えた。次いで、その溶液を80～90℃において一晚、還流した。溶媒を減圧下で除去し、その残渣を分取TLCによって精製することにより、6-アリル-3-フェネチル-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オンを得た(234mg, 収率:19%)。¹H NMR(CDC1₃): 2.07-2.17(m, 2H), 2.44-2.60(m, 2H), 2.62-2.84(m, 4H), 3.25(m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.09(m, 1H), 5.04(m, 2H), 5.47-5.58(m, 1H), 6.94(m, 2H), 7.10(m, 3H), 7.27(m, 3H), 7.31(m, 2H)。

【0813】

工程4

乾燥THF(4mL)中の6-アリル-3-フェネチル-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン(100mg, 0.31mmol)の溶液に、BH₃・THF(0.6mL, 0.62mmol, 1M)を0℃において滴下した。室温において2h後、反応混合物を0℃に冷却し、水(1mL)、NaOH水溶液(1mL, 3M)およびH₂O₂(0.5mL, 30%)を連続的に加えた。その混合物を室温において2～3時間にわたって攪拌し、次いで、水(8mL)で希釈した。その混合物のpHを、0.5NのHClを用いて6～7に調整した。層を分離し、水相をEtOAcで抽出した(3×6mL)。併せた有機層を飽和NaHCO₃水溶液(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-フェネチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンの2つの異性体を得た。

【0814】

異性体1(12mg, 11%)。LC-MS方法3 t_R=1.13分, m/z=340, 362; ¹H NMR(CDC1₃): 1.21-1.33(m, 1H), 1.64(m, 1H), 1.81-1.98(m, 2H), 2.06(m, 2H), 2.15(m, 1H), 2.61-2.83(m, 4H), 3.29(m, 1H), 3.51(m, 3H), 6.99(m, 2H), 7.12(m, 3H), 7.21(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.28(m, 1H), 7.30(m, 2H)。

【0815】

異性体2:(12mg, 17%)。LC-MS方法3 t_R=1.13分, m/z=340, 362; ¹H NMR(CDC1₃): 1.20-1.38(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.86-2.00(m, 2H), 2.02-2.34(m, 2H), 2.64-2.88(m, 4H), 3.31(m, 1H), 3.50-3.62(m, 3H), 7.02(m, 2H), 7.15(m, 3H), 7.21(m, 1H), 7.28(m, 2H), 7.33(m, 2H)。

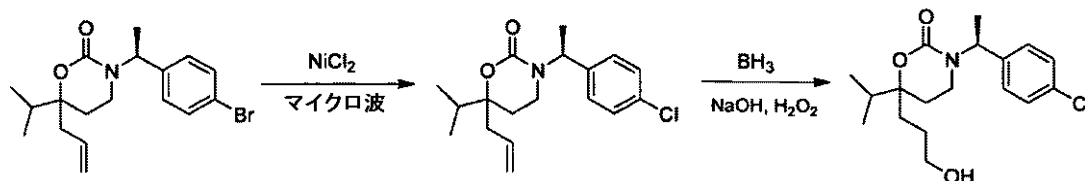
【0816】

実施例187

3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0817】

【化264】



工程1

10mLガラス管に、6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-イソプロピル-1,3-オキサジナン-2-オン(50mg, 0.14mmol)

10

20

30

40

50

)、塩化ニッケル(II)(18mg, 0.14mmol)およびDMF(0.5mL)を入れた。その容器をスペクトルで密閉し、マイクロ波空洞内に入れた。100Wのマイクロ波照射を用いて、温度を室温から170℃まで上げた。いったん、この温度に達したら、反応混合物をこの温度で8分間、保持した。その混合物を室温に冷却した後、反応容器を開け、内容物を分液漏斗に注ぎ込み、その管を水で洗浄し、次いで、EtOAcで洗浄し、これらの洗浄液をその分液漏斗に注ぎ込まれたものに加えた。その混合物を分離させた。水層をEtOAcで3回抽出し、併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た(45mg, 粗)。

10

【0818】

工程2

乾燥THF(5mL)中の6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン(45mg, 0.14mmol)の溶液に、1MのBH₃・THF(0.28mL, 0.28mmol)を0℃において滴下した。室温において2h後、反応混合物を0℃に冷却し、水(1mL)、3MのNaOH水溶液(1mL, 3M)および30%H₂O₂(0.5mL)を連続的に加えた。その混合物を室温において2~3時間にわたって攪拌し、次いで、水(6mL)で希釈した。その混合物のpHを、0.5NのHClを用いて6~7に調整した。層を分離し、水相をEtOAcで抽出した(3×5mL)。併せた有機層を飽和NaHCO₃水溶液(8mL)およびブライン(8mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製した後、分取HPLCによって精製することにより、2つの異性体を得た。

20

【0819】

異性体1:(5mg, 10%)LC-MS方法3 t_R=1.22分, m/z=340, 362; ¹H NMR(CDCl₃) 0.86(m, 6H), 1.46(m, 3H), 1.58-1.74(m, 6H), 1.94(m, 1H), 2.66(m, 1H), 3.08(m, 1H), 3.61(m, 2H), 5.70(m, 1H), 7.19(m, 2H), 7.27(m, 2H)。

【0820】

異性体2(5mg, 10%):LC-MS方法3 t_R=1.19分, m/z=340, 362; ¹H NMR(CDCl₃) 0.91(m, 6H), 1.49(m, 3H), 1.62(m, 5H), 1.87(m, 1H), 2.07(m, 1H), 2.68(m, 1H), 3.03(m, 1H), 3.59(m, 2H), 5.74(m, 1H), 7.22(m, 2H), 7.29(m, 2H)。

30

【0821】

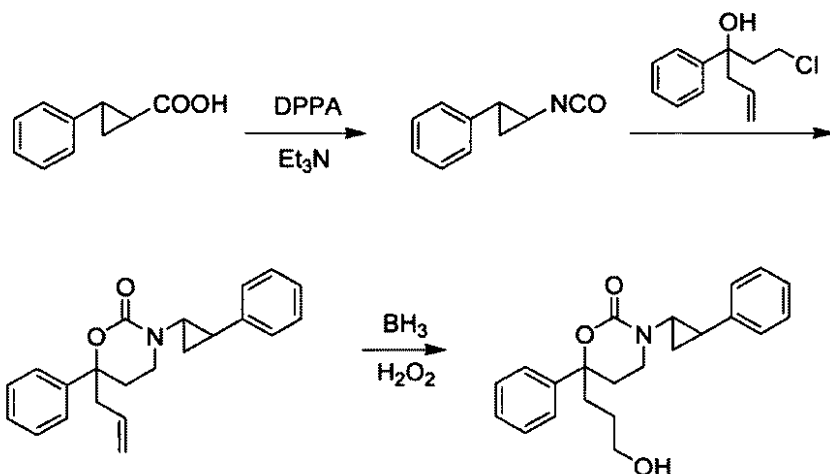
実施例188

6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-(2-フェニルシクロプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0822】

40

【化 2 6 5】



10

工程 1

乾燥トルエン（20 mL）中の2-フェニルシクロプロパンカルボン酸（1.0 g, 6.17 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（934 mg, 9.26 mmol）およびDPPA（2.0 g, 7.41 mmol）をN₂下において加え、反応混合物を3時間にわたって還流した。その溶液を濃縮することにより、（2-イソシアナトシクロプロピル）ベンゼンを得て（800 mg）、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。

20

【0823】

工程 2

THF（15 mL）中の（2-イソシアナトシクロプロピル）ベンゼン（800 mg, 5.03 mmol）の溶液に、DBU（1.61 g, 10.48 mmol）および1-クロロ-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オール（880 mg, 4.19 mmol）を加え、その混合物を一晩、還流した。その溶液をEtOAcで希釈し、1 NのHClで洗浄した（2 × 15 mL）。その水相をEtOAcで抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、6-アリル-6-フェニル-3-（2-フェニルシクロプロピル）-1,3-オキサジナン-2-オンを得た（100 mg, 6%）。¹H NMR（CDCl₃）：1.05–1.21（m, 3H），1.36–1.42（m, 1H），2.13–2.34（m, 1H），2.39–2.61（m, 2H），2.92–3.15（m, 1H），3.76–4.01（m, 1H），4.95–5.10（m, 2H），5.42–5.73（m, 1H），6.95–6.99（m, 1H），7.10–7.24（m, 10H）。

30

【0824】

工程 3

乾燥THF（5 mL）中の6-アリル-6-フェニル-3-（2-フェニルシクロプロピル）-1,3-オキサジナン-2-オン（200 mg, 0.60 mmol）の溶液に、N₂下、0℃において1 MのBH₃/THF（1.8 mL, 1.8 mmol）を滴下した。室温において2時間にわたって攪拌した後、その反応混合物を再度0℃に冷却し、水（0.1 mL）、3 MのNaOH水溶液（0.1 mL）および30% H₂O₂（0.3 mL）を連続的に加えた。その混合物を室温においてさらに2時間にわたって攪拌した後、1 NのHCl水溶液（0.5 mL）を加えた。その混合物をEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製した後、分取HPLCによって精製することにより、2つの異性体を得た。

40

【0825】

異性体 1（20 mg, 9%）：LC-MS方法3 t_R = 1.151 分, m/z = 35

50

2. 2 ; ^1H NMR (CDCl_3) 0. 8 3 (m, 2H), 1. 1 2 (m, 1H), 1. 2 3 (m, 4H), 1. 6 8 (m, 1H), 1. 9 7 (m, 2H), 2. 1 6 (m, 1H), 2. 2 1 (m, 1H), 2. 8 4 (m, 1H), 3. 1 3 (m, 1H), 3. 5 2 (m, 2H), 4. 1 4 (m, 1H), 7. 0 3 (m, 2H), 7. 1 1 (m, 1H), 7. 1 7 (m, 2H), 7. 2 9 (m, 4H), 7. 4 6–7. 6 3 (m, 1H)。

【0826】

異性体 2 (15 mg, 7%) : LC-MS 方法 3 $t_R = 1. 149$ 分, $m/z = 352. 2$; ^1H NMR (CDCl_3) 0. 8 5 (m, 2H), 1. 1 1 (m, 1H), 1. 2 6 (m, 3H), 1. 6 7 (m, 2H), 1. 9 6 (m, 2H), 2. 1 8 (m, 1H), 2. 2 7 (m, 1H), 2. 8 3 (m, 1H), 3. 1 3 (m, 1H), 3. 5 2 (m, 2H), 4. 1 5 (m, 1H), 7. 0 2 (m, 2H), 7. 1 1 (m, 1H), 7. 1 5 (m, 2H), 7. 2 6 (m, 3H), 7. 2 9 (m, 2H), 7. 4 6–7. 6 3 (m, 1H)。

10

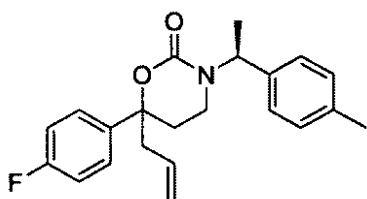
【0827】

実施例 189

6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-p-トリルエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0828】

【化266】



20

実施例 110 の工程 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-1-(1-イソシアナトエチル)-4-メチルベンゼンを用いて、表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【0829】

異性体 1 : LC-MS 方法 1 $t_R = 1. 94$ 分, $m/z = 354$; ^1H NMR (CDCl_3) 7. 3 1–7. 2 7 (m, 2H), 7. 1 9–7. 1 3 (m, 4H), 7. 1 0–7. 0 5 (m, 2H), 5. 7 5–5. 6 3 (m, 2H), 5. 0 9–4. 9 7 (m, 2H), 2. 7 3–2. 5 2 (m, 4H), 2. 3 4 (s, 3H), 2. 2 2–2. 1 6 (dt, 1H), 2. 0 7–1. 9 9 (m, 1H), 1. 2 5 (d, 3H)。

30

【0830】

異性体 2 : LC-MS 方法 1 $t_R = 1. 99$ 分, $m/z = 354$; ^1H NMR (CDCl_3) 7. 2 6–7. 2 2, 7. 0 3–6. 9 5, 5. 7 5–5. 5 7, 5. 0 8–4. 9 8, 2. 3, 1. 4 7。

【0831】

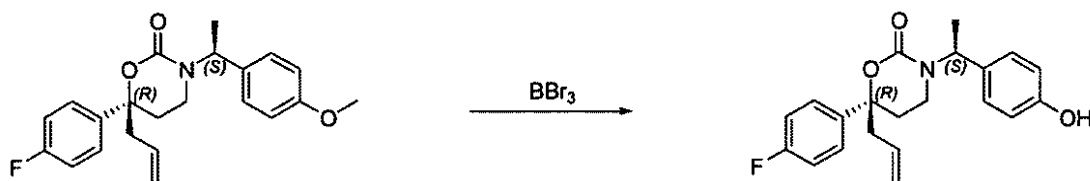
実施例 190

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

40

【0832】

【化267】



50

6 mL の乾燥 CH_2Cl_2 中の (R) - 6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (0.1094 g, 0.30 mmol, 1.0 当量) の溶液を -78°C に冷却した。この温度において、 BBr_3 (CH_2Cl_2 中 1.0 M 溶液, 0.6 mL, 0.60 mmol, 2.0 当量) を N_2 雰囲気下において加えた。1 h 後、その反応混合物を氷浴においてさらに 3 時間にわたって攪拌した。その反応混合物を、ドライアイス - アセトン浴を用いて冷却した後、過剰の BBr_3 を、メタノール (3 mL) を用いて加水分解した。次いで、その混合物をブラインで処理し、 CH_2Cl_2 で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、その残渣を逆相 HPLC (SunFireTM Prep C_{18} OBDTM 5 μm 19 $\times$ 50 mm カラム、8 分間にわたって 10% $\rightarrow$ 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、次いで、2 分間にわたって 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、流速 2.0 mL/分) によって精製することにより、0.0669 g (64%) の (R) - 6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンを得た。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.57$ 分, $m/z = 356$ (MH^+) ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.64 - 5.54 (m, 1H), 5.34 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 1H), 2.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -117.48 (m)。

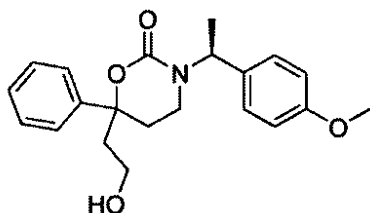
【0833】

実施例 191

(S) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【0834】

【化 268】



実施例 74 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 0.893$ 分, $m/z = 355.9$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.43 (d, 3H), 2.02 - 2.23 (m, 5H), 2.73 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.19 - 7.33 (m, 5H)。

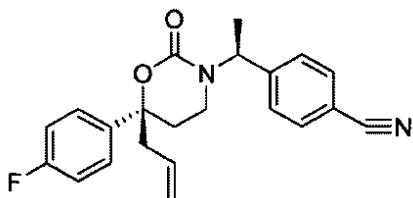
【0835】

実施例 192

4 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) エチル) ベンゾニトリル

【0836】

【化 2 6 9】



実施例 1 7 2 に記載されている手順と類似の手順を用いて、4-((S)-1-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンズアミドから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.74$ 分, $m/z = 365$; ^1H NMR (CDCl₃) 7.39 (d, 2H), 7.26 (t, 2H), 7.05 (t, 2H), 6.93 (d, 2H), 5.74-5.62 (m, 2H), 5.06 (dd, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.53 (d, 3H)。

10

【0 8 3 7】

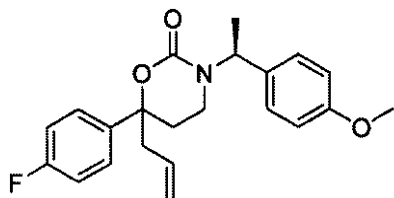
実施例 1 9 3

6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((1S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0 8 3 8】

【化 2 7 0】

20



実施例 1 1 0 の工程 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-1-(1-イソシアナトエチル)-4-メトキシベンゼンを用いて、表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【0 8 3 9】

30

異性体 1: LC-MS 方法 1 $t_R = 1.82$ 分, $m/z = 370$; ^1H NMR (CDCl₃) 7.28-7.23 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.77-5.66 (m, 1H), 5.60 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 3H), 1.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【0 8 4 0】

異性体 2: LC-MS 方法 1 $t_R = 1.88$ 分, $m/z = 370$; ^1H NMR (CDCl₃) 7.32-7.27 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.77-5.66 (m, 2H), 5.08-4.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

40

【0 8 4 1】

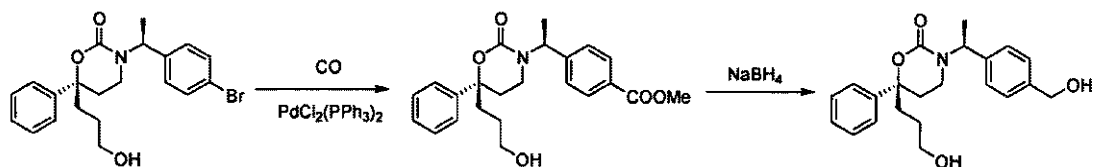
実施例 1 9 4

(R)-3-((S)-1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0 8 4 2】

50

【化 2 7 1】



工程 1

メタノール（10 mL）中の、（R）－3－（（S）－1－（4－ブロモフェニル）エチル）－6－（3－ヒドロキシプロピル）－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン（80 mg，0.19 mmol）と、Pd（PPh₃）₂Cl₂（14 mg，0.02 mmol）と、TEA（38 mg，0.38 mmol）との混合物を、密閉されたチューブ内で、50 Psi の一酸化炭素雰囲気下、80 °Cにおいて、一晩撹拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、メチル4－（（S）－1－（（R）－6－（3－ヒドロキシプロピル）－2－オキソ－6－フェニル－1，3－オキサジナン－3－イル）エチル）ベンゾエートを得た（60 mg，粗）。

【0843】

工程 2

THF（5 mL）中のメチル4－（（S）－1－（（R）－6－（3－ヒドロキシプロピル）－2－オキソ－6－フェニル－1，3－オキサジナン－3－イル）エチル）ベンゾエート（60 mg，0.25 mmol）の溶液に、NaBH₄（48 mg，1.25 mmol）を加えた。その混合物を15分間、加熱還流した。次いで、メタノール（3 mL）を加えた。その混合物を一晩、加熱還流した。その反応物を水でクエンチし、溶媒を除去した。水層をEtOAcで3回抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、（R）－3－（（S）－1－（4－（ヒドロキシメチル）フェニル）エチル）－6－（3－ヒドロキシプロピル）－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オンを得た（5 mg，5 %）。LC-MS方法2 $t_R = 1.29$ 分， $m/z = 370$ ，392；¹H NMR（CDCl₃）：1.33（m，1H），1.45（m，3H），1.64（m，1H），1.90（m，2H），2.11－2.24（m，2H），2.81（m，1H），3.50（m，2H），4.52（s，2H），5.58（m，1H），6.82（m，2H），7.03（m，2H），7.25（m，5H）。

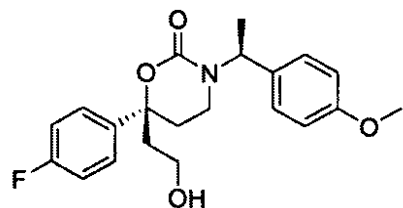
【0844】

実施例 195

（S）－6－（4－フルオロフェニル）－6－（2－ヒドロキシエチル）－3－（（S）－1－（4－メトキシフェニル）エチル）－1，3－オキサジナン－2－オン

【0845】

【化 2 7 2】



実施例 97 に記載されている手順と類似の手順に従って、（R）－6－アリル－6－（4－フルオロフェニル）－3－（（S）－1－（4－メトキシフェニル）エチル）－1，3－オキサジナン－2－オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.45$ 分， $m/z = 374$ ；¹H NMR（CD₃OD）7.28－7.24（m，2H），7.06－7.02（m，2H），6.82（d，J = 8.5 Hz，2H），6.62

10

20

30

40

50

(d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 5.44 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.31–3.25 (m, 1H), 3.02–2.95 (m, 1H), 2.44–2.38 (m, 1H), 2.24–2.10 (m, 2H), 2.07 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.44 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

【0846】

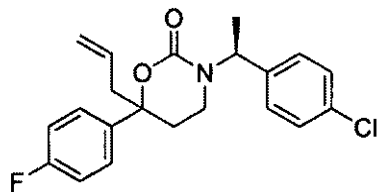
実施例 196

6-アリル-3-((1S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0847】

10

【化273】



(S)-1-クロロ-4-(1-イソシアナトエチル)ベンゼンを用いて、実施例 110 の工程 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

20

【0848】

異性体 1: (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン: LC-MS 方法 1 $t_R = 1.97$ 分, $m/z = 374$; ^1H NMR (CDCl₃) 7.28–7.24 (m, 2H), 7.09–7.02 (m, 4H), 6.78 (d, 2H), 5.75–5.64 (m, 1H), 5.64–5.59 (q, 1H), 5.11–5.00 (m, 2H), 2.94–2.89 (m, 1H), 2.64–2.52 (m, 2H), 2.34–2.15 (m, 3H), 1.49 (d, 3H)。

【0849】

異性体 2: (S)-6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン: LC-MS 方法 1 $t_R = 2.01$, $m/z = 374$ (M+1); ^1H NMR (CDCl₃) 7.32–7.21 (m, 6H), 7.10–7.04 (t, 2H, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 5.75–5.65 (m, 2H), 5.09–4.98 (m, 2H), 2.75–2.64 (m, 2H), 2.62–2.52 (m, 2H), 2.24–2.19 (m, 1H), 2.08–2.00 (m, 1H), 1.24 (d, 3H, $J = 7.3 \text{ Hz}$)。

30

【0850】

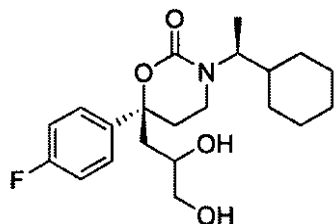
実施例 197

(6S)-3-((1S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

40

【0851】

【化274】



実施例 173 に記載されている手順と類似の手順に従って、AD-mix-βを用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオ

50

ロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【0852】

異性体1: LC-MS方法2 $t_R = 2.183$ 分, $m/z = 402.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.01-1.13 (m, 6H), 1.42-1.71 (m, 5H), 1.92-2.43 (m, 8H), 2.51-2.71 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.22-7.39 (m, 2H)。

【0853】

異性体2: LC-MS方法2 $t_R = 2.215$ 分, $m/z = 402.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.96-1.03 (m, 6H), 1.38-1.71 (m, 8H), 1.73 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.22 (m, 2H)。

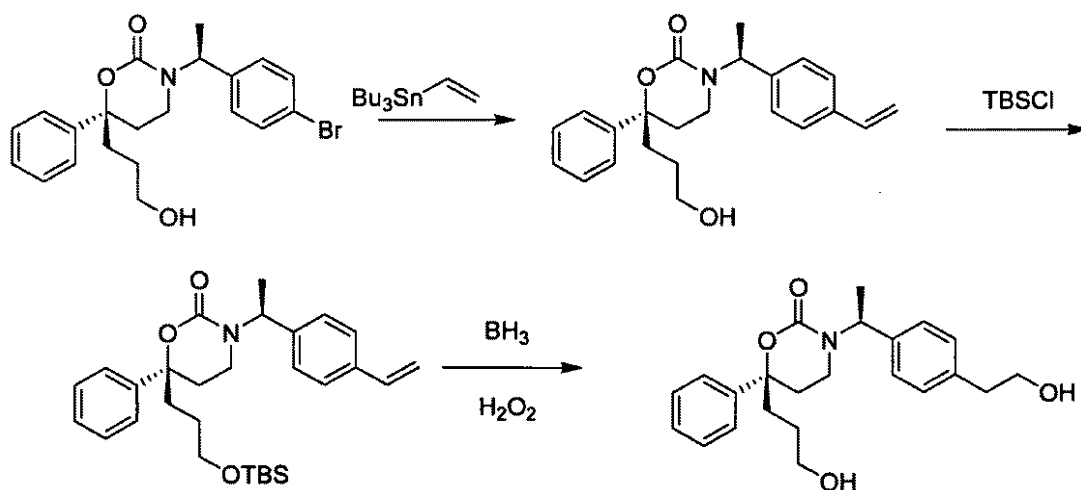
【0854】

実施例198

(R)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0855】

【化275】



工程1

トルエン (20 mL) 中の、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (200 mg, 0.462 mmol)、トリブチルビニルスタンナン (198 mg, 0.624 mmol)、Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.005 mmol) および BINAP (6.84 mg, 0.011 mmol) の溶液を一晩、加熱還流した。その反応混合物を濾過し、その濾液を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-ビニルフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (50 mg, 30%)。 ^1H NMR (CDCl₃): 0.81 (m, 2H), 1.07-1.28 (m, 5H), 1.53 (d, 3H), 1.83-1.97 (m, 4H), 2.22 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.63-6.77 (m, 2H), 7.04-7.28 (m, 13H), 7.43 (m, 2H), 7.68 (m, 1H)。

【0856】

工程2

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の (R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-ビニルフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (50 mg, 0.137 mmol) およびイミダゾール (11.2 mg, 0.165 mmol) の溶液に、CH₂Cl₂ (15 mL) 中の TBSCl (24.6 mg, 0.164 mmol) の溶液を 0℃ において滴下した。その混合物を一晩、室温において攪拌した。その混合物を濾過し、溶媒を蒸発させることにより、(R)-6-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-ビニルフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (40 mg, 60%)。¹H NMR (CDCl₃) : 0.02 (s, 6H), 0.87 (m, 9H), 1.23 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.14-2.38 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 7H)。

10

【0857】

工程3

乾燥 THF (10 mL) 中の (R)-6-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-ビニルフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (20 mg, 0.042 mmol) の溶液に、BH₃ THF (0.5 mL, 0.5 mmol) を 0℃ において滴下した。室温において2時間にわたって攪拌した後、その混合物を 0℃ に冷却し、H₂O (0.5 mL)、3 M の NaOH 水溶液 (0.5 mL) および 30% H₂O₂ (0.5 mL) を連続的に加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。その混合物を 1 M の HCl で希釈し、その混合物の pH を、1 M の HCl を用いて 6~7 に調整した。層を分離し、水相を EtOAc で抽出した (3×5 mL)。併せた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それを TLC および分取 HPLC によって精製することにより、(R)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (7.02 mg, 20%)。LC-MS 方法 2 t_R = 1.757 分, m/z = 406.2; ¹H NMR (CDCl₃) : 1.31 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 7.23 (m, 5H)。

20

30

【0858】

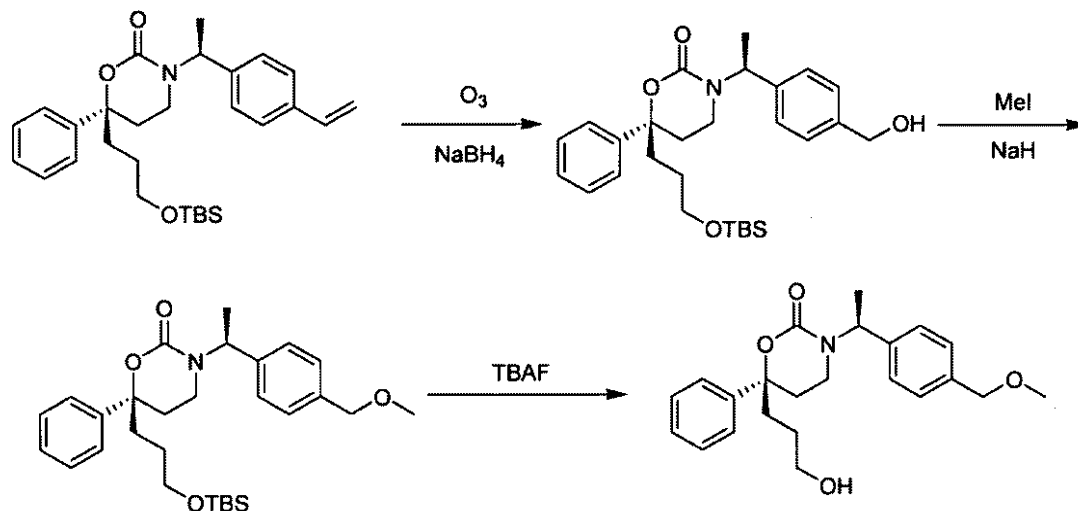
実施例199

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(メトキシメチル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0859】

40

【化 2 7 6】



10

工程 1

CH₂Cl₂ (15 mL) 中の (R)-6-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-ビニルフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (40 mg, 0.08 mmol) の溶液を、その混合物が青色を呈するまで、-78℃においてオゾンで処理した。次いで、その系に酸素を流すことにより、過剰なオゾンを移動させた。室温においてその混合物に NaBH₄ (12.2 mg, 0.32 mmol) を少しずつ加え、その混合物を室温において一晩攪拌した。その反応物を水でクエンチし、層を分離した。水層を CH₂Cl₂ で抽出した (2 回)。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(R)-6-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-3-((S)-1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (10 mg, 25%)。¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (s, 4H), 0.09 (s, 2H), 0.87 (s, 8H), 1.28 (s, 4H), 1.53 (d, 3H), 1.98 (d, 2H), 3.53 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.12-7.38 (m, 10H)。

20

30

【0860】

工程 2

THF (5 mL) 中の (R)-6-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-3-((S)-1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (10 mg, 0.02 mmol) の溶液に、NaH (1.4 mg) を 0℃において加えた。室温において1時間にわたって攪拌した後、その混合物を 0℃に冷却し、CH₃I (90 mg 0.78 mmol) を加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。その反応物を H₂O でクエンチし、層を分離した。水層を CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(R)-6-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-3-((S)-1-(4-(メトキシメチル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (10 mg, 71%)。

40

【0861】

工程 3

EtOAc (5 mL) 中の (R)-6-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-3-((S)-1-(4-(メトキシメチル)フェニル)エチル)-6

50

ーフェニル－1，3－オキサジナン－2－オン（7 mg，0.02 mmol）の溶液に、TBAF（26.1 mg，0.10 mmol）を室温において加え、その混合物を室温において一晩撹拌した。その混合物を真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製した後、分取HPLCによって精製することにより、（R）－6－（3－ヒドロキシプロピル）－3－（（S）－1－（4－（メトキシメチル）フェニル）エチル）－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オンを得た（1.63 mg）。LC-MS方法3 $t_R = 0.96$ 分， $m/z = 406$ ； ^1H NMR（ $CDCl_3$ ）：1.39（m，1H），1.49（m，3H），1.71（m，1H），1.89（m，3H），2.01（m，1H），2.18（m，2H），2.75－2.88（m，3H），3.23（m，1H），3.48（m，1H），3.70（m，1H），4.19（m，1H），5.58（m，1H），6.73－6.86（m，2H），7.08－7.29（m，6H）。

10

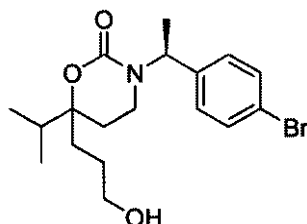
【0862】

実施例200

3－（（S）－1－（4－ブロモフェニル）エチル）－6－（3－ヒドロキシプロピル）－6－イソプロピル－1，3－オキサジナン－2－オン

【0863】

【化277】



20

実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、6－アリル－3－（（S）－1－（4－ブロモフェニル）エチル）－6－イソプロピル－1，3－オキサジナン－2－オンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【0864】

異性体1：LC-MS方法3 $t_R = 1.28$ 分， $m/z = 384$ ，386； ^1H NMR（ $CDCl_3$ ）0.90（m，6H），1.51（m，3H），1.62－1.94（m，6H），2.02（m，1H），2.73（m，1H），3.15（m，1H），3.66（m，2H），5.73（m，1H），7.18（m，2H），7.46（m，2H）。

30

【0865】

LC-MS方法3 $t_R = 1.24$ 分， $m/z = 384$ ，386； ^1H NMR（ $CDCl_3$ ）0.92（m，6H），1.51（m，3H），1.62（m，5H），1.87（m，1H），2.05（m，1H），2.69（m，1H），3.04（m，1H），3.61（m，2H），5.73（m，1H），7.18（m，2H），7.46（m，2H）。

40

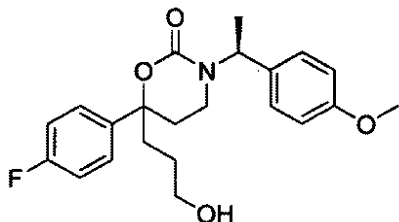
【0866】

実施例201

6－（4－フルオロフェニル）－6－（3－ヒドロキシプロピル）－3－（（1S）－1－（4－メトキシフェニル）エチル）－1，3－オキサジナン－2－オン

【0867】

【化 278】



実施例 78 に記載されている手順と類似の手順に従って、6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

10

【0868】

異性体 1: (R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン. LC-MS 方法 1 $t_R = 1.49$ 分, $m/z = 388$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.24-7.21 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.42 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.39 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.27-1.18 (m, 1H)。

20

【0869】

異性体 2: (S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン. LC-MS 方法 1 $t_R = 1.55$ 分, $m/z = 388$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.31-7.27 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.49 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 3H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

30

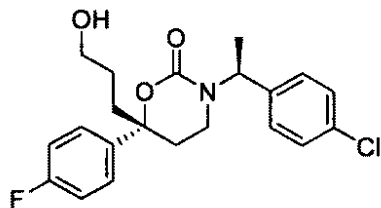
【0870】

実施例 202

(R)-3-((1S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0871】

【化 279】



40

実施例 78 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.64$ 分, $m/z = 414$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.25-7.22 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 4H), 6.86-6.84 (d, 2H), 5.65-5.59 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.31-

50

2. 17 (m, 3H), 2. 01-1. 91 (m, 2H), 1. 77-1. 63 (m, 1H), 1. 50 (d, 3H), 1. 42-1. 31 (m, 1H)。

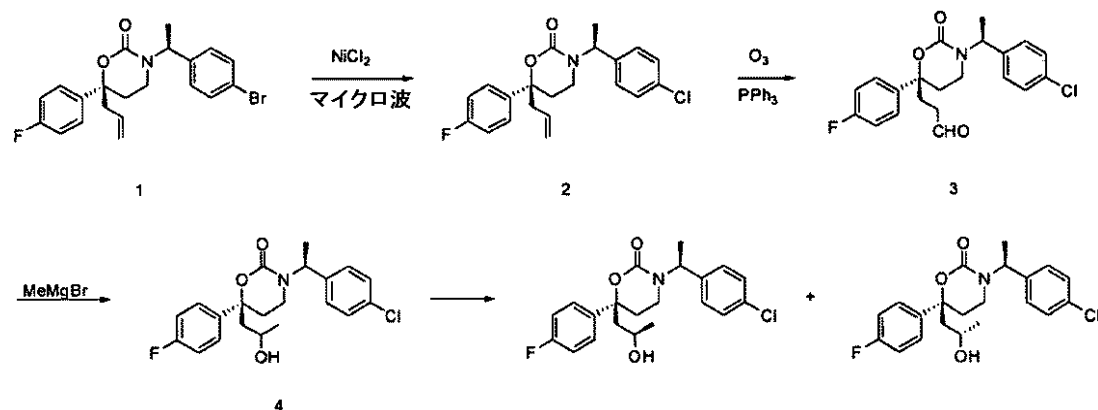
【0872】

実施例203

(6S)-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0873】

【化280】



実施例187の工程1に記載されている手順と類似の手順を用いた後に、実施例408の工程1に記載されている手順と類似の手順を用いた後、実施例372の工程3に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【0874】

異性体1: LC-MS方法1 $t_R = 1.69$, $m/z = 414$ 。

【0875】

異性体2: LC-MS方法2 $t_R = 1.337$ 分, $m/z = 391.14$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.05 (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.55-1.71 (s, 1H), 1.84 (d, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.21 (m, 2H)。

【0876】

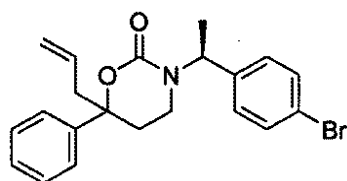
表題化合物は、実施例202を調製するために使用された手順から副産物としても単離された。LC-MS方法1 $t_R = 1.7$ 分, $m/z = 392$ 。

実施例204

6-アリル-3-((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0877】

【化281】



実施例110に記載されている手順と類似の手順に従って、3-クロロ-1-フェニルプロパン-1-オンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【0878】

異性体 1: (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン LC-MS方法3 $t_R = 1.55$ 分, $m/z = 400, 402$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.41 (m, 3H), 2.09-2.29 (m, 3H), 2.48-2.59 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.57 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 6H)。

【0879】

異性体 2: (S)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン LC-MS方法2 $t_R = 1.56$ 分, $m/z = 401.9$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.18-1.26 (d, 3H), 1.99-2.12 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.52-2.79 (m, 4H), 4.97-5.13 (m, 2H), 5.62-5.86 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.43 (d, 2H)。

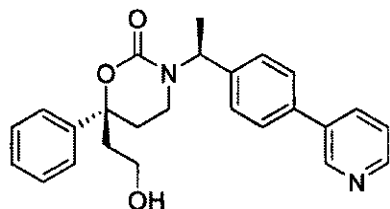
【0880】

実施例 205

(S)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0881】

【化282】



実施例 64 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 74 に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンおよびピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.44$ 分, $m/z = 403$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.50 (t, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 5.62 (q, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.20-7.32 (m, 8H), 7.73 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H)。

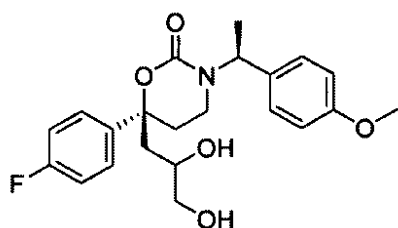
【0882】

実施例 206

(6S)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((1S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0883】

【化283】



実施例 77 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1,

3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【0884】

異性体1: LC-MS方法1 $t_R = 1.34$ 分, $m/z = 404$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.30–7.27 (m, 2H), 7.03–6.99 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.39 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35–3.28 (m, 3H), 3.00–2.95 (m, 1H), 2.60–2.56 (m, 1H), 2.25–2.10 (m, 2H), 2.00–1.86 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【0885】

異性体2: LC-MS方法1 $t_R = 1.37$ 分, $m/z = 404$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.25–7.21 (m, 2H), 7.02–6.98 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.74–3.68 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.23–3.16 (m, 2H), 2.95–2.90 (m, 1H), 2.39–2.32 (m, 2H), 2.11–2.04 (m, 1H), 1.95 (dd, $J = 14.9, 2.6$ Hz, 1H), 1.82 (dd, $J = 15.2, 7.9$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

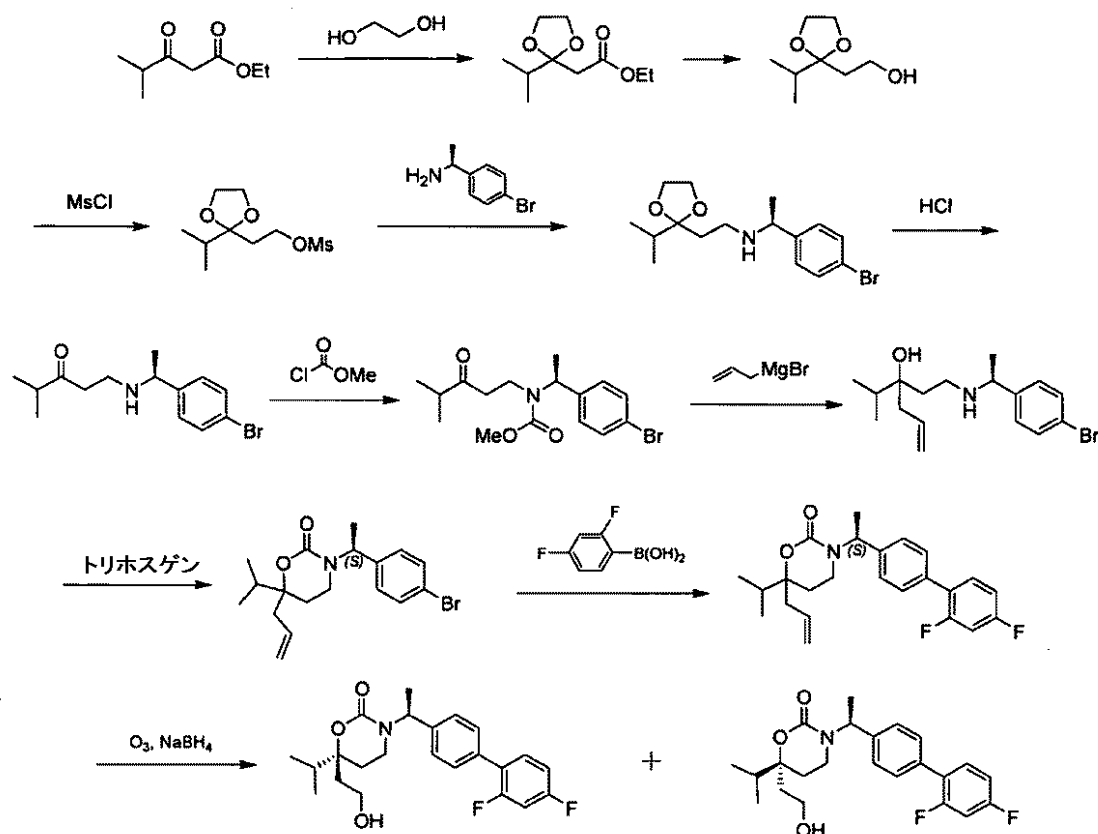
【0886】

実施例207

3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-イソプロピル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0887】

【化284】



工程1

トルエン (1600 mL) 中の、4-メチル-3-オキソペンタン酸エチルエステル (79 g, 0.5 mol) およびエタン-1,2-ジオール (62 g, 1 mol) の溶液に、TsOH (1.9 g, 0.1 mol) を加えた。その混合物を、反応が終わるまで還

10

20

30

40

50

流した。その混合物を真空中で濃縮することにより、粗（2-イソプロピル-〔1, 3〕ジオキソラン-2-イル）-酢酸エチルエステルを得て（83 g, 粗）、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0888】

工程2

MeOH（1600 mL）中の（2-イソプロピル-〔1, 3〕ジオキソラン-2-イル）-酢酸エチルエステル（83 g, 0.41 mol）の溶液に、NaBH₄（78 g, 2.05 mol）およびZnCl₂（8.3 g）を加えた。その混合物を一晩攪拌した。その混合物を濃縮し、その残渣をEtOAcと水との混合物に溶解した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムによって精製することにより、2-（2-イソプロピル-〔1, 3〕ジオキソラン-2-イル）-エタノールを得た（30 g, 粗）。 10

【0889】

工程3

乾燥CH₂Cl₂（110 mL）中の、2-（2-イソプロピル-〔1, 3〕ジオキソラン-2-イル）-エタノール（11 g, 0.069 mol）およびTEA（20.91 g, 0.207 mol）の溶液に、MsCl（15.8 g, 0.138 mol）を0℃において滴下した。その混合物を、反応が終わるまで攪拌した。その反応物を水でクエンチした。層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、粗メタンスルホン酸2-（2-イソプロピル-〔1, 3〕ジオキソラン-2-イル）-エチルエステルを得て（19 g, 粗）、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。 20

【0890】

工程4

メタンスルホン酸2-（2-イソプロピル-〔1, 3〕ジオキソラン-2-イル）-エチルエステル（19 g, 0.08 mol）の溶液に、1-（4-ブロモフェニル）-エチルアミン（48 g, 0.24 mol）を加えた。その混合物を一晩、還流した。その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムによって精製することにより、〔1-（4-ブロモフェニル）-エチル〕-〔2-（2-イソプロピル-〔1, 3〕ジオキソラン-2-イル）-エチル〕-アミンを得た（22 g, 粗）。¹H NMR（CDCl₃）：0.88（m, 6H）, 1.32（m, 3H）, 1.83（m, 3H）, 2.51（m, 2H）, 3.69（m, 1H）, 3.87（m, 4H）, 7.18（m, 2H）, 7.43（m, 2H）。 30

【0891】

工程5

MeOH（70 mol）中の〔1-（4-ブロモフェニル）-エチル〕-〔2-（2-イソプロピル-〔1, 3〕ジオキソラン-2-イル）-エチル〕-アミン（14.5 g, 0.042 mol）の溶液に、HCl（36%, 70 mol）を加えた。その混合物を、反応が終わるまで65℃において攪拌した。その混合物を0℃に冷却した。その混合物のpHを7に調整した。その混合物を濃縮し、残渣をEtOAcで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、粗1-〔1-（4-ブロモフェニル）-エチルアミノ〕-4-メチルペンタン-3-オンを得て（10.3 g, 粗）、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR（CDCl₃）：1.08（m, 6H）, 1.35（m, 3H）, 2.51-2.70（m, 6H）, 3.72（m, 1H）, 7.19（m, 2H）, 7.42（m, 2H）。 40

【0892】

工程6

乾燥CH₂Cl₂（50 mL）中の、1-〔1-（4-ブロモフェニル）-エチルアミノ〕-4-メチルペンタン-3-オン（3.42 g, 0.01 mol）およびK₂CO₃（6.9 g, 0.05 mol）の溶液に、クロロホルメート（1.41 g, 0.01 50

5 mmol)を加えた。その混合物を一晩、還流した。溶媒を除去することにより、粗生成物を得て、それをカラムによって精製することにより、[1-(4-ブロモフェニル)-エチル]- (4-メチル-3-オキソペンチル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(2.8 g, 79%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.01 (m, 6H), 1.48 (m, 3H), 2.25-2.47 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.45 (m, 2H)。

【0893】

工程7

乾燥THF (20 mL)中の[1-(4-ブロモフェニル)-エチル]- (4-メチル-3-オキソペンチル)-カルバミン酸メチルエステル(1.78 g, 5 mmol)の溶液に、臭化アリルマグネシウム (allylmagnesium bromide) (1 M, 25 mL, 25 mmol)を-78℃において滴下した。その混合物を一晩攪拌した。その反応物をsat. NH₄Cl水溶液でクエンチした。その混合物をEtOAcで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、3-{2-[1-(4-ブロモフェニル)-エチルアミノ]-エチル}-2-メチルヘキサ-5-エン-3-オールを得た(2.2 g, 粗)。

【0894】

工程8

0℃の乾燥CH₂Cl₂ (60 mL)中の、3-{2-[1-(4-ブロモフェニル)-エチルアミノ]-エチル}-2-メチルヘキサ-5-エン-3-オール(2.2 g, 粗)およびTEA (4当量)の溶液に、トリホスゲン(2.12 g, 7.12 mmol)を加えた。その混合物を、反応が終わるまで室温において攪拌した。水を加え、層を分離した。水層をCH₂Cl₂で抽出した。併せた有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムによって精製することにより、6-アリル-3-[1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-6-イソプロピル-[1, 3]オキサジナン-2-オンを得た(500 mg, 粗)。

【0895】

工程9

1, 4-ジオキサン (8 mL)中の、6-アリル-3-[1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-6-イソプロピル-[1, 3]オキサジナン-2-オン(200 mg, 0.55 mmol)と、2, 4-ジフルオロフェニルボロン酸(104 mg, 0.66 mmol)と、PdCl₂(PPh₃)₂ (20 mg)と、Cs₂CO₃水溶液(2 M, 2 mL)との混合物を、2時間にわたって加熱還流した。その混合物を濾過し、その濾液をEtOAcで3回抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、6-アリル-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た(160 mg, 73%)。¹H NMR (CDCl₃): 0.96 (m, 6H), 1.61 (m, 3H), 1.68-2.09 (m, 3H), 2.32-2.47 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 5.02-5.19 (m, 2H), 5.84 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.50 (m, 2H)。

【0896】

工程10

乾燥CH₂Cl₂ (10 mL)中の6-アリル-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-イソプロピル-1, 3-オキサジナン-2-オン(60 mg, 粗)の溶液を、その混合物が青色を呈するまで、-78℃においてオゾンで処理した。次いで、その系に酸素を流すことにより、過剰のオゾン除去した。その混合物にNaBH₄ (29 mg, 0.75 mmol)を室温において少しずつ加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。その混合物を水でクエンチし、層を分離した。水層をCH₂Cl₂で抽出した(2回)。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、無水N

10

20

30

40

50

a_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、2つの異性体を得た。

【0897】

異性体1 (30 mg, 49%) : LC-MS方法3 $t_R = 1.37$ 分, $m/z = 404, 426$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.89 (m, 6H), 1.53 (d, 3H), 1.74 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.76–4.02 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.45 (m, 2H)。

【0898】

異性体2 (10 mg, 17%) : LC-MS方法3 $t_R = 1.38$ 分, $m/z = 404, 426$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.95 (m, 6H), 1.52 (d, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 5.76 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.42 (m, 2H)。

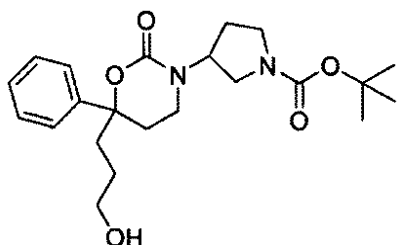
【0899】

実施例208

tert-ブチル3-(6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0900】

【化285】



工程1において3-クロロ-1-フェニルプロパン-1-オンを用いて、工程2において(S)-tert-ブチル3-イソシアナトピロリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例110に記載されている手順と類似の手順を用いた後、実施例78に記載されている手順と類似の手順を用いて、(3S)-tert-ブチル3-(6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを調製した。2つの異性体を単離した。

【0901】

異性体1 : LC-MS方法2 $t_R = 2.033$ 分, $m/z = 305.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.18 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.64 (m, 1H), 1.81–2.09 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.80–2.97 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.51 (t, 2H), 4.78 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.31 (m, 2H)。

【0902】

異性体2 : LC-MS方法2 $t_R = 1.244$ 分, $m/z = 304.9$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.28 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.48–3.58 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 7.20–7.27 (m, 3H), 7.29–7.36 (m, 2H)。

【0903】

(R)-tert-ブチル3-イソシアナトピロリジン-1-カルボキシレートを用いて、すぐ上に記載されたように、(3R)-tert-ブチル3-(6-(3-ヒドロキ

シプロピル) - 2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート)を調製することにより、2つの異性体を得た。

【0904】

異性体3: LC-MS方法3 $t_R = 1.09$ 分, $m/z = 305, 427$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.38 (s, 9H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.0-3.30 (m, 3H), 3.52 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 2H)。

【0905】

異性体4: LC-MS方法2 $t_R = 2.03$ 分, $m/z = 405, 427$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.29 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.68 (m, 1H), 1.81-2.09 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.78-2.99 (m, 1H), 2.99-3.12 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.30-3.48 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.32 (m, 2H)。

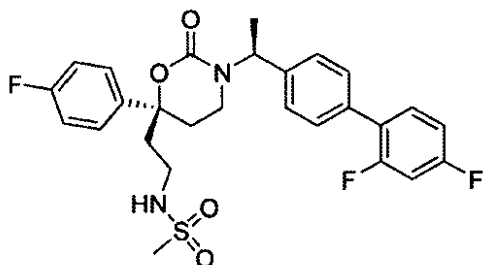
【0906】

実施例209

N-(2-((S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミド

【0907】

【化286】



実施例99に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(2-アミノエチル)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.45$ 分, $m/z = 533$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.52-1.57 (d, 3H), 2.10-2.34 (m, 5H), 2.86 (s, 3H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.11-3.21 (m, 1H), 4.48-4.57 (s, 1H), 5.63-5.71 (m, 1H), 6.83-6.94 (m, 2H), 6.98-7.09 (m, 4H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H)。

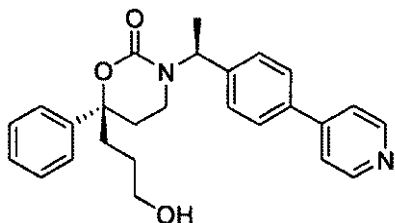
【0908】

実施例210

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0909】

【化 2 8 7】



実施例 6 4 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 7 4 に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよびピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 2.2$ 分, $m/z = 417$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.48 (m, 2H), 1.50 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.28 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.53 (m, 3H), 5.66 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.28 (q, 8H), 7.52 (d, 2H), 8.51 (m, 1H), 8.63 (m, 1H)。

10

【0 9 1 0】

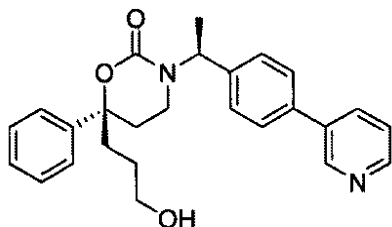
実施例 2 1 1

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

20

【0 9 1 1】

【化 2 8 8】



実施例 6 4 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 7 8 に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよびピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.5$ 分, $m/z = 417$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.32 (m, 2H), 1.50 (t, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.62 (q, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.20-7.32 (m, 8H), 7.73 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H)。

30

【0 9 1 2】

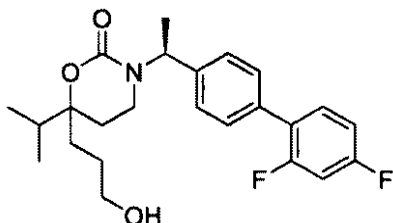
実施例 2 1 2

3-((1S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1,3-オキサジナン-2-オン

40

【0 9 1 3】

【化 2 8 9】



実施例 2 1 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、6-アリル-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-イソプロピル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

10

【0 9 1 4】

異性体 1: LC-MS 方法 3 $t_R = 1.42$ 分, $m/z = 418$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.91 (m, 6H), 1.58 (m, 3H), 1.62-1.95 (m, 6H), 2.03 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.47 (m, 2H)。

【0 9 1 5】

異性体 2: LC-MS 方法 3 $t_R = 1.42$ 分, $m/z = 418$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.89 (m, 6H), 1.52 (m, 3H), 1.62 (m, 5H), 1.84 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 5.79 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.43 (m, 2H)。

20

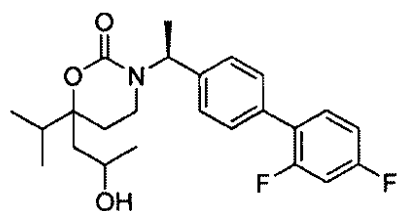
【0 9 1 6】

実施例 2 1 3

3-((1S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0 9 1 7】

【化 2 9 0】



30

実施例 2 1 2 に記載されている手順から、表題化合物を副産物として単離した。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.48$ 分, $m/z = 418$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.83-0.97 (m, 6H), 1.13 (m, 3H), 1.33-1.46 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.73-1.94 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.02-3.14 (m, 1H), 3.98-4.15 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.44 (m, 2H)。

40

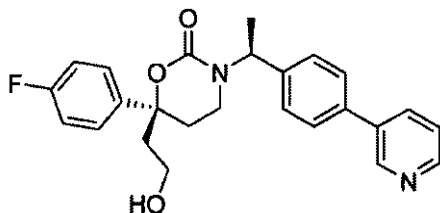
【0 9 1 8】

実施例 2 1 4

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロシエチル)-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0 9 1 9】

【化 2 9 1】



実施例 6 4 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 7 4 に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよびピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.412$ 分, $m/z = 421.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.52 (d, 3H), 2.03-2.17 (m, 3H), 2.22-2.32 (m, 3H), 2.81 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.68 (m, 1H)。

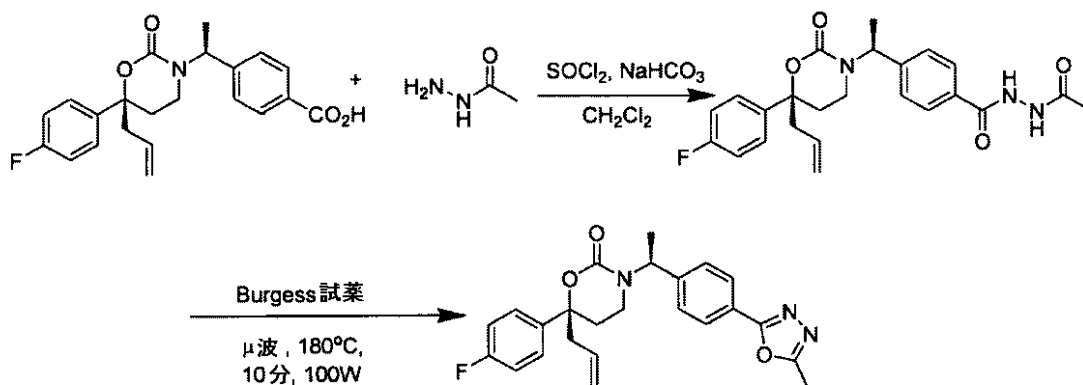
【0 9 2 0】

実施例 2 1 5

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0 9 2 1】

【化 2 9 2】



工程 1

4-((S)-1-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)安息香酸 (40 mg, 0.104 mmol) を CH₂Cl₂ (6 mL) に溶解した。0 °C において、塩化チオニル (1 mL, 過剰量) をゆっくりと加えた。10 分後、その混合物を室温まで温め、室温において 1 時間にわたって攪拌した。その混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ (6 mL) に再溶解した。NaHCO₃ (22 mg, 2.5 当量) およびアセトヒドラジド (12 mg, 1.5 当量) をゆっくりと加えた。室温において 1 時間にわたって攪拌した後、反応が完了したことが LC-MS によって見出された。その混合物を CH₂Cl₂ (10 mL)、濾過された NaHCO₃ で希釈し、水 (5 mL)、5 % HCl 水溶液 (2 × 5 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (4 mL)、ブライン (4 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、濃縮した後、粗 N'-アセチル-4-((S)-1-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンゾヒドラジド (34 mg, 74 %) をさらに精製することなく、次の工程に使用した。

【0 9 2 2】

10

20

30

40

50

工程 2

粗N'-アセチル-4-((S)-1-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンゾヒドラジド(5mg, 0.0114mmol)をBurgess試薬(約4mg, 過剰量)、乾燥THF(1mL)と混合し、電子レンジに入れ、100Wにおいて10分間、180℃に加熱した。反応が完了したことがLC-MSによって見出された。その混合物をEtOAc(8mL)で希釈し、水(2×3mL)で洗浄し、濃縮し、prep HPLCによって精製することにより、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-((4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(1.4mg, 29%)。LC-MS方法1 $t_R=1.61$ 分, $m/z=422$; ^1H NMR(CDC1₃) 7.77(d, 2H), 7.26(m, 3H), 7.01(m, 3H), 5.70(m, 2H), 5.07(dd, 2H), 2.98(m, 1H), 2.62(s, 3H), 1.55(d, 3H)。

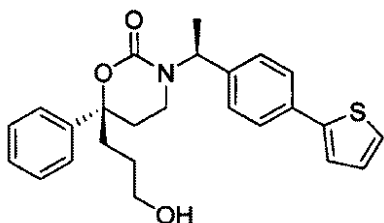
【0923】

実施例 216

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0924】

【化293】



実施例64に記載されている手順と類似の手順の後、実施例78に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよびチオフェン-2-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R=2.47$ 分, $m/z=422$; ^1H NMR(CDC1₃) 1.49(d, 3H), 1.84-1.92(m, 2H), 2.0-2.15(m, 4H), 2.25(m, 2H), 2.84(m, 1H), 3.52(m, 1H), 4.20(m, 1H), 5.60(m, 1H), 6.82(dd, 2H), 7.0(m, 1H), 7.15-7.38(m, 9H)。

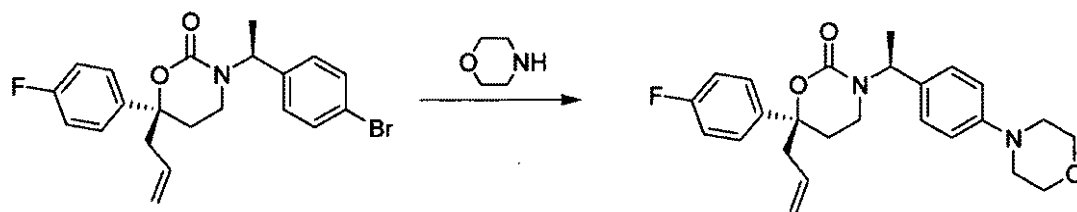
【0925】

実施例 217

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-モルホリノフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0926】

【化294】



フラスコに(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン(400mg, 0.

96 mmol)、モルホリン(100 mg, 1.15 mmol)およびt-BuONa(129 mg, 1.34 mmol)およびPd₂(dba)₃(9 mg, 0.01 mmol)およびBINAP(6 mg, 0.01 mmol)およびトルエンを投入した。そのフラスコを80℃に加熱し、一晚攪拌した。その反応混合物を濃縮することにより、残渣が得られ、それを分取TLCによって精製することにより、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-モルホリノフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(162 mg, 0.4 mmol)。LC-MS方法3
 $t_R = 1.29$ 分, $m/z = 425$; ¹H NMR(CD₃OD): 1.50(m, 3H), 2.20(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.60(m, 2H), 3.00(m, 5H), 3.85(m, 4H), 5.00(m, 2H), 5.45(m, 1H), 5.65(m, 1H), 6.70(m, 2H), 6.90(m, 2H), 7.05(m, 2H), 7.30(m, 2H)。

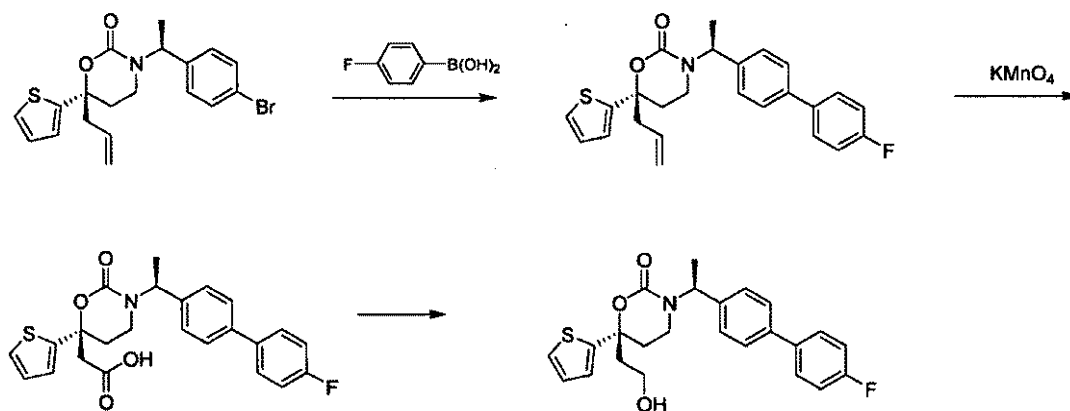
【0927】

実施例218

(S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0928】

【化295】



工程1

Pd(PPh₃)₂Cl₂(100 mg)を、1,4-ジオキサン中の(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン(1.0 g, 2.5 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(420 mg, 3.0 mmol)の溶液に加えた。Cs₂CO₃(5 mL)をゆっくりと加えた。その混合物を2時間にわたって加熱還流した。その混合物を水でクエンチし、分離し、EtOAcで2回抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、残渣を得て、それをTLCによって精製することにより、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(768 mg, 73%)。

【0929】

工程2

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン(300 mg, 0.71 mmol)の溶液に、KMnO₄(66 mg, 0.42 mmol)およびNaIO₄(537 mg, 2.52 mmol)の水溶液を加えた。その反応混合物を室温において一晚攪拌した。その反応混合物を濾過し、濃縮し、次いで、CH₂Cl₂で抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、2-((S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-イル)エタノールを得た。

(S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-6-イル)酢酸を得た(218mg, 70%)。

【0930】

工程3

無水THF(10mL)中の2-((S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-6-イル)酢酸(218mg, 0.5mmol)の溶液を、0℃においてBH₃(3.0mL)を加え、次いで、2時間にわたって攪拌還流した。次いで、その反応混合物を水でクエンチし、分離し、EtOAcで2回抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それをTLCによって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(85mg, 40%)。LC-MS方法3 t_R=1.35分, m/z=426, 448; ¹H NMR(CD₃OD): 1.50(m, 3H), 2.15(m, 2H), 2.30(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.60(m, 1H), 3.15(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.70(m, 1H), 5.60(m, 1H), 6.90(m, 1H), 7.00(m, 1H), 7.10(m, 4H), 7.35(m, 3H), 7.55(m, 2H)。

【0931】

すぐ上に記載された手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。LC-MS方法3 t_R=1.4分, m/z=426, 448; ¹H NMR(CD₃OD) 1.38(d, 3H), 2.01(m, 1H), 2.18(m, 3H), 2.41(m, 1H), 2.86(m, 1H), 3.02(m, 1H), 3.41(m, 1H), 3.72(m, 1H), 5.62(m, 1H), 6.98(m, 1H), 7.03(m, 1H), 7.15(m, 1H), 7.36(m, 3H), 7.58(m, 4H)。

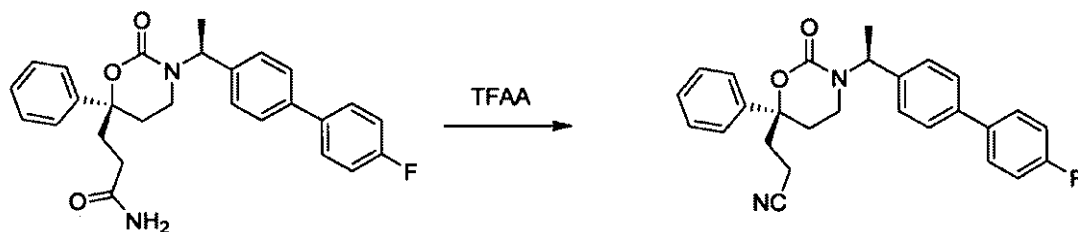
【0932】

実施例219

3-((R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンニトリル

【0933】

【化296】



無水CH₂Cl₂(5mL)中の、3-((R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド(110mg, 0.25mmol)およびDIEA(170mg, 1.05mmol)の溶液に、TFAA(158mg, 0.75mmol)を0℃において加えた。その混合物を2時間にわたって攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、その残渣を分取HPLCによって精製することにより、3-((R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンニトリルを得た(8mg, 収率10%)。LC-MS方法3 t_R=1.458分, m/z=429.2; ¹H NMR(CDCl₃): 1

. 52 (d, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.29 (m, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.16–7.25 (m, 2H), 7.30–7.47 (m, 5H)。

【0934】

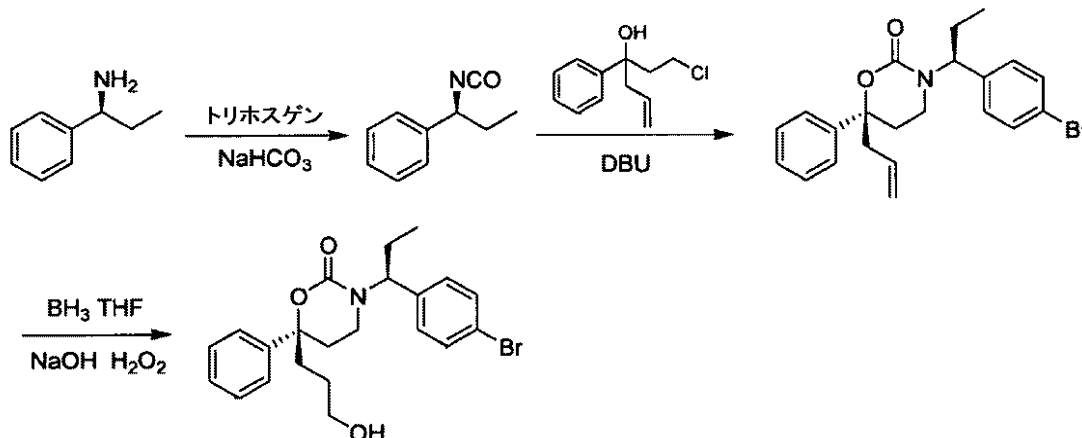
実施例220

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0935】

【化297】

10



20

工程1

塩化メチレン (50 mL) と飽和 NaHCO₃ (50 mL) との混合物中の (S)-1-フェニルプロパン-1-アミン (3.00 g, 14 mmol) の溶液に、トリホスゲン (1.40 g, 4.60 mmol) を 0℃ において加えた。その混合物を 15 分間、撹拌した。有機相を分離し、乾燥し、濃縮することにより、(S)-(1-イソシアナトプロピル)ベンゼンを得た (3.0 g, 88%)。¹H NMR (CDCl₃) : δ = 0.93 (q, 3H), 1.81 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.50 (m, 2H)。

30

【0936】

工程2

テトラヒドロフラン (20 mL) 中の、(S)-(1-イソシアナトプロピル)ベンゼン (3.0 g, 12.5 mmol) と、1-クロロ-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オール (3.6 g, 12.5 mmol) と、DBU (3.80 g, 25 mmol) との混合物を一晩、加熱還流した。その混合物を 1N の HCl によって洗浄し、EtOAc で抽出した。有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製することにより、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (1.0 g, 20%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 0.92 (t, 3H), 1.72–2.00 (m, 4H), 2.06–2.31 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.25 (m, 4H)。

40

【0937】

工程3

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (100 mg, 0.242 mmol) の溶液に、窒素下、0℃ において BH₃.THF (3 mL, 1

50

mol/L)を加えた。形成された混合物を2時間にわたって攪拌した。次いで、その反応物を水によってクエンチした後、3 mol/L NaOHおよびH₂O₂ (3 mL)でクエンチした。その混合物のPHを、5% HClを用いて<7に調整した。有機相を分離し、EtOAcによって抽出し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(15 mg, 15%)。LC-MS方法3 t_R=1.36分, m/z=432, 434; ¹H NMR (CDCl₃): δ=0.99 (t, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.98 (m, 4H), 2.20-2.42 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.35 (m, 2H)。

10

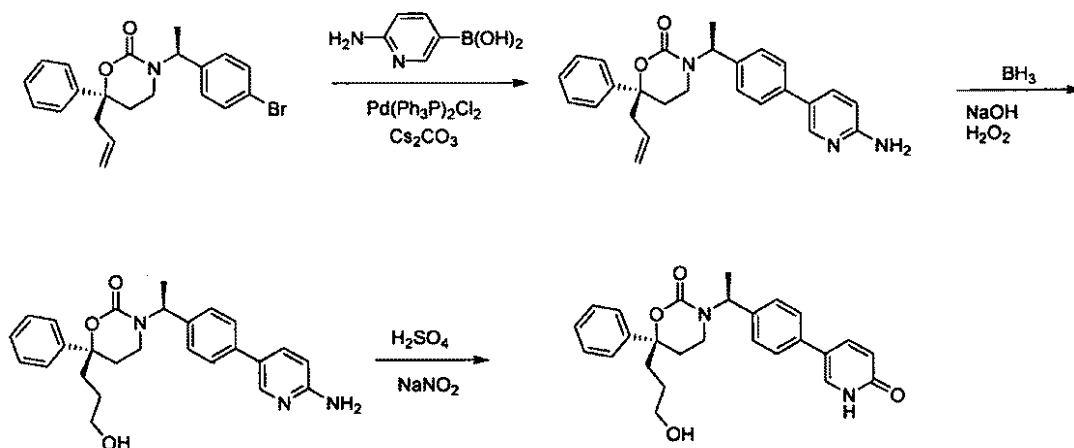
【0938】

実施例221

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0939】

【化298】



20

30

工程1

1,4-ジオキササン(10 mL)中の、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(150 mg, 0.375 mmol)と、6-アミノピリジン-3-イルボロン酸(56 mg, 0.45 mmol)と、Pd(PPh₃)₂Cl₂(15 mg)と、Cs₂CO₃水溶液(0.5 mL, 2 M)との混合物を攪拌し、2時間にわたって加熱還流した。有機相を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(90 mg, 60%)。

40

【0940】

工程2

テトラヒドロフラン(10 mL)中の(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(90 mg, 0.23 mmol)の溶液に、窒素雰囲気下、0℃においてBH₃THF(3.0 mL, 1 mol/L, 4 mmol)を加えた。形成された混合物を2時間にわたって攪拌した。その反応物を水によってクエンチした。次いで、上記混合物にNaOH(2 mL, 3 mol/L)およびH₂O₂(1 mL)を加えた。反応が終わ

50

ったら、その混合物をEtOAcで抽出した。併せた有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、(R)-3-((S)-1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(40mg, 41%)。

【0941】

工程3

(R)-3-((S)-1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(40mg, 0.09mmol)を3.5MのH₂SO₄(10mL)に溶解し、2MのNaNO₂(10mL)を0℃において加えた。その反応混合物を室温において2時間にわたって攪拌し、NaOH溶液で処理した。その混合物をEtOAcで抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、残渣を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(10mg, 20%)。LC-MS方法2 t_R=1.66分, m/z=433, 455; ¹H NMR(CDC1₃): 1.36(m, 2H), 1.50(m, 3H), 1.68(m, 2H), 1.92(m, 2H), 2.10-2.30(m, 3H), 2.84(m, 1H), 3.50(m, 2H), 5.12(m, 1H), 6.62(m, 1H), 6.86(m, 2H), 7.08(m, 2H), 7.18-7.32(m, 5H), 7.46(m, 1H), 7.62(m, 1H)。

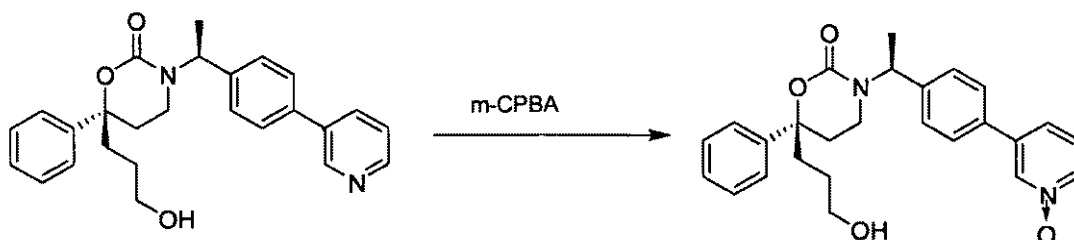
【0942】

実施例222

3-(4-((S)-1-((R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ピリジン1-オキシド

【0943】

【化299】



THF(1.5mL)中の、(R)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(30mg, 0.07mmol)および3-クロロ-過安息香酸(84mg, 0.49mmol)との混合物を、室温において3時間にわたって攪拌した。その反応混合物にSatd NaHCO₃水溶液を加え、有機層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、3-(4-((S)-1-((R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ピリジン1-オキシドを得た(2.83mg, 9%)。LC-MS方法2 t_R=1.623分, m/z=433.2; ¹H NMR(400MHz, CDC1₃): δ=1.54(t, 3H), 1.94(m, 2H), 2.21-2.24(m, 2H), 2.35-2.39(m, 2H), 2.49(m, 1H), 3.1(m, 1H), 3.44(m, 1H), 5.57(m, 1H), 7.0

7 (m, 2H), 7.28–7.42 (m, 6H), 7.58 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.49 (m, 1H)。

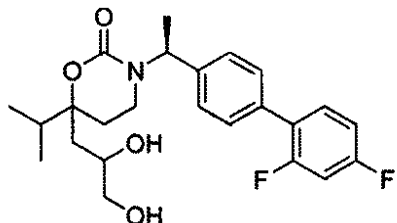
【0944】

実施例223

3-((1S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0945】

【化300】



10

実施例173に記載されている手順と類似の手順に従って、6-アリル-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-イソプロピル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。4つの異性体を単離した。

【0946】

20

異性体1: LC-MS方法2 $t_R = 1.34$ 分, $m/z = 456$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.87 (m, 6H), 1.53 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.43 (m, 2H)。

【0947】

異性体2: LC-MS方法2 $t_R = 1.336$ 分, $m/z = 456.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.83 (m, 3H), 0.95 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.76–1.87 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.43 (m, 2H)。

30

【0948】

異性体3: LC-MS方法2 $t_R = 1.335$ 分, $m/z = 456.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.89–0.96 (m, 6H), 1.51 (d, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.81–1.94 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 6.81–6.92 (m, 2H), 7.28–7.37 (m, 3H), 7.43 (m, 2H)。

【0949】

40

異性体4: LC-MS方法2 $t_R = 2.328$ 分, $m/z = 456.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.87 (m, 3H), 0.94 (m, 3H), 1.57 (m, 3H), 1.79–1.94 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 6.82–6.93 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.43 (m, 2H)。

【0950】

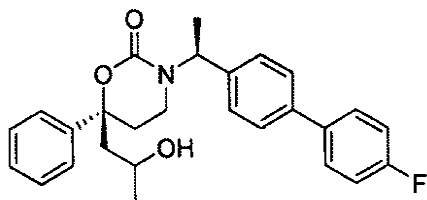
実施例224

(6S)-3-((1S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

50

【0951】

【化301】



実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を(R)-6-ア
リル-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-フェ
ニル-1,3-オキサジナン-2-オンのヒドロホウ素化の副産物として単離した。LC
-MS方法3 $t_R = 1.47$ 分, $m/z = 434$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.06 (m, 3H), 1.19 (s, 1H), 1.48 (m, 3H), 1.82-2.11 (m, 2H), 2.14-2.45 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.72-3.96 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.15-7.38 (m, 9H)。

10

【0952】

2つの異性体を分取HPLCによって分離した。

【0953】

異性体1: LC-MS方法1 $t_R = 1.84$ 分, $m/z = 434$; ^1H NMR (CD₃OD) 7.45-7.41 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 5H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.46 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.04 (dd, $J = 14.3, 7.3$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 14.3, 4.7$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

20

【0954】

異性体2: LC-MS方法1 $t_R = 1.88$ 分, $m/z = 434$; ^1H NMR (CD₃OD) 7.45-7.41 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 7H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J = 14.9, 3.5$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

30

【0955】

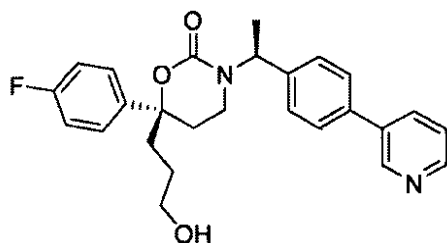
実施例225

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

40

【0956】

【化302】



50

実施例 78 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.463$ 分, $m/z = 435.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.51 (d, 3H), 1.82-1.98 (m, 3H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.22-2.32 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.68 (m, 1H)。

【0957】

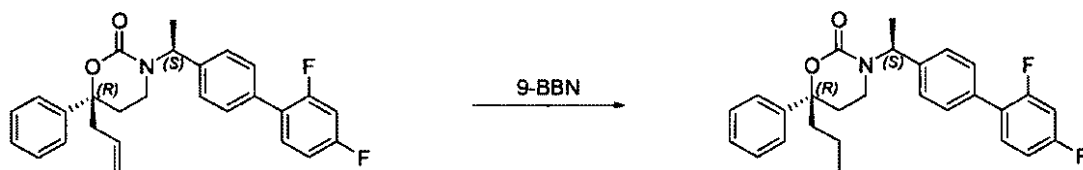
10

実施例 226

(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-フェニル-6-プロピル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0958】

【化303】



20

6 mL の乾燥 THF 中の (R)-6-アリル-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (0.2475 g, 0.57 mmol, 1.0 当量) の溶液に、9-BBN (THF 中の 0.5 M 溶液, 2.3 mL, 1.15 mmol, 2.0 当量) を加えた。その混合物を室温において 3 時間にわたって攪拌した。次いで、それを、3 N の NaOH 水溶液 (6 mL) を加えることによって酸化的ワークアップに供した後、激しく攪拌しながら、50% H₂O₂ 水溶液 (4 mL) を慎重に滴下した。その反応混合物を 1 時間にわたって攪拌し、CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥した。驚いたことに、ヒドロホウ素化-酸化の代わりに還元性の生成物が観察された。溶媒を減圧下で蒸発させた後、その残渣を逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19×50 mm カラム、8 分間にわたって 10%→90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH、次いで、2 分間にわたって 90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH、流速 20 mL/分) によって精製することにより、0.0902 g の (R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-フェニル-6-プロピル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た。LC-MS 方法 1 $t_R = 2.22$ 分, $m/z = 436$; ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33-7.14 (m, 8H), 6.96-6.87 (m, 4H), 5.48 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 1H), 0.76 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -113.79 (m), -115.77 (m)。

30

40

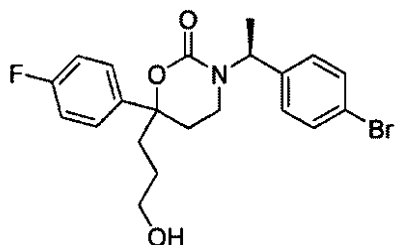
【0959】

実施例 227

3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0960】

【化 3 0 4】



実施例 78 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから (R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.287$ 分, $m/z = 458.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.43 (d, 3H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.81-1.97 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.52 (m, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.22 (m, 4H).

実施例 78 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.27$ 分, $m/z = 436$, 458; ^1H NMR (CDCl₃) 1.48 (d, 3H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 2H), 2.08-2.24 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.96 (m, 2H), 7.19 (m, 4H).

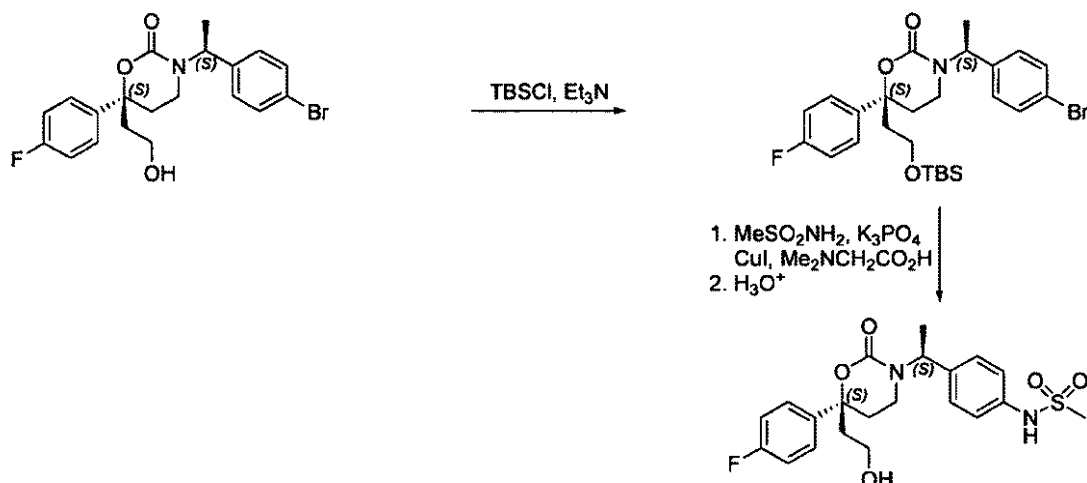
【0961】

実施例 228

N-(4-((S)-1-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド

【0962】

【化 3 0 5】



工程 1. (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

CH₂Cl₂中の、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(0.4300g, 1.02mmol)と、4-ジメチルアミノピリジン(0.0783g, 0.64mmol)と、トリエチルアミン(0.8mL, 5.74mmol)と、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(0.2870g, 1.90mmol)との混合物を室温において16時間にわたって攪拌した。溶媒を真空中で除去した後、その残渣をヘキサン類/EtOAcで溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、0.2856gの(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを固体として得た。LC-MS 10
方法1 t_R=2.49分, m/z 560, 558 (MNa⁺), 538, 536 (MH⁺), 494, 492; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.25 (m, 4H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.78 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.63 (q, J=7.0Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.78-2.27 (m, 3H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.52 (d, J=7.3Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -114.99 (m)。

【0963】

工程2. N-(4-((S)-1-((S)-6-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド 20

DMF(2mL)中の、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン(0.0465g, 0.0866mmol)と、メタンスルホンアミド(0.0945g)と、K₃PO₄(0.2753g)と、N,N-ジメチルグリシン(0.0686g)と、CuI(0.0687g)との混合物を、120℃において17時間にわたって加熱した。その混合物をEtOAcで希釈し、濾過し、CH₂Cl₂で洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、その残渣を逆相HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5μm 19×50mmカラム、8分間にわたって10%→90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、次いで、2分間にわたって90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、流速20mL/分)によって精製することにより、N-(4-((S)-1-((S)-6-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミドを得た。3分間のクロマトグラフィにおいて、LC-MS t_R=2.10分, m/z 551 (MH⁺), 507。 30

【0964】

工程3. N-(4-((S)-1-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド 40

上に記載されたように得られたアセトニトリル-水中のN-(4-((S)-1-((S)-6-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミドの溶液に、15mLの2NのHClを加えた。その混合物を室温において20時間にわたって激しく攪拌した。溶媒を真空中で除去した後、その残渣を逆相HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5μm 19×50mmカラム、8分間にわたって10%→90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、次いで、2分間にわたって90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、流速20mL/分)によって精製することにより、N-(4-((S)-1-((S)-6- 50

(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミドを得た。LC-MS方法1 $t_R=1.17$ 分, $m/z=437$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.25-7.22 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.43 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.03 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.42 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -117.03 (m)。

10

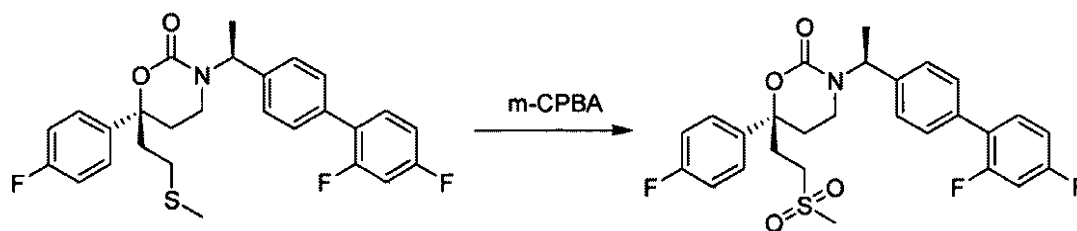
【0965】

実施例229

(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0966】

【化306】



20

塩化メチレン (5 mL) 中の (S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(メチルチオ)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (30 mg, 0.062 mmol) の溶液に、m-CPBA (25 mg, 0.12 mmol) を加えた。形成された混合物を1時間にわたって攪拌し、次いで、飽和 Na_2CO_3 で洗浄した。有機相を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (6 mg, 18%)。LC-MS方法3 $t_R=1.44$ 分, $m/z=518$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.52 (d, 3H), 2.13-2.36 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.35 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.22 (m, 3H)。

30

【0967】

実施例230

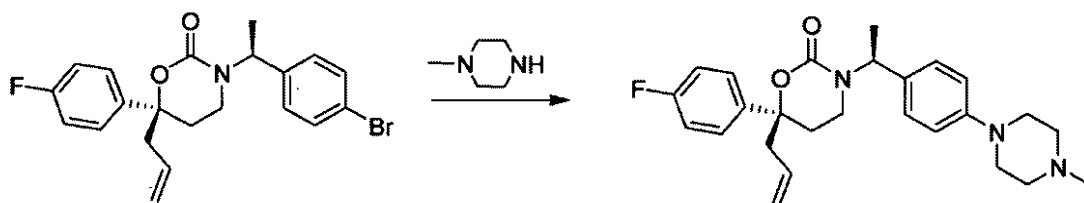
(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0968】

40

20

【化 3 0 8】



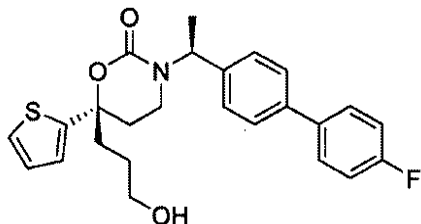
40

50

(3-ヒドロキシプロピル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0972】

【化309】



10

実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-(
(S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(チオフェン-2-
-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法
3 $t_R = 1.39$ 分, $m/z = 440$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.40 (m, 1
H), 1.50 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.35
(m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.15 (m, 1H),
3.45 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00 (m,
1H), 7.10 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.55 (m, 2H)。

【0973】

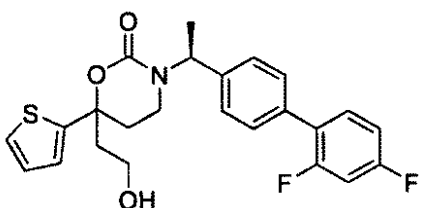
20

実施例233

3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-
(2-ヒドロキシエチル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-
-オン

【0974】

【化310】



30

実施例218に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-
(
(S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(チオ
フェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンから (S)-3-((S)-1-
(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチ
ル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。LC-
MS方法3 $t_R = 1.38$ 分, $m/z = 444, 466$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.55 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00 (m, 5H), 7.30 (m, 2H), 7.40 (m, 2H)。

【0975】

40

実施例218に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-アリル-3-
(
(S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(チオ
フェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンから (R)-3-((S)-1-
(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチ
ル)-6-(チオフェン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。LC-
MS方法3 $t_R = 1.26$ 分, $m/z = 444, 466$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.38 (d, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.41 (

50

m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.98 (m, 4H), 7.36 (m, 3H), 7.45 (m, 3H)。

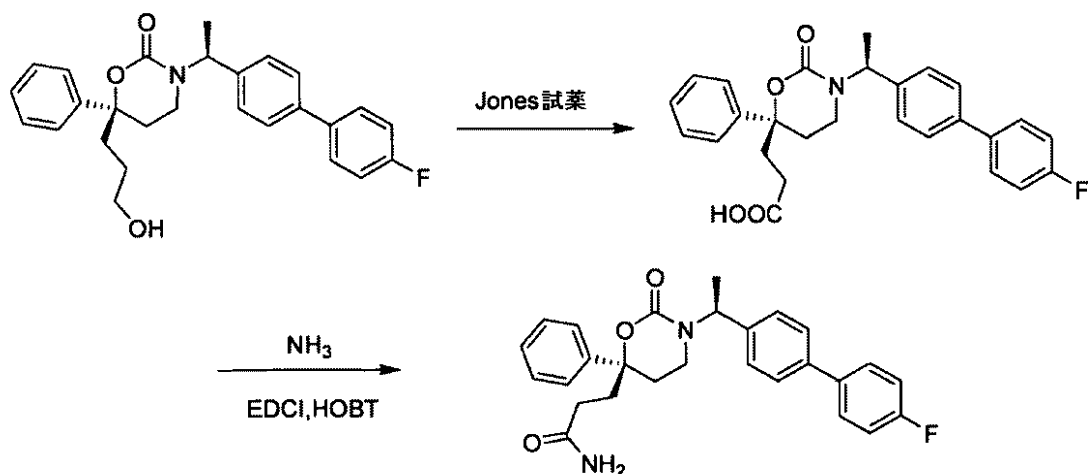
【0976】

実施例234

3-((R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【0977】

【化311】



工程1

CrO₃ (1g)をH₂SO₄ (1mL)に加え、総容積が4mLとなるように水を加えた。(R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(600mg, 1.4mmol)を10mLのアセトンに溶解し、氷浴内で冷却した。その混合物にJones試薬(0.5mL)をゆっくりと加え、一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、その残渣をCH₂Cl₂ (10mL)および水(10mL)に溶解した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した(3×10mL)。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、3-((R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸を得て(500mg, 粗)、それを精製しなかった。

【0978】

工程2

無水CH₂Cl₂ (10mL)中の、3-((R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸(500mg, 1.12mmol)と、HOBT(302mg, 2.24mmol)と、EDCI(440mg, 2.24mmol)と、DIEA(1mL)との混合物をNH₃下、0℃において攪拌した。次いで、その溶液を室温において一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、その残渣を分取HPLCによって精製することにより、3-((R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミドを得た(234mg, 収率48%)。¹H NMR(CDCl₃): 1.49 (m, 3H), 1.91-2.02 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.10-2.31 (m, 5H), 2.39-2.5 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.21-7.35 (m, 6H), 7.39 (m, 2H). LC-M

S方法3 $t_R = 1.3$ 分, $m/z = 447, 469$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.49 (m, 3H), 1.91–2.02 (m, 1H), 1.87–1.98 (m, 1), 2.10–2.31 (m, 5H), 2.39–2.5 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.21–7.35 (m, 6H), 7.39 (m, 2H)。

【0979】

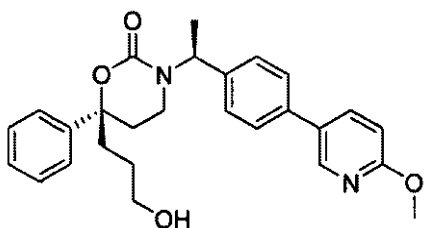
実施例235

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

10

【0980】

【化312】



20

実施例64に記載されている手順と類似の手順の後、実施例78に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび2-メトキシピリジン-5-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.22$ 分, $m/z = 447$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.01 (d, 1H), 1.10 (d, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.85–1.95 (m, 1H), 2.00–2.07 (m, 1H), 2.21–2.30 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 8.22 (s, 1H)。

30

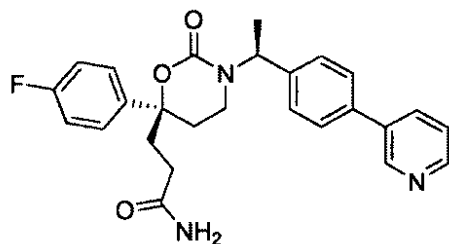
【0981】

実施例236

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【0982】

【化313】



40

実施例234に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.372$ 分, $m/z = 448.3$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.52 (d, 3H), 1.97 (m, 2H), 2.27–2.33 (m,

50

4 H), 2.43 (m, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 5.13 (s, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 5.66 (m, 1 H), 6.92–7.08 (m, 4 H), 7.22 (m, 2 H), 7.31 (m, 2 H), 7.48 (m, 1 H), 7.97 (m, 1 H), 8.57 (m, 1 H), 8.74 (m, 1 H)。

【0983】

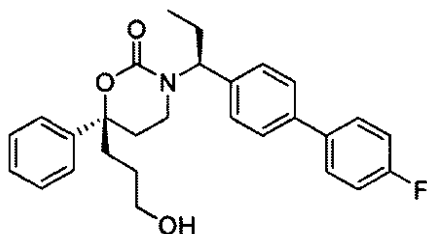
実施例 237

(R)–3–((S)–1–(4′-フルオロビフェニル-4-イル)プロピル)–6–(3-ヒドロキシプロピル)–6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【0984】

【化314】

10



実施例 64 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 78 に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)–6-アリル-3–((S)–1–(4-ブロモフェニル)プロピル)–6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンおよび 4-フルオロベンゼンボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 tR=1.48 分, m/z=448; ¹H NMR (CDCl₃) 0.99 (t, 3 H), 1.28 (m, 1 H), 1.62 (m, 1 H), 1.91–2.08 (m, 4 H), 2.25 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 3.08 (m, 1 H), 3.46 (m, 2 H), 5.39 (m, 1 H), 7.02–7.16 (m, 4 H), 7.22–7.42 (m, 7 H), 7.51 (m, 2 H)。

20

【0985】

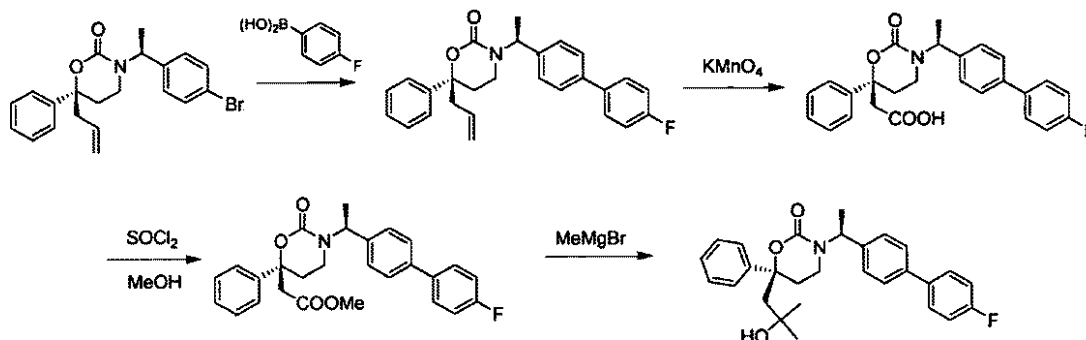
実施例 238

(S)–3–((S)–1–(4′-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)–6–(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)–6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

30

【0986】

【化315】



40

工程 1

1, 4-ジオキサン (50 mL) 中の、(R)–6-アリル-3–((S)–1–(4-ブロモフェニル)エチル)–6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (5.83 g, 15 mmol) と、4-フルオロフェニルボロン酸 (3 g, 22 mmol) と、PdCl₂(PPh₃)₂ (1 g, 1.4 mmol) と、Cs₂CO₃ 水溶液 (2 M, 8.0 mL) との混合物を、2 時間にわたって加熱還流した。その混合物を濾過し、その濾液

50

をEtOAcで抽出した(3回)。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(5.3g, 88%)。

【0987】

工程2

アセトン(20mL)中の(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(3g, 7.23mmol)の溶液に、H₂O(15mL)中の、KMnO₄(685mg, 4.34mmol)およびNaIO₄(5.6g, 26mmol)の溶液を0℃において滴下した。その混合物を4時間にわたって攪拌した。出発物質が消失したことをTLCが示したら、沈殿物を濾過によって除去し、アセトンを減圧下で除去した。得られた混合物を、1MのNaOH水溶液を加えることによってpH=13に塩基性化し、次いで、エーテルで洗浄した(3×50mL)。その水相を、1NのHCl水溶液を加えることによってpH=1に酸性化し、CH₂Cl₂で抽出した(3×15mL)。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮することにより、2-((S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)酢酸を得た(2.8g, 90%)。

【0988】

工程3

MeOH(15mL)中の2-((S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)酢酸(1g, 2.3mmol)の溶液に、N₂雰囲気下、0℃において塩化チオニル(408mg, 3.5mmol)を滴下した。一晩還流した後、その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをクロマトグラフィによって精製することにより、メチル2-((S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)アセテートを得た(680mg, 68%)。

【0989】

工程4

N₂下、-78℃の乾燥THF(5mL)中のメチル2-((S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)アセテート(180mg, 0.4mmol)の溶液に、-78℃において臭化メチルマグネシウム(1.5mL, 3M, 4.5mmol)を滴下した。滴下後、その混合物を室温において1時間にわたって攪拌した。次いで、その反応物を水でクエンチし、その混合物を酢酸エチルで3回抽出した(3×5mL)。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を分取HPLCによって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(2.48mg, 1%)。¹H NMR(CDCl₃): 1.05(s, 1H), 1.13(s, 3H), 1.50(d, 3H), 2.14-2.23(m, 2H), 2.25-2.40(m, 1H), 2.80(m, 1H), 5.63(m, 1H), 6.94(m, 2H), 7.02(m, 2H), 7.18-7.30(m, 7H), 7.38(m, 2H)。LC-MS方法3 t_R=1.51分, m/z=448, 470。

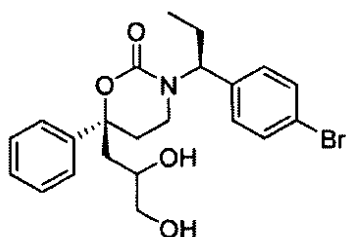
【0990】

実施例239

((6S)-3-((1S)-1-(4-プロモフェニル)プロピル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0991】

【化316】



実施例173に記載されている手順と類似の手順に従って、AD-mixerベータを用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【0992】

異性体1: LC-MS方法3 $t_R = 1.2$ 分, $m/z = 448, 472$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.96 (d, 3H), 1.93 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.22-2.41 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.35 (m, 5H)。

【0993】

異性体2: LC-MS方法3 $t_R = 1.18$ 分, $m/z = 448, 472$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.99 (d, 3H), 1.93 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.22-2.41 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.35 (m, 5H)。

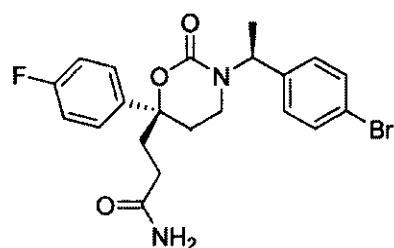
【0994】

実施例240

3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【0995】

【化317】



実施例234に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.18$ 分, $m/z = 449, 451$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.49 (m, 3H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.11-2.32 (m, 5H), 2.46 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 5.31-5.55 (s, 2H), 5.61 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)。

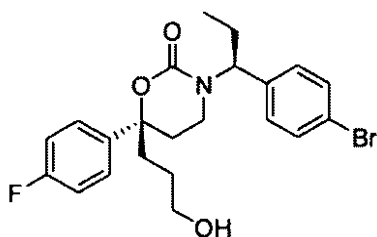
【0996】

実施例241

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0997】

【化318】



実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-(
(S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,
3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.37$ 分, $m/z = 450, 452, 472, 474$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.99 (t, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.81-2.02 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.56 (t, 2H), 5.39 (m, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.25 (d, 2H)。

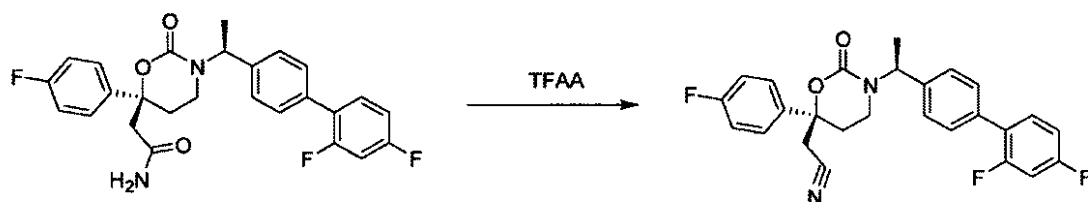
【0998】

実施例242

2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)アセトニトリル

【0999】

【化319】



無水CH₂Cl₂ (4 mL) およびDIEA (0.3 mL) 中の2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)アセトアミド (60 mg, 0.128 mmol) の溶液に、0℃においてTFAA (55 mg, 0.256 mmol) を加えた。その混合物を2時間にわたって攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、その残渣を分取TLCによって精製することにより、2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)アセトニトリルを得た (40 mg, 82%)。LC-MS方法3 $t_R = 1.52$ 分, $m/z = 451, 473$; ^1H NMR (CDCl₃): 1.56 (m, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.82-2.98 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.83-6.94 (m, 5H), 7.09 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.37 (m, 2H)。

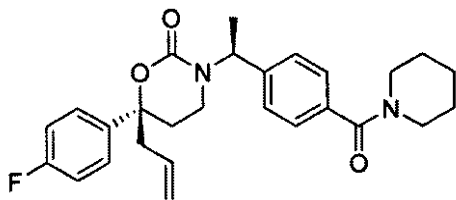
【1000】

実施例243

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1001】

【化 3 2 0】



実施例 1 5 3 に記載されている手順と類似の手順に従って、4-((S)-1-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)安息香酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.72$ 分, $m/z = 451$; ^1H NMR (CDCl₃) 7.26 (t, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.04 (t, 2H), 5.73-5.60 (m, 2H), 5.07 (dd, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.26 (br s, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 1.52 (d, 5H)。

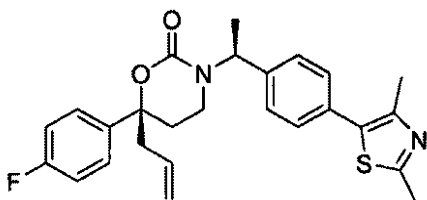
【1 0 0 2】

実施例 2 4 4

((R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1 0 0 3】

【化 3 2 1】



実施例 6 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、((R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび 2,4-ジメチルチアゾール-5-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.82$ 分, $m/z = 451$; ^1H NMR (CDCl₃) 7.26 (t, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.03 (t, 2H), 6.91 (d, 2H), 5.76-5.64 (m, 2H), 5.06 (dd, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)。

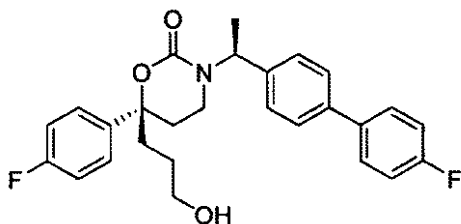
【1 0 0 4】

実施例 2 4 5

((R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1 0 0 5】

【化 3 2 2】



実施例 7 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、((R)-6-アリル-3-((S)-1-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)安息香酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.72$ 分, $m/z = 451$; ^1H NMR (CDCl₃) 7.26 (t, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.04 (t, 2H), 5.73-5.60 (m, 2H), 5.07 (dd, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.26 (br s, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 1.52 (d, 5H)。

(S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法 $t_R = 1.45$ 分, $m/z = 452, 474$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.30 (m, 1H), 1.50 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 6.90-7.09 (m, 6H), 7.18 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.40 (m, 2H)。

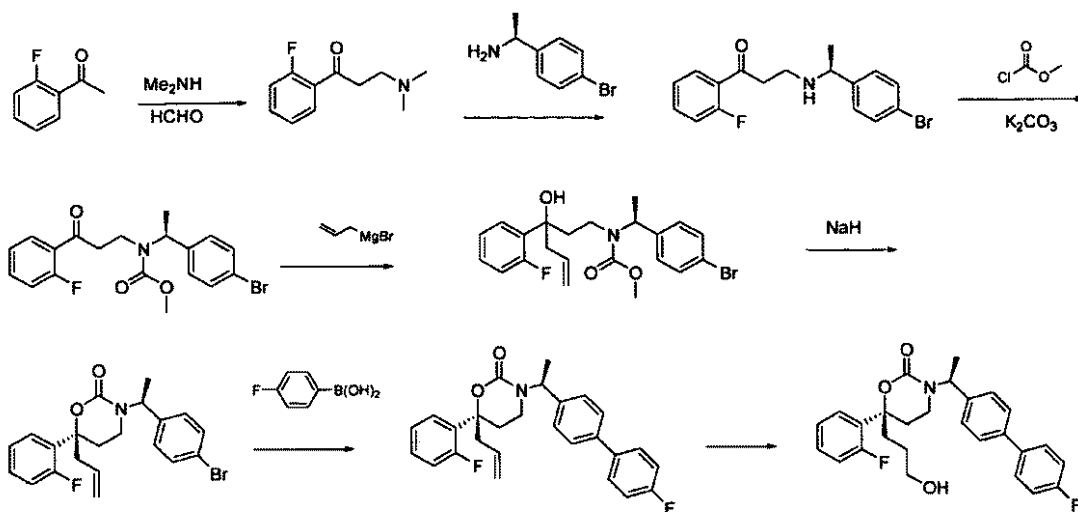
【 1 0 0 6 】

实施例 2 4 6

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン

【 1 0 0 7 】

【化 3 2 3】



工程 1

1-(2-フルオロフェニル)エタノン(170 g, 1.23 mol)、ジメチルアミン(137 g, 1.72 mol)およびパラホルムアルデヒド(55 g, 1.85 mol)をエタノール(500 mL)に懸濁し、次いで、濃HCl(3 mL)を加え、その混合物を一晩、加熱還流した。溶媒を真空下で除去した。その残渣をEtOAcで3回洗浄することにより、3-(ジメチルアミノ)-1-(2-フルオロフェニル)プロパン-1-オンを得て(207 g, 88%)、それを精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR(CDCl₃): δ=2.69(s, 6H), 2.52(m, 4H), 7.30(m, 2H), 7.66(m, 1H), 7.96(m, 1H)。

【 1 0 0 8 】

工程 2

EtOH (50 mL) / H₂O (50 mL) 中の、3-ジメチルアミノ-1-(2-フルオロフェニル)-プロパン-1-オン (17 g, 0.087 mol) および (S)-1-(4-ブロモフェニル)エタンアミン (17 g, 0.087 mol) の溶液を、80 °Cにおいて一晚還流した。溶媒を真空下で除去した。その残渣をカラムクロマトグラフィによって精製することにより、(S)-3-(1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-1-(2-フルオロフェニル)プロパン-1-オンを得た (1 g, 3%)。

【 1 0 0 9 】

工程 3

無水CH₃CN（15 mL）中の（S）-3-（1-（4-ブロモフェニル）エチルアミノ）-1-（2-フルオロフェニル）プロパン-1-オン（500 mg, 1.43 mmol）

0.1) の溶液に、 K_2CO_3 およびメチルカルボノクロリデート (403 mg, 4.29 mmol) を加え、その混合物を室温において2時間にわたって攪拌した。その溶液を濃縮し、その残渣を分取TLCによって精製することにより、(S)-メチル1-(4-ブロモフェニル)エチル(3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル)カルバメートを得た (400 mg, 70%)。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : δ = 1.50 (m, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.78 (m, 3H), 5.40 (m, 1H), 7.11 (m, 4H), 7.28–7.50 (m, 3H), 7.71 (m, 1H)。

【1010】

工程4

乾燥THF (10 mL) 中の (S)-メチル-1-(4-ブロモフェニル)エチル(3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル)カルバメート (400 mg, 1 mmol) の溶液に、-78℃において1M臭化アリルマグネシウム (20 mL) を滴下した。滴下が完了した後、その混合物を室温において3時間にわたって攪拌した。その反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、その溶液をEtOAcで抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、メチル(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル(3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシヘキサ-5-エニル)カルバメートを得た (300 mg, 67%)。

【1011】

工程5

0℃のTHF (10 mL) 中のNaH (55 g, 1.4 mmol) の懸濁液に、THF (10 mL) 中の、メチル(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル(3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシヘキサ-5-エニル)カルバメート (300 mg, 0.68 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を10分間攪拌し、次いで、1時間にわたって還流した。その反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、その溶液をEtOAcで抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。その残渣を分取TLCによって精製することにより、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (100 mg, 35%) および (S)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (100 mg, 35%)。

【1012】

工程6

1,4-ジオキサン (10 mL) 中の、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (100 mg, 0.24 mmol) と、4-フルオロフェニルボロン酸 (55 mg, 0.36 mmol) と、 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (20 mg) と、 Cs_2CO_3 水溶液 (0.5 mL, 2 M) との混合物を攪拌し、2時間にわたって加熱還流した。有機相を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (80 mg, 80%)。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : δ = 1.49 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 5.75 (m, 2H), 6.91–7.10 (m, 6H), 7.15 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.48 (m, 1H)。

【1013】

工程7

THF (10 mL) 中の (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン

10

20

30

40

50

−2−オン (80 mg, 0.18 mmol) の溶液に、窒素下、0 °C において BH_3THF (1.5 mL, 1 mol/L) を加えた。形成された混合物を2時間にわたって攪拌した。その反応物を水によってクエンチした。次いで、上記混合物に NaOH 水溶液 (0.3 mL, 3 mol/L) 溶液および H_2O_2 (3 mL) を加えた。得られた混合物を1.5時間にわたって攪拌した。その混合物を EtOAc で抽出し、併せた有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、(R)−3−((S)−1−(4′−フルオロビフェニル−4−イル)エチル)−6−(2−フルオロフェニル)−6−(3−ヒドロキシプロピル)−1, 3−オキサジナン−2−オンを得た (15 mg, 17%)。LC−MS 方法2 $t_R = 1.48$ 分, $m/z = 452.2$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.22−1.34 (m, 2H), 1.53 (d, 3H), 1.62−1.73 (m, 1H), 1.98−2.33 (m, 4H), 2.61 (d, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.61 (m, 1H), 7.01−7.19 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 7.31−7.43 (m, 4H), 7.53 (m, 2H)。

【1014】

すぐ上の工程6および7に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)−6−アリル−3−((S)−1−(4−ブロモフェニル)エチル)−6−(2−フルオロフェニル)−1, 3−オキサジナン−2−オンから (S)−3−((S)−1−(4′−フルオロビフェニル−4−イル)エチル)−6−(2−フルオロフェニル)−6−(3−ヒドロキシプロピル)−1, 3−オキサジナン−2−オンを調製した。LC−MS 方法3 $t_R = 1.531$ 分, $m/z = 452.2$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.18−1.30 (m, 2H), 1.33 (d, 3H), 1.62−1.73 (m, 1H), 1.97−2.21 (m, 3H), 2.57−2.62 (d, 1H), 2.73−2.92 (m, 2H), 3.42−3.52 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 7.04−7.18 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.32−7.46 (m, 4H), 7.56−7.63 (m, 4H)。

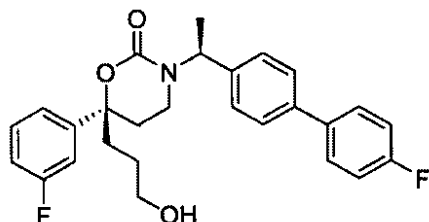
【1015】

実施例247

(R)−3−((S)−1−(4′−フルオロビフェニル−4−イル)エチル)−6−(3−フルオロフェニル)−6−(3−ヒドロキシプロピル)−1, 3−オキサジナン−2−オン

【1016】

【化324】



実施例95に記載されている手順と類似の手順の後、実施例78に記載されている手順と類似の手順を用いて、3−クロロ−1−(3−フルオロフェニル)プロパン−1−オンから表題化合物を調製した。LC−MS 方法3 $t_R = 1.214$ 分, $m/z = 452.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.36−1.42 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.92−2.08 (m, 2H), 2.17−2.38 (m, 3H), 2.96 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.78−3.93 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.92−7.13 (m, 7H), 7.21−7.37 (m, 4H), 7.41−7.47 (m, 2H)。

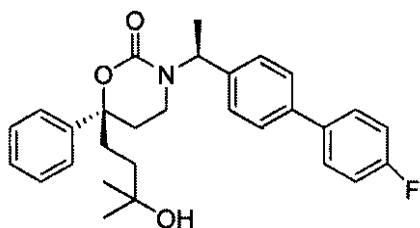
【1017】

実施例248

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1018】

【化325】



10

実施例117に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.284$ 分, $m/z = 484.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.03 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.11-1.21 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.58-1.67 (m, 1H), 1.84-2.02 (m, 2H), 2.09-2.31 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.38 (m, 2H)。

20

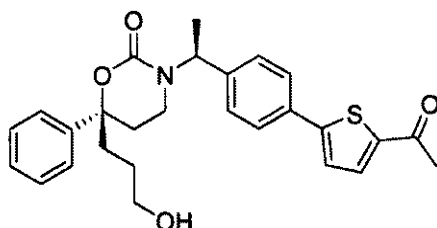
【1019】

実施例249

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (5 - アセチルチオフェン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1020】

【化326】



30

実施例64に記載されている手順と類似の手順の後、実施例78に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンおよび5 - アセチルチオフェン - 2 - ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.26$ 分, $m/z = 464, 486$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.46 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 5.60 (q, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.20 (m, 8H), 7.56 (d, 1H)。

40

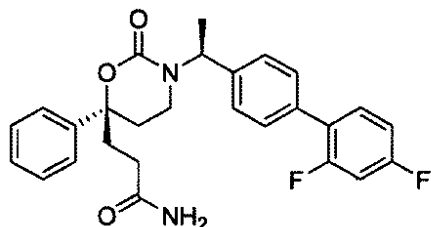
【1021】

実施例250

3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロパンアミド

【1022】

【化 3 2 7】



実施例 2 3 4 に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.3$ 分, $m/z = 465$; ^1H NMR (CDCl₃): 1.51-1.60 (d, 3H), 1.91-2.03 (m, 1H), 2.12-2.38 (m, 5H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 5.32-5.54 (d, 2H), 5.63-5.74 (m, 1H), 6.82-6.93 (m, 2H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 6H)。

10

【1 0 2 3】

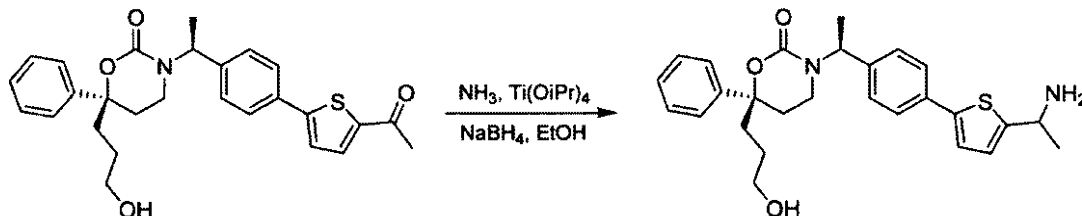
実施例 2 5 1

(6R)-3-((1S)-1-(4-(5-(1-アミノエチル)チオフエン-2-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

20

【1 0 2 4】

【化 3 2 8】



30

(R)-3-((S)-1-(4-(5-アセチルチオフエン-2-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (40 mg, 0.086 mmol) およびテトライソプロポキシチタン (49 mg, 0.17 mmol) を、EtOH 中の NH₃ の溶液で一晩攪拌する。この溶液/ペーストに、NaBH₄ を加え、さらに 24 時間にわたって攪拌した。その反応物を NH₄OH で希釈し、1 時間にわたって攪拌した。その混合物をセライトで濾過し、EtOAc ですすいだ。水および EtOAc を加え、有機層を分離した。水層を EtOAc で 3 回抽出する。併せた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、(6R)-3-((1S)-1-(4-(5-(1-アミノエチル)チオフエン-2-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (1.26 mg, 3%)。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.014$ 分, $m/z = 448.1$; ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.33 (m, 1H), 1.47 (q, 6H), 1.90 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 4.33 (q, 1H), 5.58 (q, 1H), 6.81 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.25 (m, 7H)。

40

【1 0 2 5】

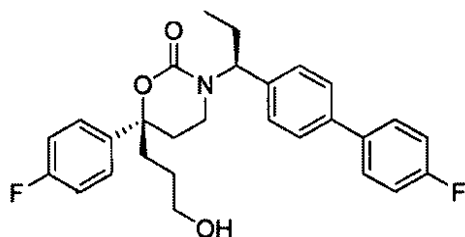
実施例 2 5 2

50

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) プロピル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1026】

【化329】



10

実施例78における手順と類似の手順を用いて、(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) プロピル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.48$ 分, $m/z = 466, 488$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.02 (t, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 5.5-4.8 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 4H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.46 (m, 2H)。

20

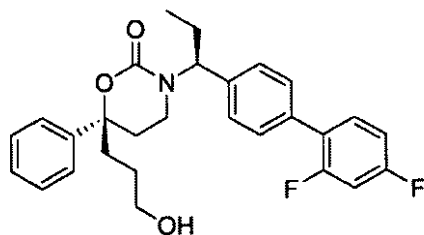
【1027】

実施例253

(R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) プロピル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1028】

【化330】



30

実施例78における手順と類似の手順を用いて、(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) プロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.5$ 分, $m/z = 466$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.02 (t, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.96-2.11 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 7.00-7.11 (m, 4H), 7.22-7.36 (m, 7H), 7.42 (m, 1H)。

40

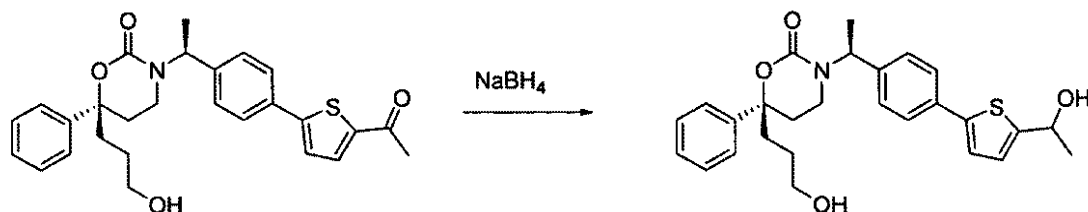
【1029】

実施例254

(6R) - 3 - ((1S) - 1 - (4 - (5 - (1 - ヒドロキシエチル) チオフェン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1030】

【化 3 3 1】



LC-MS方法2 $t_R = 2.13$ 分, $m/z = 466, 488$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.45 (d, 2H), 1.56 (d, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.49 (t, 2H), 5.03 (q, 1H), 5.57 (q, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.84, (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.24 (m, 7H)。

10

【1031】

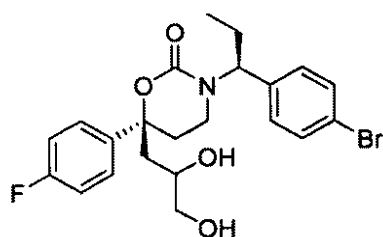
実施例 255

(6S)-3-((1S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1032】

20

【化 3 3 2】



実施例 173 に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

30

【1033】

異性体 1: LC-MS方法3 $t_R = 1.175$ 分, $m/z = 488.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.99 (t, 3H), 1.82-2.01 (m, 3H), 2.22-2.31 (m, 3H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)。

【1034】

異性体 2: LC-MS方法3 $t_R = 1.186$ 分, $m/z = 490.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.97-1.02 (m, 3H), 1.82-1.98 (m, 3H), 2.21-2.32 (m, 3H), 2.33-2.45 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.27 (m, 2H)。

40

【1035】

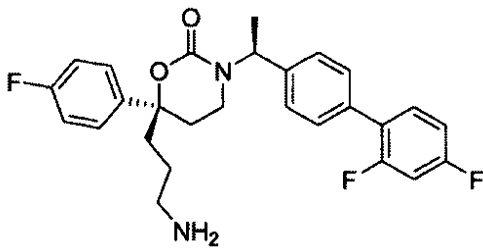
実施例 256

(R)-6-(3-アミノプロピル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

50

【1036】

【化333】



実施例75の工程2～4に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 2.15$ 分, $m/z = 469$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.42-1.51 (d, 3H), 1.51-1.54 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 3H), 2.82-2.96 (m, 3H), 5.46-5.53 (m, 1H), 6.79-6.98 (m, 6H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 8.13-8.29 (m, 2H)。

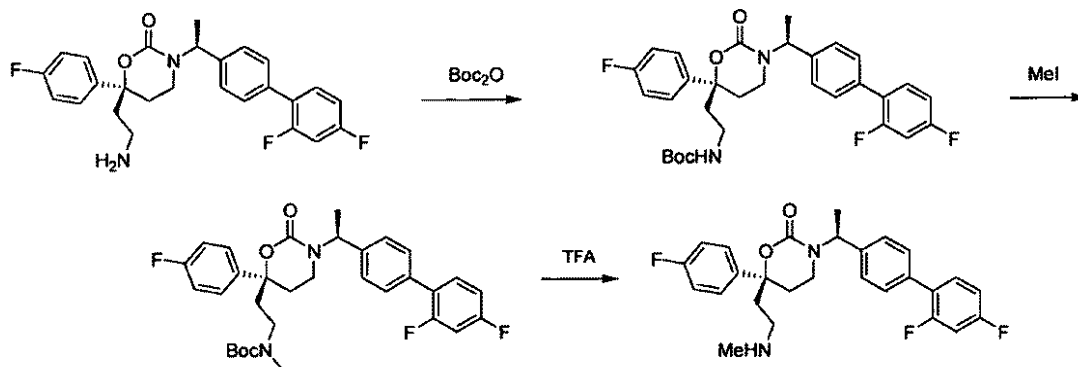
【1037】

実施例257

(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(メチルアミノ)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1038】

【化334】



工程1

ジクロロメタン (5 mL) 中の、(R)-6-(2-アミノエチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (150 mg, 0.33 mmol) および Et₃N (83.3 mg, 0.825 mmol) の溶液に、0～5℃においてジ-tert-ブチルジカーボネート (85.5 mg, 0.4 mmol) を加えた。得られた混合物を室温において一晩攪拌した。上記固体を濾過し、得られた濾液を5% HClで洗浄し、CH₂Cl₂で抽出することにより、有機層を得て、それを濃縮することにより、tert-ブチル 2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルカルバメートを得た (53 mg, 29%)。

【1039】

工程2

テトラヒドロフラン中の tert-ブチル 2-((R)-3-((S)-1-(2',

4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルカルバメート(53mg, 0.1mmol)の溶液に、NaH(300mg, 12.5mmol)を0℃において加えた。その混合物を0℃において1時間にわたって攪拌した。次いで、上記混合物にヨードメタン(1.3g, 9.15mmol)を加え、その混合物を2時間にわたって攪拌した。その反応物をH₂Oでクエンチし、EtOAcで抽出することにより、有機層を得て、それをブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過した。その濾液を濃縮することにより、tert-ブチル2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル(メチル)カルバメートを得た(36mg, 66%)。

10

【1040】

工程3

TFA/CH₂Cl₂(20%, 6mL)中のtert-ブチル2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル(メチル)カルバメート(73mg, 0.13mmol)の溶液を0℃において1時間にわたって攪拌した。その物質が消費された後、その溶液を濃縮することにより、残渣を得て、それを分取TLCによって精製した後、分取HPLCによって精製することにより、(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(メチルアミノ)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(13mg, 21%)。LC-MS方法3 t_R=1.10分, m/z=469; ¹H NMR(CDCl₃): 1.50(d, 3H), 2.25(m, 4H), 2.37(m, 1H), 2.60(m, 3H), 2.81(m, 1H), 2.98(m, 2H), 6.85(m, 2H), 7.00(m, 4H), 7.18(m, 2H), 7.28(m, 3H)。

20

【1041】

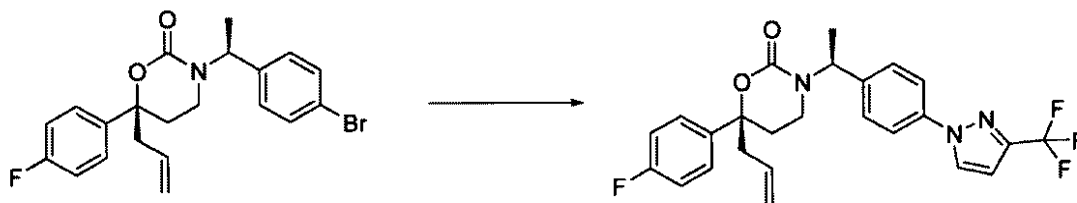
実施例258

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【1042】

【化335】



40

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン(20mg, 0.048mmol)、3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(20mg, 3当量)、CuI(1.4mg, 15%mol)、(1R,2R)-(-)-1,2-トランスシクロヘキサジアミン(2mg, 30%mol)、K₃PO₄(20mg, 2当量)を乾燥トルエン(2mL)と混合し、電子レンジ内で1時間にわたって130℃において加熱した。LC-MSによって、生成物のピークが見出された。その混合物をEtOAc(8mL)で希釈し、水(2mL)、ブライン(3mL)によって洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。濾過し、濃縮した後、その残渣をヘキサン類(hexanes)中の5~55%EtOAc勾配で溶出される4-gシリカゲルカートリッジのクロマトグラフィによって精製するこ

50

とにより、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(9.7mg, 43%)生成物を得た。LC-MS方法1 $t_R = 2.05$ 分, $m/z = 474$; ^1H NMR(CDCl₃) 7.86(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.26(t, 2H), 7.01(dd, 2H), 6.69(d, 1H), 5.76-5.64(m, 2H), 5.05(dd, 2H), 2.95(m, 1H), 2.65-2.51(m, 2H), 1.54(d, 3H)。

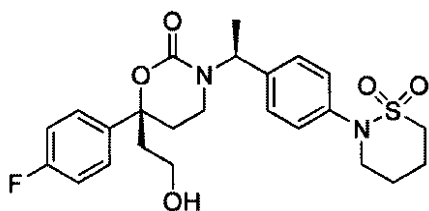
【1043】

実施例259

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-(4-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1,2-チアジン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1044】

【化336】



実施例228に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1,2-チアジンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.35$ 分, $m/z = 477$; ^1H NMR(CD₃OD) 7.26-7.22(m, 2H), 7.05-7.01(m, 4H), 6.87(d, J=8.5Hz, 2H), 5.45(q, J=7.0Hz, 1H), 3.61-3.55(m, 4H), 3.15-3.12(m, 2H), 3.05-3.01(m, 1H), 2.44-2.40(m, 1H), 2.24-2.17(m, 4H), 2.04(t, J=7.2Hz, 2H), 1.83-1.77(m, 2H), 1.44(d, J=7.0Hz, 3H)。

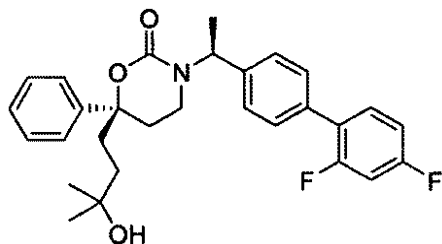
【1045】

実施例260

(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1046】

【化337】



実施例117に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.561$ 分, $m/z = 436.3$; ^1H NMR(CDCl₃) 1.11(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.18-1.27(m, 1H), 1.53(d, 3H), 1.61-1.72(m, 1H), 1.91-2.06(m, 2

10

20

30

40

50

H), 2.16–2.24 (m, 1H), 2.27–2.38 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 5.68–5.72 (m, 1H), 6.82–6.97 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.23–7.36 (m, 6H)。

【1047】

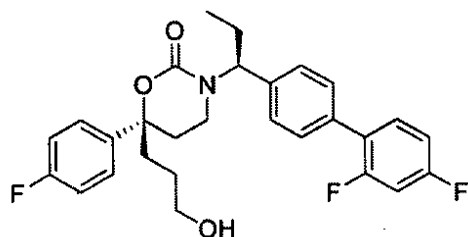
実施例261

(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1048】

【化338】

10



実施例64に記載されている手順と類似の手順の後、実施例78に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび2,4-ジフルオロベンゼンボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.49$ 分, $m/z = 484$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.01 (t, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.89–2.04 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 5.49 (t, 1H), 6.85–6.98 (m, 4H), 7.09 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.25–7.31 (m, 3H)。

20

【1049】

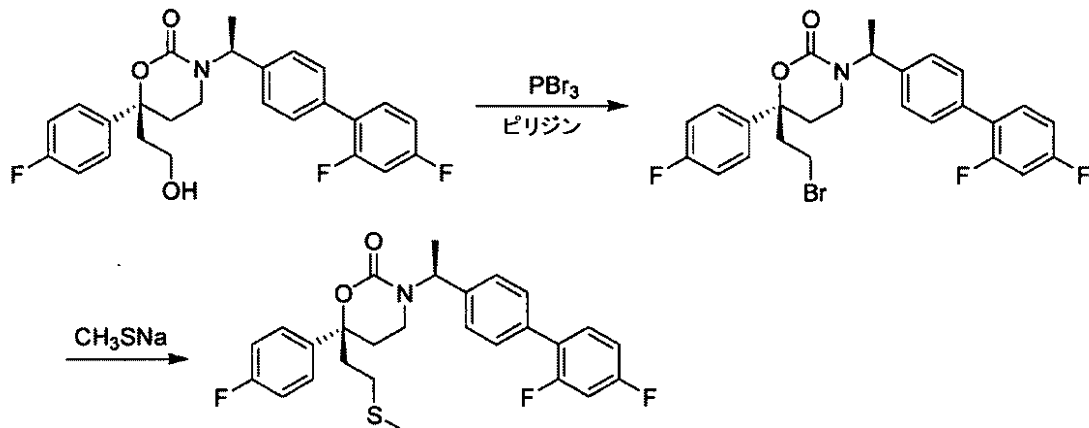
実施例262

(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(メチルチオ)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【1050】

【化339】



40

工程1

塩化メチレン (10 mL) 中の (S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (250 mg, 0.55 mmol) の溶液に、ピリジン (0.5 mL) および PBr₃ (75 mg) を加えた。形成された混合物を

50

2時間にわたって攪拌した。その混合物を水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(S)-6-(2-ブロモエチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(60mg, 23%)。¹H NMR:(400MHz, CDCl₃): δ=1.45(d, 3H), 2.12-2.38(d, 4H), 2.43(m, 1H), 2.94(m, 2H), 3.49(m, 1H), 5.22(m, 1H), 6.83(m, 2H), 6.95(m, 4H), 7.19(m, 1H), 7.22(m, 2H)。

【1051】

工程2

テトラヒドロフラン(10mL)中の(S)-6-(2-ブロモエチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン(30mg, 0.058mmol)の溶液に、CH₃SNa(0.5mL)を加えた。形成された混合物を一晩攪拌した。その混合物を水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(メチルチオ)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(20mg, 71%)。LC-MS方法3 t_R=1.74分, m/z=486, 508; ¹H NMR:(400MHz, CDCl₃): δ=1.48(d, 3H), 1.96(m, 2H), 2.02(m, 1H), 2.11-2.31(m, 6H), 2.61(m, 1H), 2.90(m, 1H), 5.64(q, 1H), 6.80-6.90(m, 2H), 6.92-6.98(m, 4H), 7.18(m, 2H), 7.26(m, 2H)。

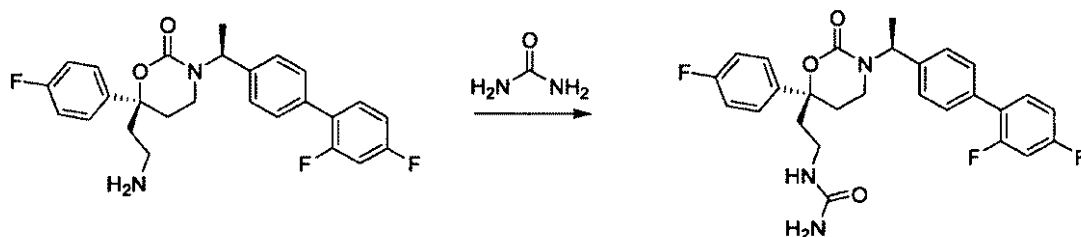
【1052】

実施例263

1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)尿素

【1053】

【化340】



H₂O(3mL)中の、(R)-6-(2-アミノエチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン(30mg, 0.065mmol)および尿素(16mg, 0.26mmol)の溶液に、濃HCl(0.05mL)を加え、その混合物を一晩、還流した。その反応混合物を室温において静置することによって、結晶化させた。その沈殿物を濾過し、水で十分すすぐことにより、1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)尿素を得た(20mg, 68%)。LC-MS方法3 t_R=1.3分, m/z=498; ¹H NMR(CDCl₃): 1.54-1.60(d, 3H), 2.01-2.09(m, 1H), 2.22-2.41(m, 4H), 2.91-3.14(m, 2H), 3.35-3.44(m, 1H), 5.56-5.62(s, 1H), 5.63-5.71(m, 1H), 6

. 87-6.99 (m, 2H), 7.01-7.12 (m, 3H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.32-7.48 (m, 3H)。

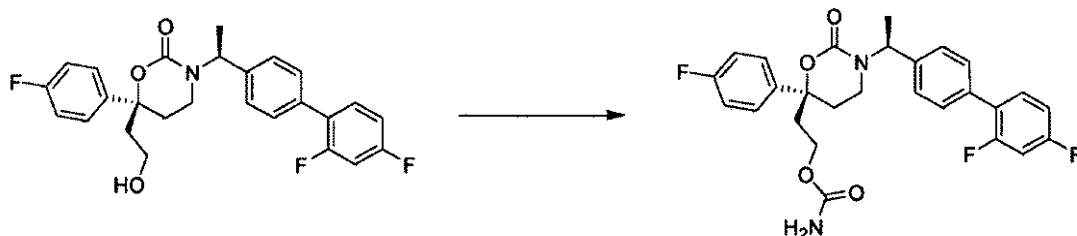
【1054】

実施例264

2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルカルバメート

【1055】

【化341】



10

(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (50 mg, 0.11 mmol) を CH_2Cl_2 (3 mL) に溶解した後、TEA (1 mL) および 4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (88 mg, 0.44 mmol) を加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。アンモニア水溶液 (2 mL) を加え、その混合物を室温において3時間にわたって攪拌した。水層を分離した後、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルカルバメートを得た (20 mg, 35%)。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.36$ 分, $m/z = 499$; ^1H NMR (CDCl_3): 1.48 (m, 3H), 2.14-2.33 (m, 5H), 2.91 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.61 (m, 1H), 6.79-7.01 (m, 6H), 7.23 (m, 5H)。

20

30

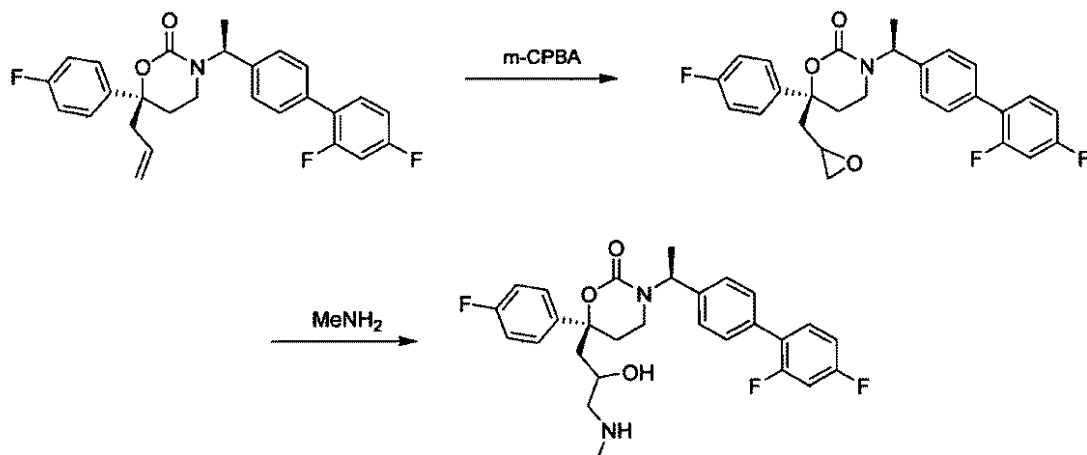
【1056】

実施例265

(6S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1057】

【化 3 4 2】



10

工程 1

乾燥 CH_2Cl_2 (30 mL) 中の (R)-6-アリル-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (900 mg, 2.0 mmol) の溶液に、3-クロロベンゾペルオキシ酸 (690 mg, 4.0 mmol) を 0°C において少しずつ滴下した。次いで、その反応混合物を外界温度において一晩撹拌した。その反応混合物を 10% Na_2SO_3 溶液によってクエンチした。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それを TLC によって精製することにより、(6S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(オキシラン-2-イルメチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (470 mg, 50%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.54 (m, 3H), 1.71 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 6.84 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 7.21 (m, 4H), 7.31 (m, 1H)。

20

30

【1058】

工程 2

MeOH (2 mL) 中の (6S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(オキシラン-2-イルメチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (135 mg, 0.289 mmol) の溶液に、 0°C においてメチルアミンアルコール溶液 (2 mL, 25 mmol) を加えた。次いで、その混合物を外界温度において一晩撹拌した。その反応混合物を濃縮することにより、残渣を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、(6S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (23 mg, 16%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.52 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.03 (m, 6H), 2.28 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.85 (m, 4H), 7.01 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 7.32 (m, 1H)。

40

【1059】

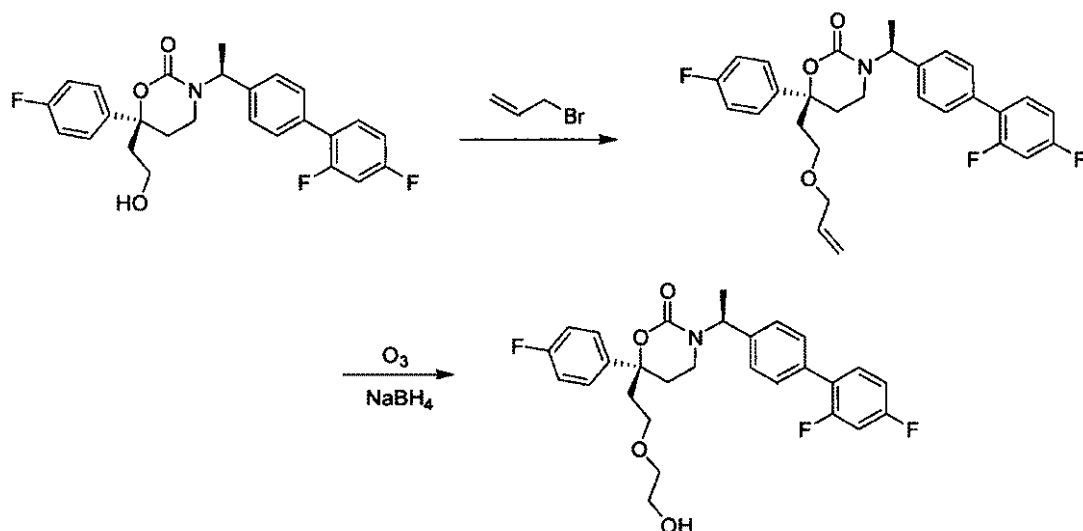
実施例 266

(S)-3-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

50

【1060】

【化343】



10

工程 1

THF (5 mL) 中の (S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (100 mg, 0.22 mmol) の溶液に、NaH (30 mg, 1.10 mmol) を 0℃ において加えた。1 時間にわたって攪拌した後、臭化アリル (79 mg, 0.66 mmol) を加え、その混合物を室温において一晩攪拌した。その反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣を分取 TLC によって精製することにより、(S)-6-(2-(アリルオキシ)エチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (100 mg, 92%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.47-1.59 (d, 3H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.21-2.38 (m, 3H), 2.88-2.93 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.62-3.85 (m, 2H), 5.03-5.18 (m, 2H), 5.61-5.69 (m, 1H), 5.71-5.81 (m, 1H), 6.81-6.92 (m, 3H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 3H)。

20

30

【1061】

工程 2

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の (S)-6-(2-(アリルオキシ)エチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (100 mg, 0.20 mmol) の溶液を、その混合物が青色を呈するまで、-78℃ において O₃ で処理した。次いで、NaBH₄ (50 mg, 1.0 mmol) を加え、その混合物を室温において一晩攪拌した。その溶液を濃縮し、その残渣を分取 HPLC によって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (40 mg, 30%)。LC-MS 方法 3 t_R=1.41 分, m/z=500, 522; ¹H NMR (CDCl₃): 1.48-1.61 (d, 3H), 1.92-2.05 (m, 2H), 2.09-2.41 (m, 5H), 2.88-3.02 (m, 1H), 3.27-3.56 (m, 2H), 3.58-3.69 (m, 2H), 5.63-5.72 (m, 1H), 6.82-7.08 (m, 6H), 7.17-7.34 (m, 5H)。

40

50

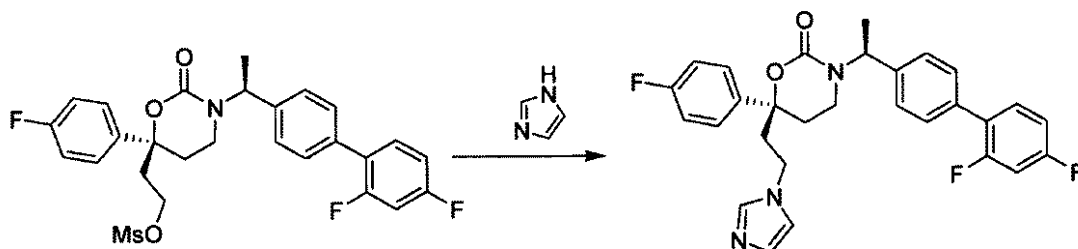
【1062】

実施例267

(S)-6-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1063】

【化344】



10

アセトニトリル(4 mL)中の、2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルメタンスルホネート(230 mg, 0.43 mmol)と、イミダゾール(44 mg, 0.65 mmol)と、 K_2CO_3 (178.7 mg, 1.29 mmol)との混合物を一晩、加熱還流した。溶媒を除去し、その残渣をEtOAcと水との間で分離させた。水層をEtOAcで抽出し、併せた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、(R)-3-[(S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル]-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-イミダゾール-1-イル)エチル-[1,3]オキサジナン-2-オンを得た(2.5 mg, 1.2%)。LC-MS方法2 t_R = 2.14分, m/z = 506; ^1H NMR($CDCl_3$): 1.51(d, 3H), 2.16-2.63(m, 7H), 2.94(m, 2H), 3.91(m, 1H), 4.32(m, 1H), 5.66(m, 1H), 6.25(m, 1H), 6.81-6.90(m, 2H), 6.94-7.08(m, 5H), 7.14-7.26(m, 6H)。

20

30

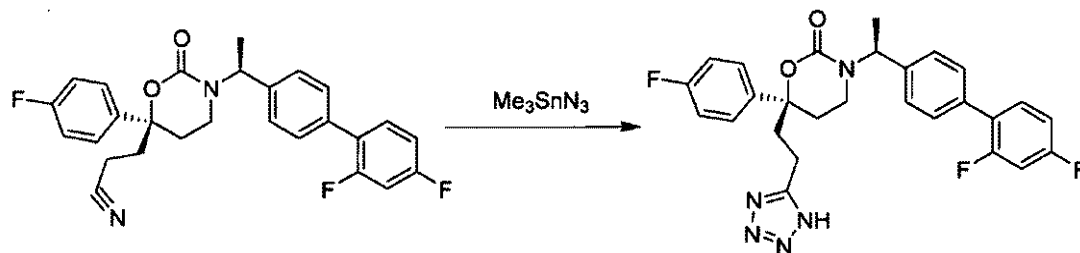
【1064】

実施例268

(R)-6-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)エチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1065】

【化345】



40

無水トルエン(3 mL)中の3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンニトリル(40 mg, 0.086 mmol)の溶液に、 Me_3SnN_3 (89 mg, 0.43 mmol)を0℃において加えた。その混合物を一晩、還流した。溶媒を減圧下で除去し、その残渣を分取TLCによって精製する

50

ことにより、(R)-6-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(10mg, 収率: 22%)。
¹H NMR (CDCl₃): 1.20 (m, 3H), 1.73-1.88 (m, 1H), 1.91-2.07 (m, 4H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.58-2.77 (m, 2H), 5.43 (m, 1H), 6.67-6.90 (m, 7H), 7.01 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.18 (m, 1H)。

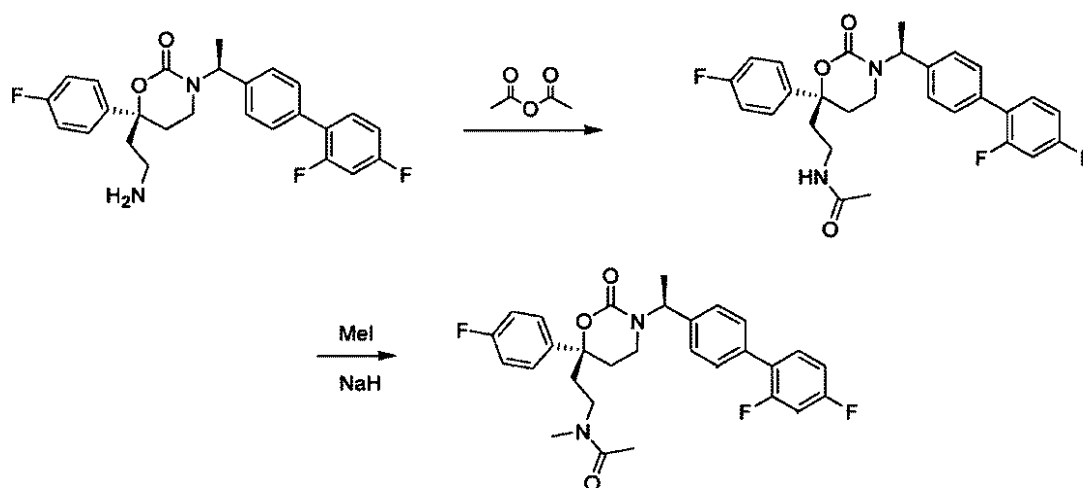
【1066】

実施例 269

N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)-N-メチルアセトアミド

【1067】

【化346】



工程 1

無水CH₂Cl₂ (5mL) 中の、(R)-6-(2-アミノエチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (120mg, 0.264mmol) およびピリジン (41mg, 0.528mmol) の溶液に、窒素下、0℃において、無水CH₂Cl₂ (5mL) 中の無水酢酸 (30mg, 0.291mmol) を滴下した。上記混合物を外界温度において一晩、撹拌した。その混合物をCH₂Cl₂ で希釈し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)アセトアミドを得た(60mg, 46%)。

【1068】

工程 2

無水テトラヒドロフラン (5mL) 中のN-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)アセトアミド (60mg, 0.121mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (15mg, 0.605mmol) を0℃において加え、次いで、30分間、同じ温度において撹拌した。次いで、上記混合物にヨードメタン (86mg, 0.605mmol) を加えた。その反応混合物を室温においてさらに8時間にわたって撹拌した。その反応混合物を氷/水に注ぎ込み、EtOAcで抽出した。併せた有機相をNa₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を

得て、それをTLCによって精製し、分取HPLCによって分離することにより、N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)-N-メチルアセトアミドを得た(9mg, 15%)。LC-MS方法3 $t_R = 1.43$ 分, $m/z = 511$; ^1H NMR(CDC1₃): 1.26(m, 1H), 1.56(m, 3H), 1.96(m, 1H), 2.04(m, 3H), 2.22(m, 4H), 2.83(m, 1H), 2.94(m, 3H), 3.36(m, 1H), 5.69(m, 1H), 6.87(m, 2H), 7.04(m, 4H), 7.26(m, 5H)。

【1069】

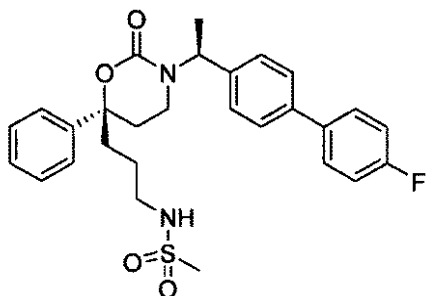
10

実施例270

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

【1070】

【化347】



20

実施例99に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-アミノプロピル)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.396$ 分, $m/z = 511.3$; ^1H NMR(CDC1₃) 1.23-1.34(m, 1H), 1.51(d, 3H), 1.61-1.68(m, 1H), 1.89-1.93(m, 3H), 2.19-2.32(m, 3H), 2.82(s, 3H), 2.83-2.92(m, 1H), 3.03(m, 2H), 4.22(s, 1H), 5.63(m, 1H), 6.93(m, 2H), 7.01-7.08(m, 2H), 7.20-7.23(m, 5H), 7.31(m, 2H), 7.33(m, 2H)。

30

【1071】

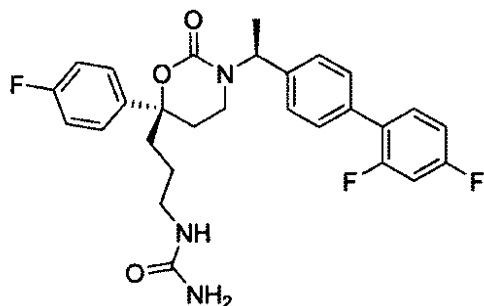
実施例271

1-(3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)尿素

【1072】

【化348】

40



実施例263に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-アミノ

50

プロピル) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.32$ 分, $m/z = 512$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.44-1.53 (m, 1H), 1.62-1.73 (d, 3H), 1.97-2.09 (m, 2H), 2.31-2.38 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 3.13-3.18 (m, 2H), 3.13-3.28 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 5.68-5.76 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 5H), 7.36-7.49 (m, 4H), 7.49-7.58 (m, 1H)。

【1073】

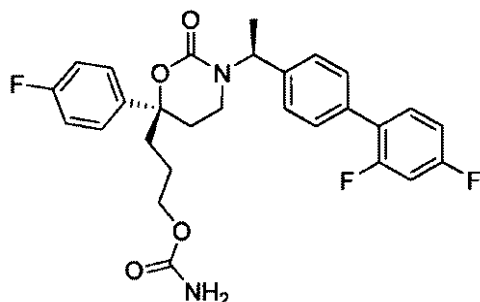
10

実施例272

3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) プロピルカルバメート

【1074】

【化349】



20

実施例264に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 6 - (3-ヒドロキシプロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。 ^1H NMR (CD_3OD) 1.31 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 6.98 (m, 6H), 7.21 (m, 4H), 7.31 (m, 1H)。

30

【1075】

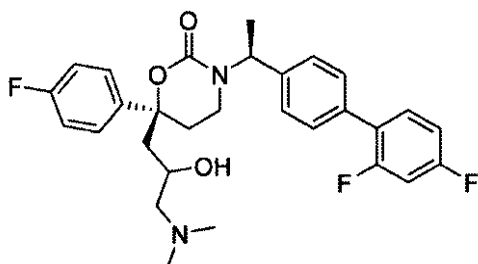
実施例273

(6S) - 3 - ((1S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) - 6 - (3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン

【1076】

【化350】

40



実施例265の工程2に記載されている手順と類似の手順に従って、(6S) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) エチル) - 6 - (4-フ

50

ルオロフェニル) - 6 - (オキシラン-2-イルメチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オンおよびジメチルアミンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【1077】

異性体1: LC-MS方法3 $t_R = 1.1$ 分, $m/z = 513$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.46 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.08 (m, 6H), 2.22 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 6.91 (m, 4H), 7.01 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.30 (m, 3H)。

【1078】

異性体2: LC-MS方法3 $t_R = 1.09$ 分, $m/z = 513$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.46 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.19 (m, 6H), 2.22 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.00 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.30 (m, 3H)。

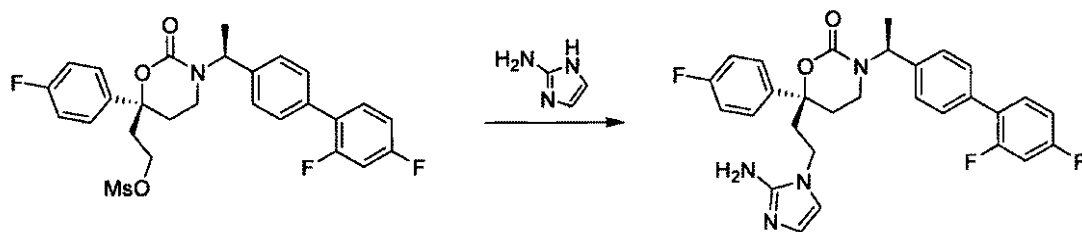
【1079】

実施例274

(S)-6-(2-(2-アミノ-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1080】

【化351】



アセトニトリル (4 mL) 中の、2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルメタンスルホネート (40 mg, 0.07 mmol) と、1H-イミダゾール-2-アミン (18 mg, 0.21 mmol) と、 K_2CO_3 (29 mg, 0.21 mmol) との混合物を一晩、加熱還流した。溶媒を除去し、その残渣を EtOAc と水との間で分離させた。水層を EtOAc で抽出し、併せた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗生成物を得た。それを分取 HPLC によって精製することにより、(R)-6-(2-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)エチル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (7 mg, 17%)。LC-MS方法3 $t_R = 1.15$ 分, $m/z = 521$; ^1H NMR ($CDCl_3$): 1.55 (m, 3H), 2.16-2.33 (m, 7H), 2.94 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.26 (m, 3H)。

【1081】

実施例275

1-(3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)-3-メチル尿素

【1082】

10

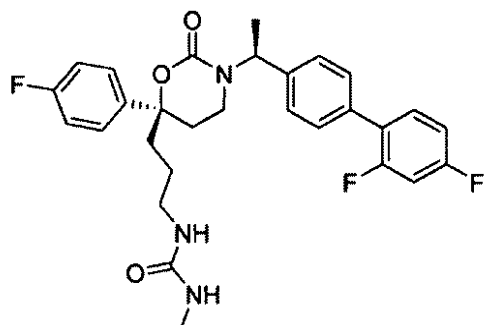
20

30

40

50

【化 3 5 2】



10

実施例 1 4 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-アミノプロピル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.38$ 分, $m/z = 526$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.28-1.41 (m, 1H), 1.42-1.53 (d, 3H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.09-2.31 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.04-3.12 (m, 2H), 5.56-5.65 (m, 1H), 6.80-6.91 (m, 2H), 6.92-6.99 (m, 3H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H)。

【1083】

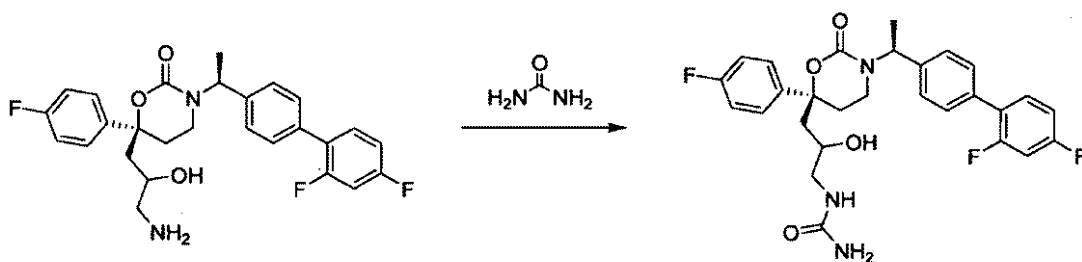
20

実施例 2 7 6

1-((3-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2-ヒドロキシプロピル)尿素

【1084】

【化 3 5 3】



30

H_2O (10 mL) 中の (6S)-6-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (300 mg, 0.62 mmol) の溶液に、HCl (12 N, 0.05 mL)、尿素 (372 mg, 6.2 mmol) および EtOH (2 mL) を加えた。次いで、その混合物を一晩、加熱還流した。その反応混合物を室温に冷却し、飽和 $NaHCO_3$ 溶液によって pH を 9~10 に調整した。その混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 によって抽出した。併せた有機層を乾燥し、濃縮することにより、残渣を得て、それを分取 HPLC によって精製した後、キラル分取 HPLC によって精製することにより、2つの異性体を得た。

40

【1085】

異性体 1 (51 mg, 16%) : ^1H NMR (CD_3OD) : 1.59 (d, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.62 (s, 3H), 5.59 (q, 1H), 7.00~7.14 (m, 6H), 7.29~7.46 (m, 5H). 445-018-1P.

異性体 2 (23 mg, 7%) : LC-MS方法3 $t_R = 1.28$ 分, $m/z = 528$

50

; ^1H NMR (CD_3OD): 1.59 (d, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 4.62 (s, 3H), 5.59 (q, 1H), 6.98~7.14 (m, 6H), 7.29 (m, 2H), 7.45 (m, 3H)。

【1086】

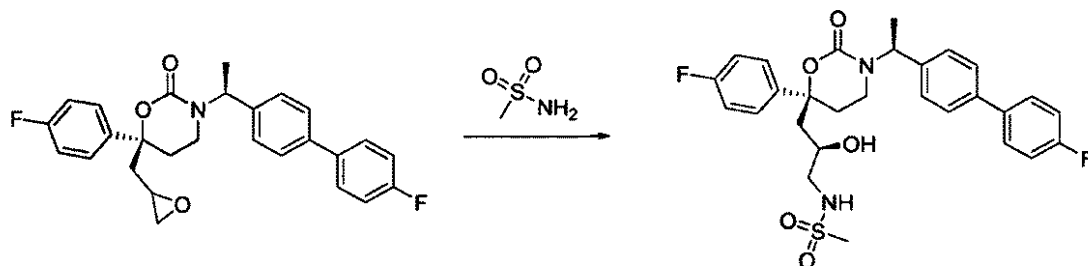
実施例 277

N-(3-((S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド

10

【1087】

【化354】



20

メタンスルホンアミド (57 mg, 0.60 mmol)、 K_2CO_3 (41 mg, 0.30 mmol) および $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NHSO}_4$ (101 mg, 0.30 mmol) を、溶媒として 1,4-ジオキサン (10 mL) とともに 3-[1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)-エチル]-6-(4-フルオロフェニル)-6-オキシラニルメチル-[1,3]オキサジナン-2-オン (70 mg, 0.15 mmol) の溶液に加えた。次いで、その反応混合物を 6 時間にわたって還流した。溶媒を蒸発させた後、その粗生成物を、分取 HPLC によって精製することにより、2 つの異性体を得た。

【1088】

異性体 1: (3.4 mg, 4%): LC-MS 方法 3 $t_R = 1.156$ 分, $m/z = 545.1$; ^1H NMR (CDCl_3): 1.48 (m, 3H), 1.86-1.91 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 2.91 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.94-7.08 (m, 6H), 7.23 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 2H)。

30

【1089】

異性体 2: (12.3 mg, 16%): LC-MS 方法 3 $t_R = 1.152$ 分, $m/z = 545.1$; ^1H NMR (CDCl_3): 1.49 (m, 3H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.21-2.29 (m, 3H), 2.91 (m, 3H), 3.07 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.08 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 7.41 (m, 2H)。

40

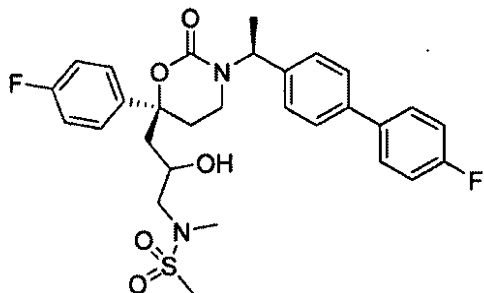
【1090】

実施例 278

N-(3-((S)-3-((1S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルメタンスルホンアミド

【1091】

【化 3 5 5】



実施例 277 に記載されている手順と類似の手順を用いて、3-[1-(4-フルオロビフェニル-4-イル)-エチル]-6-(4-フルオロフェニル)-6-オキシラニルメチル-[1,3]オキサジナン-2-オンおよびN-メチルメタンスルホンアミドから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【1092】

異性体 1: LC-MS 方法 3 $t_R = 1.409$ 分, $m/z = 559.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.49 (d, 3H), 1.96-2.08 (m, 3H), 2.17-2.38 (m, 3H), 2.69 (m, 5H), 2.68-3.04 (m, 3H), 3.12 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.92-7.07 (m, 5H), 7.22 (m, 5H), 7.39 (m, 2H).

異性体 2: LC-MS 方法 2 $t_R = 1.397$, $m/z = 559.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.49 (d, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.15-2.35 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.78 (d, 6H), 2.91-3.31 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.06 (m, 4H), 7.28 (m, 4H), 7.33 (m, 2H).

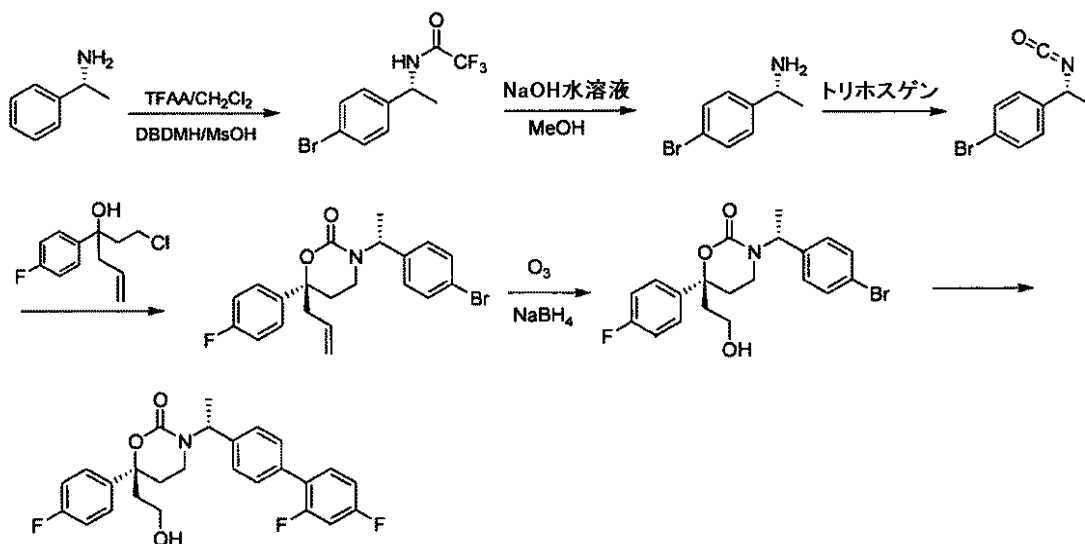
【1093】

実施例 279

(R)-3-((R)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1094】

【化 3 5 6】



工程 1

TFAA (134 mL, 948 mmol) を CH₂Cl₂ (600 mL) に溶解し、氷水浴内で冷却した。CH₂Cl₂ (200 mL) 中の、(S)-1-フェニルプロパン-1-アミン (112.8 g, 930 mmol) の溶液を滴下し、次いで、その氷浴を取り

10

20

30

40

50

除いた。その反応混合物を外界温度において3時間にわたって攪拌した。次いで、その上記混合物を氷浴内で冷却し、MsOH (160 mL, 2.5 mol) を滴下した後、DBDMH (130 g, 454 mmol) を滴下した。その反応混合物を室温において一晩攪拌しながら放置し、次いで、水およびブラインでクエンチした。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、(R)-N-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (120 g, 44%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.56 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.50 (m, 2H)。

【1095】

10

工程2

(R)-N-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (20 g, 68 mmol) をメタノール (200 mL) に溶解し、氷水浴内で冷却した。次いで、上記混合物にNaOH水溶液 (2M, 100 mL) を加えた。その反応混合物を外界温度において一晩攪拌した。その反応混合物を濃縮し、次いで、CH₂Cl₂と水との間で分離させた。水層を、CH₂Cl₂を加えることによって抽出し、併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、(R)-1-(4-ブロモフェニル)エタナミンを得た (9.8 g, 73%)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.42 (m, 2H)。

20

【1096】

工程3

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の (S)-1-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-アミン (5 g, 25 mmol) の溶液に、0℃において飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL)、次いで、トリホスゲン (2.45 g, 8 mmol) を加えた。次いで、その反応混合物を窒素下、0℃において、15分間攪拌した。その反応混合物をCH₂Cl₂で2回抽出した。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、(R)-1-ブロモ-4-(1-イソシアナトエチル)ベンゼンを得て (2.5 g, 44%)、それを精製することなく次の工程に使用した。

【1097】

30

工程4

無水THF (40 mL) 中の (R)-1-ブロモ-4-(1-イソシアナトエチル)ベンゼン (2.5 g, 11 mmol) の溶液に、外界温度において1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール (1.69 g, 7 mmol) およびDBU (5.68 g, 33 mmol) を加え、その反応混合物を一晩、還流した。その反応混合物を1NのHCl水溶液およびEtOAcで抽出した。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製することにより、2つの異性体を得た。

【1098】

異性体1: (R)-6-アリル-3-((R)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (334 mg, 7%)。¹H NMR (CD₃OD): 1.50 (m, 3H), 2.16-2.38 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 5.05 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.26 (m, 4H)。

40

【1099】

異性体2: (S)-6-アリル-3-((R)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン。

工程5

乾燥CH₂Cl₂ (20 mL) 中の (R)-6-アリル-3-((R)-1-(4-ブ

50

ロモフェニル)エチル)－6－(4－フルオロフェニル)－1, 3－オキサジナン－2－オン(334 mg, 0.80 mmol)の溶液を、その反応混合物が青色になるまで－78℃においてオゾンで処理した。次いで、その混合物に酸素を流すことにより、過剰のオゾン除去した。上記混合物に、NaBH₄(273 mg, 7 mmol)を0℃において加え、その反応混合物を窒素下、外界温度において4時間にわたって攪拌した。その反応混合物を水で洗浄し、次いで、CH₂Cl₂で2回抽出した。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、(S)－3－((R)－1－(4－ブロモフェニル)エチル)－6－(4－フルオロフェニル)－6－(2－ヒドロキシエチル)－1, 3－オキサジナン－2－オンを得た(118 mg, 35%)。¹H NMR(CD₃OD): 1.50 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.30 (m, 4H)。

【1100】

工程6

ジオキサン(8 mL)中の、(S)－3－((R)－1－(4－ブロモフェニル)エチル)－6－(4－フルオロフェニル)－6－(2－ヒドロキシエチル)－1, 3－オキサジナン－2－オン(109 mg, 0.26 mmol)、2, 4－ジフルオロフェニルボロン酸(49 mg, 0.31 mmol)およびPd(PPh₃)₄(30 mg, 0.03 mmol)の溶液に、0℃においてCsCO₃の溶液(2 M, 1 mL)を加えた。次いで、その反応混合物を窒素下において一晩還流した。その反応混合物を水で洗浄し、次いで、CH₂Cl₂で2回抽出した。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、(S)－3－((R)－1－(2', 4'－ジフルオロビフェニル－4－イル)エチル)－6－(4－フルオロフェニル)－6－(2－ヒドロキシエチル)－1, 3－オキサジナン－2－オンを得た(49 mg, 42%)。LC-MS方法3 t_R=1.41分, m/z=456; ¹H NMR(CD₃OD): 1.55 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.22-2.46 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 7.08 (m, 6H), 7.08 (m, 2H), 7.35 (m, 5H)。443-155-3。

【1101】

すぐ上の工程5および6に記載された手順と類似の手順に従って、(S)－6－アリル－3－((R)－1－(4－ブロモフェニル)エチル)－6－(4－フルオロフェニル)－1, 3－オキサジナン－2－オンから(R)－3－((R)－1－(2', 4'－ジフルオロビフェニル－4－イル)エチル)－6－(4－フルオロフェニル)－6－(2－ヒドロキシエチル)－1, 3－オキサジナン－2－オンを調製した。LC-MS方法3 t_R=1.47分, m/z=456; ¹H NMR(CD₃OD) 1.35 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.22-4.48 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.50 (m, 3H)。

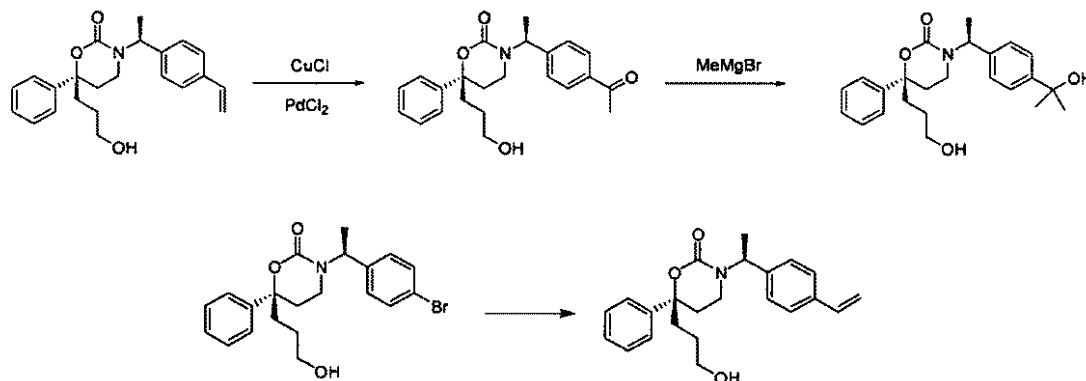
【1102】

実施例280

(R)－3－((S)－1－(4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)フェニル)エチル)－6－(3－ヒドロキシプロピル)－6－フェニル－1, 3－オキサジナン－2－オン

【1103】

【化 3 5 7】



10

工程 1

トルエン (100 mL) 中の、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (3 g, 7.2 mmol) と、トリブチル(ビニル)スタンナン (2.73 g, 8.64 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1 g, 0.87 mmol) との混合物を3時間にわたって加熱還流した。その反応混合物を濾過し、その濾液を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製することにより、(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-ビニルフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (1.8 g, 68%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.32 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.84–2.22 (m, 5H), 2.78 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 5.59 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.18–7.32 (m, 6H)。

20

【1104】

工程 2

丸底フラスコに塩化銅(I) (49 mg, 0.5 mmol) を投入し、DMF (3 mL) 中の (R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-ビニルフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (80 mg, 0.2 mmol) の溶液を加えた後、 H_2O (0.5 mL) および塩化パラジウム(II) (18 mg, 0.1 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温において一晩、酸素のバレーンの下で激しく攪拌した。その反応物を EtOAc (5 mL) で希釈し、濾過した。その濾液を分離し、水層を EtOAc で抽出した (3回)。併せた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(R)-3-((S)-1-(4-アセチルフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (40 mg, 52%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.34 (m, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.11–2.27 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.26 (m, 6H), 7.51 (m, 2H)。

30

40

【1105】

工程 3

THF (10 mL) 中の (R)-3-((S)-1-(4-アセチルフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (40 mg, 0.1 mmol) の溶液に、 N_2 下、 -78°C において臭化メチルマグネシウム (3M, 1 mL, 1 mmol) を滴下した。その混合物を室温において2日間にわた

50

って攪拌した。その反応物を水でクエンチし、層を分離した。水層をEtOAcで抽出した(3回)。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、(R)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナナン-2-オンを得た(5mg, 13%)。¹H NMR(CDCl₃): 1.31(m, 1H), 1.44(m, 3H), 1.64(m, 1H), 1.93(m, 2H), 2.11-2.25(m, 3H), 2.82(m, 1H), 3.51(m, 2H), 5.58(m, 1H), 6.81(m, 2H), 7.14(m, 2H), 7.27(m, 5H). LC-MS方法2 t_R=1.141分, m/z=420.

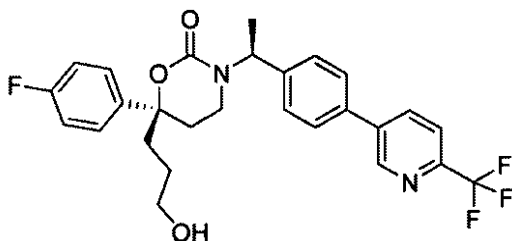
10

実施例281

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナナン-2-オン

【1106】

【化358】



20

実施例64に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナナン-2-オンおよび2-トリフルオロメチルピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法3 t_R=1.36分, m/z=459.3; ¹H NMR(CDCl₃) 1.40(m, 1H), 1.51(m, 3H), 1.63(m, 1H), 1.70-1.98(m, 3H), 2.11-2.33(m, 3H), 2.95(m, 1H), 3.50-3.63(m, 2H), 5.66(m, 1H), 6.97(m, 4H), 7.20(m, 2H), 7.29(m, 2H), 7.67(m, 1H), 7.87-7.90(m, 1H), 8.78(m, 1H)。

30

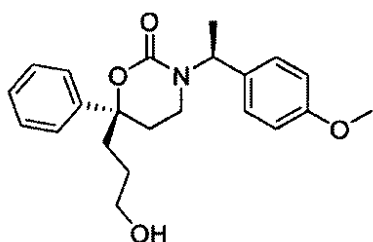
【1107】

実施例282

6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナナン-2-オン

【1108】

【化359】



40

実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナナン-2-オンから(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナナン-2-オンを調製した。LC-MS方法3 t_R=1.092分, m/z=761.3; ¹H NMR(CDCl₃)

50

1_3) 1.26–1.49 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.23 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.63 (m, 1H), 6.63 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 7.31 (m, 5H)。

【1109】

実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-アリル-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから(S)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。LC-MS方法2 $t_R = 2.149$ 分, $m/z = 761.3$; ^1H NMR (CDCl $_3$) 0.93 (m, 1H), 1.17 (m, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.67 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.31 (m, 2H)。

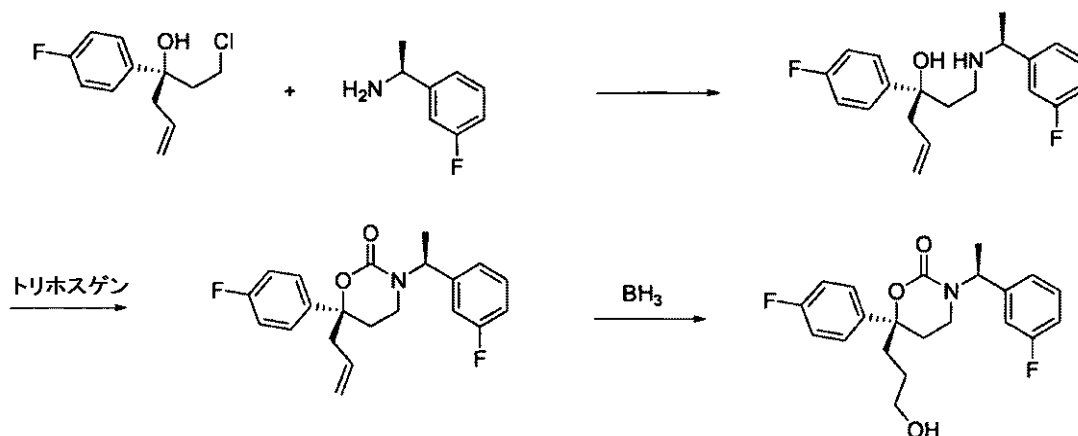
【1110】

実施例283

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1111】

【化360】



工程1

無水CH $_3$ CN (15 mL) 中の、1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール (547 mg, 2.4 mmol) と、(S)-1-(3-フルオロフェニル)エタンアミン (500 mg, 3.6 mmol) と、K $_2$ CO $_3$ (662 mg, 4.8 mmol) と、KI (797 mg, 4.8 mmol) との混合物をN $_2$ 下、室温において攪拌した。次いで、その溶液を一晩、還流した。上記固体を濾過して除去し、溶媒を減圧下で除去した。その残渣を分取TLCによって精製することにより、3-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)ヘキサ-5-エン-3-オールを得た (350 mg, 44%)。

【1112】

工程2

無水CH $_2$ Cl $_2$ (6 mL) 中の、3-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)ヘキサ-5-エン-3-オール (350 mg, 1.1 mmol) およびEt $_3$ N (333 mg, 3.3 mmol) の溶液に、N $_2$ 下、0℃においてトリホスゲン (155 mg, 0.52 mmol) を少しずつ加えた。次いで、その溶液を一晩、還流した。溶媒を減圧下で除去した後、その残渣を分取TLCによって精製することにより、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た

(80 mg, 21%)。

【1113】

工程3

乾燥THF (4 mL) 中の(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(80 mg, 0.392 mmol)の溶液に、BH₃・THF (0.2 mL, 0.2 mmol, 1 M)を0℃において滴下した。室温において2時間にわたって攪拌した後、その反応混合物を0℃に冷却し、水(1 mL)、NaOH水溶液(0.5 mL, 3 M)およびH₂O₂ (0.3 mL, 30%)を連続的に加えた。その混合物を室温において2~3時間にわたって攪拌し、水(8 mL)で希釈した。0.5 NのHCl水溶液を用いて、pHを6~7に調整した。層を分離し、水相をEtOAcで抽出した(3×6 mL)。併せた有機層を飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(40 mg, 48%)。LC-MS方法2 t_R=2.151分, m/z=332.1; ¹H NMR (CDCl₃): 1.31 (m, 1H) 1.49 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.37 (m, 1H)。

10

20

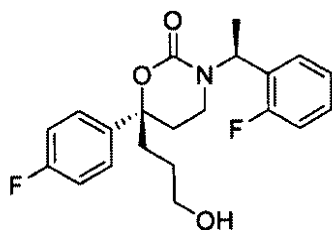
【1114】

実施例284

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(2-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1115】

【化361】



30

実施例283に記載されている手順と類似の手順に従って、工程1において(S)-1-(2-フルオロフェニル)エタンアミンを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法3 t_R=1.12分, m/z=332.1; ¹H NMR (CDCl₃) 1.24-1.41 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.61-1.72 (m, 1H), 2.03-2.38 (m, 2H), 2.10-2.28 (m, 3H), 2.98 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 4.22 (t, 1H), 5.70 (q, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.99 (m, 3H), 7.16 (m, 4H)。

40

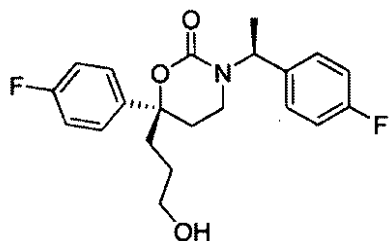
【1116】

実施例285

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1117】

【化 3 6 2】



実施例 283 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 1 において (S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタンアミンを用いて、表題化合物を調製した。LC - MS 方法 3 $t_R = 1.155$ 分, $m/z = 332.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.25 - 1.38 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.81 - 1.98 (m, 2H), 2.11 - 2.23 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 5.58 (t, 1H), 6.75 (t, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.18 (t, 2H)

10

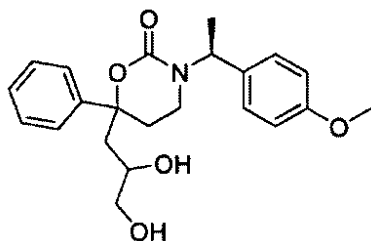
実施例 286

6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 3 - ((1S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1118】

【化 3 6 3】

20



実施例 173 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから (6S) - 6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 3 - ((1S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンを調製した。2つの異性体を単離した。

30

【1119】

異性体 1: LC - MS 方法 2 $t_R = 1.156$ 分, $m/z = 386$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.41 (d, 3H), 1.98 (dd, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.25 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 5.51 (q, 1H), 6.54 (d, 2H), 6.72 (d, 2H), 7.21 - 7.32 (m, 5H)。

【1120】

異性体 2: LC - MS 方法 2 $t_R = 1.166$ 分, $m/z = 386.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.41 (d, 3H), 1.89 (dd, 1H), 2.02 - 2.14 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.25 - 2.38 (m, 3H), 2.71 - 2.82 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.339 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 5.51 (q, 1H), 6.58 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.19 - 7.31 (m, 5H)。

40

【1121】

実施例 173 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから (6R) - 6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 3 - ((1S) -

50

1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。2つの異性体を単離した。

【1122】

異性体3: LC-MS方法2 $t_R = 1.964$ 分, $m/z = 386.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.18 (d, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.90 (d, 1H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.18 (d, 1H), 2.48-2.67 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.68 (q, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.21-7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 2H)。

【1123】

異性体4: LC-MS方法2 $t_R = 1.937$ 分, $m/z = 386.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.18 (d, 3H), 1.92-2.12 (m, 4H), 2.25 (d, 1H), 2.54-2.65 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 5.63 (q, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.34 (m, 2H)。

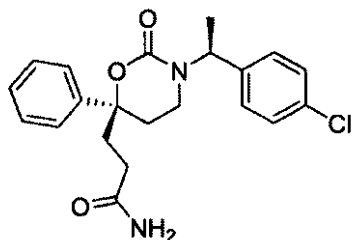
【1124】

実施例287

3-((R)-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1125】

【化364】



実施例234に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 2.118$ 分, $m/z = 343.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.45 (d, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.01-2.28 (m, 5H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 5.54 (q, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.21-7.33 (m, 4H)。

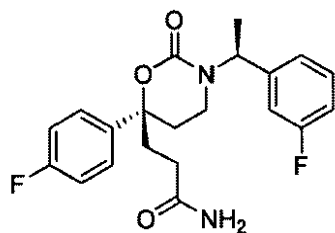
【1126】

実施例288

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1127】

【化365】



実施例234に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒド

10

20

30

40

50

ロキシプロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.998$ 分, $m/z = 345.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.39 (d, 3H), 1.86-1.98 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.98-3.10 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.52 (q, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.18 (t, 2H)。

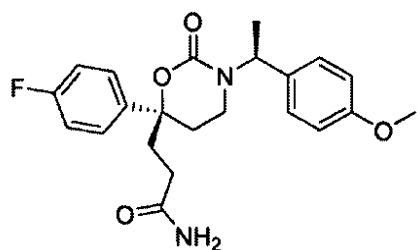
【1128】

実施例289

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-イル)プロパンアミド

【1129】

【化366】



実施例234に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.953$ 分, $m/z = 401.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.42 (d, 3H), 1.35-1.98 (m, 1H), 2.05-2.22 (m, 5H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.13 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.55 (q, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.17 (m, 2H)。

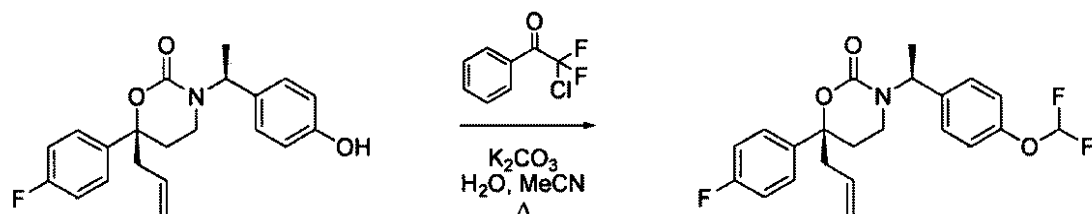
【1130】

実施例290

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1131】

【化367】



室温の、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (0.5227 g, 1.47 mmol) と、K₂CO₃ (7.7665 g, 56.2 mmol) と、CH₃CN (6 mL) と、H₂O (6 mL) との混合物に、2-クロロ-2,2-ジフルオロアセトフェン (1.6500 g, 8.66 mmol) を加えた。その反応フラスコを密閉し、その混合物を80℃において加熱し、4時間にわたって攪拌した。次いで、その混合物をCH₂Cl₂で希釈し、6NのHCl (17.5 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣を逆相HPLC (Su

10

20

30

40

50

nFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19×50 mmカラム、8分間にわたって10%→90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、次いで、2分間にわたって90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、流速20 mL/分)によって精製することにより、0.2780 g (47%)の(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た。LC-MS方法1 t_R=1.90分, m/z=406 (M+1); ¹H NMR (CD₃OD) 7.25-7.21 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.65 (t, J=74.1 Hz, 1H), 5.66-5.56 (m, 1H), 5.44 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.99-4.92 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.53 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.44 (d, J=7.3 Hz, 3H)。

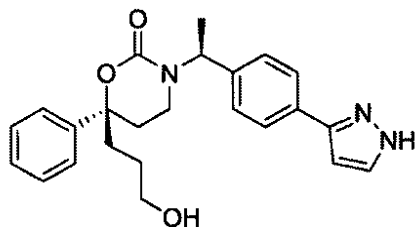
【1132】

実施例291

(R)-3-((S)-1-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1133】

【化368】



実施例64に記載されている手順と類似の手順の後、実施例78に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよびピラゾール-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 t_R=1.808分, m/z=362.2; ¹H NMR (CDCl₃) 1.48 (d, 3H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.22 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 2H), 5.61 (q, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.19-7.30 (m, 6H), 7.43 (d, 2H), 7.52 (s, 1H)。

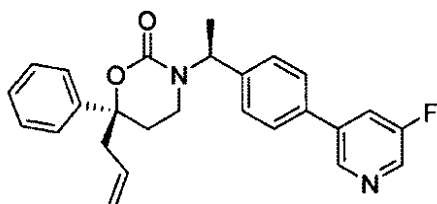
【1134】

実施例292

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1135】

【化369】



実施例64に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび5-フルオロピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-

MS方法1 $t_R = 1.84$ 分, $m/z = 417$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.57–7.54 (m, 1H), 7.39–7.30 (m, 5H), 7.27–7.25 (m, 2H), 6.93 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 5.80–5.68 (m, 2H), 5.11–5.03 (m, 2H), 2.97–2.91 (m, 1H), 2.69–2.55 (m, 2H), 2.41–2.21 (m, 3H), 1.55 (d, 3H, $J = 7$ Hz)。

【1136】

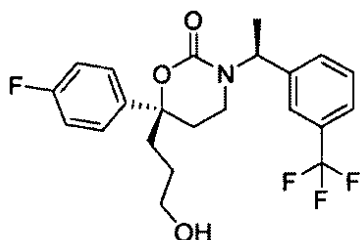
実施例293

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

10

【1137】

【化370】



20

実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.103$ 分, $m/z = 382$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.32–1.45 (m, 1H), 1.51 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.82–1.96 (m, 2H), 2.03–2.22 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.42–3.53 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 7.36 (m, 1H)。

【1138】

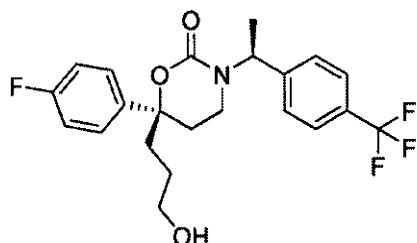
実施例294

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【1139】

【化371】



40

実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.112$ 分, $m/z = 382$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.23–1.48 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.58–1.71 (m, 1H), 1.81–1.98 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.19–2.30 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 5.63 (q, 1H), 6.97 (m, 4H), 7.16–7.31 (m, 2H), 7.33 (d, 2H)。

50

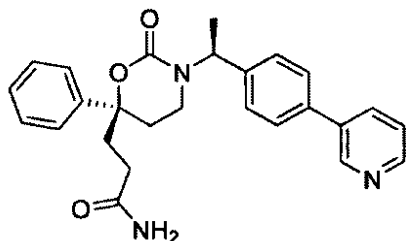
【1140】

実施例295

3-((R)-2-オキソ-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1141】

【化372】



10

実施例234に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.381$ 分, $m/z = 430.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.56 (m, 3H), 1.92-2.03 (m, 3H), 2.18-2.37 (m, 5H), 2.51 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 5.29-5.61 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.21-7.38 (m, 8H), 7.77 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.72 (s, 1H)。

20

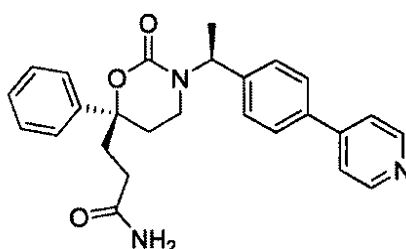
【1142】

実施例296

3-((R)-2-オキソ-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1143】

【化373】



30

実施例234に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.327$ 分, $m/z = 430.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.49 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 2.12-2.34 (m, 5H), 2.44 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 5.46 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.19-7.42 (m, 5H), 7.45 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 8.76 (m, 2H)。

40

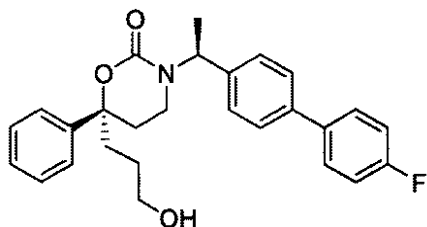
【1144】

実施例297

((S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1145】

【化 3 7 4】



実施例 78 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-アリル-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.463$ 分, $m/z = 433.21$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.28 (d, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 5.80 (q, 1H), 7.12 (t, 2H), 7.28-7.42 (m, 7H), 7.49 (m, 4H)。

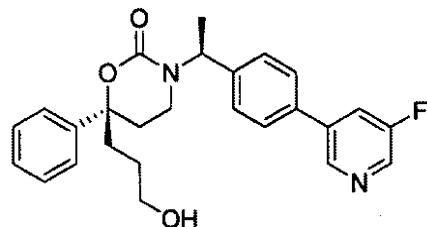
【1146】

実施例 298

(R)-3-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1147】

【化 3 7 5】



実施例 78 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.5$ 分, $m/z = 457$ (M+Na); ^1H NMR (CDCl₃) 8.64 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.74-7.71 (dd, 1H, $J = 2, 9$ Hz), 7.41-7.27 (m, 7H), 7.05 (dd, 2H, $J = 3, 8$ Hz), 5.74-5.68 (m, 1H), 4.27-4.24 (t, 1H, $J = 6, 6$ Hz), 3.60-3.57 (t, 1H, $J = 6, 6$ Hz), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 3H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.73-1.70 (1H, m), 1.57 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 1.41-1.37 (m, 1H)。

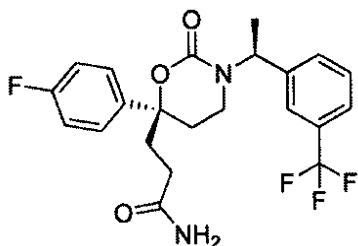
【1148】

実施例 299

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1149】

【化 3 7 6】



実施例 2 3 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 2.194$ 分, $m/z = 439.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.49 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.10-2.22 (m, 5H), 2.41 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.36 (m, 1H)。

10

【1150】

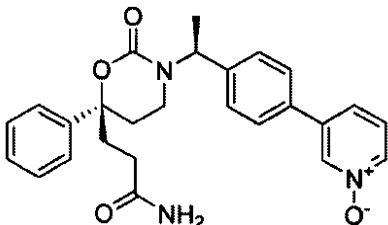
実施例 3 0 0

3-(4-((S)-1-((R)-6-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ピリジン 1-オキシド

20

【1151】

【化 3 7 7】



30

実施例 2 2 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-2-オキソ-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミドから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.476$ 分, $m/z = 445.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.56 (d, 3H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.18-2.37 (m, 5H), 2.47-2.58 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.70 (q, 1H), 7.03 (q, 2H), 7.26-7.38 (m, 9H), 8.20 (d, 1H), 8.49 (s, 1H)。

【1152】

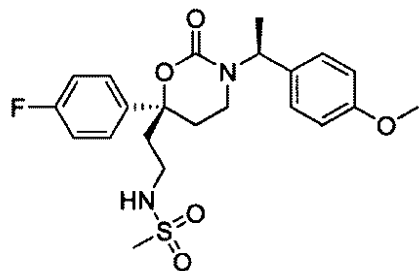
実施例 3 0 1

N-(2-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミド

40

【1153】

【化 3 7 8】



実施例 99 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(2-アミノエ
チル)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)
エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法
3 $t_R = 1.017$ 分, $m/z = 451$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.48 (d, 3H), 2.06-2.22 (m, 5H), 2.82 (s, 4H), 2.92-3.02 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.55 (q, 1H), 6.59 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.01 (t, 2H), 7.18 (t, 2H)。

10

【1154】

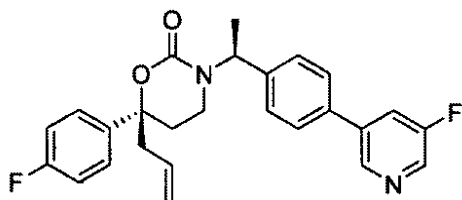
実施例 302

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

20

【1155】

【化 3 7 9】



30

実施例 78 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.84$ 分, $m/z = 435$ (M+1); ^1H NMR (CDCl₃) 8.58 (t, 1H, J=1.5, 1.5 Hz), 8.44 (d, 1H, J=3 Hz), 7.51-7.48 (ddd, 1H, J=9, 4, 2 Hz), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.04 (at, J=9, 9 Hz), 6.98 (d, 2H, 8 Hz), 5.76-5.66 (m, 2H), 5.11-5.00 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.65-2.5 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H) 2.31-2.18 (m, 2H), 1.55 (d, 3H, J=7 Hz)。

40

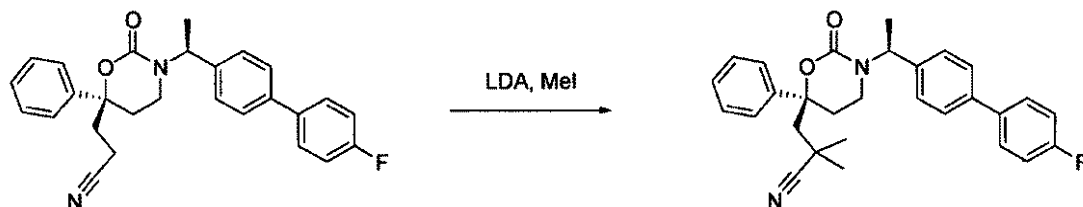
【1156】

実施例 303

3-((R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オクソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)-2, 2-ジメチルプロパンニトリル

【1157】

【化 3 8 0】



N₂ 保護下、氷浴内の乾燥 THF (15 mL) 中の 3-((R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンニトリル (35 mg, 0.08 mmol) の溶液に、LiHMDS (1 mL/1 M) をゆっくりと滴下した。滴下後、HMPA (31 mg, 0.16 mmol) を加え、その混合物を 0℃において1時間にわたって攪拌した。次いで、MeI (114 mg, 0.8 mmol) をゆっくりと滴下した。その混合物を4時間にわたって攪拌し、0℃に冷却した。上記溶液に、LiHMDS (1 mL/1 M) および HMPA (31 mg, 0.16 mmol) を加えた。その混合物を1時間にわたって攪拌し、MeI (114 mg, 0.8 mmol) を加えた。次いで、その混合物を一晩攪拌した。その反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (5 mL) でクエンチし、その混合物を EtOAc で抽出した (3×10 mL)。併せた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その残渣をクロマトグラフィによって精製することにより、3-((R)-3-((S)-[1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-2-オキソ-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロピオニトリルを得た (10 mg, 27%)。

LC-MS 方法 3 t_R = 1.323 分, m/z = 479.1; ¹H NMR (CDCl₃) 1.18 (s, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.37 (t, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.79 (m, 1H), 2.10 (s, 2H), 2.19–2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.81–2.91 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.61 (q, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.02 (t, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.37 (m, 2H)。

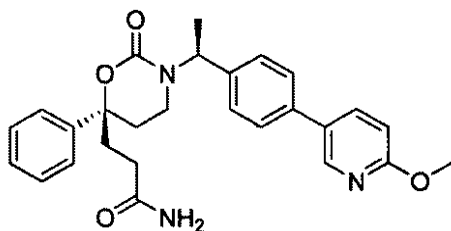
【1158】

実施例 304

3-((R)-3-((S)-1-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1159】

【化 3 8 1】



実施例 64 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミドおよび 6-メトキシピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 t_R = 1.106 分, m/z = 460.2; ¹H NMR (CD₃OD) 1.54 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.16–2.29 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 3.10 (m, 1H)

, 3.99 (s, 3H), 5.56 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.28–7.39 (m, 8H), 7.93 (m, 1H), 8.28 (m, 1H)。

【1160】

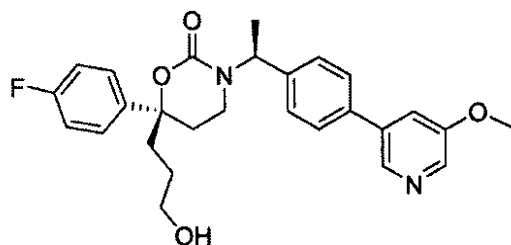
実施例305

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(5-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1161】

【化382】

10



実施例64に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび5-メトキシピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.694$ 分, $m/z = 465.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.34 (m, 1H), 1.53 (m, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 2.18–2.32 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.69 (m, 1H), 7.01 (m, 4H), 7.24 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 8.25 (m, 1H), 8.34 (m, 1H)。

20

【1162】

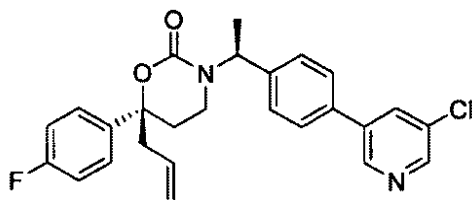
実施例306

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(5-クロロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【1163】

【化383】



実施例64に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび5-クロロピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.97$ 分, $m/z = 451$ (M+1); ^1H NMR (CDCl₃) 8.68 (d, 1H, J=2 Hz), 8.59 (d, 1H, J=2 Hz), 7.94 (t, 1H, J=2, 2 Hz), 7.33–7.27 (m, 4H), 7.04 (ap q, 2H, J=9, 17 Hz), 5.75–5.65 (m, 2H), 5.12–5.02 (m, 2H), 3.03–2.98 (m, 1H), 2.66–2.54 (m, 2H), 2.41–2.17 (m, 3H), 1.56 (d, 3H, J=7 Hz)。

40

【1164】

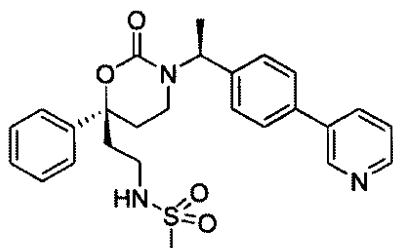
実施例307

50

N-(2-((S)-2-オキソ-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタン
スルホンアミド

【1165】

【化384】



10

実施例99に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(2-アミノエチル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2
 $t_R = 1.525$ 分, $m/z = 480.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.52 (d, 3H), 2.05-2.32 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.93-3.04 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.63 (q, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.05-7.22 (m, 2H), 7.23-7.40 (m, 6H), 7.71 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.66 (s, 1H)。

20

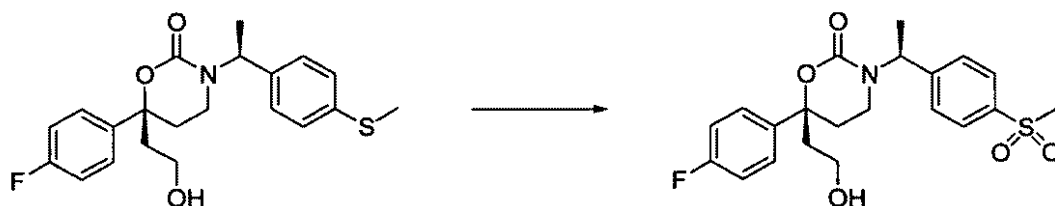
【1166】

実施例308

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1167】

【化385】



30

実施例229に記載されている条件と類似の条件を用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.18$ 分, $m/z = 422$ (M+1); ^1H NMR (CD₃OD) 7.66 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.04 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.51 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.05 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

40

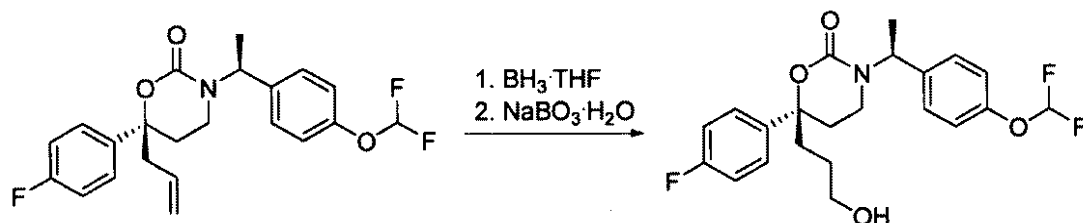
【1168】

実施例309

(R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1169】

【化 3 8 6】



THF (20 mL) 中の (R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (0.2780 g, 0.686 mmol, 1.0 当量) の溶液を脱気し、次いで、氷 - 塩浴 (-9℃) を用いて冷却した。この溶液に、THF 中の 1.0 M の $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 錯体の溶液 (1.5 mL, 1.5 mmol, 2.2 当量) を加えた。得られた混合物を一晚 (21 h) 攪拌しながら室温にゆっくりと温め、次いで、 H_2O (3 mL) および $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.680 g, 6.8 mmol, 10 当量) でクエンチした。その混合物を室温において一晚激しく攪拌し、次いで、 CH_2Cl_2 で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣をヘキサン類 / 酢酸エチルで溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、0.2337 g (80%) の (R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンを得た。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.59$ 分, $m/z = 446$ (MNa^+), 380, 210, 171; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.27-7.23 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.67 (t, $J = 74.1$ Hz, 1H), 5.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.29-1.20 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -83.95 (d, $J = 73.8$ Hz), -117.51 (m)。

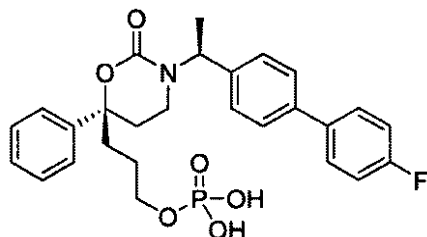
【1170】

実施例 310

3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロピル二水素ホスフェート

【1171】

【化 3 8 7】



実施例 151 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.63$ 分, $m/z = 514$ ($\text{M} + 1$); ^1H NMR (CD_3OD) 7.48-7.44 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 7H), 7.07 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.51 (q, $J = 7$

. 0 Hz, 1H), 3.84 (q, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.05–3.00 (m, 1H), 2.44–2.39 (m, 1H), 2.29–2.12 (m, 2H), 1.98–1.93 (m, 2H), 1.76–1.68 (m, 1H), 1.49 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.44–1.35 (m, 1H)。

【1172】

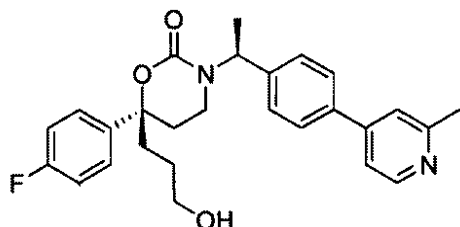
実施例 311

(R)–6–(4-フルオロフェニル)–6–(3-ヒドロキシプロピル)–3–((S)–1–(4–(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)–1, 3-オキサジナン-2-オン

【1173】

10

【化388】



実施例 64 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)–3–((S)–1–(4-ブロモフェニル)エチル)–6–(4-フルオロフェニル)–6–(3-ヒドロキシプロピル)–1, 3-オキサジナン-2-オンおよび 2-メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R=1.29$ 分, $m/z=431$ ($M+1$); ^1H NMR (CDCl₃) 8.71 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.7 (s, 1H), 7.49 (t, 2H, $J=7, 7$ Hz), 7.27–7.24 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.09–7.02 (aq, 2H, $J=9, 17$ Hz), 5.73 (q, 1H, $J=7, 14$ Hz), 4.27 (t, 1H, $J=6, 6$ Hz), 3.60 (t, 1H, $J=6, 6$ Hz), 3.09–3.03 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.41–2.25 (m, 3H), 2.06–1.90 (m, 2H), 1.73–1.64 (m, 1H), 1.58 (d, 3H, $J=7$ Hz), 1.40–1.33 (m, 1H)。

20

30

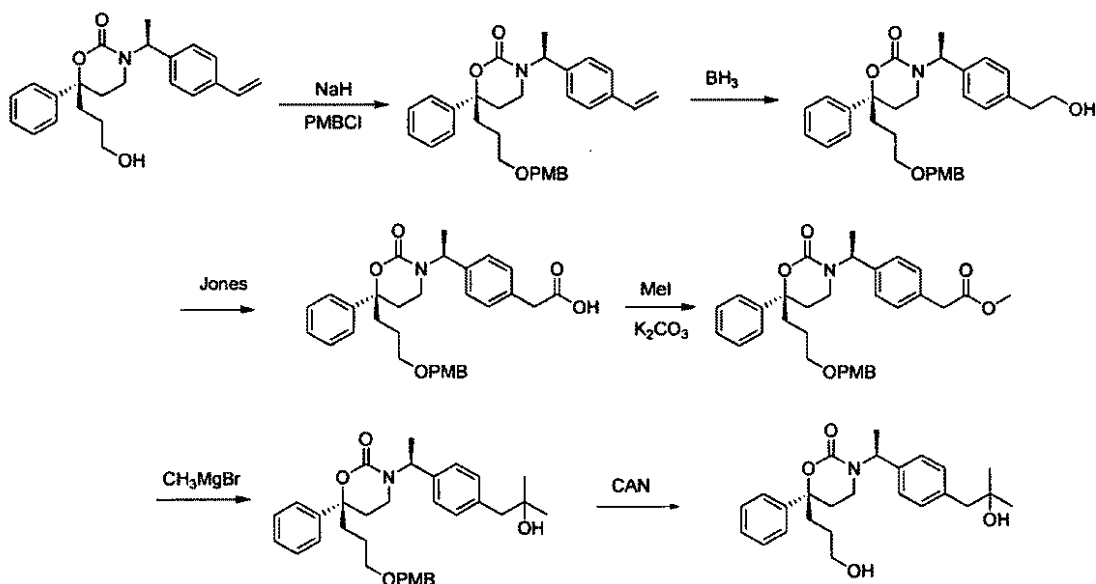
【1174】

実施例 312

(R)–3–((S)–1–(4–(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)エチル)–6–(3-ヒドロキシプロピル)–6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1175】

【化 3 8 9】



10

工程 1

THF (5 mL) 中の NaH (180 mg, 4.4 mmol) の懸濁液に、THF (10 mL) 中の (R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-ビニルフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (800 mg, 2.2 mmol) の溶液を 0℃において加えた。得られた混合物を 30 分間、攪拌した。次いで、上記混合物に PMBCl (520 mg, 3.3 mmol) を加えた。その混合物を 3 時間にわたって攪拌した。その反応物を NH₄Cl 水溶液でクエンチした。有機相を分離し、濃縮することにより、粗 (R)-6-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)プロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-ビニルフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得て、それを精製することなく次の工程に使用した (460 mg, 46%)。

20

【1176】

30

工程 2

THF (3 mL) 中の (R)-6-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)プロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-ビニルフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (260 mg, 0.536 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、0℃において BH₃ THF (1.6 mL, 1 mol/L) を加えた。形成された混合物を 2 時間にわたって攪拌した。その反応物を水でクエンチした。次いで、上記混合物に NaOH 水溶液 (1 mol/L, 2 mL) および H₂O₂ (1 mL) を加えた。得られた混合物を 1.5 時間にわたって攪拌した。その混合物を EtOAc で抽出し、併せた有機相を濃縮することにより、粗 (R)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)エチル)-6-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得て (260 mg, 96%)、それを精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.32 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 1.89 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 5.53 (q, 1H), 6.71–6.88 (m, 5H), 7.13 (m, 2H), 7.26 (m, 4H)。

40

【1177】

工程 3

アセトン (2 mL) 中の (R)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)エチル)-6-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)プロピル)-6-フェ

50

ニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (260 mg, 0.517 mmol) の溶液に、Jones 試薬 (0.25 mL, 2.5 mol/L) を加え、形成された混合物を30分間攪拌した。その混合物を EtOAc で抽出した。併せた有機層を濃縮することにより、粗 2-(4-((S)-1-((R)-6-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)プロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)酢酸を得て (260 mg, 97%)、それを精製することなく次の工程に使用した。

【1178】

工程 4

DMF (2 mL) 中の、2-(4-((S)-1-((R)-6-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)プロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)酢酸 (260 mg, 0.50 mmol) と、 K_2CO_3 との混合物に、 CH_3I (0.2 g, 1 mmol) を加えた。得られた混合物を一晩攪拌した。上記固体を濾過し、その濾液を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを TLC によって精製することにより、メチル 2-(4-((S)-1-((R)-6-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)プロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)アセテートを得た (100 mg, 37%)。 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.42 (d, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 5.56 (q, 1H), 6.73 (m, 4H), 6.92 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.25 (m, 5H)。

【1179】

工程 5

THF (2 mL) 中のメチル 2-(4-((S)-1-((R)-6-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)プロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)アセテート (100 mg, 0.188 mmol) の溶液に、臭化メチルマグネシウム (0.3 mL, 3 mol/L) を $-78^\circ C$ において加えた。形成された混合物を3時間にわたって攪拌した。その反応物を NH_4Cl の水溶液によってクエンチした。有機相を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを TLC によって精製することにより、(R)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (10 mg, 10%)。 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.08 (d, 6H), 1.19 (m, 2H), 1.42 (d, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.04-2.19 (m, 4H), 2.53 (s, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.29 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 5.54 (q, 1H), 6.74 (m, 5H), 6.82 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.23 (m, 4H)。

【1180】

工程 6

DCM/ H_2O (10:1, 2 mL) 中のメチル (R)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)エチル)-6-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)プロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (10 mg, 0.188 mmol) の溶液に CAN (100 mg) を加えた。形成された混合物を3時間にわたって攪拌した。その反応物を水で洗浄し、 CH_2Cl_2 で抽出した。併せた有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、(R)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)エチル)-6-(3-(4-メトキシベンジルオキシ)プロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (0.8 mg, 10%)。LC-MS 方法 2 t_R = 1.191 分, m/z = 411.24; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.81 (m, 4H), 1.09 (d, 6H), 1.43 (d, 3H), 1.64 (m, 3

H), 1.92 (m, 3H), 2.16–2.26 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.52 (t, 2H), 5.62 (q, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.26 (m, 4H)。

【1181】

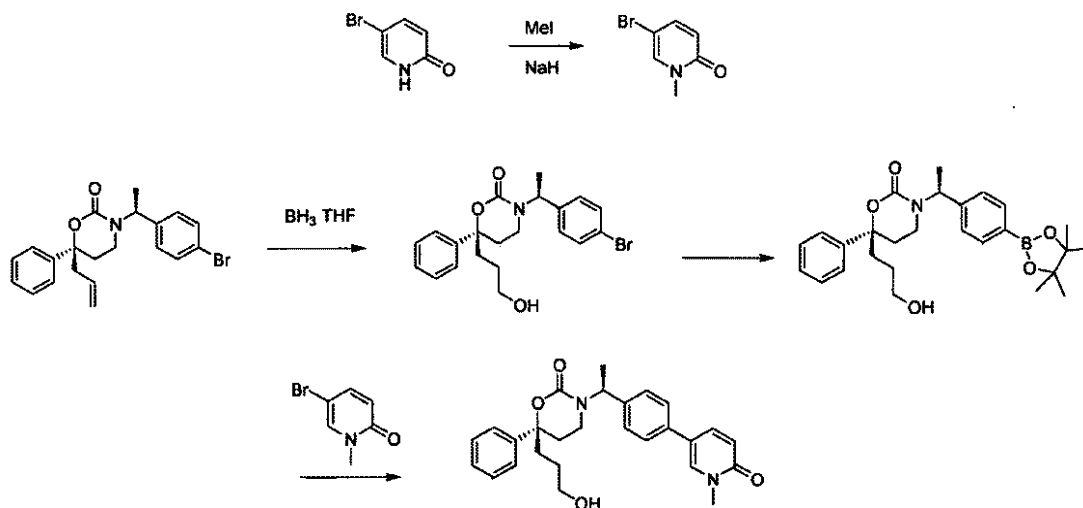
実施例313

(R)–6–(3–ヒドロキシプロピル)–3–((S)–1–(4–(1–メチル–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリジン–3–イル)フェニル)エチル)–6–フェニル–1,3–オキサジナン–2–オン

【1182】

【化390】

10



20

工程1

THF (10 mL) 中の NaH (4.8 g, 0.2 mol) の懸濁液に、THF (120 mL) 中の 5–ブロモピリジン–2 (1H)–オン (8.6 g, 0.05 mol) の溶液を 0℃において加えた。得られた混合物を1時間にわたって攪拌し、CH₃I (35.5 g, 0.25 mol) を加えた。その混合物を3時間にわたって攪拌した。その反応物を NH₄Cl 水溶液でクエンチした。有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製することにより、5–ブロモ–1–メチルピリジン–2 (1H)–オンを得た (8.9 g, 96.78%)。¹H NMR (CDCl₃) : δ = 3.5 (s, 3H), 6.52 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.45 (m, 1H)。

30

【1183】

工程2

テトラヒドロフラン (60 mL) 中の (R)–6–アリル–3–((S)–1–(4–ブロモフェニル)エチル)–6–フェニル–1,3–オキサジナン–2–オン (5 g, 12.5 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、0℃において BH₃·THF (25 mL, 1 mol/L, 25 mmol) を加えた。形成された混合物を2時間にわたって攪拌した。その反応物を水でクエンチした。次いで、上記混合物に NaOH (3 mol/L, 10 mL) および H₂O₂ (15 mL) を加えた。反応が終わったら、その混合物を EtOAc で抽出した。併せた有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製することにより、(R)–3–((S)–1–(4–ブロモフェニル)エチル)–6–(3–ヒドロキシプロピル)–6–フェニル–1,3–オキサジナン–2–オンを得た (2.5 g, 40%)。¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.48 (t, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.93–1.98 (m, 2H), 2.17–2.28 (m, 3H), 3.57 (t, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.25–7.3

40

50

7 (m, 5H)。

【1184】

工程3

DMSO (30 mL) 中の ((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (2 g, 4.8 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.58 g, 6.3 mmol)、KOAc (1.51 g, 15.4 mmol) および PdCl₂ (130 mg, 0.16 mmol) を窒素雰囲気下において加えた。形成された混合物を 90 °C において 20 時間にわたって攪拌した。その反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。併せた有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製することにより、(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (1.7 g, 77%)。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (t, 1H), 1.33 (s, 11H), 1.43 (m, 2H), 1.48 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.1-2.3 (t, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 5.5 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H), 7.48 (m, 2H)。

10

【1185】

工程4

1, 4-ジオキサン (30 mL) 中の、(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (1.7 g, 3.7 mmol) と、5-ブロモ-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (816 mg, 4.4 mmol) と、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (200 mg) と、Cs₂CO₃ 水溶液 (4 mL, 2 M) との混合物を攪拌し、2 時間にわたって加熱還流した。反応が終わったら、その混合物を水で洗浄し、EtOAc で抽出し、有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (614 mg, 37%)。LC-MS 方法 2 t_R = 1.075 分, m/z = 447.1; ¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.38 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 5.63 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 6H), 7.48 (m, 1H)。

20

30

【1186】

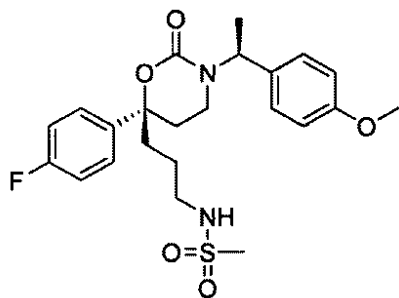
実施例 314

N-(3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

40

【1187】

【化 3 9 1】



実施例 3 1 9 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-アミノ
プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS
方法 3 $t_R = 1.032$ 分, $m/z = 465.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.28-1.40 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.93-2.08 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 4H), 3.06 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.02 (t, 2H), 7.18 (m, 2H)。

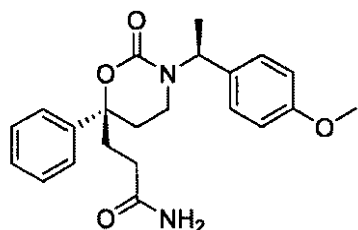
【1188】

実施例 3 1 5

3-((R)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1189】

【化 3 9 2】



実施例 2 3 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.166$ 分, $m/z = 383.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.43 (d, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 5.42 (s, 1H), 5.55 (q, 1H), 6.58 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.26 (m, 3H)。

【1190】

実施例 3 1 6

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1191】

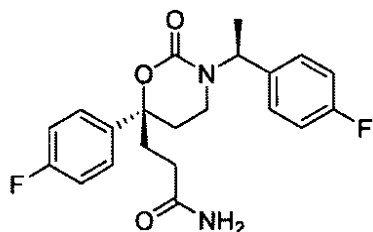
10

20

30

40

【化 3 9 3】



実施例 2 3 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.212$ 分, $m/z = 410.9$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.48 (d, 3H), 1.83-1.98 (m, 1H), 2.06-2.22 (m, 5H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.18 (m, 2H)。

10

【1192】

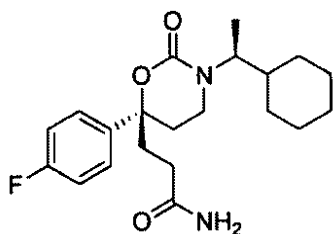
実施例 3 1 7

3-((R)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

20

【1193】

【化 3 9 4】



実施例 2 3 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.304$ 分, $m/z = 398.9$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.13 (d, 6H), 1.20 (s, 2H), 1.37-1.71 (m, 6H), 1.83-1.95 (m, 1H), 2.04-2.20 (m, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.01 (t, 2H), 7.22 (m, 2H)。

30

【1194】

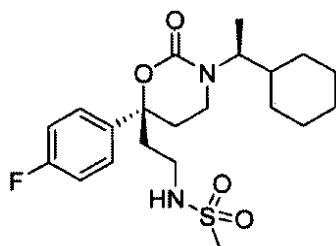
実施例 3 1 8

N-(2-((S)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンシルホンアミド

40

【1195】

【化 3 9 5】



実施例 99 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(2-アミノエチル)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.373$ 分, $m/z = 427$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.04 (d, 6H), 1.20 (s, 1H), 1.38-1.54 (m, 3H), 1.55-1.68 (m, 4H), 2.02-2.21 (m, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.91-3.02 (m, 2H), 3.05-3.18 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.04 (t, 2H), 7.23 (m, 2H)。

10

【1196】

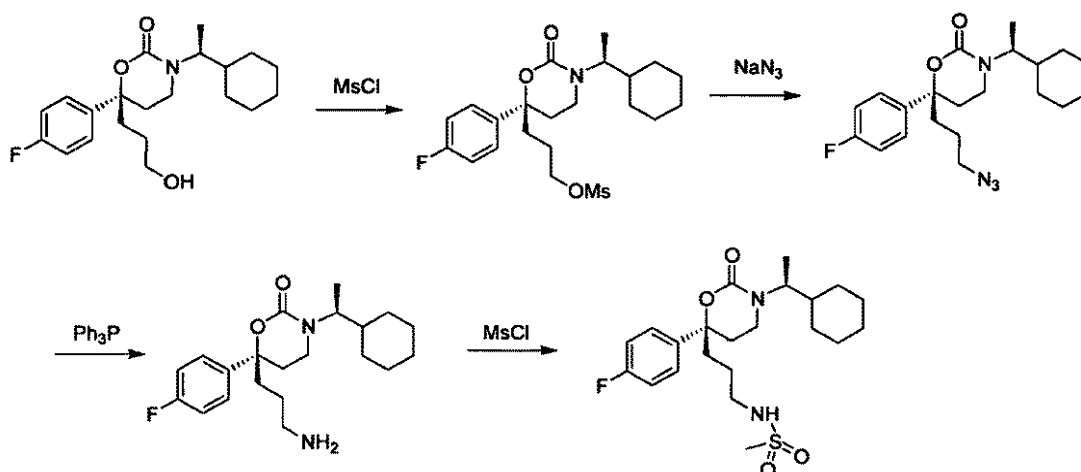
実施例 319

N-(3-((R)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

20

【1197】

【化 3 9 6】



30

工程 1

CH_2Cl_2 (10 mL) 中の (R)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン (200 mg, 0.55 mmol) の溶液に、 Et_3N (290 mg, 2.87 mmol) および $MsCl$ (196 mg, 1.72 mmol) を 0℃において加えた。その反応溶液物を室温において2時間にわたって攪拌した。その反応物を H_2O によってクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機相を濃縮することにより、3-((R)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピルメタンスルホネートを得た (240 mg, 92%)。

40

【1198】

工程 2

DMF (10 mL) 中の 3-((R)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-

50

6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピルメタンスルホネート(240mg, 0.54mmol)の溶液に、NaN₃(112mg, 1.72mmol)を加えた。100℃において3時間にわたって攪拌した後、その反応物をH₂Oによってクエンチし、その混合物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、濃縮することにより、(R)-6-(3-アジドプロピル)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(180mg, 88%)。¹H NMR(CDCl₃): δ=1.04(m, 6H), 1.21(m, 1H), 1.41(m, 1H), 1.5(m, 2H), 1.7(m, 1H), 1.8(m, 7H), 2.12(m, 1H), 2.3(m, 1H), 2.6(m, 1H), 3.01(m, 2H), 3.22(m, 2H), 3.92(m, 1H), 7.02(m, 2H), 7.3(m, 2H)。

10

【1199】

工程3

THF(5mL)およびH₂O(0.25mL)中の(R)-6-(3-アジドプロピル)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン(210mg, 0.54mmol)の溶液に、Ph₃P(420mg, 1.60mmol)を加えた。3時間にわたって還流した後、その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(R)-6-(3-アミノプロピル)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(50mg, 25%)。

20

【1200】

工程4

(R)-6-(3-アミノプロピル)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン(30mg, 0.10mmol)の溶液に、Et₃N(40mg, 0.4mmol)およびMsCl(30mg, 0.24mmol)を0℃において加えた。その反応溶液を室温において2時間にわたって攪拌した。その反応物をH₂Oによってクエンチし、その混合物をCH₂Cl₂で抽出した。有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、N-(3-((R)-3-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミドを得た(11.5mg, 33%)。LC-MS方法2 t_R=1.397分, m/z=440.9; ¹H NMR(CDCl₃) 1.04(d, 6H), 1.13-1.34(m, 2H), 1.43-1.68(m, 6H), 1.73-1.98(m, 3H), 2.03-2.14(m, 1H), 2.29(d, 1H), 2.52(tt, 1H), 2.85(s, 3H), 2.92-3.08(m, 3H), 3.68(m, 1H), 3.88-3.98(m, 1H), 4.33(t, 1H), 7.01(t, 2H), 7.22(m, 2H)。

30

【1201】

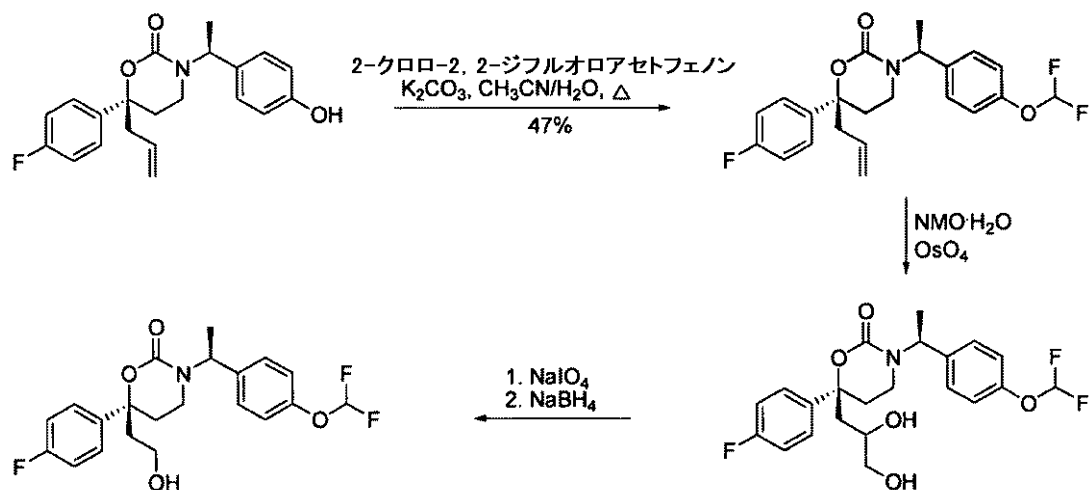
実施例320

40

(S)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1202】

【化 3 9 7】



10

工程 1

室温の、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (0.5227 g, 1.47 mmol) と、 K_2CO_3 (7.7665 g, 56.2 mmol) と、 CH_3CN (6 mL) と、 H_2O (6 mL) の混合物に、2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセトフェン (1.6500 g, 8.66 mmol) を加えた。その反応フラスコを密閉し、その混合物を 80℃ において加熱し、4 時間にわたって攪拌した。次いで、その混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、6 N の HCl (17.5 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣を逆相 HPLC (Sun FireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19×50 mm カラム、8 分間にわたって 10%→90% CH_3CN/H_2O , 0.1% CF_3COOH 、次いで、2 分間にわたって 90% CH_3CN/H_2O , 0.1% CF_3COOH 、流速 20 mL/分) によって精製することにより、0.2780 g (47%) の (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た。LC-MS 方法 1 t_R = 1.90 分, m/z 406 (MH^+), 171; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.25–7.21 (m, 2H), 7.01 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 5.66–5.56 (m, 1H), 5.44 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.99–4.92 (m, 2H), 3.05–3.01 (m, 1H), 2.53 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.40–2.35 (m, 1H), 2.26–2.08 (m, 2H), 1.44 (d, J = 7.3 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -83.96 (d, J = 73.7 Hz), -117.39 (m)。

20

30

【1203】

工程 2

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (0.0320 g, 0.0789 mmol, 1.0 当量) と、 $NMO \cdot H_2O$ (0.0587 g, 0.434 mmol, 5.5 当量) と、 OsO_4 (t-BuOH 中 2.5 wt. %, 0.0450 g, 0.0044 mmol, 0.056 当量) との混合物を室温において 17 時間にわたって攪拌した。その混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、1 N の HCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣を逆相 HPLC (Sun FireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19×50 mm カラム、8 分間にわたって 10%→90% CH_3CN/H_2O , 0.1% CF_3

40

50

COOH、次いで、2分間にわたって90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、流速20mL/分)によって精製することにより、0.0340g(98%)の(6S)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た。3分間のクロマトグラフィにおいて、LC-MS t_R=1.46分, m/z 440 (MH⁺), 396, 270, 226, 171。

【1204】

工程3

アセトン(2mL)およびH₂O(0.5mL)中の(6S)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン(0.0340g, 0.0773mmol, 1.0当量)の溶液に、NaIO₄(0.0545g, 0.255mmol, 3.3当量)を加えた。その混合物を室温において2時間にわたって攪拌し、次いで、EtOAcで希釈し、Na₂SO₄で乾燥した。3分間のクロマトグラフィにおいて、LC-MS t_R=1.67分, m/z 408 (MH⁺), 238, 171。

溶媒を蒸発させた後、粗アルデヒドをMeOHに溶解した。この溶液にNaBH₄(0.100g)を加えた。得られた混合物を室温において20分間攪拌し、次いで、アセトンでクエンチし、一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた後、その残渣を逆相HPLC(Sun FireTM Prep C₁₈ OBDTM 5μm 19×50mmカラム、8分間にわたって10%→90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、次いで、2分間にわたって90%CH₃CN/H₂O, 0.1%CF₃COOH、流速20mL/分)によって精製することにより、0.0165g(52%)の(S)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た。LC-MS方法1 t_R=1.53分, m/z 410 (MH⁺), 171; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.24(m, 2H), 7.04(t, J=8.5Hz, 2H), 6.92-6.86(m, 4H), 6.43(t, J=73.8Hz, 1H), 5.63(q, J=6.7Hz, 1H), 3.76(m, 1H), 3.55(m, 1H), 2.98(br s, 1H), 2.97-2.91(m, 1H), 2.32-2.08(m, 5H), 1.50(d, J=6.7Hz, 3H); ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ -81.50(d, J=73.7Hz), -114.70(m)。

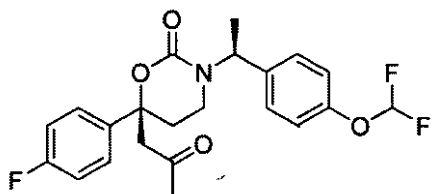
【1205】

実施例321

(S)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-オキソプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1206】

【化398】



実施例328の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。LC-MS方法1 t_R=1.69分, m/z=444 (M+23); ¹H NMR(CDCl₃) 7.34-7.30(m, 2H), 7.02(t, J=8.5Hz, 2H), 6.87-6.82(m, 4H), 6.43(t, J=73.8Hz, 1H), 5.60(q, J=7.0Hz, 1H), 3.01-2.92(m, 3H), 2.63-2

. 55 (m, 1H), 2.41–2.28 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

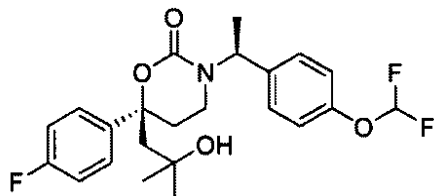
【1207】

実施例322

(S)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1208】

【化399】



10

実施例328の工程2に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。LC-MS方法1 tR = 1.66分, m/z = 460 (M+23); ¹H NMR (CD₃OD) 7.25–7.21 (m, 2H), 7.01–6.97 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.64 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 5.45 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.99–2.96 (m, 1H), 2.45–2.32 (m, 2H), 2.14–2.06 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

20

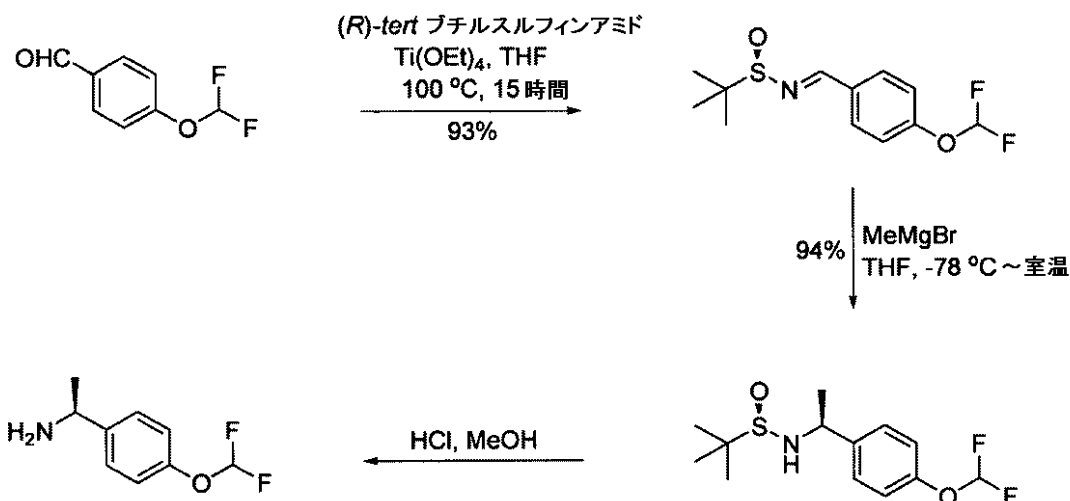
実施例323

(S)-6-(ブタ-3-エニル)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1209】

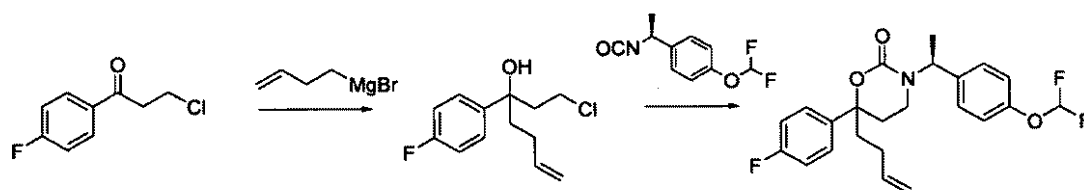
【化 4 0 0】

A)



10

B)



20

工程 1

THF (25 mL) 中の、4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (3.1060 g, 18.04 mmol, 1.08 当量) と、(R)-(+)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド (2.0210 g, 16.67 mmol, 1.0 当量) と、Ti(OEt)₄ (8.080 g, 35.4 mmol, 2.1 当量) の溶液を 15 時間にわたって 100 °C において加熱した。冷却した後、激しく攪拌しながら、その反応混合物を飽和ブライン (7 mL) でクエンチした。その混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣をヘキサン類/酢酸エチルで溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、4.2666 g (93%) の [N(E), S(R)]-N-(4-(ジフルオロメトキシ)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを固体として得た。LC-MS 方法 1 t_R = 1.78 分, m/z 276 (MH⁺), 220; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.59 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -82.04 (d, J = 72.4 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.32, 154.08 (t, J = 2.7 Hz), 131.18, 131.12, 119.44, 115.36 (t, J = 261.5 Hz), 57.83, 22.57。

30

40

【1210】

工程 2

臭化メチルマグネシウム (トルエン/THF 中の 1.4 M 溶液, 120 mL, 168 mmol, 1.1 当量) を、N₂ 下、-78 °C において、THF (30 mL) 中の [N(E), S(R)]-N-(4-(ジフルオロメトキシ)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (4.2263 g, 15.35 mmol, 1.0 当量) の溶液に滴下した。その反応混合物を -78 °C において攪拌し、24 時間にわたって徐々に 18 °C

50

に温めた。その反応混合物を -78°C に冷却し、激しく攪拌しながら飽和 NH_4Cl (30 mL) でクエンチした。その混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣をヘキサン類/酢酸エチルで溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、4.2086 g (94%) の [S(R)]-N-(1S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドを固体として得た。LC-MS方法1 $t_R = 1.57$ 分, m/z 292 (MH^+), 218, 171; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.51 (t, $J = 73.9$ Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.20 (s, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -81.14 (d, $J = 73.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.57, 128.37, 119.53, 115.89 (t, $J = 260$ Hz), 55.57, 53.87, 25.15, 22.53。

【1211】

工程3

ジオキサン (15 mL) および MeOH (15 mL) 中の 4 M の HCl との混合物中の [S(R)]-N-(1S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (2.1356 g, 7.33 mmol) の溶液を室温において 24 時間にわたって攪拌した。溶媒を真空中で除去した後、その残渣を 3 N の NaOH (15 mL) で処理し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 K_2CO_3 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をさらに精製することなく、次の工程において直接使用した。LC-MS方法1 $t_R = 0.83$ 分, m/z 171 ($\text{M}^+ - \text{NH}_2$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.48 (t, $J = 73.9$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.18 (s, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -80.99 (d, $J = 73.7$ Hz)。

【1212】

工程4

(S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エタンアミンから (S)-1-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-イソシアナトエチル)ベンゼンを調製した。

【1213】

工程5

実施例110の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、3-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オンおよび3-ブテニルマグネシウムブロミドから1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘプター-6-エン-3-オールを調製した。

【1214】

工程6

実施例110の工程2に記載されている手順と類似の手順に従って、1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘプター-6-エン-3-オールおよび (S)-1-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-イソシアナトエチル)ベンゼンから6-(ブター-3-エニル)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。2つの異性体を単離した。

【1215】

異性体1: LC-MS方法1 $t_R = 2.02$ 分, $m/z = 420$ ($\text{M} + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) 7.29-7.24 (m, 4H), 7.08-7.03 (m, 4H), 6.49 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 5.75-5.61 (m, 2H), 4.

9.3-4.86 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.06-1.71 (m, 4H), 1.24 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

【1216】

異性体2: LC-MS方法1 $t_R=1.96$ 分, $m/z=420$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.25-7.20 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 4H), 6.42 (t, $J=73.8$ Hz, 1H), 5.73-5.61 (m, 2H), 4.95-4.87 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 4H), 1.99-1.77 (m, 3H), 1.49 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

10

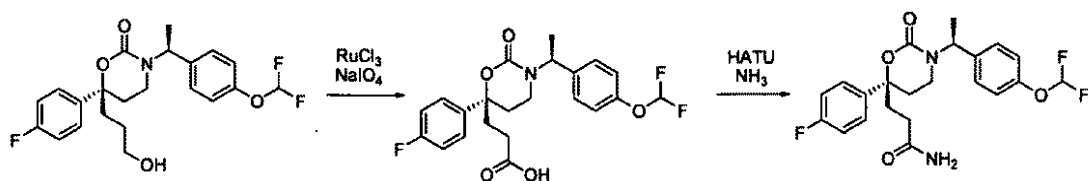
【1217】

実施例324

3-((R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1218】

【化401】



20

工程1

14 mLの溶媒(1:1:1.5の $CCl_4:CH_3CN:H_2O$)中の、(R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン(0.1608 g, 0.38 mmol, 1.0当量)と、 $RuCl_3 \cdot xH_2O$ (0.0490 g, 0.24 mmol, 0.6当量)と、 $NaIO_4$ (0.5990 g, 2.8 mmol, 7.4当量)との混合物を0℃において3時間にわたって攪拌した。次いで、その反応混合物を1NのHCl(1 mL)でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣を逆相HPLC(SunFireTM Prep C_{18} OBDTM 5 μm 19×50 mmカラム、8分間にわたって10%→90% CH_3CN/H_2O , 0.1% CF_3COOH 、次いで、2分間にわたって90% CH_3CN/H_2O , 0.1% CF_3COOH 、流速20 mL/分)によって精製することにより、0.0920 g(55%)の3-((R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸を得た。LC-MS方法1 $t_R=1.59$ 分, $m/z=460$ (MNa^+), 438 (MH^+), 171; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (br s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.01 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.43 (t, $J=73.8$ Hz, 1H), 5.61 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.30-2.07 (m, 6H), 1.49 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -81.54 (d, $J=73.7$ Hz), -114.53 (m)。

30

40

【1219】

工程2

DMF(2 mL)中の3-((R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジ

50

ナン-6-イル) プロパン酸 (0.0485 g, 0.11 mmol) の溶液に、THF (3 mL) 中の、HATU (0.2603 g, 0.68 mmol)、DIPEA (0.5 mL) および 0.8 M の NH_3 を加えた。その混合物を室温において 22 時間にわたって攪拌した。溶媒を真空中で除去した後、その残渣を逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 $\times$ 50 mm カラム、8 分間にわたって 10% $\rightarrow$ 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、次いで、2 分間にわたって 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、流速 20 mL/分) によって精製することにより、0.0235 g (49%) の 3-((R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ) フェニル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) プロパンアミドを得た。LC-MS 方法 1 $t_R =$ 1.48 分, m/z 459 (MNa^+), 393; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23–7.20 (m, 2H), 7.04–6.99 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.43 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 5.83–5.78 (m, 2H), 5.62 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.95–2.91 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.27–2.15 (m, 5H), 1.98 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -81.51 (d, $J = 73.7$ Hz), -114.66 (m)。

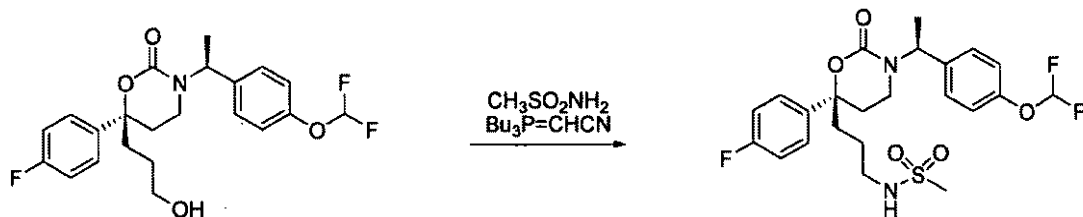
【1220】

実施例 325

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ) フェニル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) プロピル) メタンスルホンアミド

【1221】

【化 402】



乾燥トルエン (2 mL) 中の、(R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ) フェニル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (0.0332 g, 0.0784 mmol) およびメタンスルホンアミド (0.0549 g, 0.577 mmol) の溶液に、 N_2 下、室温において (シアノメテン) トリブチルホスホラン (CMBP, 0.1720 g, 0.713 mmol) を加えた。その混合物を室温において 19 時間にわたって攪拌した。溶媒を真空中で除去した後、その残渣を逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 $\times$ 50 mm カラム、8 分間にわたって 10% $\rightarrow$ 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、次いで、2 分間にわたって 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、流速 20 mL/分) によって精製することにより、0.0137 g (35%) の N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ) フェニル) エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) プロピル) メタンスルホンアミドを得た。LC-MS 方法 1 $t_R =$ 1.64 分, $m/z =$ 523 (MNa^+), 501 (MH^+), 171; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.24–7.21 (m, 2H), 7.01 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.65 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 5.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.04–3.00 (m, 1H), 2.93–2.86 (m, 2

H), 2.77 (s, 3H), 2.38–2.34 (m, 1H), 2.22–2.09 (m, 2H), 1.92–1.82 (m, 2H), 1.58–1.50 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26–1.18 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ –83.93 (d, J = 75.0 Hz), –117.33 (m)。

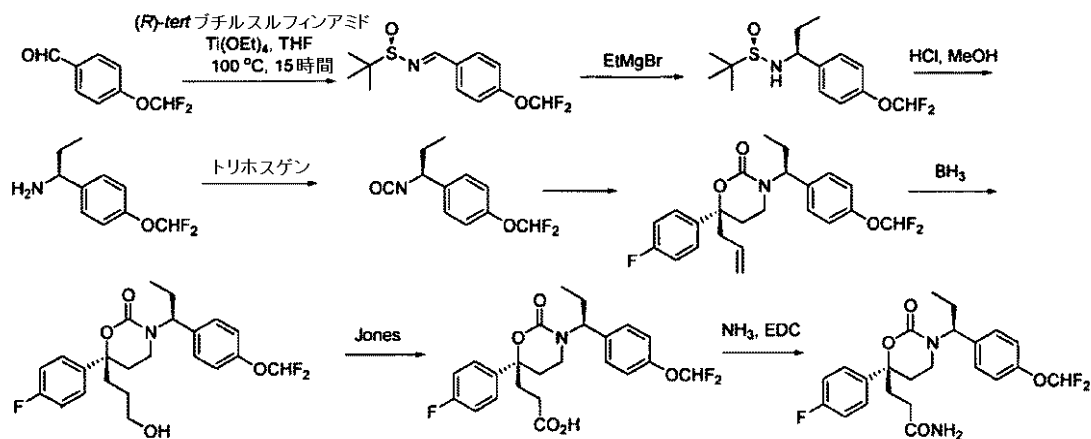
【1222】

実施例326

3-(R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1223】

【化403】



実施例323の工程1～4に記載されている条件と類似の条件に従って、工程2において EtMgBr を用いて、(S)-1-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-イソシアナトプロピル)ベンゼンを調製した。実施例110の工程2に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-1-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-イソシアナトプロピル)ベンゼンおよび1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オールを用いて、6-アリル-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンをクロマトグラフ的に分離した。実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。実施例234に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミドを調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.251$ 分, $m/z = 451.4$; ^1H NMR (CDCl_3) 0.92 (t, 3H), 1.78–1.92 (m, 3H), 2.10–2.23 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 5.34 (t, 1H), 5.40–5.63 (d, 2H), 6.18–6.56 (m, 1H), 6.89 (m, 4H), 6.99 (d, 2H), 7.11 (m, 2H)。

【1224】

実施例327

(S)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1225】

10

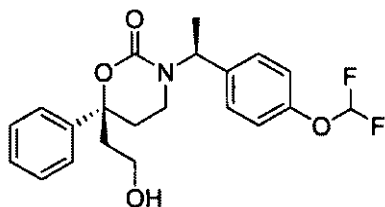
20

30

40

50

【化 4 0 4】



実施例 3 2 0 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.248$ 分, $m/z = 319.16$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.48 (d, 3H), 2.02-2.33 (m, 5H), 2.82 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.72 (m, 1H) 5.55 (m, 1H) 6.16-6.54 (m, 1H), 6.76 (m, 4H), 7.18-7.31 (m, 5H)。

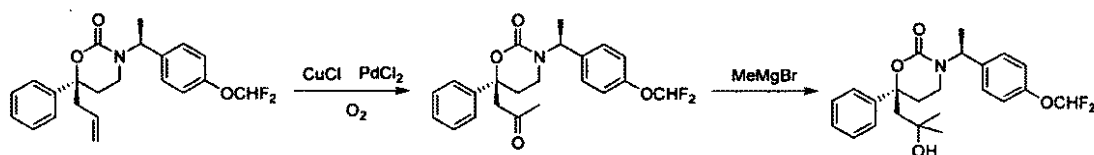
【1 2 2 6】

実施例 3 2 8

(S)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1 2 2 7】

【化 4 0 5】



工程 1

DMF 中の (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (379 mg, 1 mmol) の溶液に、CuCl (227 mg, 2.3 mmol) および PdCl₂ (53 mg, 0.3 mmol) を O₂ 下、0℃において加え、その混合物を 30℃において一晩攪拌した。その混合物を水で洗浄し、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (180 mg, 50%)。

【1 2 2 8】

工程 2

THF (10 mL) 中の (S)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (150 mg, 0.39 mmol) の溶液に、窒素下、-78℃において臭化メチルマグネシウム (1M, 2.5 mL) を加えた。その混合物をその反応が終わるまで室温において攪拌した。その反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチした。有機相を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (15 mg, 10%)。 ^1H NMR (CDCl₃) : 1.05 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.76 (m, 1H)

, 5.60 (m, 1H), 6.16–6.58 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 7.26 (m, 5H)。

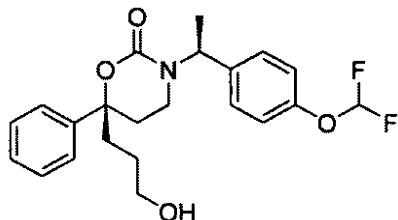
【1229】

実施例329

(R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1230】

【化406】



10

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから開始して、実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.868$ 分, $m/z = 428.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.35 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.85–1.99 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.57 (m, 1H), 6.16–6.54 (t, 1H), 6.77 (dd, 4H), 7.25 (m, 4H)。

20

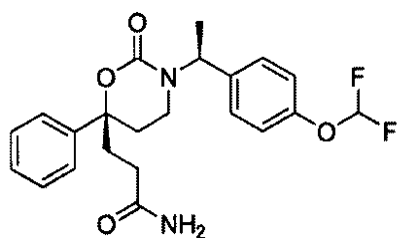
【1231】

実施例330

3-((R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1232】

【化407】



30

(R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから開始して、実施例234に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.769$ 分, $m/z = 464.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.49 (d, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.11–2.30 (m, 5H), 2.45 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.35 (d, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.16–6.54 (t, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.18–7.30 (m, 5H)。

40

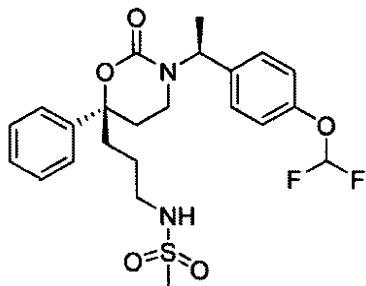
【1233】

実施例331

N-((R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

【1234】

【化 4 0 8】



(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから開始して、実施例 3 5 9 に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.3$ 分, $m/z = 483$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.34 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.10-2.34 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.20-6.62 (m, 1H), 6.90 (dd, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.34 (m, 3H)。

10

【1 2 3 5】

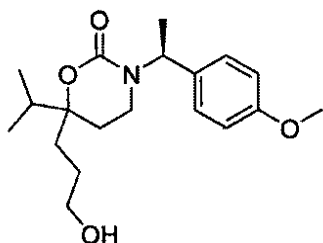
実施例 3 3 2

6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - イソプロピル - 3 - ((1S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

20

【1 2 3 6】

【化 4 0 9】



30

実施例 2 0 7 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において (S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エタンアミンを用いて、表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【1 2 3 7】

異性体 1: LC-MS 方法 3 $t_R = 0.91$ 分, $m/z = 693.3$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.26 (m, 6H), 1.25 (s, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.58-1.66 (m, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.66 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 5.70 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.18 (m, 2H)。

40

【1 2 3 8】

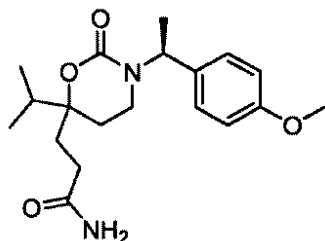
異性体 2:

実施例 3 3 3

3 - (6 - イソプロピル - 3 - ((1S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロパンアミド

【1 2 3 9】

【化 4 1 0】



6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-イソプロピル-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナナン-2-オンから開始して、実施例 234

10

に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【1 2 4 0】

異性体 1: LC-MS 方法 2 $t_R = 1.133$ 分, $m/z = 349.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.84 (m, 6H), 1.43 (d, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 5.31 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.18 (m, 2H)。

異性体 2: LC-MS 方法 2 $t_R = 1.169$ 分, $m/z = 371$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.89 (d, 6H), 1.42 (d, 3H), 1.50-1.69 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.66 (m, 1H), 5.78-5.89 (s, 1H), 5.90-6.02 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.18 (d, 2H)。

20

【1 2 4 1】

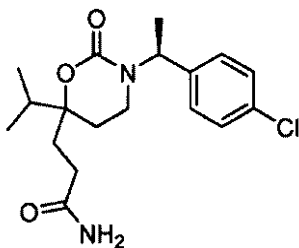
実施例 334

3-(3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-イソプロピル-2-オキソ-1,3-オキサジナナン-6-イル)プロパンアミド

【1 2 4 2】

30

【化 4 1 1】



実施例 187 の工程 1 および 2 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 234 に記載されている手順と類似の手順に従って、6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-イソプロピル-1,3-オキサジナナン-2-オン異性体 1 から表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

40

【1 2 4 3】

異性体 1: LC-MS 方法 3 $t_R = 1.409$ 分, $m/z = 353$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.87 (m, 6H), 1.19 (m, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.14-7.45 (m, 4H)。

【1 2 4 4】

異性体 2: LC-MS 方法 2 $t_R = 0.917$ 分, $m/z = 353$; ^1H NMR (

50

CDCl₃) 0.89 (m, 6H), 1.47 (d, 3H), 1.51–1.62 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 5.28–5.41 (s, 1H), 5.56–5.65 (s, 1H), 5.69 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.28 (d, 2H)。

【1245】

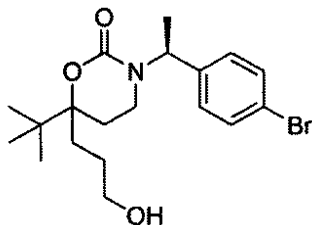
実施例335

3-((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-tert-ブチル-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1246】

【化412】

10



実施例207の工程1～8に記載されている手順と類似の手順に従って、エチル4,4-ジメチル-3-オキソペンタノエートから6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-tert-ブチル-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-tert-ブチル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

20

【1247】

異性体1: LC-MS方法2 $t_R = 1.349$ 分, $m/z = 397.13$; ¹H NMR (CDCl₃) 0.94 (s, 9H), 1.44 (d, 3H), 1.54 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.40 (d, 2H)。

【1248】

30

LC-MS方法2 $t_R = 1.383$ 分, $m/z = 397.13$; ¹H NMR (CDCl₃) 0.93 (s, 9H), 1.44 (d, 3H), 1.58–1.68 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.40 (d, 2H)。

【1249】

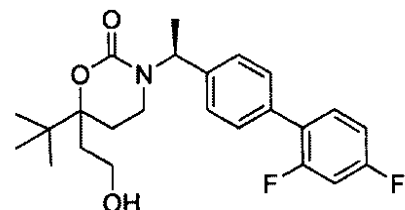
実施例336

6-tert-ブチル-3-((1S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1250】

【化413】

40



実施例207に記載されている手順と類似の手順に従って、エチル4,4-ジメチル-3-オキソペンタノエートから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【1251】

異性体1: LC-MS方法3 $t_R = 1.207$ 分, $m/z = 431.23$; ¹H N

50

MR (CD₃OD) 1.01 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 1.57 (d, 3H), 1.59–1.90 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.43–7.53 (m, 5H)。

【1252】

異性体2: LC-MS方法3 $t_R = 1.219$ 分, $m/z = 431.23$; ¹H NMR (CD₃OD) 1.02 (s, 9H), 1.59 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.81–1.94 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.42–7.53 (m, 5H)。

10

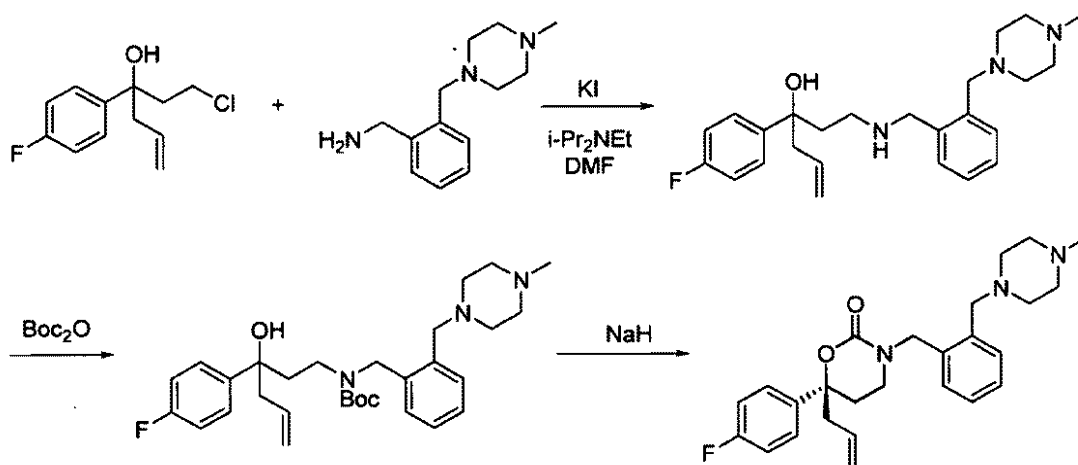
【1253】

実施例337

6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-(2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンジル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1254】

【化414】



20

工程1および2

30

厚肉のガラス管に1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール(250mg, 1.1mmol)、(2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)メタンアミン(239mg, 1.1mmol)、KI(200mg, 1.2mmol)、*i*-Pr₂NEt(0.22mL, 1.2mmol)およびDMF(2mL)を投入した。その混合物を密閉し、加熱し、80℃において16時間にわたって攪拌した。その混合物を室温に冷却し、EtOAc(80mL)で希釈し、水で抽出した(2×25mL)。併せた水層をTHF(50mL)で希釈し、固体K₂CO₃(5g)を加えた後、Boc₂O(357mg, 1.64mmol)を加えた。その混合物を室温において3時間にわたって攪拌し、ブライン(50mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(2×75mL)。これらのEtOAc抽出物を併せ、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、粗tert-ブチル3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシヘキサ-5-エニル(2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンジル)カルバメートを得て(323mg, 72%)、それをさらに精製することなく使用した。LC-MS方法1 $t_R = 0.95$ 分, $m/z = 412$ 。

40

【1255】

工程3

tert-ブチル3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシヘキサ-5-エニル(2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンジル)カルバメート(17mg, 34μmol)を乾燥THF(1mL)に溶解し、油中の60%NaH(7mg, 0.17mmol)を加えた。その混合物を加熱し、50℃において24時間にわたって攪

50

拌した。水（0.5 mL）を加えた後、ヘキサン類（1 mL）およびMeOH（1.5 mL）を加えた。MeOH水層を分離し、分取HPLCに供することにより、6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-(2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンジル)-1,3-オキサジナン-2-オンをそのTFA塩として得た（1.1 mg, 8%）。LC-MS方法1 $t_R = 1.35$ 分, $m/z = 438$ 。

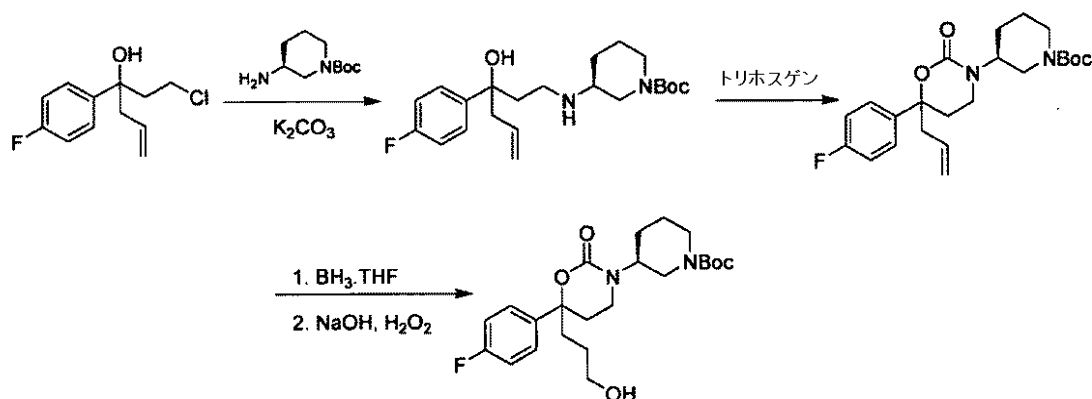
【1256】

実施例338

(S)-tert-ブチル3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1257】

【化415】



工程1

アセトニトリル（33 mL）中の、1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール（760 mg, 3.3 mmol）と、(S)-tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート（1.0 g, 5 mmol）と、KI（1.1 g, 6.7 mmol）と、 K_2CO_3 （920 mg, 6.7 mmol）との混合物を一晚、加熱還流した。その反応混合物を濾過した。その濾液を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(3S)-tert-ブチル-3-((3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシヘキサ-5-エニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た（500 mg, 38%）。 ^1H NMR: (CDCl₃): 1.23 (m, 1H), 1.38 (d, 9H), 1.57 (m, 1H), 1.75 (ブロード, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.80 (ブロード, 3H), 3.49 (ブロード, 1H), 3.71 (ブロード, 3H), 4.95 (d, 2H), 5.56 (m, 1H), 6.95 (t, 2H), 7.32 (m, 2H)。

【1258】

工程2

0℃の乾燥塩化メチレン（13 mL）中の、(3S)-tert-ブチル3-((3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシヘキサ-5-エニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート（500 mg, 1.27 mmol）およびトリエチルアミン（515 mg, 5.1 mmol）の溶液に、トリホスゲン（126 mg, 0.42 mmol）を加えた。その混合物を反応が終わるまで室温において攪拌した。水を加え、層を分離した。水層を塩化メチレンで抽出した。併せた有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、(3S)-tert-ブチル3-((6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た（70 mg, 13%）。 ^1H NMR: (CDCl₃): 1.37 (

10

20

30

40

50

d, 9H), 1.43 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.64 (m, 5H), 3.11 (m, 1H), 3.91 (ブロード, 3H), 5.00 (q, 2H), 5.65 (m, 1H), 6.99 (t, 3H), 7.20 (m, 2H)。

【1259】

工程3

実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、(3S)-tert-ブチル 3-(6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【1260】

10

異性体1: LC-MS方法2 $t_R = 1.308$ 分, $m/z = 459$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.24 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.42 (m, 2H), 1.62 (m, 3H), 1.80-1.97 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.34-2.48 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.55-4.06 (m, 3H), 6.98 (t, 2H), 7.18 (m, 2H)。

【1261】

異性体2: LC-MS方法2 $t_R = 1.313$ 分, $m/z = 337$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.27 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.41-1.52 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.59-1.61 (m, 1H), 1.83-2.00 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.39-2.57 (m, 1H), 2.69-2.83 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.70-3.88 (s, 1H), 3.89-4.00 (m, 2H), 6.94-7.03 (t, 2H), 7.18-7.29 (m, 2H)。

20

【1262】

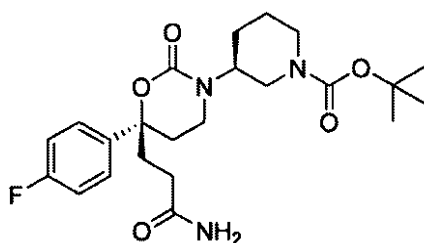
実施例339

(S)-tert-ブチル 3-((R)-6-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1263】

30

【化416】



Jones 試薬の代わりにPDCを用いて、実施例234に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.207$ 分, $m/z = 350.4$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.36 (s, 9H), 1.46 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.70-3.98 (d, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 7.01 (t, 2H), 7.18 (m, 2H)。

40

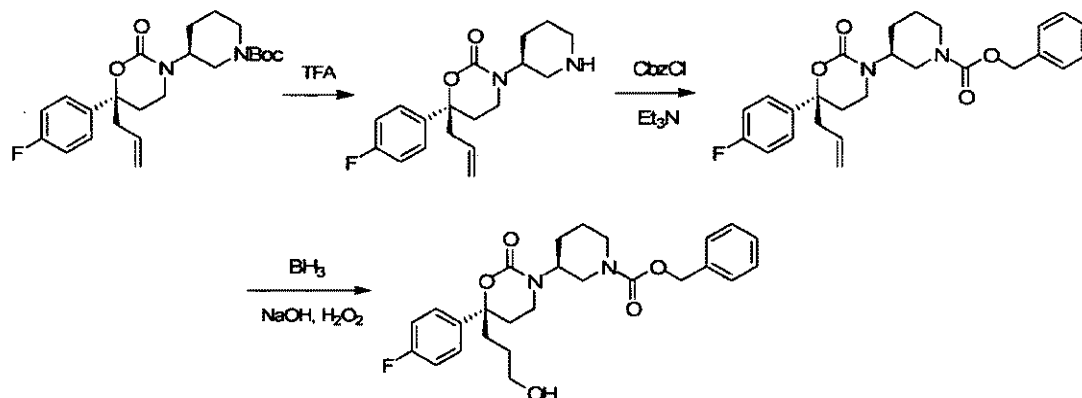
【1264】

実施例340

(S)-ベンジル 3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)ピペリジン-1-カルボ

50

キシレート
【1265】
【化417】



10

工程 1

20% TFA / CH₂Cl₂ (5 mL) 中の (S) -tert-ブチル 3-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (150 mg, 0.359 mmol) の溶液を 0℃において2時間にわたって攪拌した。その混合物を濃縮することにより、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-ピペリジン-3-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得て (112 mg, 粗)、それをさらに精製することなく次に使用した。

20

【1266】

工程 2

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-ピペリジン-3-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン (112 mg, 0.35 mmol) および Et₃N (71 mg, 0.70 mmol) の溶液に、CbzCl (71 mg, 0.7 mmol) を 0℃において加えた。次いで、その混合物を反応が終わるまで室温において攪拌した。その反応物を H₂O でクエンチした。その混合物を EtOAc で抽出し、有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(S)-ベンジル 3-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートを得た (78 mg, 49%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.63 (m, 3H), 2.07-2.26 (m, 2H), 2.54 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.93-5.09 (m, 4H), 5.09-5.18 (m, 1H), 6.87-7.03 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.31 (m, 6H)。

30

【1267】

工程 3

THF (3 mL) 中の (S)-ベンジル 3-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (78 mg, 0.17 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、0℃において BH₃ THF (0.5 mL, 1 mol/L) を加えた。形成された混合物を2時間にわたって攪拌した。その反応物を水でクエンチした。次いで、上記混合物に NaOH 水溶液 (3 mol/L, 0.2 mL) および H₂O₂ (30%, 0.4 mL) を加えた。得られた混合物を1.5時間にわたって攪拌した。その混合物を EtOAc で抽出し、併せた有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(S)-ベンジル 3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ

40

50

プロピル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た (15 mg, 20%)。LC-MS方法2 $t_R = 1.299$ 分, $m/z = 493.1$; ^1H NMR (CDCl₃): 1.12 - 1.35 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.57 - 1.28 (m, 4H), 1.82 - 1.98 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.46 - 2.73 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.86 - 4.03 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 6.89 - 7.01 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.23 - 7.33 (m, 4H)。

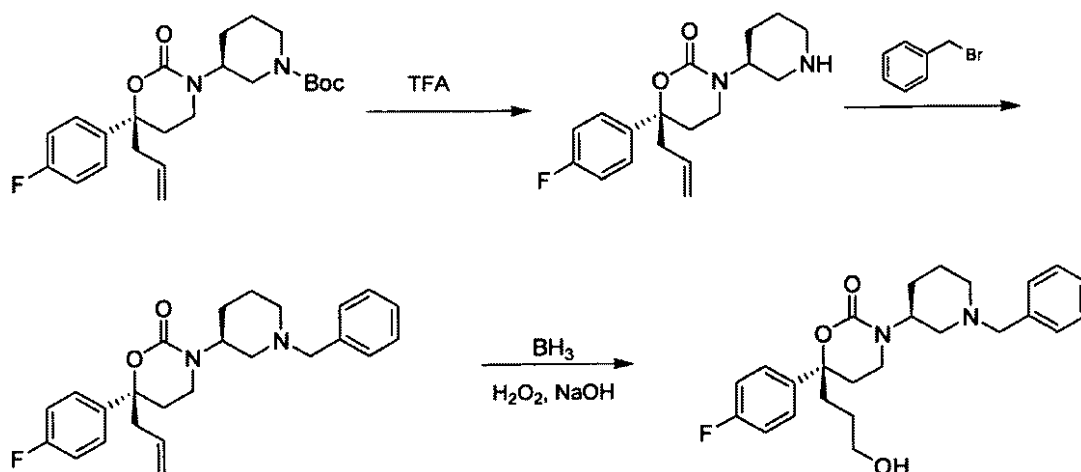
【1268】

実施例341

(R) - 3 - ((S) - 1 - ベンジルピペリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1269】

【化418】



工程1

CH₂Cl₂ (16 mL) 中の (S) - tert-ブチル 3 - ((R) - 6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (700 mg, 1.67 mmol) の溶液に、TFA (3.2 mL) を 0℃ において加えた。その混合物を室温において2時間にわたって攪拌した。次いで、NaHCO₃ の水溶液を加え、その混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣を分取 TLC によって精製することにより、(R) - 6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - ピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンを得た (530 mg, 100%)。

【1270】

工程2

DMF (10 mL) 中の (R) - 6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - ピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (530 mg, 1.67 mmol) の溶液に、臭化ベンジル (573 mg, 3.35 mmol) および K₂CO₃ (924 mg, 6.7 mmol) を加え、その混合物を5時間にわたって80℃に加熱した。その反応物を H₂O によってクエンチした。層を分離し、水相を CH₂Cl₂ で抽出した。併せた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣を分取 TLC によって精製することにより、(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - ベンジルピペリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンを得た (90 mg, 13%)。

【1271】

工程3

THF (3 mL) 中の (R)-6-アリル-3-((S)-1-ベンジルピペリジン-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (90 mg, 0.22 mmol) の溶液に、 BH_3/THF (1 M, 0.44 mL) を 0°C において加え、その混合物を室温において2時間にわたって攪拌した。次いで、その混合物を 0°C において冷却し、 H_2O (0.2 mL)、 NaOH (3 M, 0.15 mL)、30% H_2O_2 (0.4 mL) を加えた。その溶液を室温においてさらに2時間にわたって攪拌した後、1 N の HCl 水溶液を加え、その混合物を EtOAc で抽出した。併せた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。その残渣を分取 TL C によって精製することにより、(R)-3-((S)-1-ベンジルピペリジン-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (30 mg, 30%)。LC-MS 方法2 $t_R = 0.976$ 分, $m/z = 427.7$; ^1H NMR (CDCl_3): 1.28 (m, 2H), 1.36–1.45 (m, 1H), 1.58–1.67 (m, 6H), 1.88 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.05–4.15 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.15 (m, 5H), 7.22 (m, 2H)。

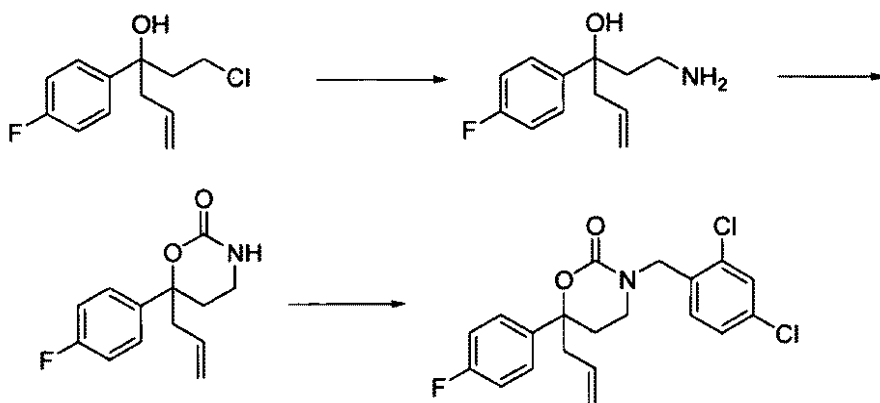
【1272】

実施例 342

6-アリル-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1273】

【化419】



工程 1

1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール (100 mg) と、 EtOH (4 mL) と、濃 NH_4OH (2 mL) との混合物をマイクロ波内で 120°C において30分間、加熱した。その混合物を濃縮し、その残渣を5% HCl 水溶液 (2×40 mL) とエーテル (70 mL) との間で分離させた。固体の K_2CO_3 を加えることによって、併せた HCl 水層を塩基性化し、 CH_2Cl_2 で抽出した (2×45 mL)。併せた CH_2Cl_2 抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を除去することにより、1-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール (53 mg) を油状物として得た。LC-MS 方法1 $t_R = 0.90$ 分, $m/z = 210, 192$ 。

【1274】

工程 2

CH_2Cl_2 (10 mL) 中の、1-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール (53 mg, 0.25 mmol) および $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.091 mL, 0.50 mmol) の攪拌溶液を氷浴内で冷却し、固体のトリホスゲン (25 mg, 0.08 mmol) を加えた。氷浴を融解し、その混合物を室温において6時間に

わたって攪拌した。その混合物をエーテル（80 mL）で希釈し、5% HCl 水溶液（20 mL）および飽和 NaHCO₃ 水溶液（20 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を除去することにより、6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン（50 mg, 84%）を油状物として得て、それをさらに精製することなく使用した。LC-MS 方法1 $t_R = 1.32$ 分, $m/z = 236$ 。

【1275】

工程3

N₂ 下、乾燥 DMF（0.5 mL）中の、6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン（15 mg, 0.064 mmol）および2,4-ジクロロベンジルクロリド（25 mg, 0.13 mmol）の攪拌溶液に、油中の60% NaH をガス発生が止むまで少しずつ加えた。その混合物を室温において一晩、攪拌し、水（0.5 mL）でクエンチした。その混合物を10 mL の Chem-Elut カートリッジに適用し、エーテル（50 mL）で溶出した。その溶出液を乾燥するまで蒸発させ、その残渣を分取 HPLC によって精製することにより、6-アリル-3-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た（5.5 mg, 22%）。LC-MS 方法1 $t_R = 2.1$ 分, $m/z = 394$; ¹H NMR (CDCl₃) 2.30 (2H), 2.60 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.75 (1H), 5.06 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.08 (3H), 7.30 (3H)。

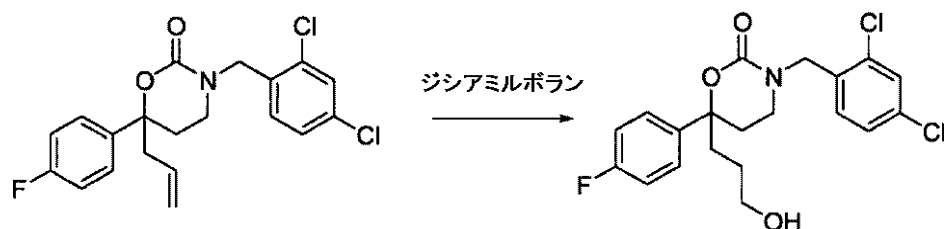
【1276】

実施例343

3-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1277】

【化420】



乾燥 THF（7 mL）中の BH₃·Me₂S（0.7 mL, 7.0 mmol）の攪拌溶液を氷浴内で冷却し、THF（7 mL, 14 mmol）中の 2M の 2-メチルブテンを 3 分間にわたって滴下した。その混合物を氷浴内で 1.5 時間にわたって攪拌した。この溶液のアリコート（0.25 mL, 0.12 mmol）を、乾燥 THF（0.5 mL）中の 6-アリル-3-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン（3.2 mg, 8.0 μmol）の氷冷溶液に加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。水（2 mL）を加え、その混合物を 3 時間にわたって攪拌した。固体の NaBO₃·H₂O（10 mg）を加えた。その混合物を一晩攪拌し、10 mL の Chem-Elut カートリッジに適用し、CH₂Cl₂（20 mL）で溶出した。その溶出液を濃縮し、その残渣を prep HPLC によって精製することにより、3-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た（1.3 mg, 39%）。LC-MS 方法1 $t_R = 1.78$ 分, $m/z = 368$; ¹H NMR (CDCl₃) 1.37 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 4.50 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 6.90-7.35 (7H)。

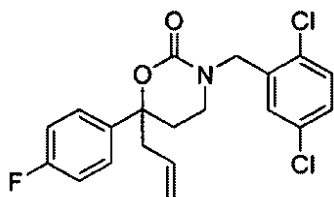
【1278】

実施例 3 4 4

6-アリル-3-(2, 5-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1 2 7 9】

【化 4 2 1】



10

実施例 3 4 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、2, 5-ジクロロベンジルブロミドを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 2.07$ 分, $m/z = 394$; ^1H NMR (CDCl₃) 2.32 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 5.06 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.05-7.40 (6H)。

【1 2 8 0】

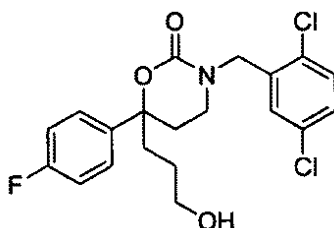
実施例 3 4 5

3-(2, 5-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

20

【1 2 8 1】

【化 4 2 2】



30

実施例 3 4 3 に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.72$ 分, $m/z = 368$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.39 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.59 (t, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.05-7.35 (6H)。

【1 2 8 2】

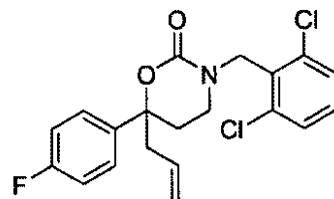
実施例 3 4 6

6-アリル-3-(2, 6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

40

【1 2 8 3】

【化 4 2 3】



実施例 3 4 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、2, 6-ジクロロベンジルブロミドを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.98$ 分, $m/z =$

50

$z = 418, 416, 396, 394$; $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ 2.19 (m, 2H), 2.57 (3H), 2.95 (m, 2H), 4.79 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 6.02 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.20 (4H)。

【1284】

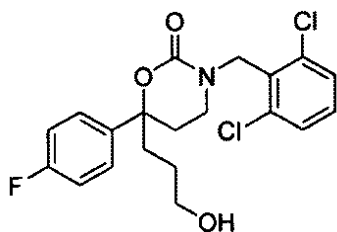
実施例 347

3-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1285】

【化424】

10



実施例 343 に記載されている手順と類似の手順に従って、6-アリル-3-(2,6-ジクロロベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.65$ 分, $m/z = 368$; $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ 1.26 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.48 (t, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 6.90-7.20 (7H)。

20

【1286】

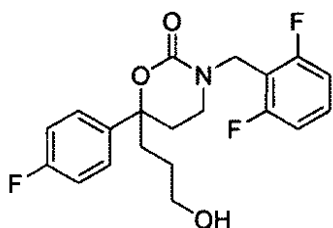
実施例 348

3-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1287】

【化425】

30



実施例 342 に記載されている手順と類似の手順に従った後、2,6-ジフルオロベンジルブロミドを用いて、実施例 343 に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.5$ 分, $m/z = 336$; $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ 1.34 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.81 (t, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.20 (3H)。

40

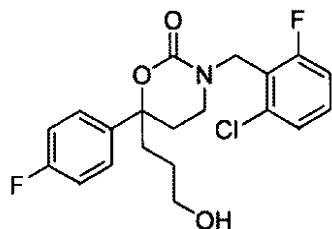
【1288】

実施例 349

3-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1289】

【化 4 2 6】



2-クロロ-6-フルオロベンジルブロミドを用いる実施例 3 4 2 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 3 4 3 に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.58$ 分, $m/z = 352$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.33 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.57 (t, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 6.90–7.30 (7H)。

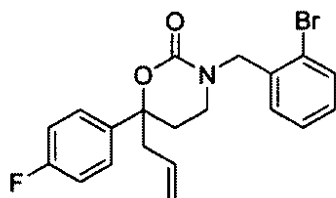
【1 2 9 0】

実施例 3 5 0

6-アリル-3-(2-ブロモベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1 2 9 1】

【化 4 2 7】



実施例 3 4 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、2-ブロモベンジルブロミドを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.94$ 分, $m/z = 406, 404$; ^1H NMR (CDCl₃) 2.30 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 5.08 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.10 (4H), 7.37 (m, 2H), 7.46 (m, 1H)。

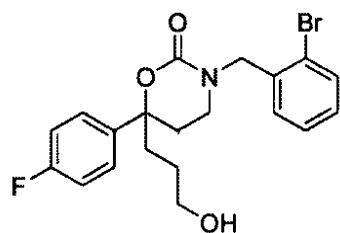
【1 2 9 2】

実施例 3 5 1

3-(2-ブロモベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1 2 9 3】

【化 4 2 8】



実施例 3 4 3 に記載されている手順と類似の手順に従って、6-アリル-3-(2-ブロモベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.67$ 分, $m/z = 380, 378$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.38 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.90 (1H), 1.98 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.

0.8 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 5.56 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.05–7.20 (4H), 7.34 (m, 2H), 7.48 (d, 1H)。

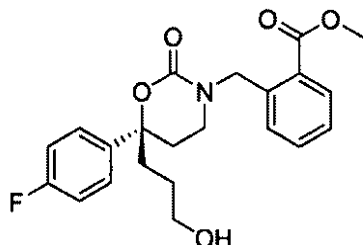
【1294】

実施例352

(R)-メチル2-((6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)メチル)ベンゾエート

【1295】

【化429】



10

実施例124に記載されている手順と類似の手順の後、実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(2-ブロモベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.48$ 分, $m/z = 424$ ($M+Na$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.90 (d, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.10 (q, 2H), 7.00 (t, 1H), 4.92 (d, 2H), 4.26 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.10–1.91 (m, 3H)。

20

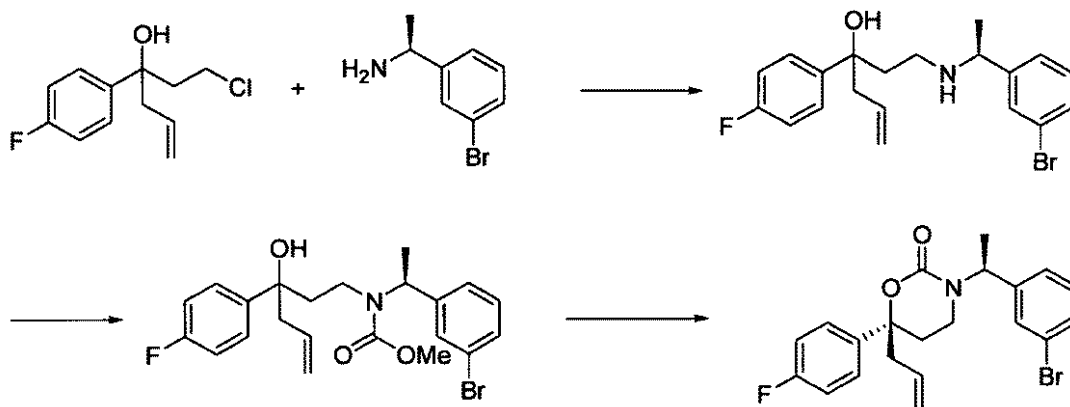
【1296】

実施例353

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1297】

【化430】



30

40

工程2においてBoc2Oの代わりにクロロギ酸メチルを使用することを除いて、実施例337に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.99$ 分, $m/z = 418$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.25 (m, 3H), 7.06–6.94 (m, 4H), 6.77 (d, 1H), 5.76–5.59 (m, 2H), 5.10–5.00 (dd, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.34–2.14 (m, 3H), 1.49 (d, 3H)。

【1298】

実施例354

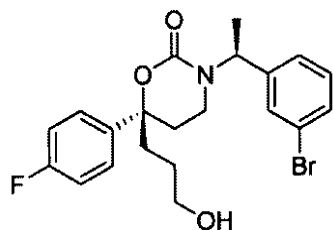
(R)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

50

エニル) - 6 - (3-ヒドロキシプロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン

【1299】

【化431】



10

実施例343に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.67$ 分, $m/z = 458$ ($M+Na$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.26 (m, 3H), 7.10-6.97 (m, 4H), 6.84 (t, 1H), 5.64 (q, 1H), 4.26 (t, 1H), 3.57 (t, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.32 (t, 2H)。

【1300】

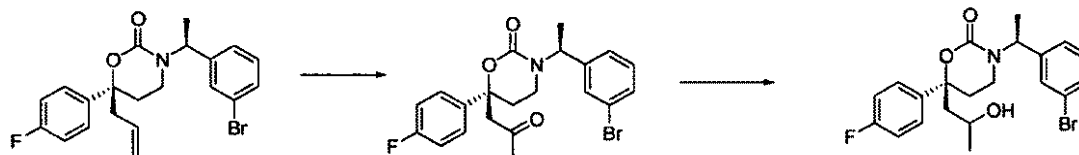
実施例355

(6S)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

20

【1301】

【化432】



工程1

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (55mg, 0.13mmol)、 $PdCl_2$ (6mg, 0.3当量) および $CuCl$ (26mg, 2.3当量) を DMF (2mL) および水 (約 250 μ L) と混合した。酸素のバルーンをフラスコに取り付け、その混合物を一晩、激しく攪拌した。反応が完了したことが LC-MS によって見出された。その混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (2mL) によってクエンチし、 $EtOAc$ (20mL) で希釈し、ブライン (7mL) によって洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過し、濃縮した後、その残渣を分取 HPLC によって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-オキソプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (49mg, 86% 収率)。LC-MS (3分) $t_R = 1.76$ 分, $m/z = 434, 436$ ($M+1$)。

30

40

【1302】

工程2

3:1の THF/MeOH (4mL) 中の (S)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-オキソプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン (12mg, 0.028mmol) の溶液を 0°C に冷却した。 $NaBH_4$ (2.1mg, 2当量) を加えた。15分後、その混合物を室温にゆっくりと温めた。1.5時間にわたって攪拌した後、反応が完了したことが LC-MS によって見出された。その混合物を水 (2mL) によってクエンチし、濃縮し、分取 HPLC によって精製することにより、(6S)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサ

50

ジナン-2-オンを得た (4.4 mg, 36%)。LC-MS (3分) $t_R = 1.68$ 分, $m/z = 458, 460$ ($M+Na$)。 ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.36-7.21 (m, 3H), 7.12-6.96 (m, 4H), 6.83 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.17 (d, 3H)。

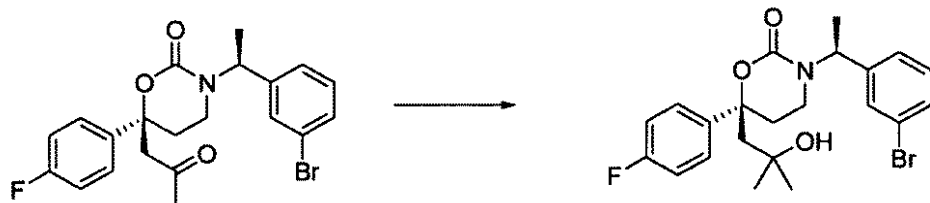
【1303】

実施例 356

(S)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1304】

【化433】



乾燥トルエン (3 mL) 中の (S)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-オキソプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン (18.5 mg, 0.043 mmol) の溶液を 0°C に冷却した。MeMgBr (THF 中 3.0 M, 45 μ L, 3 当量) の溶液を加えた。15 分後、その混合物を室温にゆっくりと温め、2 時間にわたって攪拌した。反応が完了したことが LC-MS によって見出された。その反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (2 mL) によってクエンチし、EtOAc (10 mL) で希釈し、1% HCl 水溶液 (3 mL)、ブライン (3 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過し、濃縮した後、その残渣を分取 HPLC によって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (8.0 mg, 42%)。LC-MS (3分) $t_R = 1.75$ 分, $m/z = 472, 474$ ($M+Na$) ; ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.32-7.21 (m, 3H), 7.12-6.98 (m, 4H), 6.89 (m, 1H), 5.65 (q, 1H), 2.89 (m, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.15 (d, 6H)。

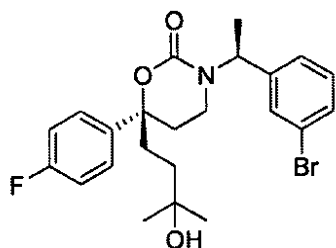
【1305】

実施例 357

(R)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1306】

【化434】



実施例 117 に記載されている手順と類似の手順に従って、メチル 3-((R)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパノエートから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.79$ 分, $m/z = 464, 466$ ($M+1$) ; ^1H NM

10

20

30

40

50

^1H NMR (CDCl_3) 7.30 (d, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.10–6.99 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 6.65 (q, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.32–2.18 (m, 3H), 2.08–1.88 (m, 2H), 1.63 (td, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.15 (d, 6H)。

【1307】

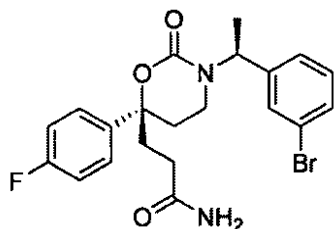
実施例 358

3-((R)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1308】

【化435】

10



実施例 234 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.55$ 分, $m/z = 449, 451$ ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3) 7.32 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.12–7.02 (m, 4H), 6.90 (m, 2H), 6.33 (br s, 1H), 5.62 (q, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.34–2.17 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.52 (d, 3H)。

20

【1309】

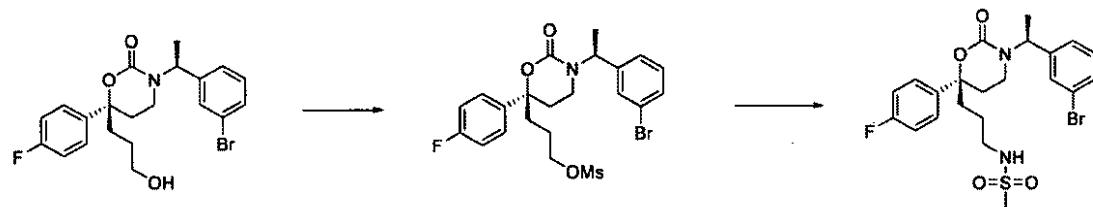
実施例 359

N-((R)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピルメタンスルホンアミド

30

【1310】

【化436】



工程 1

CH_2Cl_2 (2 mL) 中の (R)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン (20 mg, 0.046 mmol) の溶液に、 Et_3N (13 μL , 2 当量) および MsCl (6 μL , 1.55 当量) を 0°C において加えた。5 分後、その混合物を室温に温め、1 時間にわたって攪拌した。その混合物を濃縮し、5% HCl 水溶液を用いて $\text{pH} \approx 6$ に酸性化し、分取 HPLC によって精製することにより、3-((R)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピルメタンスルホネートを得た (6.8 mg, 29%)。LC-MS (3 分) $t_R = 1.83$ 分, $m/z = 514, 516$ ($M+1$)。

40

【1311】

50

工程 2

3-((R)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピルメタンスルホネート(6.8mg, 0.013mmol)をアセトニトリル(2mL)で希釈し、 K_2CO_3 (10mg, 過剰量)およびメタンスルホンアミド(2.5mg, 2当量)を加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。濾過し、濃縮した後、その残渣を分取HPLCによって精製することにより、N-((3-((R)-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミドを得た(2.5mg, 37%)。LC-MS(3分) $t_R = 1.87$ 分, $m/z = 514, 516 (M+1)$ 。 ^1H NMR(CDC1₃) 7.31(m, 1H), 7.23(m, 2H), 7.14-7.05(m, 3H), 7.02(t, 1H), 6.87(d, 1H), 5.64(q, 1H), 4.17(m, 2H), 2.97(s, 3H), 2.33-2.11(m, 3H), 1.52(d, 3H)。

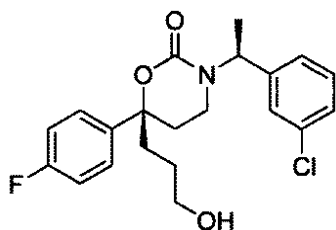
【1312】

実施例 360

(R)-3-((S)-1-(3-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1313】

【化437】



実施例 187に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.66$ 分, $m/z = 392 (M+1)$; ^1H NMR(CDC1₃) 7.34-7.20(m, 2H), 7.15-7.02(m, 4H), 6.89(s, 1H), 6.81(m, 1H), 5.64(m, 1H), 3.58(t, 2H), 2.93(m, 1H), 1.50(d, 3H)。

【1314】

実施例 361

3-((R)-3-((S)-1-(3-シアノフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル 2,2-トリフルオロアセテート

【1315】

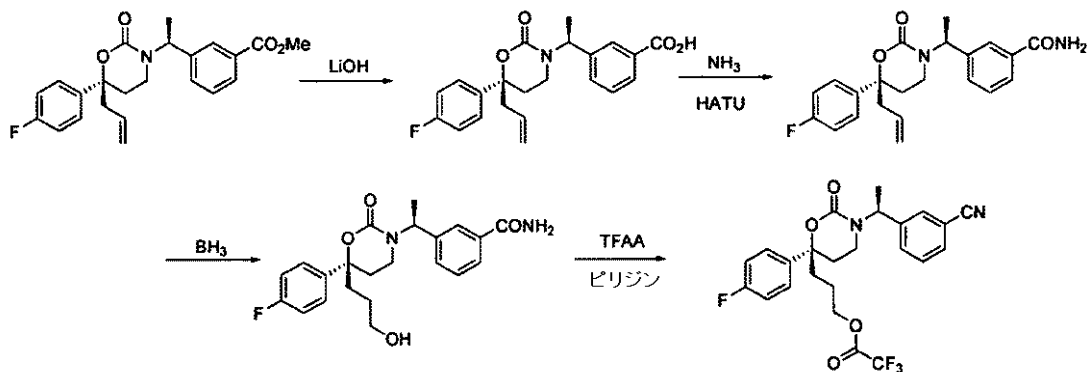
10

20

30

40

【化 4 3 8】



10

THF水溶液中の LiOH で処理した後に、実施例153に記載されている手順と類似の手順の後、実施例78に記載されている手順と類似の手順の後、実施例172に記載されている手順と類似の手順によって、メチル3-((S)-1-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンゾエートから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.9$ 分, $m/z = 479$ ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3) 8.89 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 5.68 (m, 1H), 4.27 (t, 1H), 1.53 (d, 3H)。

20

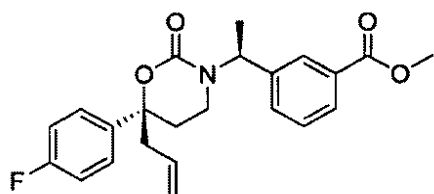
【1316】

実施例362

メチル3-((S)-1-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンゾエート

【1317】

【化 4 3 9】



30

実施例124に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(3-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.82$ 分, $m/z = 420$ ($M+\text{Na}$); ^1H NMR (CDCl_3) 7.82 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.99 (m, 3H), 5.67 (m, 2H), 5.05 (dd, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.22 (m, 3H), 1.55 (d, 3H)。

40

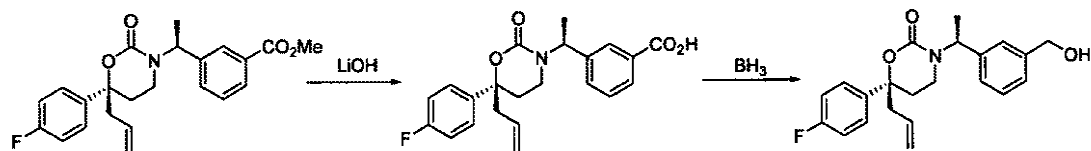
【1318】

実施例363

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1319】

【化 4 4 0】



LC-MS 方法 1 $t_R = 1.24$ 分, $m/z = 410$ ($M+Na$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.23 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.04 (q, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.57 (t, 1H), 1.52 (d, 3H)。

10

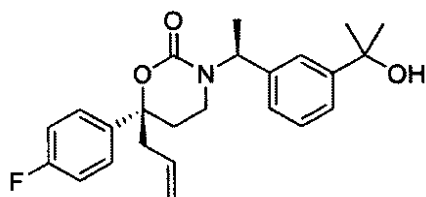
【1320】

実施例 364

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1321】

【化 4 4 1】



20

実施例 238 の工程 3 に記載されている手順と類似の手順に従って、メチル 3-((S)-1-((R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)ベンゾエートから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.68$ 分, $m/z = 420$ ($M+Na$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.26 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 7.01 (t, 2H), 6.81 (d, 1H), 5.65 (m, 2H), 5.15 (dd, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 1.54 (d, 3H), 1.42 (d, 6H)。

30

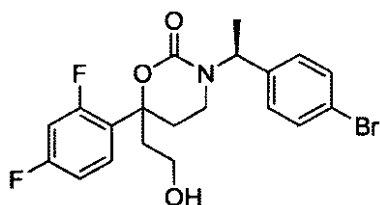
【1322】

実施例 365

3-((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(2-ヒドロシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1323】

【化 4 4 2】



40

実施例 110 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 97 に記載されている手順と類似の手順を用いて、3-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-オンから表題化合物を調製した。1,3-ジフルオロベンゼンを 3-クロロプロパノイルクロリドおよび $AlCl_3$ で処理することによって、3-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-オンを調製した。2つの異性体を単離した。

【1324】

異性体 1: (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(2-ヒドロシエチル)-1,3-オキサジナン-2

50

ーオン LC-MS方法1 $t_R = 1.71$ 分, $m/z = 442, 440 (M+1)$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.28–7.21 (m, 3H), 6.94–6.84 (m, 4H), 5.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.65–3.59 (m, 1H), 3.32–3.26 (m, 1H), 3.11–3.03 (m, 1H), 2.52–2.43 (m, 1H), 2.23–2.07 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【1325】

異性体2: (R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン LC-MS方法1 $t_R = 1.75$ 分, $m/z = 442, 440 (M+1)$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.43–7.14 (m, 5H), 6.99–6.93 (m, 2H), 5.45 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.65–3.59 (m, 1H), 3.31–3.24 (m, 1H), 2.79–2.66 (m, 2H), 2.49–2.45 (m, 1H), 2.22–2.01 (m, 3H), 1.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

10

【1326】

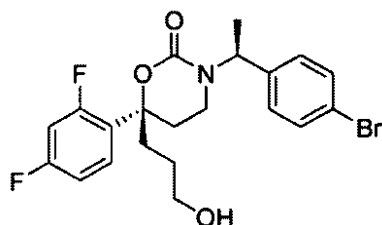
実施例366

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1327】

20

【化443】



実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.76$ 分, $m/z = 456, 454 (M+1)$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.30–7.24 (m, 3H), 6.95–6.85 (m, 4H), 5.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.42–3.37 (m, 2H), 3.11–3.06 (m, 1H), 2.52–2.45 (m, 1H), 2.24–2.09 (m, 2H), 2.05–1.87 (m, 2H), 1.62–1.53 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.22–1.13 (m, 1H)。

30

【1328】

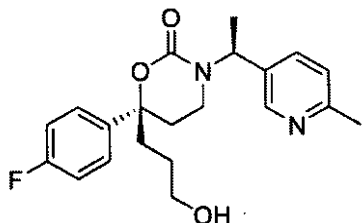
実施例367

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

40

【1329】

【化 4 4 4】



工程 1 において (S) - 1 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) エタンアミンを用いて、実施例 283 に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.198$ 分, $m/z = 372.18$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.18 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.37-2.42 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 8.40 (s, 1H)。

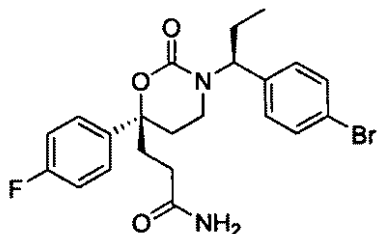
【1330】

実施例 368

3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロパンアミド

【1331】

【化 4 4 5】



実施例 234 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.092$ 分, $m/z = 464.9$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 0.91 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 5H), 2.23-2.39 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.41-5.59 (m, 2H), 6.86-6.95 (m, 4H), 7.11 (m, 2H), 7.21 (m, 2H)。

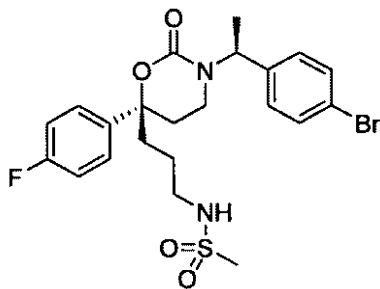
【1332】

実施例 369

N - (3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロピル) メタンスルホンアミド

【1333】

【化 4 4 6】



実施例 3 5 9 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-
 (4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロ
 キシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS
 方法 3 $t_R = 1.168$ 分, $m/z = 512.08$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.
 28 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.80-1.9
 5 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.
 99 (t, 2H), 7.12-7.22 (m, 4H)。

10

【1 3 3 4】

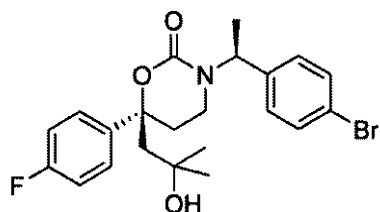
実施例 3 7 0

(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェ
 ニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-オキサジナン-2-
 オン

20

【1 3 3 5】

【化 4 4 7】



30

実施例 3 5 6 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-
 ((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,
 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.$
 168 分, $m/z = 472$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.06 (d, 6H), 1.1
 8 (s, 1H), 1.43 (d, 3H), 2.10 (m, 4H), 2.33 (m, 1H)
 , 2.79 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.98 (t
 , 2H), 7.19 (m, 2H), 7.22 (m, 2H)。

【1 3 3 6】

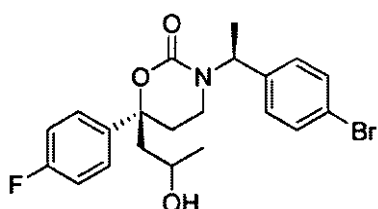
実施例 3 7 1

(6S)-3-((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオ
 ロフェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

40

【1 3 3 7】

【化 4 4 8】



実施例 3 5 5 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1

50

－（４－ブロモフェニル）エチル）－６－（４－フルオロフェニル）－６－（２－オキソプロピル）－１，３－オキサジナン－２－オンから表題化合物を調製した。２つの異性体を単離した。

【１３３８】

異性体１：ＬＣ－ＭＳ方法２ $t_R = 1.368$ 分， $m/z = 460.1$ ； ^1H NMR（ $CDCl_3$ ） 1.20 （ d ， $3H$ ）， 1.42 （ d ， $3H$ ）， 1.88 （ m ， $1H$ ）， 2.01 （ m ， $1H$ ）， $2.18-2.30$ （ m ， $2H$ ）， $2.35-2.54$ （ m ， $1H$ ）， $2.80-2.90$ （ m ， $1H$ ）， $3.78-3.90$ （ m ， $1H$ ）， 5.52 （ m ， $1H$ ）， 6.65 （ d ， $2H$ ）， $6.94-7.03$ （ m ， $2H$ ）， $7.17-7.45$ （ m ， $4H$ ）。

10

【１３３９】

異性体２：ＬＣ－ＭＳ方法２ $t_R = 1.399$ 分， $m/z = 459.9$ ； ^1H NMR（ $CDCl_3$ ） 1.01 （ d ， $3H$ ）， 1.43 （ d ， $3H$ ）， 1.85 （ d ， $1H$ ）， 2.03 （ m ， $1H$ ）， 2.19 （ m ， $2H$ ）， 2.28 （ m ， $1H$ ）， 2.83 （ m ， $1H$ ）， 3.82 （ m ， $1H$ ）， 5.52 （ m ， $1H$ ）， 6.74 （ d ， $2H$ ）， 7.01 （ t ， $2H$ ）， 7.19 （ m ， $5H$ ）。

【１３４０】

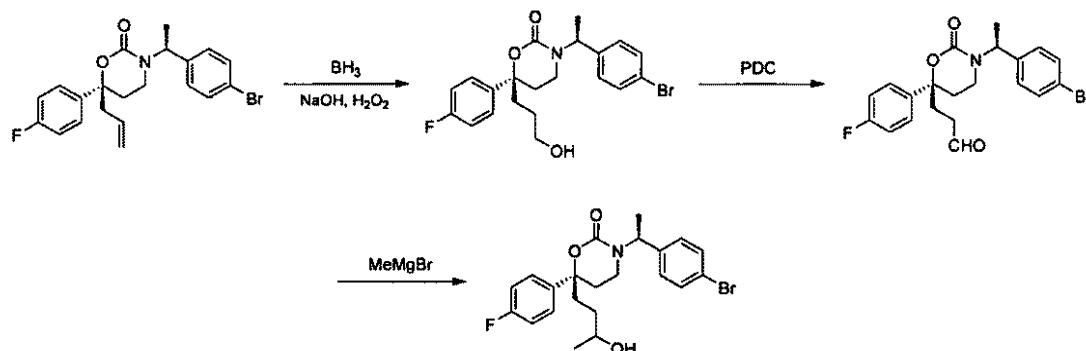
実施例３７２

（６Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル）－６－（４－フルオロフェニル）－６－（３－ヒドロキシブチル）－１，３－オキサジナン－２－オン

20

【１３４１】

【化４４９】



30

工程１

THF（ 48 ml ）中の（Ｒ）－６－アリル－３－（（Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル）－６－（４－フルオロフェニル）－１，３－オキサジナン－２－オン（ 2.0 g ， 4.8 mmol ）の溶液に、 $BH_3 \cdot THF$ （ 5.7 ml ， 1 mol/L ）を窒素雰囲気下、 0°C において加え、得られた溶液を室温において２時間にわたって攪拌した。その反応物を水でクエンチした。次いで、その混合物に $NaOH$ 水溶液（ 2.0 ml ， 3 mol/L ）および H_2O_2 （ 2 mL ， 30% ）を加えた。得られた混合物を室温において２時間にわたって攪拌した。その混合物を $EtOAc$ で希釈し、 1 M の HCl 水溶液を用いて pH を $6-7$ に調整した。水相を $EtOAc$ で抽出し、併せた有機相を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それをシリカゲルにおいて精製することにより、（Ｒ）－３－（（Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル）－６－（４－フルオロフェニル）－６－（３－ヒドロキシブチル）－１，３－オキサジナン－２－オンを得た（ 1.13 g ， 54% ）。 ^1H NMR：（ 400 MHz ， $CDCl_3$ ）： 1.32 （ m ， $1H$ ）， 1.43 （ d ， $3H$ ）， 1.63 （ m ， $1H$ ）， 1.90 （ m ， $2H$ ）， 2.21 （ m ， $3H$ ）， 2.84 （ m ， $1H$ ）， 3.51 （ t ， $2H$ ）， 5.54 （ q ， $1H$ ）， 6.72 （ d ， $2H$ ）， 6.98 （ t ， $2H$ ）， 7.18 （ m ， $4H$ ）。

40

【１３４２】

50

工程 2

塩化メチレン中の、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン(500mg, 1.15mmol)と、PDC(870mg, 2.30mmol)と、3 Åモレキュラーシーブ(1.3g)との混合物を室温において3時間にわたって攪拌した。その反応混合物を直接、シリカゲルにおいてクロマトグラフィに供することにより、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパナールを得た(300mg, 60%)。¹H NMR:(400MHz, CDCl₃):1.43(d, 2H), 2.10(m, 2H), 2.19(m, 3H), 2.67(m, 1H), 2.86(m, 1H), 5.54(q, 1H), 6.75(d, 2H), 7.00(t, 2H), 7.17(m, 4H), 9.60(s, 1H)。

10

【1343】

工程 3

THF(4ml)中の3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパナール(300mg, 0.69mmol)の溶液に、-78℃においてMeMgBr(0.7ml, 3mol/L)を滴下した。その混合物を2時間にわたって攪拌し、この段階において温度を室温に温めた。その反応物をNH₄Cl水溶液でクエンチした。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それをHPLCおよびキラルHPLCによって精製することにより、2つの異性体を得た。

20

【1344】

異性体1:(30.76mg, 10%)。LC-MS方法2 t_R=1.389分, m/z=474; ¹H NMR(CDCl₃) 1.05(d, 4H), 1.42(d, 4H), 1.49-1.50(m, 1H), 1.81-1.91(m, 1H), 1.92-2.01(m, 1H), 2.07-2.18(m, 1H), 2.19-2.36(m, 2H), 2.79-2.91(m, 1H), 3.65(m, 1H), 5.54(m, 1H), 6.73(d, 2H), 6.94(m, 2H), 7.17(m, 4H)。

【1345】

30

異性体2:LC-MS方法2 t_R=1.417分, m/z=473.8; ¹H NMR(CDCl₃) 1.07(d, 3H), 1.18-1.30(m, 1H), 1.44(d, 4H), 1.47-1.57(m, 1H), 1.71-1.82(m, 1H), 1.94-2.09(m, 1H), 2.11-2.29(m, 3H), 2.83(m, 1H), 3.60(m, 1H), 5.54(m, 1H), 6.70(d, 2H), 6.96-6.99(t, 2H), 7.16-7.19(m, 5H)。

【1346】

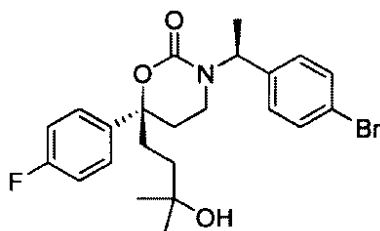
実施例 373

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

40

【1347】

【化450】



50

実施例 117 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.434$ 分, $m/z = 487.8$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.07 (d, 6H), 1.12-1.20 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.54-1.64 (m, 1H), 1.80-2.01 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.15-7.20 (m, 4H)。

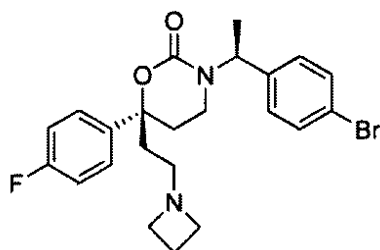
【1348】

実施例 374

(R)-6-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1349】

【化451】



実施例 178 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよびアゼチジンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.15$ 分, $m/z = 463$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.43 (d, 4H), 2.05-2.27 (m, 7H), 2.56-2.74 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.17-4.39 (d, 2H), 5.52 (m, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.13-7.24 (m, 4H)。

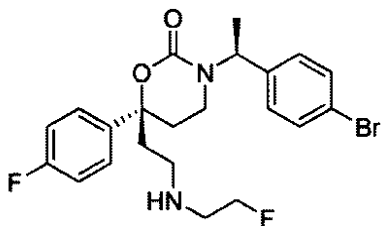
【1350】

実施例 375

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-(2-フルオロエチルアミノ)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1351】

【化452】



実施例 178 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび 2-フルオロエチルアミンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.1$ 分, $m/z = 489$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.50 (d, 3H), 1.97-2.38 (m, 7H), 2.41-2.56 (m, 1H), 2.79-2.98 (m, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.

5.4 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.03–7.14 (t, 2H), 7.21–7.31 (m, 6H)。

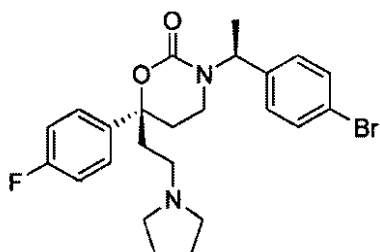
【1352】

実施例376

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1353】

【化453】



10

実施例178に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよびピロリジンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.167$ 分, $m/z = 475.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.48 (d, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.52 (m, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.02 (t, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.24 (m, 2H)。

20

【1354】

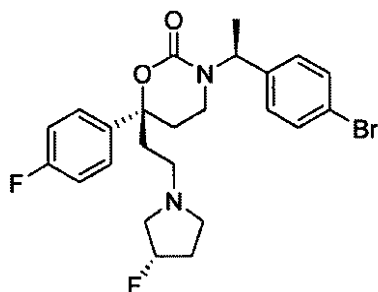
実施例377

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【1355】

【化454】



40

実施例178に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび(S)-3-フルオロピロリジンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 0.984$ 分, $m/z = 517$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.43 (d, 3H), 1.84–2.09 (m, 4H), 2.11–2.29 (m, 5H), 2.61 (m, 1H), 2.71–2.87 (m, 3H), 4.96 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.20 (m, 1H)。

50

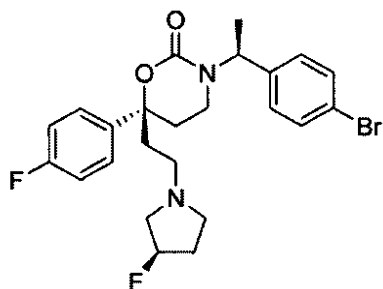
【1356】

実施例378

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1357】

【化455】



10

実施例178に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび(R)-3-フルオロピロリジンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.682$ 分, $m/z = 516.9$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.42 (d, 3H), 1.82-2.30 (m, 9H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.67-2.88 (m, 3H), 4.93-5.13 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.19 (m, 1H)。

20

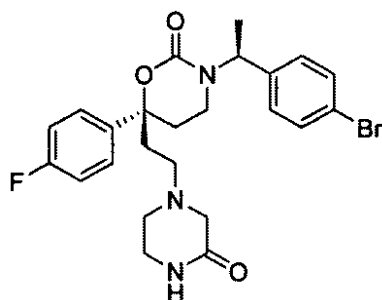
【1358】

実施例379

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(3-オキソピペラジン-1-イル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1359】

【化456】



30

実施例178に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよびピペラジン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.117$ 分, $m/z = 506$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.42 (d, 3H), 2.16-2.35 (m, 5H), 2.75-2.88 (m, 2H), 3.17-3.40 (m, 3H), 3.56-3.80 (m, 4H), 5.45 (m, 1H), 5.61-6.52 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.01-7.24 (m, 6H)。

40

【1360】

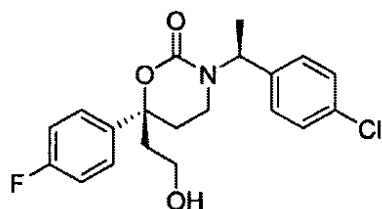
実施例380

(S)-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

50

【1361】

【化457】



実施例187の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.077$ 分, $m/z = 377.12$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.19 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.97-2.25 (m, 5H), 2.84 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 6.76 (d, 2H), 7.02 (m, 4H), 7.21 (m, 2H)。

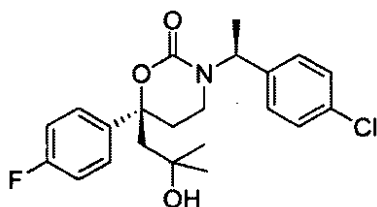
【1362】

実施例381

(S)-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1363】

【化458】



実施例187の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.106$ 分, $m/z = 428$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.08 (d, 6H), 1.19 (s, 1H), 1.43 (d, 3H), 2.04-2.22 (m, 4H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.22 (m, 2H)。

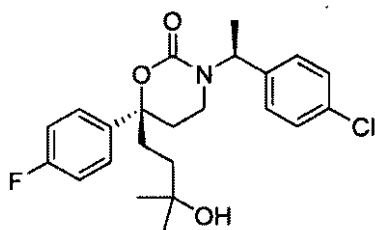
【1364】

実施例382

(R)-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1365】

【化459】



10

20

30

40

50

実施例 187 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1,3-オキサジナナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.391$ 分, $m/z = 442$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.02-1.19 (m, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.81-1.99 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.96-7.05 (m, 4H), 7.17 (m, 2H)。

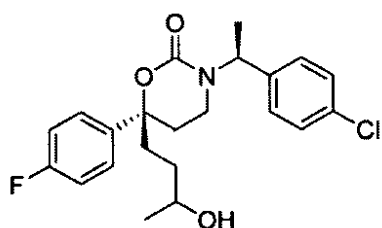
【1366】

実施例 383

(6R)-3-((1S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシブチル)-1,3-オキサジナナン-2-オン

【1367】

【化 460】



実施例 187 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(6R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシブチル)-1,3-オキサジナナン-2-オンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【1368】

異性体 1: LC-MS 方法 2 $t_R = 1.203$ 分, $m/z = 362.25$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.05 (m, 4H), 1.42 (d, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.05-2.26 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.17 (m, 2H)。

【1369】

異性体 2: LC-MS 方法 2 $t_R = 1.353$ 分, $m/z = 405.15$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.05 (d, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.76 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.10-2.28 (m, 3H), 2.73 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.95-7.08 (m, 4H), 7.15 (m, 2H)。

【1370】

実施例 384

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

【1371】

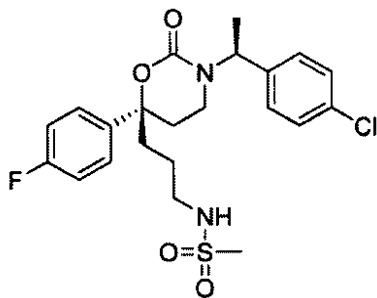
10

20

30

40

【化 4 6 1】



実施例 187 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、N-（3-（（R）-3-（（S）-1-（4-ブロモフェニル）エチル）-6-（4-フルオロフェニル）-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル）プロピル）メタンスルホンアミドから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 2.026$ 分, $m/z = 468.13$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.28 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.16 (m, 2H)。

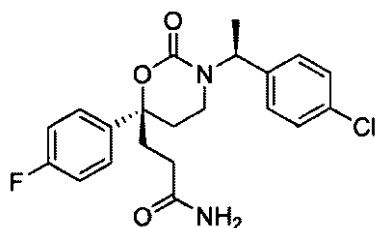
【1372】

実施例 385

3-（（R）-3-（（S）-1-（4-クロロフェニル）エチル）-6-（4-フルオロフェニル）-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル）プロパンアミド

【1373】

【化 4 6 2】



実施例 187 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-（（R）-3-（（S）-1-（4-ブロモフェニル）エチル）-6-（4-フルオロフェニル）-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル）プロパンアミドから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.491$ 分, $m/z = 427.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.50 (d, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.90 (m, 1H), 5.63 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.03 (t, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.4 (m, 2H)。

【1374】

実施例 386

2'-（（6-（4-フルオロフェニル）-6-（3-ヒドロキシプロピル）-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル）メチル）ビフェニル-4-カルボキサミド

【1375】

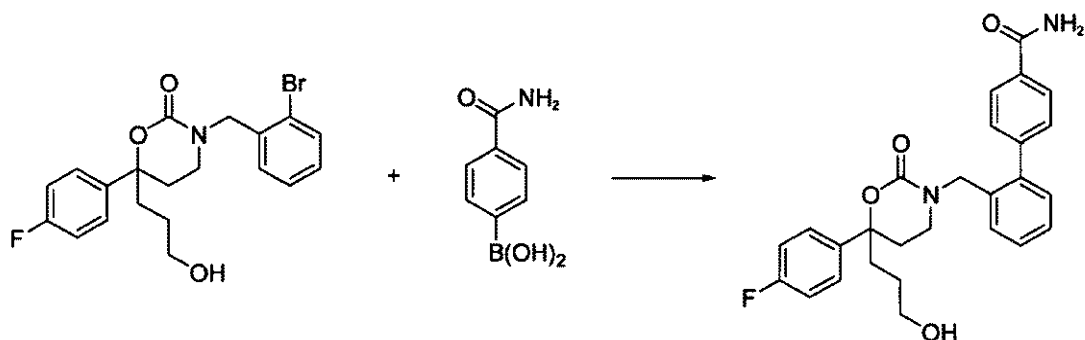
10

20

30

40

【化 4 6 3】



10

厚肉のバイアルに 3-(2-ブロモベンジル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン (9.1 mg, 22 μ mol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (4 mg, 5 μ mol)、Cs₂CO₃ (56 mg, 0.17 mmol)、H₂O (0.5 mL) およびジオキサン (2 mL) を投入した。そのバイアルに蓋をして、その混合物に N₂ を 15 分間バブリングした。その混合物をマイクロ波内で 30 分間、120°C で加熱した。予め水で湿らせ、CH₂Cl₂ (50 mL) で溶出される、10 mL の ChemElut カートリッジにその混合物を適用した。その溶出液を濃縮し、その残渣を prep HPLC によって精製することにより、2'-((6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)メチル)ビフェニル-4-カルボキサミド (2.8 mg, 28%) を油状物として得た。LC-MS 方法 1 t_R = 1.37 分, m/z = 419; ¹H NMR (CDCl₃) 1.35 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.57 (t, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 7.00-7.40 (10H), 7.83 (d, 2H)。

20

【1376】

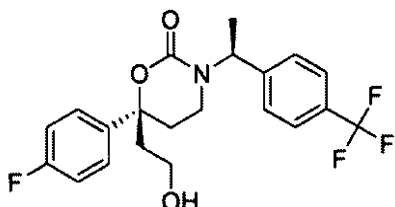
実施例 387

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【1377】

【化 4 6 4】



実施例 65 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 t_R = 1.082 分, m/z = 475; ¹H NMR (CDCl₃) 1.47 (d, 3H), 2.01-2.17 (m, 2H), 2.25 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.98 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.30 (m, 2H)。

40

【1378】

実施例 388

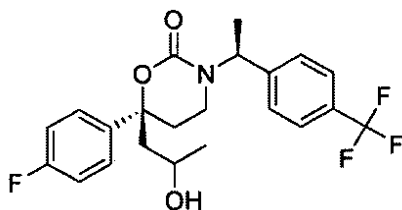
(6S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-3-((1S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン

50

ン-2-オン

【1379】

【化465】



実施例355に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【1380】

異性体1: LC-MS方法2 $t_R = 1.362$ 分, $m/z = 425.16$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.04 (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.85 (d, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.94 (m, 4H), 7.18 (m, 3H), 7.43 (d, 2H)。

【1381】

異性体2: LC-MS方法2 $t_R = 1.344$ 分, $m/z = 448$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.09 (d, 3H), 1.46 (d, 2H), 1.86 (d, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.99 (t, 2H), 7.24-7.35 (m, 4H)。

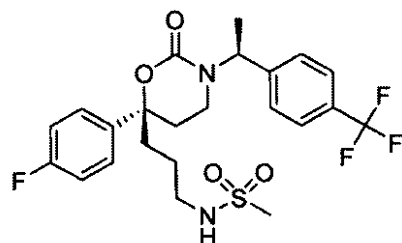
【1382】

実施例389

N-(3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

【1383】

【化466】



実施例359に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.143$ 分, $m/z = 502.15$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.48 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 2.11-2.33 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.97 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.35 (m, 2H)。

【1384】

実施例390

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

10

20

30

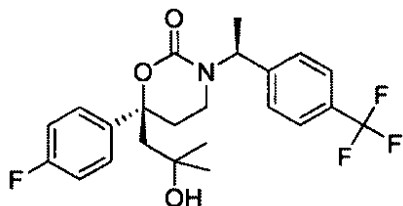
40

50

) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1385】

【化467】



10

実施例280に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 6 - アリル - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.374$ 分, $m/z = 439.18$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.06 (d, 6H), 1.48 (d, 3H), 2.10 - 2.25 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.35 (d, 2H)。

【1386】

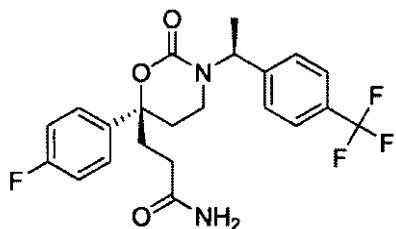
実施例391

3 - ((R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 3 - ((S) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロパンアミド

20

【1387】

【化468】



30

実施例234に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.051$ 分, $m/z = 461.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.50 (d, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.03 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.36 (d, 2H)。

【1388】

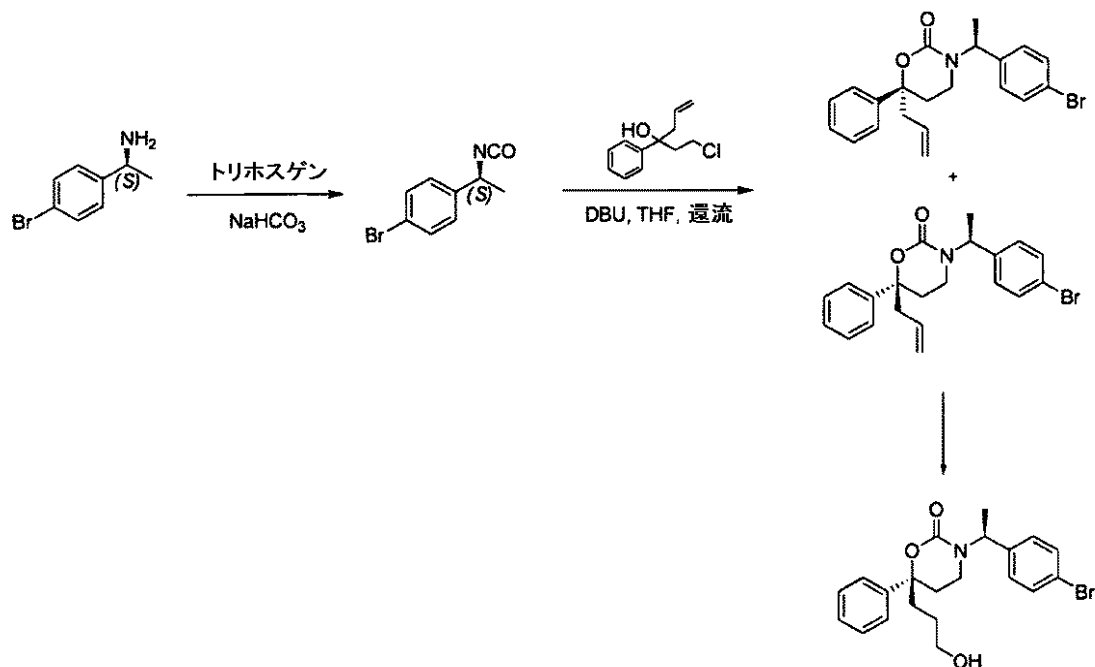
実施例392

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

40

【1389】

【化 4 6 9】



10

工程 1

塩化メチレン（600 mL）および飽和 NaHCO_3 水溶液（600 mL）中の（S）-1-（4-ブロモフェニル）エタンアミン（40 g，0.2 mol）の溶液に、トリホスゲン（27 g，0.025 mol）を0℃において加えた。その混合物を15分間、攪拌した。有機相を分離し、乾燥し、濃縮することにより、1-ブromo-4-（1-イソシアナト-エチル）-ベンゼンを得た（35 g，粗）。

【1390】

工程 2

THF（400 mL）中の、1-クロロ-3-フェニル-ヘキサ-5-エン-3-オール（27.5 g，130 mmol）、（S）-（-）-1-（4-ブロモフェニル）エチルイソシアネート（35 g，160 mmol）と、DBU（80 g，325 mmol）との混合物を25時間にわたって加熱還流した。その混合物をEtOAcで希釈し、1 NのHCl水溶液で洗浄した。その水相をEtOAcで抽出した（3回）。併せた有機相を Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その粗生成物を、カラムクロマトグラフィによって精製することにより、（R）-6-アリル-3-（（S）-1-（4-ブロモフェニル）エチル）-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た（30 g，収率45%）。

30

【1391】

工程 3

実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、（R）-6-アリル-3-（（S）-1-（4-ブロモフェニル）エチル）-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.36$ 分， $m/z = 440.1$ ； ^1H NMR（ CDCl_3 ）1.26-1.39（m，1H），1.42（d，3H），1.58-1.71（m，1H），1.85-1.95（m，2H），2.11-2.45（m，3H），2.79（m，1H），3.52（m，2H），5.54（m，1H），6.67（d，2H），7.12-7.31（m，7H）。

40

【1392】

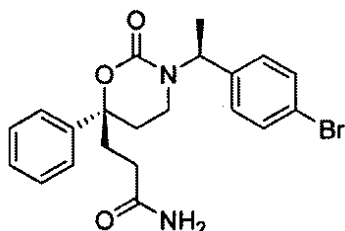
実施例 393

3-（（R）-3-（（S）-1-（4-ブロモフェニル）エチル）-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル）プロパンアミド

【1393】

50

【化 4 7 0】



実施例 2 3 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-
 (4-ブロモフェニル)エチル)-6-((3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-
 1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R =$
 1. 288 分, $m/z = 431.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.48 (m, 3H),
 1.91 (m, 1H), 2.08-2.3 (m, 5H), 2.45 (m, 1H), 2.
 81 (m, 1H), 5.32-5.51 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 6.72
 (d, 2H), 7.02 (m, 4H), 7.32 (m, 3H)。

10

【1 3 9 4】

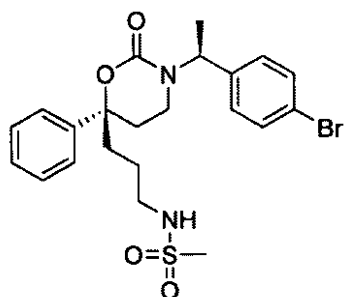
実施例 3 9 4

N-((3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキ
 ソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

【1 3 9 5】

20

【化 4 7 1】



実施例 3 5 9 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-
 (4-ブロモフェニル)エチル)-6-((3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-
 1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R =$
 1. 458 分, $m/z = 494.09$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.48 (d, 3H),
 1.54 (m, 1H), 1.89-2.09 (m, 3H), 2.12-2.31 (m,
 3H), 2.54 (s, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 4.
 14 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.74 (d, 6H), 7.22 (m, 4H),
 7.34 (m, 3H)。

30

【1 3 9 6】

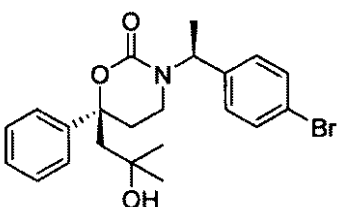
実施例 3 9 5

(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-((2-ヒドロキシ
 -2-メチルプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

40

【1 3 9 7】

【化 4 7 2】



方法 1

50

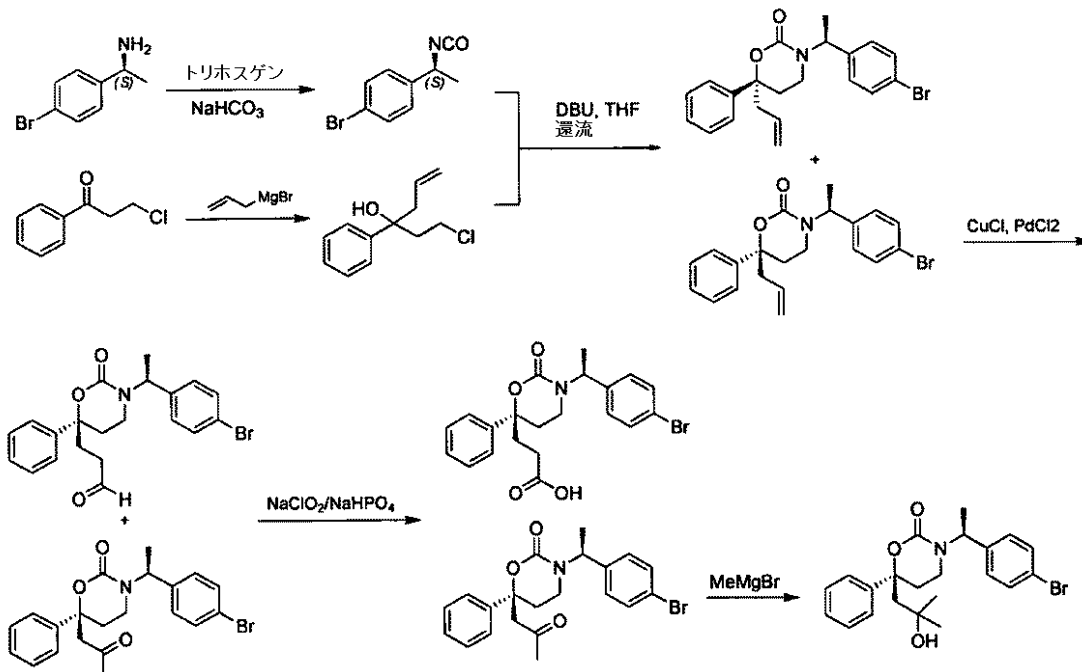
実施例 280 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.387$ 分, $m/z = 455.8$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.10 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.77 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.32 (m, 5H)。

【1398】

方法 2

【1399】

【化 473】



工程 1: (S)-1-ブロモ-4-(1-イソシアナトエチル)ベンゼン

塩化メチレン (3 L) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 L) 中の (S)-1-(4-ブロモフェニル)エタンアミン (240 g, 1.2 mol) の溶液に、トリホスゲン (118 g, 0.396 mol) を 0℃ において加えた。その混合物を 15 分間、攪拌した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮することにより、1-ブロモ-4-(1-イソシアナトエチル)ベンゼンを得た (170 g, 63%)。

【1400】

工程 2: 1-クロロ-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オール

無水 THF (1200 mL) 中の 3-クロロ-1-フェニルプロパン-1-オン (170 g, 1.01 mol) の溶液に、窒素下、-78℃ において、臭化アリルマグネシウム (1.2 L, 1 mol/L) を加えた。形成された混合物を -78℃ において 30 分間、攪拌した。その反応物を NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 100:1) によって精製することにより、1-クロロ-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オールを得た (180 g, 86%)。 ^1H NMR (CDCl₃): 2.27 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.16 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.39 (m, 4H)。

【1401】

工程 3: (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-

10

20

30

40

50

6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

THF (1700 mL) 中の、1-クロロ-3-フェニル-ヘキサ-5-エン-3-オール (105 g, 0.050 mmol) と、(S)-(-)-1-(4-ブロモフェニル)エチルイソシアネート (170 g, 0.752 mmol) と、DBU (228 g, 1.5 mol) との混合物を一晩、加熱還流した。その混合物を EtOAc で希釈し、1NのHCl水溶液で洗浄した。その水相を EtOAc で抽出した (3回)。併せた有機相を Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 20:1~5:1) によって精製することにより、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (100 g, 34%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.39 (d, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.48-2.61 (m, 3H), 2.82 (m, 2H), 5.01 (m, 2H), 5.52 (q, 1H), 5.73 (m, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)。

【1402】

工程4: (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-オキソプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンおよび3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパナール

乾燥DMF (150 mL) 中の、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (31 g, 78 mmol) およびCuCl (19.3 g, 195 mmol) の溶液に、H₂O (50 mL) およびPdCl₂ (4.10 g, 23 mmol) を室温において加えた。加えた後、その混合物を酸素下で一晩攪拌した。出発物質が消失したことをTLCが示した後に、上記固体を濾過して除去した。水 (200 mL) およびEtOAc (200 mL) を加え、有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した (3×40 mL)。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 5:1~1:1) によって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-オキソプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンと、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパナールとの混合物を得た (26 g, 81%)。

【1403】

工程5: (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-オキソプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

t-BuOH (250 mL) および2-メチル-2-ブテン (50 mL) 中の、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-オキソプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンと、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパナール (20 g, 48.2 mmol) との混合物に、H₂O (300 mL) 中の、NaClO₂ (19.3 g, 0.213 mol) およびNaH₂PO₄ (28 g, 0.179 mol) の溶液を0℃において加えた。形成された混合物を0℃において1時間にわたって攪拌した。その混合物を水 (100 mL) で処理し、CH₂Cl₂ で抽出した。併せた有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 5:1~2.5:1) によって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-オキソプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (10.0 g, 83%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.49 (d, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.86-3.08 (m, 3H), 5.57 (q, 1H), 6.66 (d, 2H), 7.19 (m, 2H)

, 7.33 (m, 5H)。

【1404】

工程6: (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

無水THF (200 mL) 中の (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-オキソプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (20 g, 46.4 mmol) の溶液に、窒素下、-78℃において、臭化メチルマグネシウム (31 mL, 144 mmol) を滴下した。次いで、その混合物を室温において1時間にわたって攪拌した。その反応混合物を氷水浴においてNaHCO₃水溶液 (50 mL) でクエンチした。有機層を分離した。水層をEtOAc (150 mL) で抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc=5:1~2:1) で精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (13 g, 65%)。EtOHから再結晶化した後、4 gの純粋な化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.06 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.44 (d, 3H), 2.14 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 5.54 (q, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.28 (m, 5H)。

10

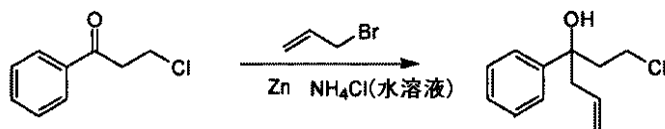
【1405】

方法2の工程2に対する代替手順

20

【1406】

【化474】



THF (280 mL) 中の 3-クロロ-1-フェニルプロパン-1-オン (100 g, 0.595 mol) の溶液を、亜鉛粉末 (活性化される必要はない) (40 g, 1.231 mol) と、飽和NH₄Cl水溶液 (1500 mL) とTHF (400 mL) との十分に攪拌された混合物に滴下した。その反応混合物に、THF (200 mL) に溶解された臭化アリル (143 g, 1.19 mol) をゆっくりと加えた。その反応は、穏やかな発熱性であり、その混合物は、自然に還流し始めた。還流が止んだ後、その混合物を1時間にわたって攪拌した。その混合物をEtOAcで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、1-クロロ-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オールを得た (122 g, 97%)。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.24 (s, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.18 (t, 1H), 5.51 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.26-7.39 (m, 3H)。

30

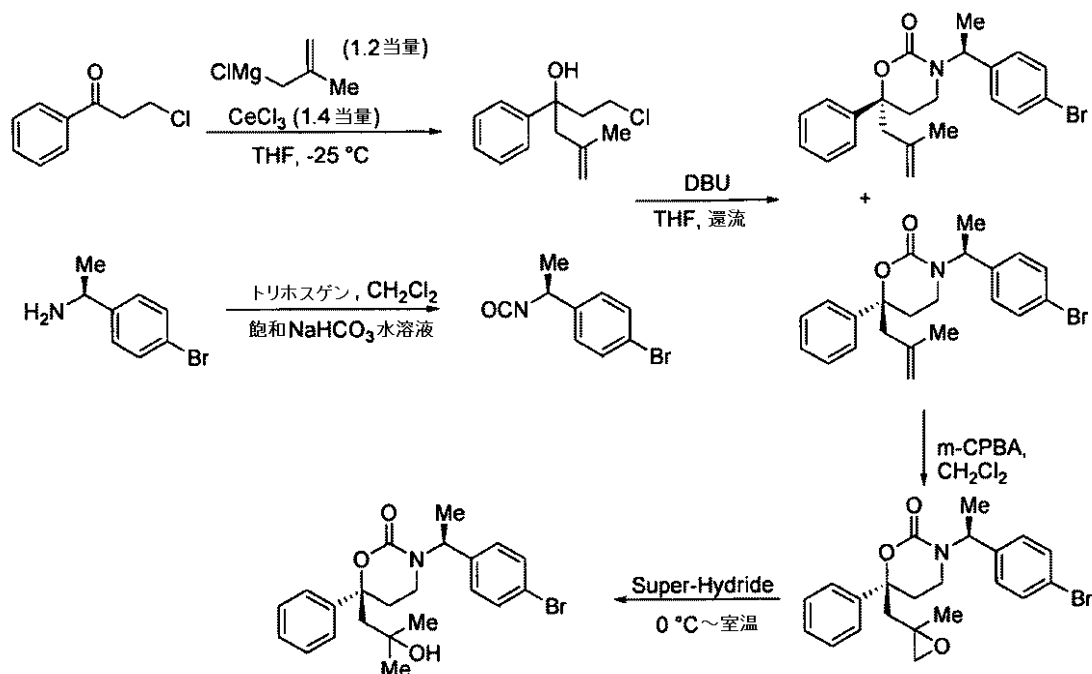
【1407】

方法3

40

【1408】

【化 4 7 5】



10

工程 1. 1-クロロ-5-メチル-3-フェニル-ヘキサ-5-エン-3-オール

20

1500 mL の THF (カールフィッシャー滴定に基づく $< 100 \text{ ppm}$ の H_2O) 中のマグネシウム回転物 (46.7 g, 1.94 mol) の攪拌懸濁液に、ヘキサン中の 53.0 mL の 1 M の DIBAL-H を窒素下、室温において投入した。次いで、内部温度を 30°C 未満に維持しながら、3-クロロ-2-メチルプロパン-1-エン (160 g, 1.77 mol) を導入した。得られた溶液を室温において 2 時間にわたって攪拌した。その溶液を 1,1'-ビピリジンの存在下において滴定することにより、対応するグリニヤール試薬が 0.8 M であることが示された。307.0 g の無水 CeCl_3 (1.25 mol) が入った乾燥したフラスコに、窒素下、室温において 1556.8 mL のグリニヤール試薬 (0.8 M, 1.25 mol) を加えた。得られたスラリーを -10°C に冷却し、0.5 時間にわたって攪拌した。内部温度を 0°C 未満に維持しながら、そのスラリーに 200 mL の THF 中の 200 g の 3-クロロ-1-フェニルプロパン-1-オン (1.19 mol) を加えた。その混合物を 0.5 時間にわたって攪拌した後、内部温度を 30°C 未満に維持しながら、1200 mL の 1 M の HCl 水溶液を加えることにより、透明の溶液を得た。相を分離した後、水層を EtOAc (500 mL) で抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下で除去することにより、粗 1-クロロ-5-メチル-3-フェニル-ヘキサ-5-エン-3-オールを得て、それを、THF について追跡したところ、カールフィッシャー滴定に基づく $< 500 \text{ ppm}$ の H_2O が達成された。その粗生成物 (306 g, 83 wt %, 95 % 収率) を工程 3 において直接使用した。 $^1\text{H-NMR}$ 分光法 (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.37 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.33 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.24 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.57 (ddd, $J = 5.6, 10.7$, および 10.7 , 1H), 3.13 (ddd, $J = 4.7, 10.7$ および 10.7 Hz , 1H), 2.66 (d, $J = 13.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.36 (ddd, $J = 5.4, 10.6$ および 13.9 Hz , 1H), 2.29 (ddd, $J = 5.6, 11.3$ および 13.3 Hz , 1H), 1.29 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ 分光法 (125 MHz, CDCl_3) δ 144.3, 141.4, 128.0, 126.6, 124.8, 116.1, 74.2, 51.2, 46.0, 39.9, 23.9.

30

40

【1409】

工程 2. 1-ブロモ-4-((S)-1-イソシアナト-エチル)-ベンゼン

50

10 Lのジャケット付き反応器に、241 gの炭酸水素ナトリウム(2.87 mol, 2.30当量)および5 Lの脱イオン水を投入した。得られた溶液を、固体が溶解する(均質)まで10~20分間、攪拌した。その透明溶液に、250 g(1.25 mol, 1.00当量)の(S)-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)アミンを1.00 Lのジクロロメタン中の溶液として投入した。その反応器に、さらなる4 Lのジクロロメタンを投入した。二相性の溶液を攪拌し、 $T_{int} = 2 \sim 3^{\circ}\text{C}$ に冷却した。その反応器にトリホスゲン(126 g, 424 mmol, 0.340当量)を、約6分間あけて、ほぼ等量の2回で投入した。トリホスゲンを加えたときにわずかな発熱性に注意することに注意されるべきである。得られた濁っている溶液を $T_{int} = 2 \sim 5^{\circ}\text{C}$ において30分間、攪拌したところ、その時点においてHPLC解析は、 $>99\%$ 変換(220 nm)を示す。ジクロロメタン相を分離し、無水スルフェートで乾燥した。得られた溶液をセライトプラグに通し、約1.5 Lに濃縮することにより、微細な粒子の白色固体が得られた。その溶液を濾過し、減圧によって濃厚な油状物に濃縮することにより、239 gの1-ブロモ-4-((S)-1-イソシアナト-エチル)-ベンゼンを得た(93.7 wt%, 79.4%収率)。 $^1\text{H-NMR}$ 分光法(400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.53 (d, $J = 11.4\text{ Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H), 4.80 (q, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1H), 1.59 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H)。その物質をさらに精製することなく工程3において使用した。

【1410】

工程3. (R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-メチルアリル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

窒素雰囲気下の乾燥した10 Lのジャケット付き反応器に、1-クロロ-5-メチル-3-フェニル-ヘキサ-5-エン-3-オール(167 g, 81.7 wt%, 610 mmol, 1.00当量)、1-ブロモ-4-((S)-1-イソシアナト-エチル)-ベンゼン(219 g, 93.7 wt%, 911 mmol, 1.50当量)、無水テトラヒドロフラン(3.00 L)、次いで、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU, 409 mL, 2.73 mol, 4.50当量)を投入した。得られた溶液を攪拌し、19時間にわたって還流したところ($T_{int} = 67 \sim 69^{\circ}\text{C}$, $T_{ext} = 75^{\circ}\text{C}$)、その時点において、HPLC解析は、約1 A%(220 nm)の1-クロロ-5-メチル-3-フェニル-ヘキサ-5-エン-3-オールが残留していることを示した。その薄黒い溶液を $T_{int} = 20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ に冷却した。2リットルのテトラヒドロフランを減圧下において蒸留によって除去した。残存した薄黒い溶液を4.0 Lの酢酸エチルおよび1.0 Lのヘキサン類で希釈した。得られた溶液を4.0 Lの塩化水素の1.0 M水溶液で洗浄した(注意: この洗浄は、わずかに発熱性である)。その水溶液を分離し、残りの有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで、減圧によって油状物に濃縮した。得られた物質をフラッシュシリカクロマトグラフィ(5~30%酢酸エチル/ヘキサン類, 1.74 kgのシリカ)に供することにより、137.8 gの物質を得た(59 wt%, 所望のジアステレオマーである(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-メチルアリル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを多く含む3.1:1というジアステレオ異性の割合, 32.3%収率)。その物質をさらに精製することなく工程4において使用した。

【1411】

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-メチルアリル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンについての解析データ: $^1\text{H-NMR}$ 分光法(500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.42-7.35 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2), 5.55 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H), 5.37-5.36 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.8$ および 26.4 Hz , 2H), 2.37-2.25 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ 分光

法 (125 MHz, CD_2Cl_2) δ 152.5, 141.5, 140.1, 138.3, 130.6, 128.1, 128.0, 126.9, 124.4, 120.2, 115.3, 82.4, 52.1, 50.1, 35.6, 29.8, 23.4, 14.5。

【1412】

(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-メチルアリル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンについての解析データ： ^1H -NMR分光法 (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.60 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.60 (dd, $J=13.9$ および 19.4 Hz, 2H), 2.28 (dt, $J=3.3$ および 13.7 Hz, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.24 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。 ^{13}C -NMR分光法 (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 153.4, 142.5, 141.0, 140.1, 131.8, 129.3, 128.9, 127.8, 125.3, 121.5, 116.3, 83.9, 53.2, 51.0, 36.6, 31.3, 24.3, 15.4。

【1413】

工程4. (6S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-((2-メチルオキシラン-2-イル)メチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

1.0 Lの2口丸底フラスコに、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-メチルアリル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (135.8 g, 59 wt %, 3.1:1 ジアステレオマー比, 193 mmol, 1.00 当量)、ジクロロメタン (700 mL)、次いで、3-クロロ過安息香酸 (m-CPBA, 70 %, 95.3 g, 386 mmol, 2.0 当量) を投入した。得られた溶液を室温において ($T_{int} = 20 \sim 25^\circ C$) 1時間 にわたって攪拌したところ、HPLC解析によって、 $>99\%$ (220 nm) の変換が示される。得られた溶液を700 mLのメチル tert-ブチルエーテル (MTBE) で希釈し、チオ硫酸ナトリウムの 1×500 mLの30 wt % 溶液および炭酸水素ナトリウムの 1×500 mLの飽和水溶液で洗浄した。m-CPBAのHPLCサンプルピークに対応する有機溶液のHPLC追跡におけるピークが、 $<2.5\%$ (220 nm) になるまで、その洗浄の連続を繰り返し、この実施例では、洗浄の連続を3回繰り返した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで、減圧によって油状物に濃縮した。得られた物質を200 mLの無水テトラヒドロフランで希釈し、次いで、減圧によって濃厚な油状物に濃縮することにより、(6S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-((2-メチルオキシラン-2-イル)メチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得て、それを工程5において直接使用した。

【1414】

工程5. (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

2.0 Lの炉乾燥された3口丸底フラスコに、上記の粗 (6S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-((2-メチルオキシラン-2-イル)メチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび750 mLの無水THFを投入した。得られた溶液を攪拌し、 $T_{int} = 2 \sim 3^\circ C$ に冷却した。その攪拌透明溶液に、テトラヒドロフラン中の1.0 M トリエチル水素化ホウ素リチウム (Super Hydride, 348 mL, 348 mmol, 1.8 当量) を投入した。この添加は、発熱性であり、 $T_{int} = <8^\circ C$ を維持するように添加を調節した。得られた溶液を $T_{int} = 2 \sim 3^\circ C$ において1.5時間 にわたって攪拌し、次いで、2.5時間 にわたって $T_{int} = 10 \sim 13^\circ C$ に温めたところ、HPLC解析は、約94% (220 nm) 変換を示す。その攪拌溶液に、過酸化水素の溶液 (400 mLの水で希釈された、95.7 mLの35

10

20

30

40

50

wt %水溶液, 1.08 mol, 5.60 当量) を投入した。この添加は、非常に発熱性であり、 $T_{int} < 25^{\circ}\text{C}$ を維持するように添加を調節した。得られた溶液を 1.00 L のメチル tert-ブチルエーテル (MTBE) で希釈し、1.00 L の水で洗浄した後、500 mL のチオ硫酸ナトリウムの約 30 wt % 溶液で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで、減圧によって濃縮した。得られた物質をフラッシュシリカクロマトグラフィ (10 ~ 60 % 酢酸エチル, 600 g のシリカ) に供することにより、両方のジアステレオマー (1.98 : 1 ジアステレオマー比) からなる 68 g の物質および 41 g の所望のジアステレオマー (> 99 : 1 ジアステレオマー比) を得た。混合された画分からなる物質を 250 mL の酢酸イソプロピル (IPAC) および 200 mL のヘプタン (反溶媒) から再結晶化することにより、濾過において 31.3 g の生成物を得た (220 nm において 95.7 A %, 74 : 1 ジアステレオマー比)。その 2 つのサンプルを併せることにより、72.3 g の (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (この 2 工程の操作に対して 83.6 % 収率)。¹H-NMR 分光法 (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 2H), 5.61 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 2.5, 5.4 および 11.6 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J = 5.7, 12.0 および 14.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 2.6, 4.8 および 14.0 Hz, 1H), 2.21-2.14 (m, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。¹³C-NMR 分光法 (100 MHz, CDCl₃) δ 153.2, 142.6, 138.5, 131.6, 129.13, 129.10, 128.0, 125.3, 121.6, 84.2, 71.4, 54.1, 53.3, 36.4, 33.6, 32.1, 30.8, 15.6。

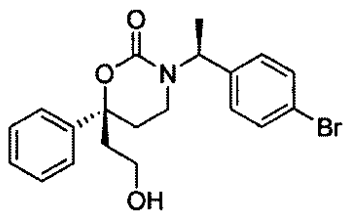
【1415】

実施例 396

(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1416】

【化 476】



実施例 74 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.332$ 分, $m/z = 425.9$; ¹H NMR (CDCl₃) 1.42 (d, 3H), 2.04-2.33 (m, 5H), 2.81 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.65 (d, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 5H)。

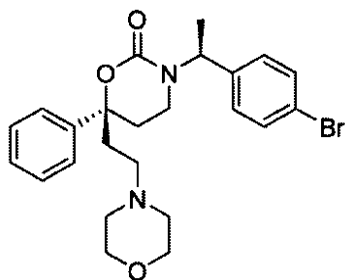
【1417】

実施例 397

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-モルホリノエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1418】

【化 4 7 7】



実施例 1 7 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC - MS 方法 2 $t_R = 1.645$ 分, $m/z = 472.14$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.52 (d, 3H), 1.65 (s, 2H), 2.14 (m, 3H), 2.20 - 2.42 (m, 7H), 2.58 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 5.64 (m, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.37 (m, 3H)。

10

【1 4 1 9】

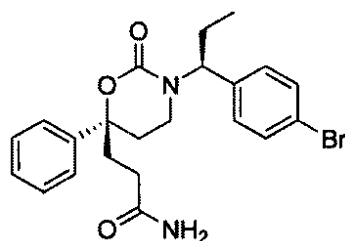
実施例 3 9 8

3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロパンアミド

20

【1 4 2 0】

【化 4 7 8】



30

実施例 2 3 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC - MS 方法 2 $t_R = 1.328$ 分, $m/z = 469$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.91 (t, 3H), 1.75 - 1.93 (m, 3H), 2.11 - 2.26 (m, 5H), 2.37 - 2.47 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.35 (m, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.12 - 7.25 (m, 7H)。

【1 4 2 1】

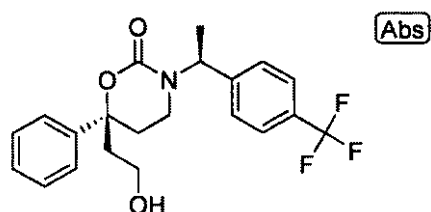
実施例 3 9 9

(S) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - フェニル - 3 - ((S) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

40

【1 4 2 2】

【化 4 7 9】



実施例 7 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 6 - アリル - 6 - フ

50

エニル-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-
 -オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.0$
 74分, $m/z = 394$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.47 (d, 3H), 2.03
 -2.19 (m, 2H), 2.20-2.37 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.
 53 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.89 (d, 2
 H), 7.20-7.34 (m, 7H)。

【1423】

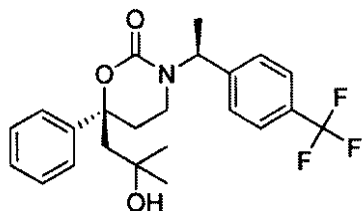
実施例400

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-
 -1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-
 オン

10

【1424】

【化480】



実施例280に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-6-
 フェニル-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,
 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.$
 17分, $m/z = 444$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.06 (s, 3H), 1.11
 (s, 3H), 1.48 (d, 3H), 2.09-2.17 (m, 3H), 2.24 (m
 , 1H), 2.37 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.
 97 (d, 2H), 7.21-7.73 (m, 7H)。

20

【1425】

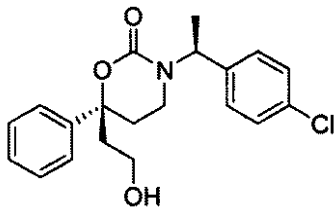
実施例401

(S)-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ
 エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【1426】

【化481】



実施例187の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-(
 (S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェ
 ニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2
 $t_R = 1.95$ 分, $m/z = 359.9$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.49 (d, 3
 H), 2.09-2.40 (m, 5H), 2.89 (m, 1H), 3.56 (m, 1H)
 , 3.74 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.06 (d
 , 2H), 7.28 (m, 2H), 7.37 (m, 3H)。

40

【1427】

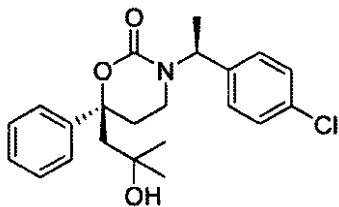
実施例402

(S)-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ
 -2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1428】

50

【化 4 8 2】



実施例 3 2 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.35$ 分, $m/z = 409.95$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.08 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.23-7.31 (m, 5H)。

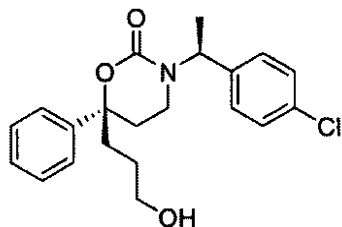
【1 4 2 9】

実施例 4 0 3

(R)-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1 4 3 0】

【化 4 8 3】



実施例 1 8 7 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.334$ 分, $m/z = 396$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.40 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.73 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.12-2.35 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.37 (m, 3H)。

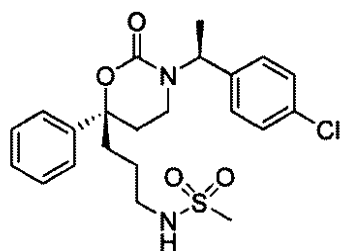
【1 4 3 1】

実施例 4 0 4

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンサルホンアミド

【1 4 3 2】

【化 4 8 4】



実施例 1 8 7 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-

10

20

30

40

50

1, 3-オキサジナン-6-イル) プロピル) メタンスルホンアミドから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.449$ 分, $m/z = 452.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.41 (d, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 3H), 2.08-2.26 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 4.07- (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.26 (m, 3H)。

【1433】

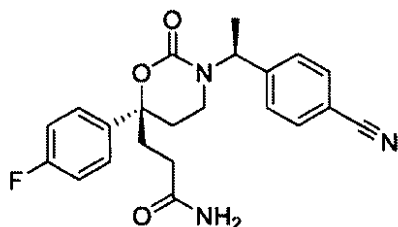
実施例405

3-((R)-3-((S)-1-(4-シアノフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) プロパンアミド

10

【1434】

【化485】



(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オンをZn(CN)₂で処理した後、実施例78に記載されている手順と類似の手順の後、実施例243に記載されている手順と類似の手順によって、表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 0.697$ 分, $m/z = 418$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.55 (d, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.23-2.34 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 5.44 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 7.48 (d, 2H)。

20

【1435】

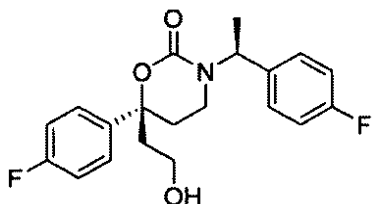
実施例406

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

30

【1436】

【化486】



実施例74に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.251$ 分, $m/z = 361.38$; ^1H NMR (CD₃OD) 1.51 (m, 3H), 2.11 (t, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.231 (m, 3H)。

40

【1437】

実施例407

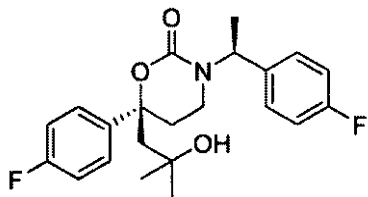
(S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)

50

) エチル) - 6 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン

【1438】

【化487】



10

実施例328に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.939$ 分, $m/z = 412$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.15 (d, 6H), 1.48 (d, 3H), 2.09-2.26 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.80 (t, 2H), 6.90 (t, 2H), 7.02 (t, 2H), 7.27 (m, 2H)。

【1439】

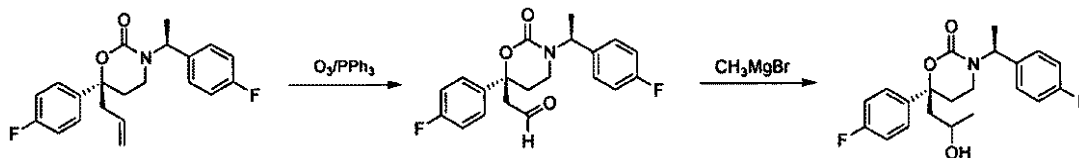
実施例408

(6S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

20

【1440】

【化488】



工程1

30

-78℃の無水CH₂Cl₂ (20 mL) 中の(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (500 mg, 1.40 mmol) の溶液にオゾン、青色が現れるまで通した。次いで、-78℃においてPh₃P (920 mg, 3.5 mmol) を加えた。形成された混合物を一晩撹拌した。その混合物を濃縮することにより、粗2-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)アセトアルデヒドを得て、それを精製することなく次の工程に使用した。

【1441】

工程2

40

無水THF (100 mL) 中の2-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)アセトアルデヒド (500 mg, 1.40 mmol) の溶液に、窒素下、-78℃において、CH₃MgBr (5 mL, 3 mol/L) を加えた。形成された混合物を-78℃において3時間にわたって撹拌した。その反応物を水によってクエンチした。有機相を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それをTLCおよびキラル分取HPLCによって精製することにより、(6S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (19 mg, 4%)。LC-MS方法2 $t_R = 1.92$ 分, $m/z = 398$; ^1H NMR: (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.0$

50

2 (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.84 (m, 4H), 2.01 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 5.54 (q, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.21 (m, 1H)。

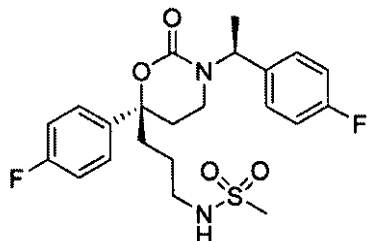
【1442】

実施例409

N-(3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

【1443】

【化489】



実施例359に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.071$ 分, $m/z = 452.16$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.27 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.54-1.67 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.09-2.21 (m, 3H), 2.78 (m, 4H), 3.01 (t, 2H), 4.39 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.15 (m, 2H)。

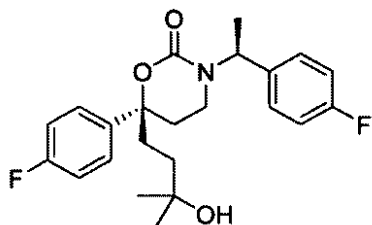
【1444】

実施例410

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1445】

【化490】



実施例117に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.331$ 分, $m/z = 426$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.08-1.19 (m, 7H), 1.49 (d, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.87-2.06 (m, 2H), 2.21 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.10 (m, 2H)。

【1446】

10

20

30

40

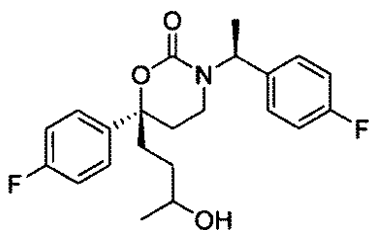
50

実施例 4 1 1

(R) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 3 - ((1S) - 1 - (4-フルオロフェニル) エチル) - 6 - (3-ヒドロキシブチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン

【1 4 4 7】

【化 4 9 1】



10

実施例 3 7 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 6 - アリル - 6 - (4-フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4-フルオロフェニル) エチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【1 4 4 8】

異性体 1 : LC-MS 方法 2 $t_R = 1.296$ 分, $m/z = 412$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.04 (d, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.79-2.00 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.75 (t, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.96 (t, 2H), 7.18 (m, 2H)。

20

【1 4 4 9】

異性体 2 : LC-MS 方法 2 $t_R = 1.307$ 分, $m/z = 389.18$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.01 (d, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.66-6.80 (m, 4H), 6.91 (m, 2H), 7.14 (m, 2H)。

【1 4 5 0】

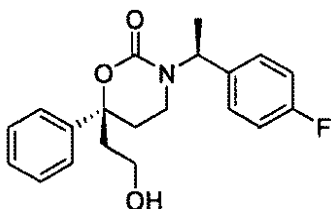
実施例 4 1 2

(S) - 3 - ((S) - 1 - (4-フルオロフェニル) エチル) - 6 - (2-ヒドロキシエチル) - 6 - フェニル - 1, 3-オキサジナン-2-オン

30

【1 4 5 1】

【化 4 9 2】



実施例 7 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4-フルオロフェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 0.921$ 分, $m/z = 343.9$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.19 (m, 1H), 1.43 (d, 3H), 2.03-2.34 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 4H)。

40

【1 4 5 2】

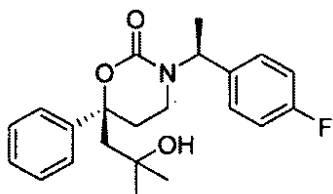
実施例 4 1 3

(S) - 3 - ((S) - 1 - (4-フルオロフェニル) エチル) - 6 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3-オキサジナン-2-オン

50

【1453】

【化493】



実施例280に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.059$ 分, $m/z = 394$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.05 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 5H)。

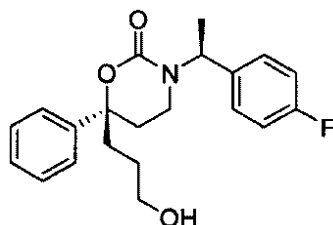
【1454】

実施例414

(R)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1455】

【化494】



実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.105$ 分, $m/z = 314.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.26-1.39 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.59-1.72 (m, 1H), 1.79-2.09 (m, 2H), 2.09-2.29 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.57 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.79 (m, 2H), 7.28 (m, 4H)。

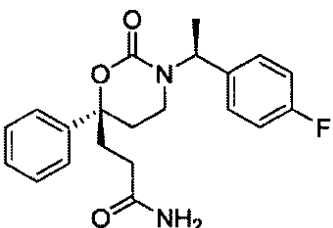
【1456】

実施例415

3-((R)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1457】

【化495】



実施例234に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1

10

20

30

40

50

－（４－フルオロフェニル）エチル）－６－（３－ヒドロキシプロピル）－６－フェニル－１，３－オキサジナン－２－オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.037$ 分， $m/z = 371.1$ ； ^1H NMR (CDCl₃) 1.42 (m, 3H)，1.88–2.02 (m, 1H)，2.04–2.28 (m, 5H)，2.38–2.51 (m, 1H)，2.82 (m, 1H)，5.56 (m, 1H)，5.88 (m, 1H)，6.06 (m, 1H)，6.71 (m, 2H)，6.86 (m, 2H)，7.19 (m, 2H)，7.20–7.34 (m, 3H)。

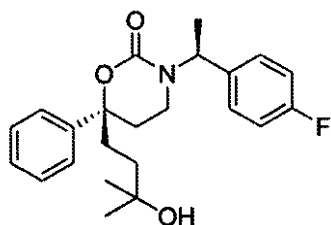
【1458】

実施例416

(R)－３－（（S）－１－（４－フルオロフェニル）エチル）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－６－フェニル－１，３－オキサジナン－２－オン

【1459】

【化496】



実施例117に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)－３－（（S）－１－（４－フルオロフェニル）エチル）－６－（３－ヒドロキシプロピル）－６－フェニル－１，３－オキサジナン－２－オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.073$ 分， $m/z = 408.1$ ； ^1H NMR (CDCl₃) 1.05–1.17 (m, 7H)，1.46 (d, 3H)，1.63 (m, 1H)，1.88–2.05 (m, 2H)，2.14–2.26 (m, 3H)，2.83 (m, 1H)，5.56 (m, 1H)，6.72 (m, 2H)，6.85 (m, 2H)，7.15–7.31 (m, 5H)。

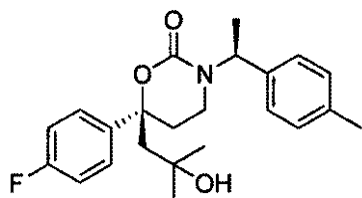
【1460】

実施例417

(S)－６－（４－フルオロフェニル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－３－（（S）－１－p-トリルエチル）－１，３－オキサジナン－２－オン

【1461】

【化497】



実施例280に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)－６－アリル－６－（４－フルオロフェニル）－３－（（S）－１－p-トリルエチル）－１，３－オキサジナン－２－オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.71$ ， $m/z = 386$ (M+1)； ^1H NMR (CDCl₃) 7.29–7.25 (m, 2H)，7.02 (t, 2H, J=9.0 Hz)，6.95 (d, 2H, J=8.0 Hz)，6.85 (d, 2H, J=8.0 Hz)，5.63 (q, 1H, J=7 Hz)，2.86–2.80 (m, 1H)，2.40–2.32 (m, 1H)，2.25 (s, 3H)，2.21–2.10 (m, 4H)，1.49 (d, 3H, J=7.0 Hz)，1.16 (s, 3H)，1.11 (s, 3H)。

【1462】

10

20

30

40

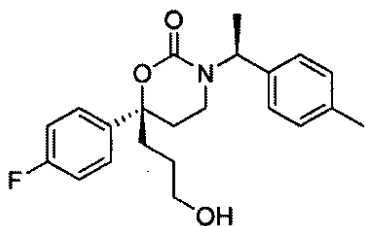
50

实施例 4 1 8

(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - ((S) - 1 - p - トリルエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【 1 4 6 3 】

【化 4 9 8】



実施例 3 4 3 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-p-トリルエチル)-1, 3-オキサジナ-2-オンから表題化合物を調製した。

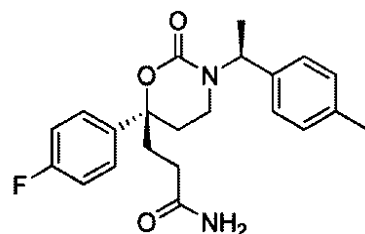
【 1 4 6 4 】

实施例 4 1 9

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-((S)-1-p-トリルエチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【 1 4 6 5 】

【化 4 9 9】



実施例 234 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-p-トリルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。

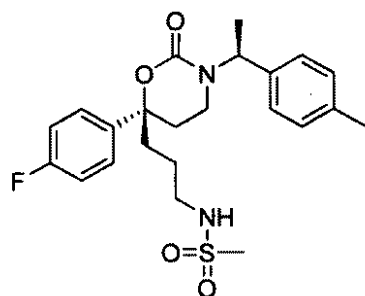
【 1 4 6 6 】

实施例 420

N- (3- ((R) -6- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-3- ((S) -1-
-p-トリルエチル) -1, 3-オキサジナン-6-イル) プロピル) メタンスルホンア
ミド

【 1 4 6 7 】

【化 5 0 0】



実施例 359 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-p-トリルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。

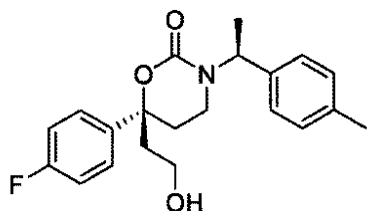
【 1 4 6 8 】

実施例 4 2 1

(S) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 6 - (2-ヒドロキシエチル) - 3 - ((S) - 1-p-トリルエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン

【1469】

【化501】



10

実施例 7 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 6-アリル-6-(4-フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1-p-トリルエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。

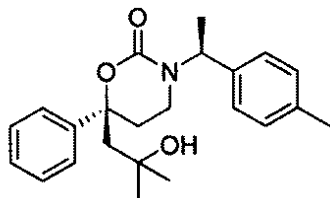
【1470】

実施例 4 2 2

(S) - 6 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 6-フェニル-3 - ((S) - 1-p-トリルエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン

【1471】

【化502】



20

実施例 3 2 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 6-アリル-6-フェニル-3 - ((S) - 1-p-トリルエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.7$ 分, $m/z = 368$ ($M+1$) ; ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.32 (m, 5H), 6.88 (dd, 4H), 5.62 (q, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.14 (d, 6H)。

30

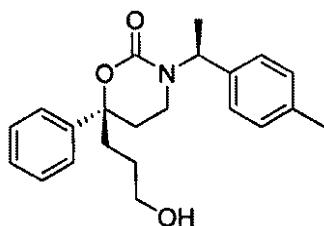
【1472】

実施例 4 2 3

(R) - 6 - (3-ヒドロキシプロピル) - 6-フェニル-3 - ((S) - 1-p-トリルエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン

【1473】

【化503】



40

実施例 3 4 3 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 6-アリル-6-フェニル-3 - ((S) - 1-p-トリルエチル) - 1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.62$ 分, $m/z = 354$ ($M+1$) ; ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.40-7.18 (m, 5H), 6.91 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 5.59 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.87

50

(m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.51 (d, 3H)。

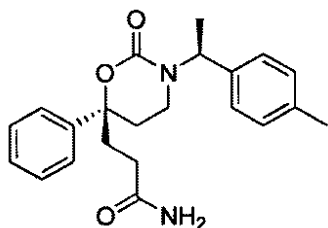
【1474】

実施例424

3-((R)-2-オキソ-6-フェニル-3-((S)-1-p-トリルエチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1475】

【化504】



10

実施例234に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-p-トリルエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。¹H NMR (CDCl₃) 1.50 (d, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.10-2.30 (8H), 2.52 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 5.59 (q, 1H), 6.03 (2H), 6.80 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.20-7.40 (4H)。

20

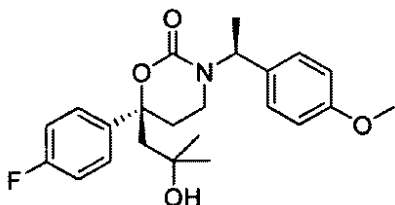
【1476】

実施例425

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1477】

【化505】



30

実施例328に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 t_R=1.129分, m/z=447.3; ¹H NMR (CDCl₃) 1.05 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.55 (m, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.96 (t, 2H), 7.21 (d, 2H)。

40

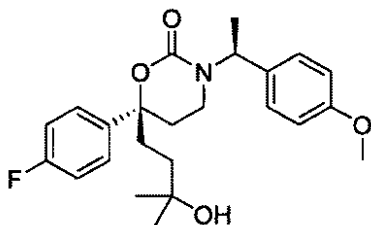
【1478】

実施例426

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1479】

【化 5 0 6】



実施例 1 1 7 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.306$ 分, $m/z = 438.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.06 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.79-1.98 (m, 3H), 2.06-2.19 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.59 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.94 (t, 2H), 7.16 (m, 2H)。

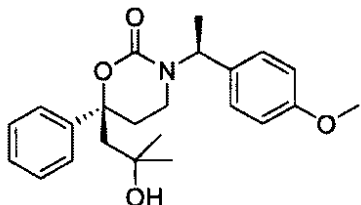
【1 4 8 0】

実施例 4 2 7

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1 4 8 1】

【化 5 0 7】



実施例 3 2 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.498$ 分, $m/z = 789.3$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.10 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.77 (s, 2H), 2.04-2.50 (m, 5H), 2.80 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.60 (m, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.25-7.52 (m, 5H)。

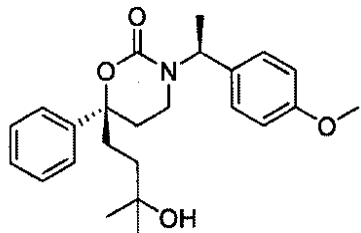
【1 4 8 2】

実施例 4 2 8

(R)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1 4 8 3】

【化 5 0 8】



実施例 1 1 7 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-ヒドロ

10

20

30

40

50

キシプロピル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.291$ 分, $m/z = 420.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.12 (m, 6H), 1.25 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.89 - 2.05 (m, 2H), 2.14 - 2.28 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.62 (m, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.21 - 7.38 (m, 5H)。

【1484】

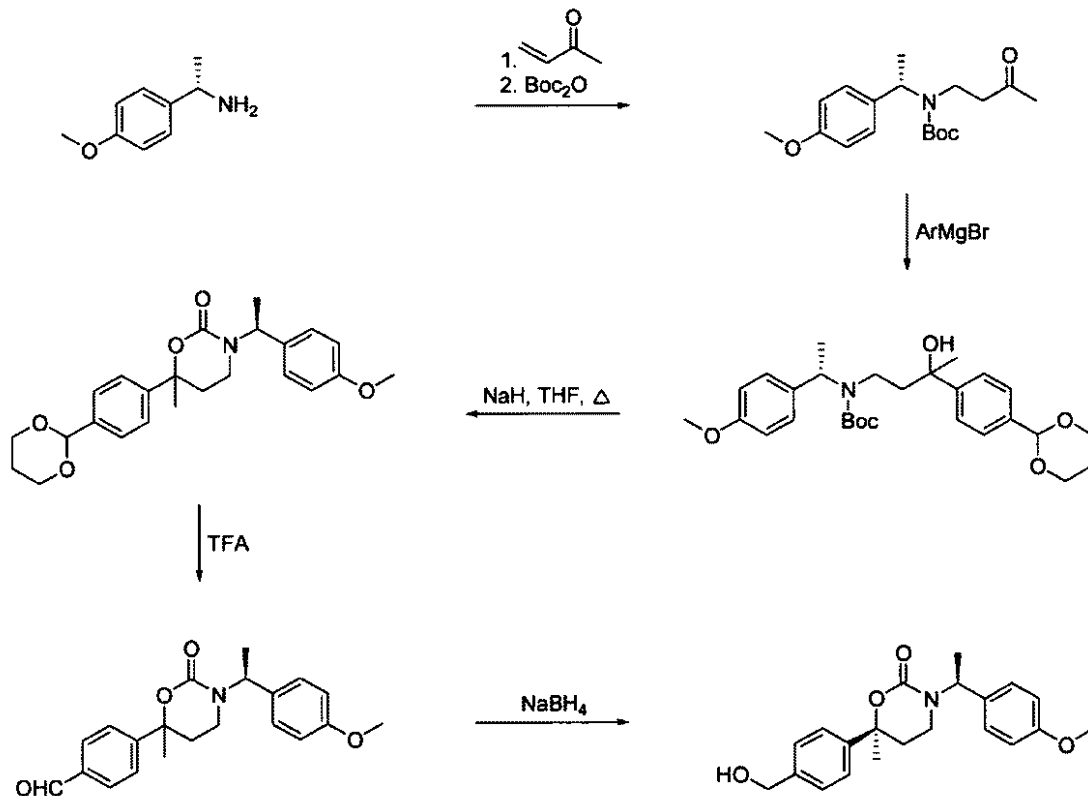
実施例429

6 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 3 - ((1S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 6 - メチル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

10

【1485】

【化509】



20

30

工程1

THF (18 mL) 中の、(S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エタンアミン (1.1570 g, 7.65 mmol, 1.0 当量) およびメチルビニルケトン (0.5900 g, 8.42 mmol, 1.1 当量) の溶液を3日間にわたって冷蔵庫 (約3.3℃) 内で静置した。その混合物にBoc₂O (2.6800 g, 12.28 mmol, 1.6 当量) を室温において加えた。2時間にわたって攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。その残渣をヘキサン類/酢酸エチルで溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、2.2074 g (2工程において90%) の(S) - tert-ブチル1 - (4 - メトキシフェニル) エチル (3 - オキソブチル) カルバメートを油状物として得た。LC-MS方法1 $t_R = 1.82$ 分, $m/z = 344$ (MNa⁺)。

40

【1486】

工程2

(4 - (1, 3 - ジオキサン - 2 - イル) フェニル) マグネシウムブロミド (THF 中 0.25 M, 34 mL, 8.5 mmol) の溶液をTHF (5 mL) 中の(S) - tert-ブチル1 - (4 - メトキシフェニル) エチル (3 - オキソブチル) カルバメート (0

50

． 4 2 2 2 g， 1． 3 1 m m o l）の溶液に N_2 下、 $0^\circ C$ において滴下した。室温において 24 時間にわたって攪拌した後、その混合物を 1 m L の飽和 $NH_4 Cl$ 水溶液でクエンチし、 $CH_2 Cl_2$ で希釈し、 $K_2 CO_3$ で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をさらに精製することなく、次の工程において直接使用した。LC-MS 方法 1 $t_R = 2.02$ 分， $m/z = 508$ (MNa^+)，412。

【1487】

工程 3

THF (10 mL) 中の、上に記載したように得られた tert-ブチル 3-(4-(1, 3-ジオキサネ-2-イル)フェニル)-3-ヒドロキシブチル((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)カルバメートと、1.340 g の 60% NaH との混合物を 24 時間にわたって加熱還流した。次いで、その反応物を 1.5 mL の $H_2 O$ でクエンチし、 $CH_2 Cl_2$ で希釈し、 $Na_2 SO_4$ で乾燥した。溶媒を除去することにより、粗 6-(4-(1, 3-ジオキサネ-2-イル)フェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.65, 1.69$ 分， $m/z = 412$ (MH^+)。

【1488】

その粗生成物を、逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 $\times$ 50 mm カラム、8 分間にわたって 10% $\rightarrow$ 90% $CH_3 CN/H_2 O$ ，0.1% $CF_3 COOH$ 、次いで、2 分間にわたって 90% $CH_3 CN/H_2 O$ ，0.1% $CF_3 COOH$ 、流速 20 mL/分) によって精製することにより、4-(3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)ベンズアルデヒドの 2 つの異性体を得た。

【1489】

異性体 1: 0.0145 g LC-MS 方法 1 $t_R = 1.53$ 分， $m/z = 354$ (MH^+)。

【1490】

異性体 2: 0.0163 g LC-MS 方法 1 $t_R = 1.59$ 分， $m/z = 354$ (MH^+)。

【1491】

工程 4

MeOH (3 mL) 中の、上に記載したように得られた 0.0163 g の 4-(3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)ベンズアルデヒド異性体 2 と、0.100 g の $NaBH_4$ との混合物を室温において 24 時間にわたって攪拌した。溶媒を蒸発させた後、その残渣を逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 $\times$ 50 mm カラム、8 分間にわたって 10% $\rightarrow$ 90% $CH_3 CN/H_2 O$ ，0.1% $CF_3 COOH$ 、次いで、2 分間にわたって 90% $CH_3 CN/H_2 O$ ，0.1% $CF_3 COOH$ 、流速 20 mL/分) によって精製することにより、(S)-6-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.43$ 分， $m/z = 356$ (MH^+)； ^1H NMR (400 MHz, $CD_3 OD$) δ 7.42-7.25 (m, 4H)，7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)，6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)，5.50 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H)，4.53 (s, 2H)，3.69 (s, 3H)，2.70-2.65 (m, 2H)，2.36-2.30 (m, 1H)，1.98-1.87 (m, 1H)，1.50 (s, 3H)，1.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【1492】

異性体 2 について上に記載した条件と類似の条件下で、4-(3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)ベンズアルデヒド異性体 1 を $NaBH_4$ と反応させることにより、(R)-6-(

4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-メチル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た。LC-MS方法1 $t_R = 1.39$ 分, $m/z = 356$ ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD) 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【1493】

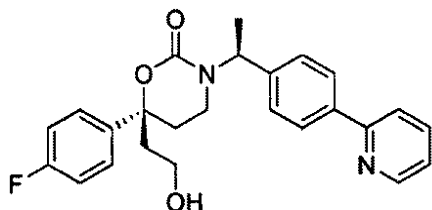
10

実施例430

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1494】

【化510】



20

実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよびピリジン-2-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.462$ 分, $m/z = 420.18$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.48 (d, 3H), 2.03-2.30 (m, 5H), 2.85 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.98 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.74 (m, 3H), 8.62 (m, 1H)。

30

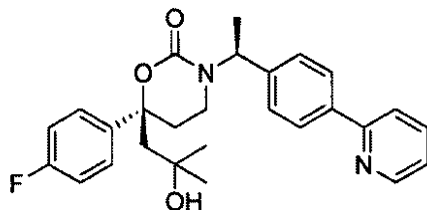
【1495】

実施例431

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1496】

【化511】



40

実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよびピリジン-2-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.049$ 分, $m/z = 391$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.06-1.19 (d, 6H), 1.50 (s, 3H), 2.11-2.38 (m, 6H), 2.80 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.2

50

3 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.73 (m, 3H), 8.60 (d, 1H)。

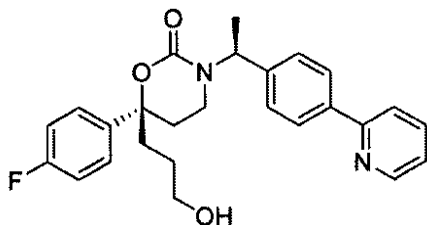
【1497】

実施例432

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1498】

【化512】



10

実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよびピリジン-2-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 0.905$ 分, $m/z = 435.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.22-1.37 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.80-1.97 (m, 2H), 2.07-2.31 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 6.97 (m, 4H), 7.20 (m, 3H), 7.57-7.70 (m, 4H), 8.60 (m, 1H)。

20

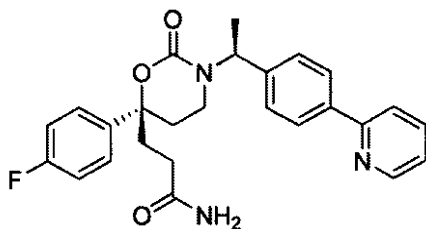
【1499】

実施例433

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1500】

【化513】



30

実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミドおよびピリジン-2-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 0.976$ 分, $m/z = 448$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.50 (d, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 5H), 2.41 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 7.00 (m, 4H), 7.18 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.69 (m, 3H), 8.58 (d, 1H)。

40

【1501】

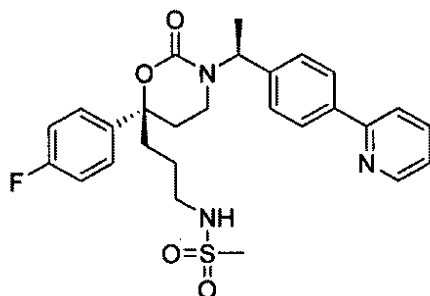
実施例434

50

N- (3- ((R)-6- (4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3- ((S)-1- (4- (ピリジン-2-イル) フェニル) エチル)-1, 3-オキサジナン-6-イル) プロピル) メタンスルホンアミド

【1502】

【化514】



10

実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、N- (3- ((R)-3- ((S)-1- (4-ブロモフェニル) エチル)-6- (4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) プロピル) メタンスルホンアミドおよびピリジン-2-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.036$ 分, $m/z = 512.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.49 (d, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.97 (m, 4H), 7.16 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 8.60 (m, 1H)。

20

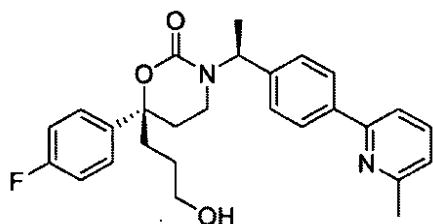
【1503】

実施例435

(R)-6- (4-フルオロフェニル)-6- (3-ヒドロキシプロピル)-3- ((S)-1- (4- (6-メチルピリジン-2-イル) フェニル) エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1504】

【化515】



30

実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3- ((S)-1- (4-ブロモフェニル) エチル)-6- (4-フルオロフェニル)-6- (3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オンおよび6-メチルピリジン-2-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 0.868$ 分, $m/z = 449.2$; ^1H NMR (CD₃OD) 1.28 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 7.06 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.73 (m, 3H)。

40

【1505】

実施例436

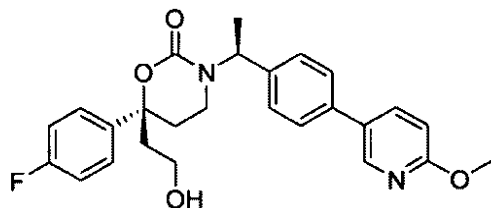
(S)-6- (4-フルオロフェニル)-6- (2-ヒドロキシエチル)-3- ((S)-1- (4- (6-メトキシピリジン-3-イル) フェニル) エチル)-1, 3-オキ

50

サジナン-2-オン

【1506】

【化516】



実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび6-メトキシピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.887$ 分, $m/z = 450.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.54 (d, 3H), 2.07-2.29 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.06 (d, 3H), 5.64 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.95-7.11 (m, 2H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.38 (m, 1H)。

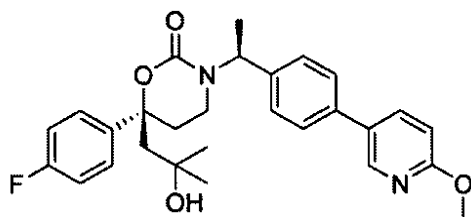
【1507】

実施例437

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1508】

【化517】



実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび6-メトキシピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.111$ 分, $m/z = 478.23$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.15 (d, 6H), 1.55 (d, 3H), 2.17-2.29 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.70 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.03 (m, 4H), 7.30 (m, 4H), 7.71 (m, 1H), 8.30 (s, 1H)。

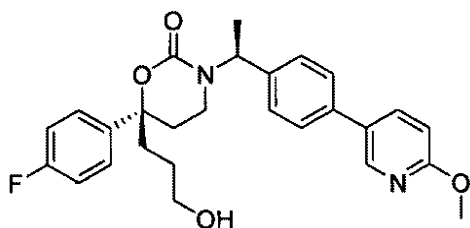
【1509】

実施例438

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1510】

【化 5 1 8】



実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンおよび 6 - メトキシピリジン - 3 - ボロン酸から表題化合物を調製した。LC - MS 方法 2 $t_R = 1.3$ 分, $m/z = 487.1$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.17 - 2.28 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.58 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.07 (m, 4H), 7.35 (m, 4H), 7.86 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H)。

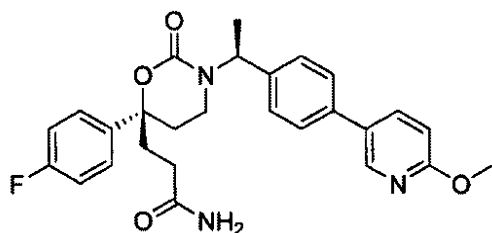
【1 5 1 1】

実施例 4 3 9

3 - ((R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) エチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロパンアミド

【1 5 1 2】

【化 5 1 9】



実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロパンアミドおよび 6 - メトキシピリジン - 3 - ボロン酸から表題化合物を調製した。LC - MS 方法 2 $t_R = 1.254$ 分, $m/z = 477.21$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.55 (d, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.15 - 2.34 (m, 5H), 2.46 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 5.66 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.03 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.36 (s, 1H)。

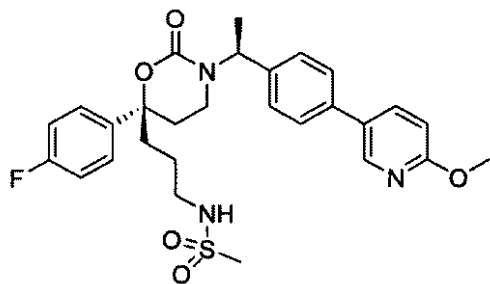
【1 5 1 3】

実施例 4 4 0

N - (3 - ((R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) エチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロピル) メタンスルホンアミド

【1 5 1 4】

【化520】



実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミドおよび6-メトキシピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.327$ 分, $m/z = 542.1$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.33 (m, 1H), 1.58 (d, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.20-2.39 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.60 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.36 (m, 4H), 7.87 (d, 1H), 8.29 (s, 1H)。

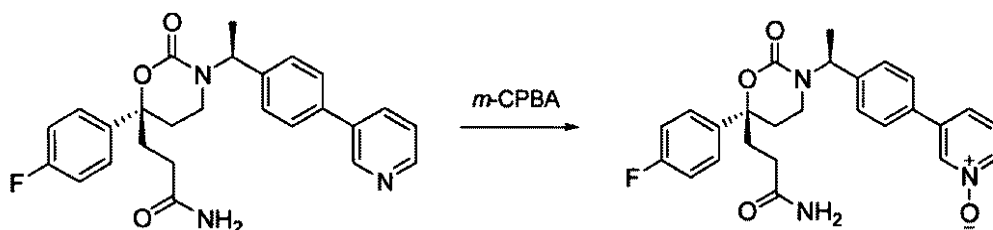
【1515】

実施例441

3-(4-((S)-1-((R)-6-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ピリジン1-オキシド

【1516】

【化521】



CH_2Cl_2 (10 mL) 中の 3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド (70 mg, 0.16 mmol) の溶液に、m-CPBA (135 mg, 0.79 mmol) を加え、その反応混合物を室温において3時間にわたって攪拌した。溶媒を減圧下で除去した後、その残渣を分取 TLC によって精製することにより、3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸を得た (10 mg, 15%)。LC-MS方法2 $t_R = 0.987$ 分, $m/z = 464.17$; ^1H NMR ($CDCl_3$): 1.51 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.65 (m, 1H)。

【1517】

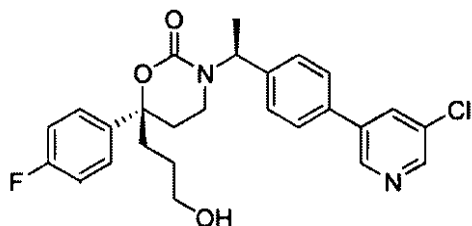
実施例442

(R)-3-((S)-1-(4-(5-クロロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)

ル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 6 - (3-ヒドロキシプロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン

【1518】

【化522】



10

実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-(5-クロロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オンおよび5-クロロピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。

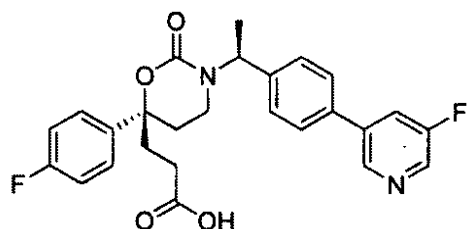
【1519】

実施例443

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸

【1520】

【化523】



20

実施例234の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。

【1521】

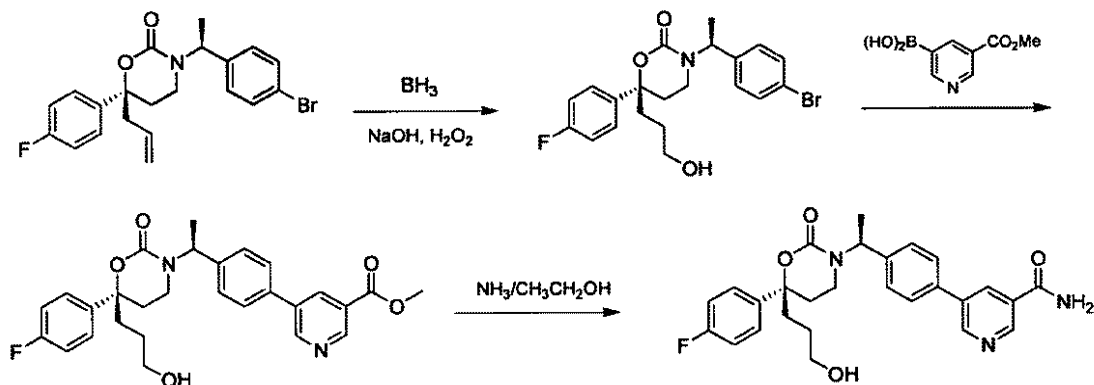
実施例444

5-(4-((S)-1-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチンアミド

【1522】

30

【化 5 2 4】



10

工程 1

乾燥 THF (15 mL) 中の (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (1 g, 2.4 mmol) の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (5 mL, 1 M) を 0°C において滴下した。室温において 2 時間にわたって攪拌した後、その反応混合物を 0°C に冷却し、水 (1 mL)、NaOH 水溶液 (0.5 mL, 3 M) および H_2O_2 (0.5 mL, 30%) を連続的に加えた。その混合物を室温において 2~3 時間にわたって攪拌し、水 (8 mL) で希釈した。0.5 N の HCl を用いて、pH を 6~7 に調整した。層を分離し、水相を EtOAc で抽出した (3×10 mL)。併せた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (400 mg, 38%)。

20

【1523】

工程 2

1,4-ジオキサン (6 mL) 中の、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン (250 mg, 0.6 mmol) と、5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルボロン酸 (163 mg, 0.9 mmol) と、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (50 mg, 20%) と、 Cs_2CO_3 水溶液 (2 M, 2 mL) との混合物を、 N_2 下、 100°C において一晩、加熱還流した。その混合物を濾過し、その濾液を EtOAc で 3 回抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、メチル 5-(4-((S)-1-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチネートを得た (220 mg, 粗)。

30

40

【1524】

工程 3

メチル 5-(4-((S)-1-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチネート (30 mg, 0.1 mmol) を EtOH (5 mL) 中の無水 NH_3 に溶解した。次いで、その混合物を室温において一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去することにより、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、5-(4-((S)-1-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチンアミドを得た (10 mg, 34%)。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.022$ 分, $m/z =$

50

478; ^1H NMR (CD_3OD): 1.31 (m, 1H), 1.56 (m, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.17–2.28 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 7.04–7.17 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.41 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.97 (m, 1H)。

【1525】

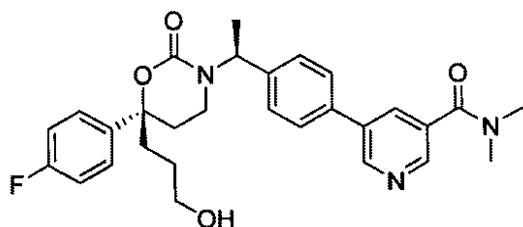
実施例445

5-(4-((S)-1-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)-N,N-ジメチルニコチンアミド

10

【1526】

【化525】



20

アンモニアの代わりにジメチルアミンを用いて、実施例444の工程3に記載されている手順と類似の手順に従って、メチル5-(4-((S)-1-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチネートから表題化合物を得た。LC-MS方法2 $t_R = 1.086$ 分, $m/z = 506.3$; ^1H NMR (CDCl_3) 0.87 (m, 1H), 1.21–1.37 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.05 (m, 3H), 3.15 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 7.03–7.18 (m, 4H), 7.34 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.81 (m, 1H)。

30

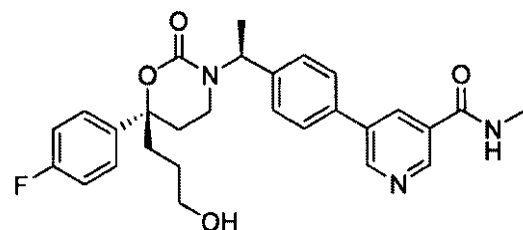
【1527】

実施例446

5-(4-((S)-1-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)-N-メチルニコチンアミド

【1528】

【化526】



40

アンモニアの代わりにメチルアミンを用いて、実施例444の工程3に記載されている手順と類似の手順に従って、メチル5-(4-((S)-1-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチネートから表題化合物を得た。LC-MS方法2 $t_R = 1.055$ 分, $m/z = 491.12$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.18 (

50

m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 6.98–7.07 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.82 (s, 1H)。

【1529】

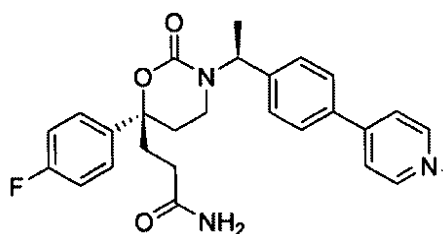
実施例447

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

10

【1530】

【化527】



実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミドおよびピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 0.906$ 分, $m/z = 448.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.59 (d, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.24–2.32 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.84 (d, 2H)。

20

【1531】

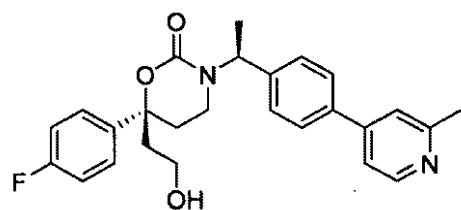
実施例448

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【1532】

【化528】



40

実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび2-メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 0.945$ 分, $m/z = 435.5$; ^1H NMR (CD₃OD) 1.56 (d, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.56 (m, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 8.39 (s, 2H)。

50

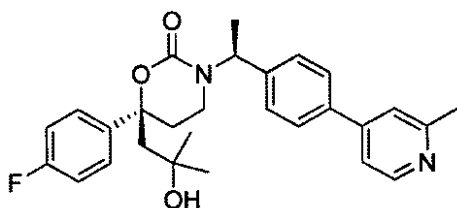
【1533】

実施例449

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1534】

【化529】



10

実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび2-メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 0.976$ 分, $m/z = 463.8$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.09 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 2.16 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.56 (d, 3H), 2.85 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 4H), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.34 (d, 2H), 8.47 (d, 1H)。

20

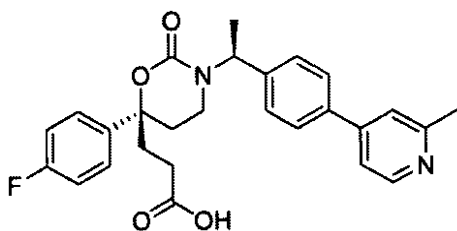
【1535】

実施例450

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸

【1536】

【化530】



30

実施例234の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。

【1537】

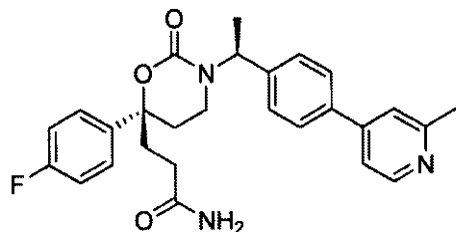
実施例451

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1538】

40

【化 5 3 1】



実施例 2 3 4 の工程 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-6-
 -(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 0.793$ 分, $m/z = 462.2$
 ; ^1H NMR (CDCl₃) 1.51 (d, 3H), 2.12-2.38 (m, 6H), 2.43 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 5.10-5.34 (d, 2H), 5.66 (m, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.17-7.27 (m, 4H), 7.36 (d, 2H), 8.46 (d, 1H)。

10

【1 5 3 9】

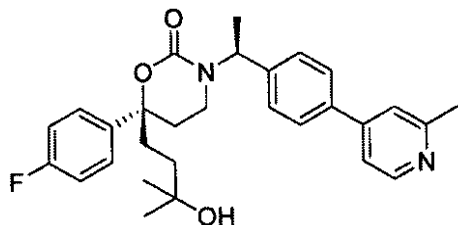
実施例 4 5 2

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

20

【1 5 4 0】

【化 5 3 2】



30

実施例 1 1 7 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 0.992$ 分, $m/z = 477.5$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.08 (d, 6H), 1.15 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.84-2.01 (m, 2H), 2.15-2.34 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 6.96 (t, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.75 (s, 1H)。

【1 5 4 1】

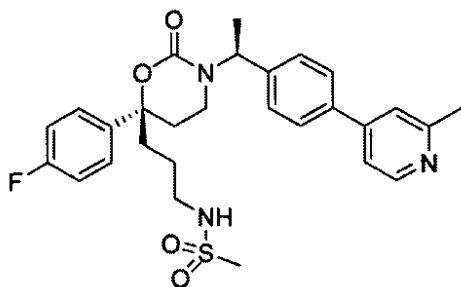
実施例 4 5 3

N-((3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

40

【1 5 4 2】

【化 5 3 3】



実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、N-（3-（（R）-3-（（S）-1-（4-ブロモフェニル）エチル）-6-（4-フルオロフェニル）-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル）プロピル）メタンスルホンアミドおよび 2-メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 0.964$ 分, $m/z = 525.21$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.31-1.43 (m, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.07-2.09 (m, 2H), 2.13-2.47 (m, 3H), 2.83 (d, 6H), 3.01 (m, 3H), 4.35 (s, 1H), 5.66 (m, 1H) 7.07 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.29 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.78 (d, 1H)。

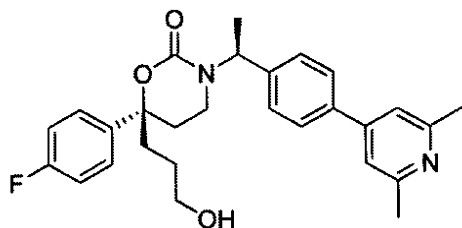
【1543】

実施例 454

（R）-3-（（S）-1-（4-（2, 6-ジメチルピリジン-4-イル）フェニル）エチル）-6-（4-フルオロフェニル）-6-（3-ヒドロキシプロピル）-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1544】

【化 5 3 4】



工程 2 において 4-ブロモ-2, 6-ジメチルピリジン-N-オキシドを用いる実施例 455 の工程 1 および 2 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 343 に記載されている手順と類似の手順に従って、（R）-6-アリル-3-（（S）-1-（4-ブロモフェニル）エチル）-6-（4-フルオロフェニル）-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.1$ 分, $m/z = 463$ (M+1); ^1H NMR (CDCl₃) 7.50 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.17-6.99 (m, 4H), 5.73 (q, 1H), 4.28 (t, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.31 (m, 3H), 1.91 (m, 3H), 1.58 (d, 3H)。

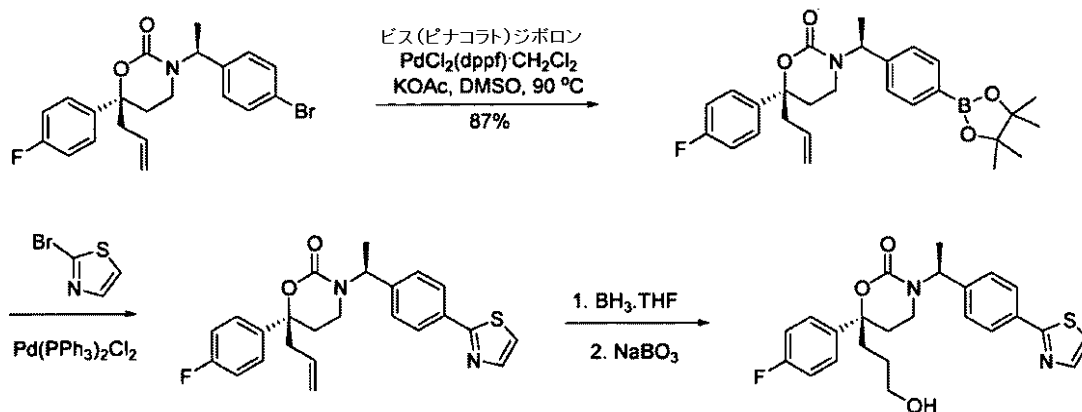
【1545】

実施例 455

（R）-6-（4-フルオロフェニル）-6-（3-ヒドロキシプロピル）-3-（（S）-1-（4-（チアゾール-2-イル）フェニル）エチル）-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1546】

【化 5 3 5】



10

工程 1

DMSO (6 mL) 中の、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (0.4910 g, 1.17 mmol, 1.0 当量) と、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.3925 g, 1.55 mmol, 1.3 当量) と、KOAc (0.3696 g, 3.76 mmol, 3.2 当量) と、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.0316 g, 0.0386 mmol, 0.033 当量) との混合物を N_2 下、90 °C において 20 時間

20

【1547】

工程 2

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (20 mg, 0.043 mmol) と、2-ブロモチアゾール (14 mg, 2 当量)、の 2M Na_2SO_4 水溶液 (0.5 mL) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ を、THF (0.6 mL) と混合し、電子レンジ内で 2 時間にわたって 140 °C において加熱した。反応が完了したことが LC-MS によって見出された。その混合物を EtOAc (8 mL) で希釈し、水 (2 mL)、1% HCl 水溶液 (2 mL) およびブライン (1.5 mL) で洗浄した。濃縮した後、その残渣を分取 HPLC によって精製することにより、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(チアゾール-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (6.0 mg, 33%)。LC-MS (3 分) $t_R = 1.86$

30

40

【1548】

工程 3

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(チアゾール-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (6.0 mg, 0.014 mmol) を乾燥 THF (2 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0 M, 100 μL , 過剰量) をゆっくりと加えた。10 分後、その混合物を室温に温め、3 時間にわたって攪拌した。反応が完了したことが LC-MS によって見出された。その混合物を水 (1 mL) でクエンチした。 NaBO_3 (約 4 mg) を加えた。その混合物を 40 分間攪拌し、濾過し、濃縮し、分取 HPLC によって精製することによ

50

り、(R)-3-((S)-1-(4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(3.4mg, 54%)。LC-MS(3分) t_R = 1.86分, m/z = 423 ($M+1$)。LC-MS方法1 t_R = 1.86分, m/z = 423 ($M+1$) ; ^1H NMR(CDC1₃) 7.71(m, 2H), 7.40-7.22(m, 4H), 7.16-7.03(m, 3H), 6.96(m, 1H), 5.66(m, 1H), 2.96(m, 1H), 1.54(d, 3H)。

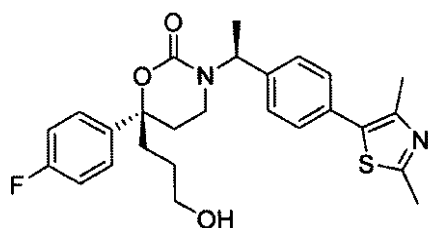
【1549】

実施例456

(R)-3-((S)-1-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1550】

【化536】



実施例111に記載されている手順と類似の手順の後、実施例78に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび2,4-ジメチルチアゾール-5-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法1 t_R = 1.49分, m/z = 469 ; ^1H NMR(CDC1₃) 7.28(m, 2H), 7.15(d, 2H), 7.03(q, 4H), 5.68(q, 1H), 3.59(t, 1H), 3.02(m, 1H), 2.91(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.55(d, 3H)。

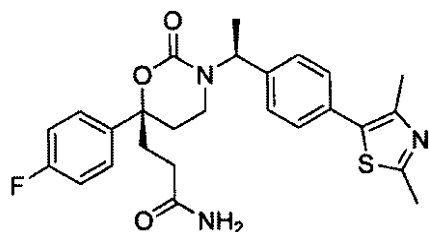
【1551】

実施例457

3-((R)-3-((S)-1-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1552】

【化537】



実施例234に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 t_R = 1.38分, m/z = 482 ($M+1$) ; ^1H NMR(CDC1₃) 7.32(m, 5H), 7.18(d, 2H), 7.04(m, 4H), 5.69(q, 1H), 2.84(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.02(m, 1H), 1.55(d, 3H)。

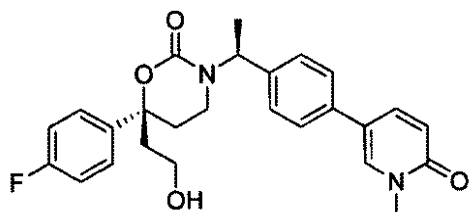
【1553】

実施例458

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1554】

【化538】



10

工程2において5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを用いる実施例455の工程1および2に記載されている手順と類似の手順の後、実施例97に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.21$ 分, $m/z = 451$ ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD) 7.80 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 4H), 7.00-6.92 (m, 4H), 6.52 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

20

【1555】

実施例459

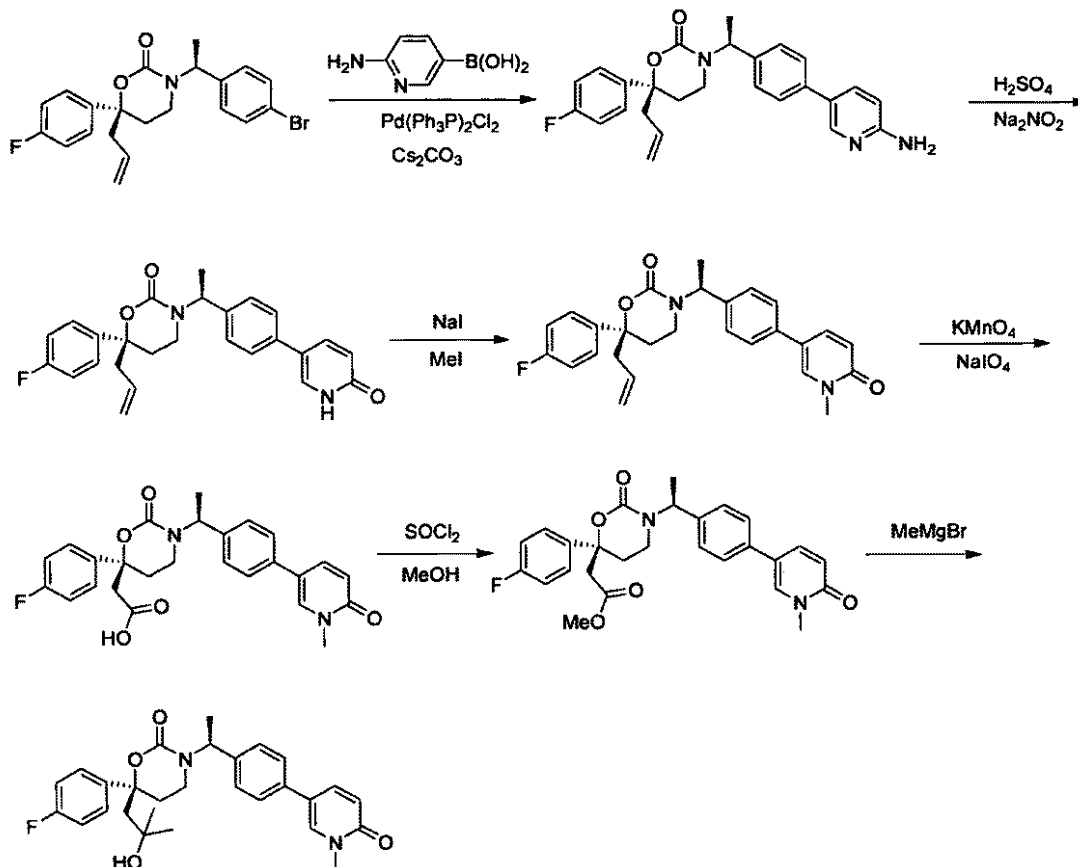
(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

30

方法1

【1556】

【化 5 3 9】



10

20

工程 1

1, 4-ジオキササン (150 mL) 中の、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (1.6 g, 3.84 mmol) と、6-アミノピリジン-3-イルボロン酸 (1.0 g, 4.61 mmol) と、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (150 mg) と、Cs₂CO₃ 水溶液 (3.84 mL, 2 M) との混合物を攪拌し、2 時間にわたって加熱還流した。その混合物を濾過し、その濾液を EtOAc で抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮することにより、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オンを得て (1.5 g, 90%)、それを精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.51 (d, 3H), 2.17–2.31 (m, 3H), 2.54–2.60 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.99–5.09 (m, 2H), 5.65–5.71 (m, 2H), 6.54 (m, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.03 (t, 2H), 7.21–7.27 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 8.22 (d, 1H)。

30

40

【1557】

工程 2

3.5 M の H₂SO₄ (25 mL) 中の (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (1.5 g, 3.47 mmol) の溶液に、2 M の NaNO₂ (15 mL) を 0 °C において加えた。その反応混合物を室温において一晩攪拌した。その反応物を NaOH 水溶液 (8%) で処理し、その混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(R)-6-アリ

50

ル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(891mg, 59%)。¹H NMR(CDCl₃): δ=1.52(d, 3H), 2.15-2.38(m, 3H), 2.51-2.60(m, 2H), 2.94(m, 1H), 4.99-5.11(m, 2H), 5.65-5.74(m, 2H), 6.67(m, 1H), 6.89(d, 2H), 7.00(t, 2H), 7.13-7.20(m, 2H), 7.20-7.27(d, 2H), 7.33(m, 1H), 7.46(m, 1H), 7.77(m, 1H)。

【1558】

工程3

THF(20mL)中のNaH(330mg, 8.24mmol)の懸濁液に、THF(30mL)中の(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(891mg, 0.174mmol)の溶液を0℃において加え、得られた混合物を1時間にわたって攪拌した。CH₃I(2mL)を加え、その混合物を一晩攪拌した。その反応物をNH₄Cl水溶液によってクエンチした。有機相を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(634mg, 69%)。¹H NMR(CDCl₃): δ=1.52(d, 3H), 2.16-2.35(m, 3H), 2.52-2.64(m, 2H), 2.94(m, 1H), 3.61(s, 3H), 5.00-5.11(m, 2H), 5.66-5.74(m, 2H), 6.64(d, 1H), 6.90(d, 2H), 7.02(t, 2H), 7.11-7.14(d, 2H), 7.25-7.28(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.53(m, 1H)。

【1559】

工程4

アセトン(20mL)中の(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(320mg, 0.717mmol)の溶液に、KMnO₄およびNaIO₄の水溶液(15mL)を加えた。次いで、その形成された混合物を0℃において30分間、攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を、1NのHCl水溶液を用いてpH=5~6に調整した。その混合物をEtOAcで抽出し、併せた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、2-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)酢酸を得た。

【1560】

工程5

MeOH(20mL)中の2-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)酢酸(290mg, 0.625mol)の溶液に、SOCl₂(2mL)を0℃において加え、その反応混合物をrtにおいて2時間にわたって攪拌した。その反応混合物を濃縮することにより、残渣を得て、それを分取TLCによって精製することにより、メチル2-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)アセテートを得た(130mg, 43.5%)。¹H NMR(CDCl₃): δ=1.52(d, 3H), 2.36-2.55(m, 3H), 2.67-2.71(m, 2H), 2.90-3.04(m, 3H), 3.68(s, 3H), 3.71(s

, 3 H), 5.66 (m, 2 H), 6.66 (d, 1 H), 6.90 (d, 2 H), 7.03 (t, 2 H), 7.13–7.15 (d, 2 H), 7.23–7.29 (m, 2 H), 7.42 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H)。

【1561】

工程 6

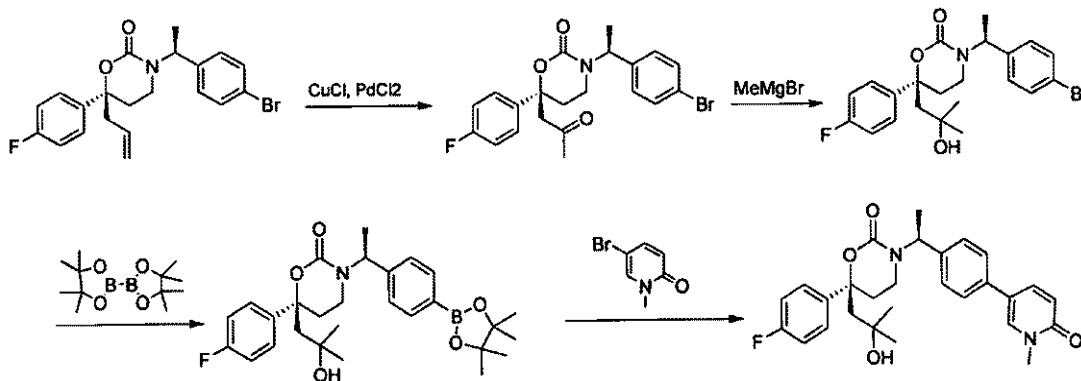
乾燥 THF (20 mL) 中のメチル 2-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)アセテート (130 mg, 0.22 mmol) の溶液に、MeMgBr (2 mL) を -78℃ において加え、その混合物を N₂ 下、rt において一晩、撹拌した。その反応物を水でクエンチし、その混合物を EtOAc で抽出した。併せた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮することにより、残渣を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (24 mg, 30%)。LC-MS 方法 2 t_R = 1.116 分, m/z = 479.1; ¹H NMR (CDCl₃): 1.1 (m, 6 H), 1.18 (m, 1 H), 1.48 (d, 3 H), 1.58 (m, 1 H), 1.80–2.00 (m, 2 H), 2.21 (m, 3 H), 2.86 (m, 1 H), 5.55 (m, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.00 (m, 2 H), 7.18 (m, 4 H)。

【1562】

方法 2

【1563】

【化 540】



工程 1

乾燥 DMF (50 mL) 中の、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (5 g, 12 mmol) および CuCl (2.75 g, 27.8 mmol) の溶液に、室温において H₂O (20 mL) および PdCl₂ (950 mg, 3.2 mmol) を加えた。その混合物を、酸素のバルーンの下において 24 時間にわたって激しく撹拌した。出発物質が消失したことを TLC が示した後に、上記固体を濾過して除去した。水 (200 mL) および EtOAc (50 mL) を加え、相を分離し、水層を EtOAc で抽出した (3 × 40 mL)。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-オキソプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得て (5.25 g, 92%)、それをカラムクロマトグラフィによって精製した。¹H NMR (CDCl₃): 1.47 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.10–2.36 (m, 3 H), 2.58 (m, 1 H), 2.90 (m, 2 H), 5.58 (m, 1 H), 6.69 (m, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 7

. 19-7.33 (m, 4H)。

【1564】

工程2

無水THF (100 mL) 中の (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-オキソプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン (5.25 g, 12.1 mmol) の溶液に、窒素下、-78℃において、臭化メチルマグネシウム (20 mL, 60 mmol) を滴下した。次いで、その混合物を rt において2時間にわたって攪拌した。その反応混合物を氷浴内で冷却し、NH₄Cl 水溶液でクエンチした。層を分離した。水層を EtOAc (15 mL) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取HPLCおよびキラルHPLCによって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (2.5 mg, 46%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.08 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.48 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.15-7.28 (m, 5H)。

10

【1565】

工程3

DMSO (8 mL) 中の、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン (640 mg, 1.42 mmol) と、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (470 mg, 1.85 mmol) と、PdCl₂dppf (40 mg, 0.047 mmol) と、KOAc (490 mg, 4.97 mmol) との混合物を90℃において20時間にわたって加熱した。その混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (700 mg, 99%)。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.08 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.51 (t, 3H), 1.94 (m, 2H), 2.16 (m, 5H), 2.33 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.61 (m, 2H)。

20

30

【1566】

工程4

1,4-ジオキサン (15 mL) 中の、(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (700 mg, 1.41 mmol) と、5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (398 mg, 2.12 mmol) と、PdCl₂(Ph₃P)₂ (70 mg) と、Cs₂CO₃ (1.5 mL, 3.0 mmol) との混合物を2時間にわたって加熱還流した。その混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (150 mg, 22%)。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.12 (s, 3H), 1.1

40

50

3 (s, 3H), 1.51 (t, 3H), 2.16 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 5.69 (q, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.18 (m, 2H) δ 7.27 (m, 2H) δ 7.42 (m, 1H), 7.52 (m, 1H)。

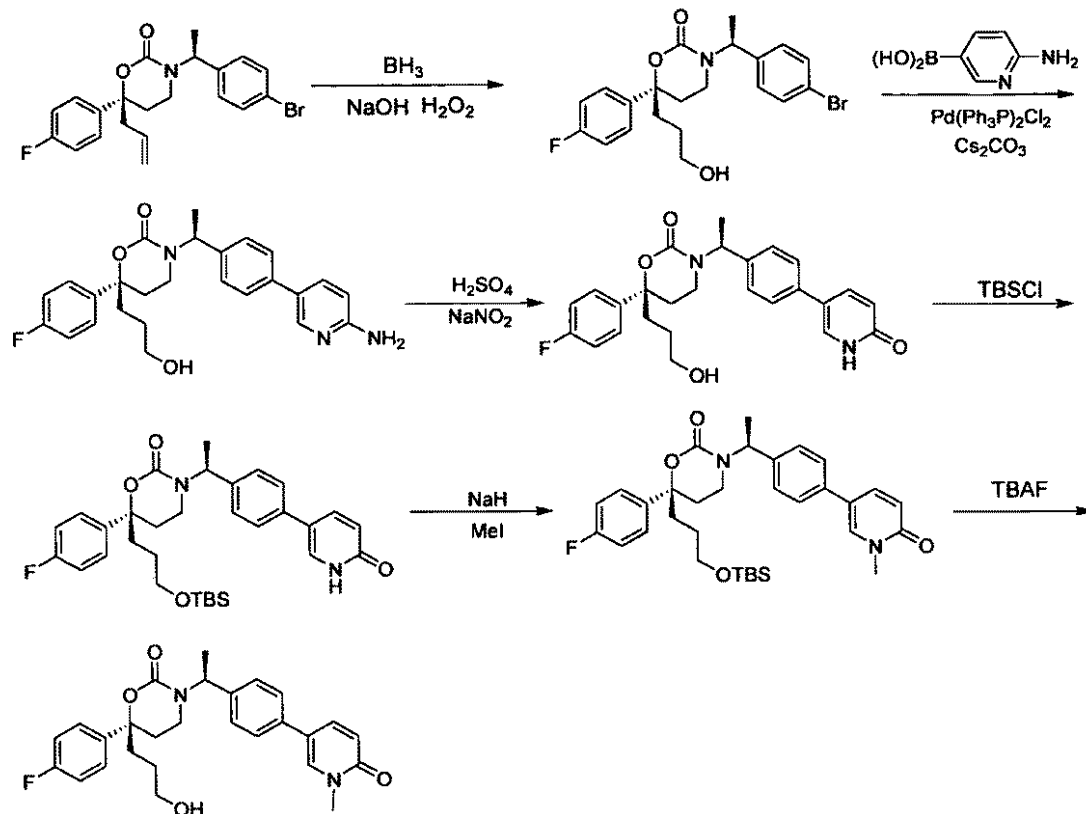
【1567】

実施例460

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1568】

【化541】



工程1

THF (30 mL) 中の (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (1.19 g, 2.8 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、0℃において BH_3 THF (8.5 mL, 1 mol/L, 8.5 mmol) を加えた。形成された混合物を2時間にわたって攪拌した。その反応物を水でクエンチした。次いで、上記混合物に、 NaOH (1 mol/L, 6 mL) および H_2O_2 (5 mL) を加えた。反応が終わったら、その混合物を EtOAc で抽出した。併せた有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (1.13 g, 92%)。

【1569】

工程2

1,4-ジオキサン (20 mL) 中の、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン (520 mg, 1.2 mmol) と、6-アミノピリジン-3-イルボロン酸 (280 mg, 1.44 mmol) と、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (

10

20

30

40

50

100mg)と、 Cs_2CO_3 水溶液(3mL, 2M)との混合物を攪拌し、2時間にわたって加熱還流した。有機相を分離し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(R)-3-((S)-1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル(fluophenyl))-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た(400mg, 74%)。

【1570】

工程3

(R)-3-((S)-1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン(400mg, 0.88mmol)を3.5Mの H_2SO_4 (10mL)に溶解し、2Mの NaNO_2 (6mL)を0℃において加えた。その反応混合物を室温において20分間、攪拌した。次いで、その反応混合物を NaOH 水溶液(8%)で処理し、 CH_2Cl_2 で抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た(350mg, 0.78mmol)。¹H NMR(CDCl_3): δ =1.10-1.25(m, 8H), 1.37(m, 1H), 1.42-1.55(m, 2H), 1.78-1.93(m, 2H), 2.10-2.38(m, 2H), 2.87(m, 2H), 3.52-3.58(m, 1H), 3.31-3.97(m, 1H), 4.12-4.19(m, 1H), 5.53-5.63(m, 1H), 6.85-7.15(m, 3H), 7.35-7.55(m, 1H), 7.75-7.89(m, 1H), 8.10-8.12(m, 1H)。

【1571】

工程4

CH_2Cl_2 (20mL)中の、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン(100mg, 0.78mmol)と、イミダゾール(142.8mg, 2.1mmol)と、tert-ブチルクロロジメチルシラン(350mg, 2.34mmol)との混合物を一晩攪拌した。その混合物を水で洗浄し、 EtOAc で抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗(R)-6-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンを得て(120mg)、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【1572】

工程5

THF(0.5mL)中の NaH (18mg, 0.72mmol)の懸濁液に、THF(10mL)中の(R)-6-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン(100mg, 0.18mmol)の溶液を0℃において加えた。得られた混合物を1時間にわたって攪拌した。次いで、 CH_3I (613mg, 43.2mmol)を加え、その混合物を3時間にわたって攪拌した。その反応物を NH_4Cl 水溶液でクエンチした。有機相を分離し、濃縮することにより、(R)-6-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンを得て(104mg, 100%)、それをさらに精製

することなく次の工程に使用した。

【1573】

工程6

CH₃CN中の、(R)-6-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(200mg, 0.35mmol)と、TBAF(182mg, 0.7mmol)との混合物を攪拌し、15分間、加熱還流した。反応が終わったら、その混合物を水で洗浄し、EtOAcで抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(5.01mg, 4%)。LC-MS方法2 t_R=1.065分, m/z=464.21; ¹H NMR(CDCl₃): δ=1.38(m, 1H), 1.47(d, 3H), 1.63(m, 2H), 1.91(m, 2H), 2.10-2.30(m, 3H), 2.87(m, 1H), 2.84(m, 1H), 3.51(m, 2H), 3.56(s, 3H), 5.63(m, 1H), 6.67(m, 1H), 6.87-6.98(m, 4H), 7.15(m, 2H), 7.27(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.55(m, 1H)。

10

20

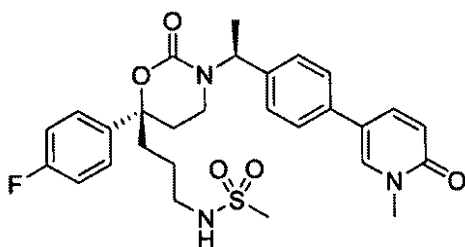
【1574】

実施例461

N-(3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

【1575】

【化542】



30

実施例359に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 t_R=1.02分, m/z=542.3; ¹H NMR(CDCl₃) 1.35(m, 1H), 1.53(d, 3H), 1.69(m, 1H), 1.89(m, 1H), 2.00(m, 1H), 2.17-2.33(m, 3H), 2.89(s, 3H), 2.97(m, 1H), 3.06(m, 2H), 3.66(s, 3H), 4.38(s, 1H), 5.67(m, 1H), 6.82(d, 1H), 6.99(m, 4H), 7.15(m, 2H), 7.22(m, 2H), 7.47(s, 1H), 7.63(d, 1H)。

40

【1576】

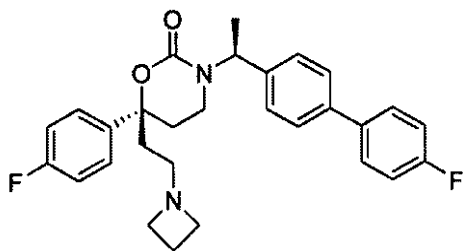
実施例462

(R)-6-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1577】

50

【化 5 4 3】



実施例 1 7 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 2 においてアゼチジンを用いて、(S) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC - MS 方法 2 $t_R = 1.193$ 分, $m/z = 477.2$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.57 (d, 3H), 2.16 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.54 (m, 2H)。

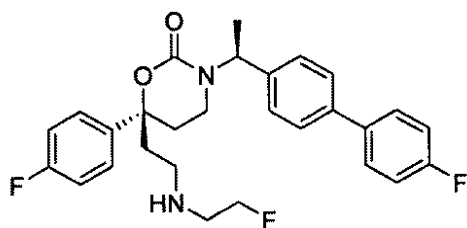
【1 5 7 8】

実施例 4 6 3

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (2 - (2 - フルオロエチルアミノ) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1 5 7 9】

【化 5 4 4】



実施例 1 7 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 2 において 2 - フルオロエチルアミンを用いて、(S) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC - MS 方法 2 $t_R = 1.183$ 分, $m/z = 505.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.48 (d, 3H), 1.94 - 2.32 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.67 - 2.85 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 4.34 (t, 1H), 4.45 (t, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.88 - 7.19 (m, 6H), 7.20 (m, 4H), 7.40 (m, 2H)。

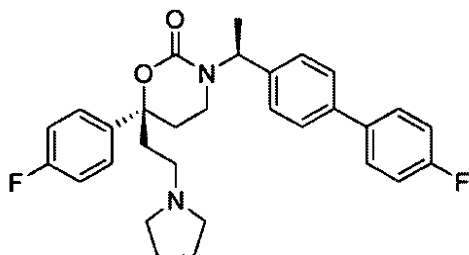
【1 5 8 0】

実施例 4 6 4

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1 5 8 1】

【化 5 4 5】



実施例 1 7 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 2 においてピロリジンを用いて、(S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.225$ 分, $m/z = 491.1$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.62 (d, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.22-2.49 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.92-3.13 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.43 (m, 4H), 7.57 (m, 2H)。

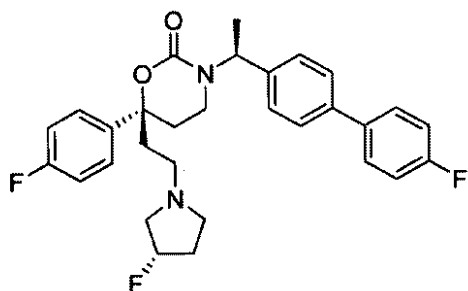
【1 5 8 2】

実施例 4 6 5

(R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1 5 8 3】

【化 5 4 6】



実施例 1 7 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 2 において (S)-3-フルオロピロリジンを用いて、(S)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 0.962$ 分, $m/z = 531.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 0.80-0.92 (m, 1H), 1.46-1.57 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 2.16-2.40 (m, 6H), 2.75-3.09 (m, 3H), 5.10-5.38 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 7.01-7.13 (m, 6H), 7.30-7.49 (m, 4H), 7.46 (m, 2H)。

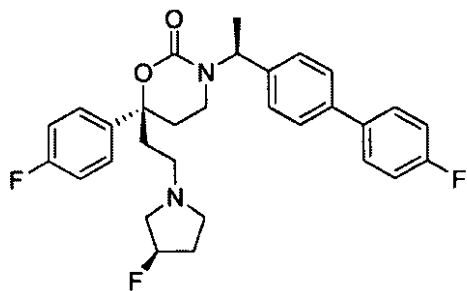
【1 5 8 4】

実施例 4 6 6

(R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1 5 8 5】

【化 5 4 7】



実施例 178 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 2 において (R) - 3 - 10
 -フルオロピロリジンを用いて、(S) - 3 - ((S) - 1 - (4' -フルオロビフェニル - 4 -イル) エチル) - 6 - (4 -フルオロフェニル) - 6 - (2 -ヒドロキシエチル)
) - 1, 3 -オキサジナン - 2 -オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.2$ 分, $m/z = 509.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.67 - 0.86 (m, 1H), 1.47 (d, 6H), 1.87 - 2.34 (m, 7H), 2.70 - 2.91 (m, 3H), 5.00 - 5.23 (d, 2H), 5.63 (m, 1H), 6.92 - 7.06 (m, 6H), 7.25 (m, 4H), 7.39 (m, 2H)。

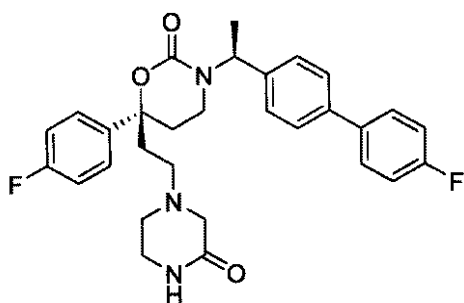
【1586】

実施例 467

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4' -フルオロビフェニル - 4 -イル) エチル) - 6 - 20
 (4 -フルオロフェニル) - 6 - (2 - (3 -オキソピペラジン - 1 -イル) エチル) -
 1, 3 -オキサジナン - 2 -オン

【1587】

【化 5 4 8】



実施例 178 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 2 においてピペラジン
 - 2 -オンを用いて、(S) - 3 - ((S) - 1 - (4' -フルオロビフェニル - 4 -イル)
) エチル) - 6 - (4 -フルオロフェニル) - 6 - (2 -ヒドロキシエチル) - 1, 3 -
 オキサジナン - 2 -オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.2$
 13 分, $m/z = 519.23$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.46 (d, 3H), 2.
 13 - 2.27 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.8
 8 (m, 1H), 3.20 - 3.39 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 5.54 (m, 1H), 6.94 - 7.05 (m, 6H), 7.14 (m, 40
 2H), 7.25 (d, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.85 (m, 1H)。

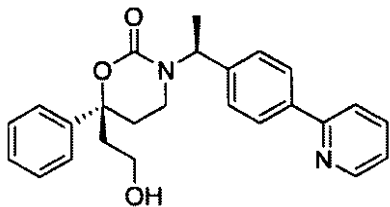
【1588】

実施例 468

(S) - 6 - (2 -ヒドロキシエチル) - 6 -フェニル - 3 - ((S) - 1 - (4 - (ピ
 リジン - 2 -イル) フェニル) エチル) - 1, 3 -オキサジナン - 2 -オン

【1589】

【化 5 4 9】



実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンおよびピリジン - 2 - ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 0.976$ 分, $m/z = 805.3$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.50 (d, 2H), 2.06-2.19 (m, 2H), 2.26 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.67 (m, 3H), 8.59 (d, 1H)。

10

【1590】

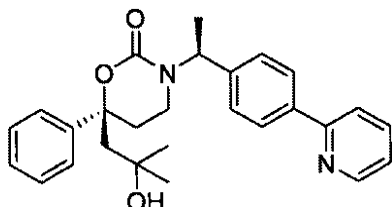
実施例 469

(S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - フェニル - 3 - ((S) - 1 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

20

【1591】

【化 5 50】



実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンおよびピリジン - 2 - ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.542$ 分, $m/z = 430.23$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.02-1.15 (d, 6H), 1.50 (d, 3H), 2.09-2.21 (m, 6H), 2.32 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.15-7.30 (m, 6H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)。

30

【1592】

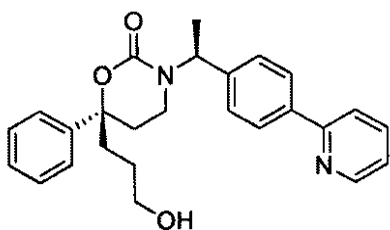
実施例 470

(R) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 3 - ((S) - 1 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

40

【1593】

【化 5 51】



50

実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよびピリジン-2-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.01$ 分, $m/z = 416.21$; ^1H NMR (CD₃OD) 1.30 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 5.57 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.29-7.40 (m, 6H), 7.67 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.55 (d, 1H)。

【1594】

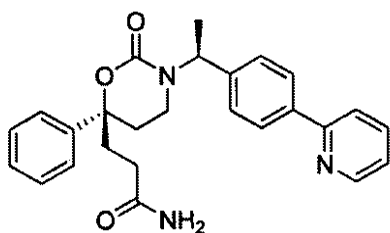
10

実施例 471

3-((R)-2-オキソ-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1595】

【化552】



20

実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミドおよびピリジン-2-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 0.932$ 分, $m/z = 430.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.52 (d, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.13-7.32 (m, 6H), 7.56 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 8.57 (d, 1H)。

【1596】

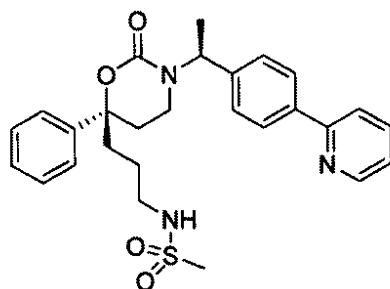
30

実施例 472

N-(3-((R)-2-オキソ-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

【1597】

【化553】



40

実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミドおよびピリジン-2-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.017$ 分, $m/z =$

50

494.1; ^1H NMR (CDCl_3) 1.37–1.48 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.82–1.99 (m, 2H), 2.05–2.18 (m, 1H), 2.12–2.23 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.14–7.29 (m, 6H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 8.58 (d, 1H)。

【1598】

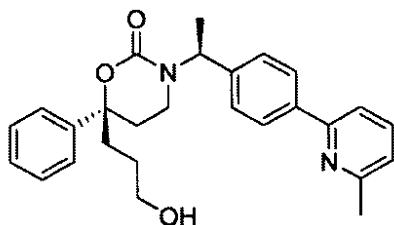
実施例473

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

10

【1599】

【化554】



実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび6-メチルピリジン-2-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 0.986$ 分, $m/z = 431.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.33 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.12–2.30 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.52 (t, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.22–7.37 (m, 6H), 7.55 (t, 1H), 7.64 (d, 2H)。

20

【1600】

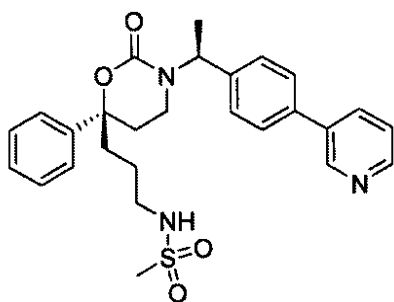
実施例474

N-(3-((R)-2-オキソ-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

30

【1601】

【化555】



40

実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミドおよびピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.466$ 分, $m/z = 497.3$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.33 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.84–2.03 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.02 (t, 2

50

H), 4.30 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.31 (m, 5H), 7.77 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.93 (s, 1H)。

【1602】

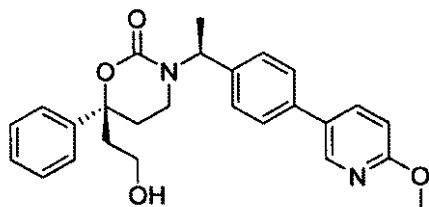
実施例475

(S)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1603】

【化556】

10



実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび6-メトキシピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.269$ 分, $m/z = 432.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.50 (d, 3H), 2.05-2.35 (m, 5H), 2.90 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.63 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.17-7.35 (m, 6H), 7.81 (d, 1H), 8.32 (s, 1H)。

20

【1604】

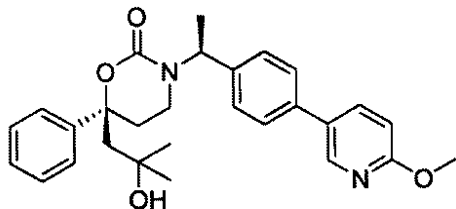
実施例476

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【1605】

【化557】



実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび6-メトキシピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.989$ 分, $m/z = 403.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.10 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.52 (d, 3H), 2.13-2.28 (m, 6H), 2.47 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.70 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.21-7.38 (m, 6H), 7.58 (d, 1H), 8.27 (d, 1H)。

40

【1606】

実施例477

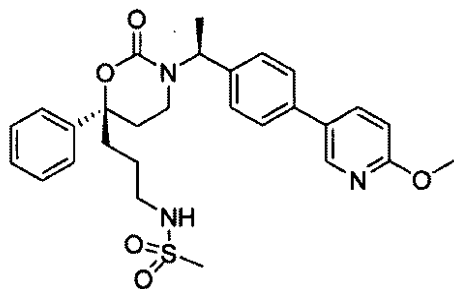
N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)

50

フェニル) エチル) - 2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル) プロピル) メタンスルホンアミド

【1607】

【化558】



10

実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミドおよび6-メトキシピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.316$ 分, $m/z = 524.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.28-1.38 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.83 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.18-7.32 (m, 7H), 7.62 (d, 1H), 8.21 (s, 1H)。

20

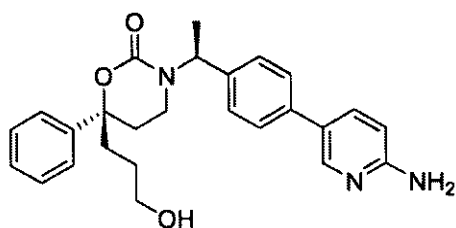
【1608】

実施例478

(R)-3-((S)-1-(4-(6-アミノピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1609】

【化559】



30

実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンおよび6-アミノピリジン-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 0.963$ 分, $m/z = 431.8$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.36 (d, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.20-7.39 (m, 5H), 7.63 (d, 1H), 8.12 (s, 1H)。

40

【1610】

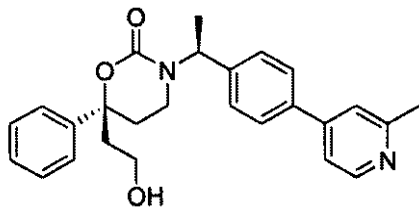
実施例479

(S)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1611】

50

【化 5 6 0】



実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンおよび 2 - メチルピリジン - 4 - ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 0.928$ 分, $m/z = 444.4$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.50 (d, 3H), 2.05 - 2.18 (m, 2H), 2.26 - 2.39 (m, 6H), 2.82 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.24 - 7.38 (m, 7H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.75 (d, 1H)。

10

【1 6 1 2】

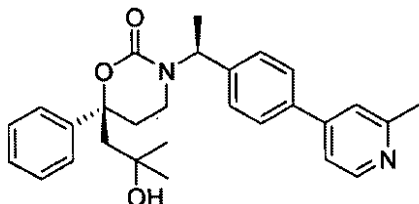
実施例 480

(S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

20

【1 6 1 3】

【化 5 6 1】



実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンおよび 2 - メチルピリジン - 4 - ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 0.866$ 分, $m/z = 444.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.04 - 1.16 (d, 6H), 1.50 (d, 3H), 2.14 - 2.25 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.20 - 7.33 (m, 9H), 8.45 (d, 1H)。

30

【1 6 1 4】

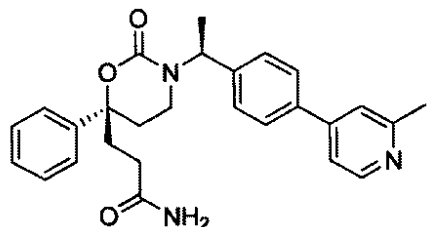
実施例 481

3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) エチル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロパンアミド

40

【1 6 1 5】

【化 5 6 2】



実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミドおよび2-メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 0.917$ 分, $m/z = 444.4$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.51 (d, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.13-2.32 (m, 5H), 2.44 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 5.50-5.68 (m, 3H), 7.06 (d, 2H), 7.19-7.35 (m, 5H), 7.39 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.74 (d, 1H)。

10

【1 6 1 6】

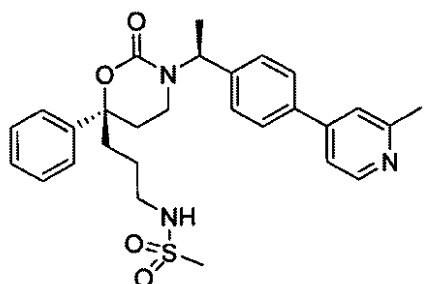
実施例 4 8 2

N-((3-((R)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

20

【1 6 1 7】

【化 5 6 3】



30

実施例 75 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、N-((3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミドおよび2-メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 0.988$ 分, $m/z = 508.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.36 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.86 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.26 (d, 2H), 7.29 (m, 4H), 8.47 (d, 1H)。

40

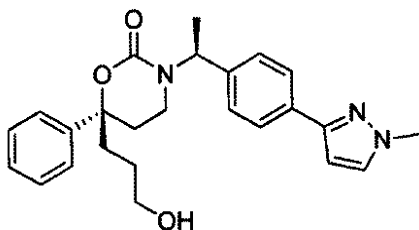
【1 6 1 8】

実施例 4 8 3

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1 6 1 9】

【化 5 6 4】



実施例 6 4 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 1 9 9 の工程 2 に記載されている手順と類似の手順を用いて NaH および MeI で処理し、実施例 7 8 に記載されている手順と類似の手順を用いてヒドロホウ素化することによって、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよびピラゾール-3-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.18$ 分, $m/z = 442.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.29 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.83-2.03 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.18-2.37 (m, 3H), 2.75-2.96 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.19-7.37 (m, 7H), 7.43 (d, 2H)。

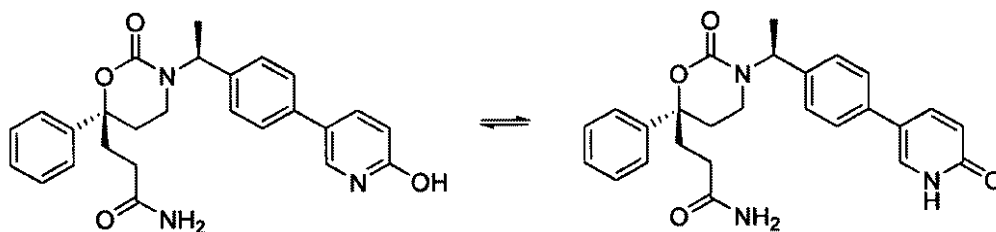
【1 6 2 0】

実施例 4 8 4

3-((R)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1 6 2 1】

【化 5 6 5】



実施例 2 3 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 0.999$ 分, $m/z = 446.1$; ^1H NMR (CD₃OD) 1.53 (d, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.18-2.34 (m, 4H), 2.35-2.51 (m, 2H), 3.03-3.12 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.24-7.44 (m, 7H), 7.59 (m, 1H), 7.87 (m, 1H)。

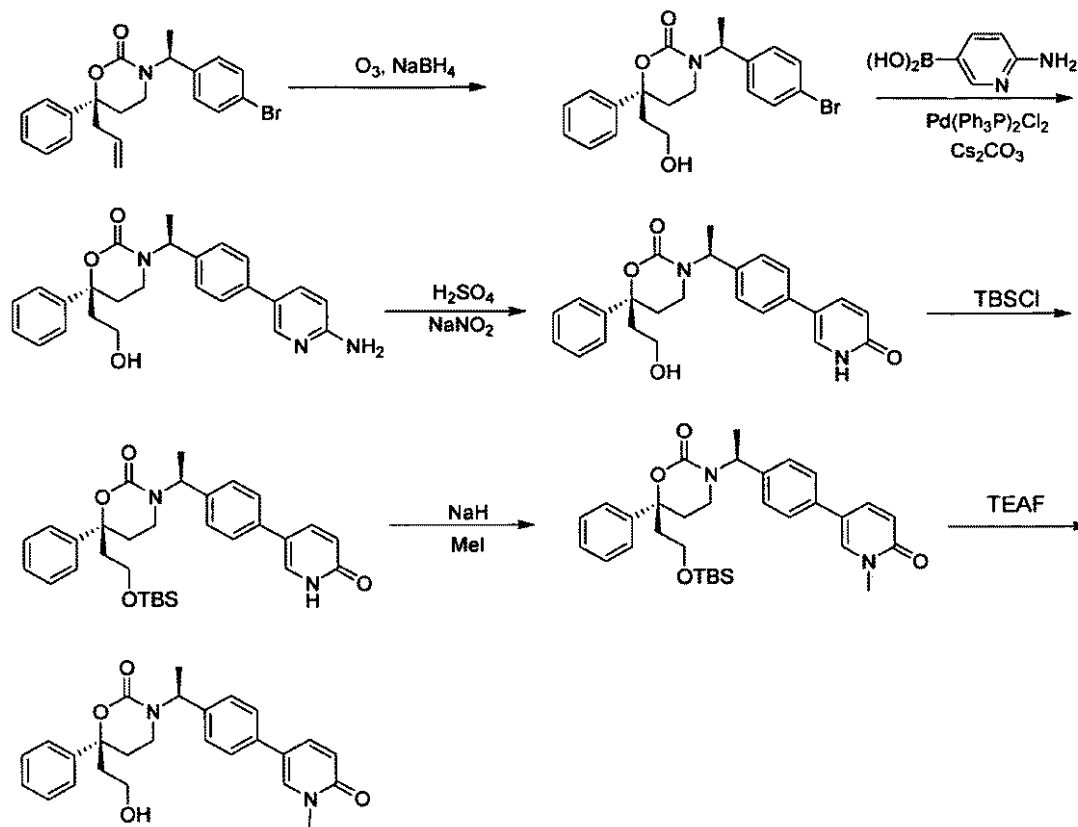
【1 6 2 2】

実施例 4 8 5

(S)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1 6 2 3】

【化 5 6 6】



実施例 74 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 458 の工程 2 ～ 6 に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.038$ 分, $m/z = 433.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.48 (d, 3H), 2.06–2.19 (m, 2H), 2.11–2.31 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.32 (m, 3H), 7.47 (d, 1H)。

【1624】

実施例 486

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

方法 1

【1625】

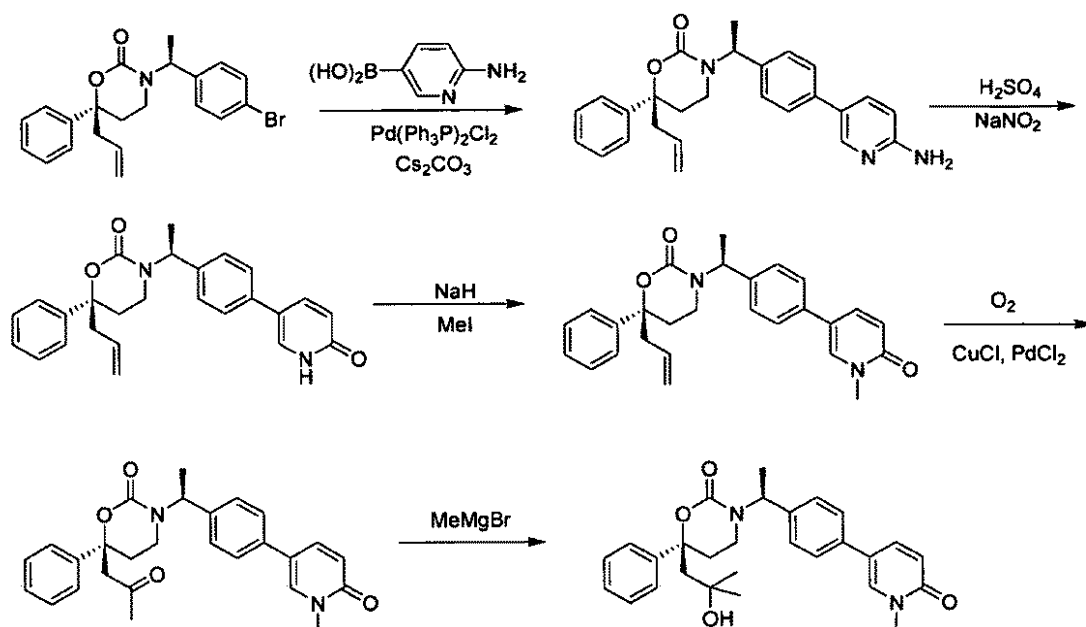
10

20

30

40

【化 5 6 7】



10

実施例 4 5 8 の工程 2、3 および 5 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 3 2 8 に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC - MS 方法 2 $t_R = 1.116$ 分, $m/z = 461.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.09 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.51 (m, 3H), 2.05 - 2.20 (4H), 2.40 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 5.64 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.28 - 7.39 (m, 5H), 7.48 (m, 1H), 7.50 (m, 1H)。

20

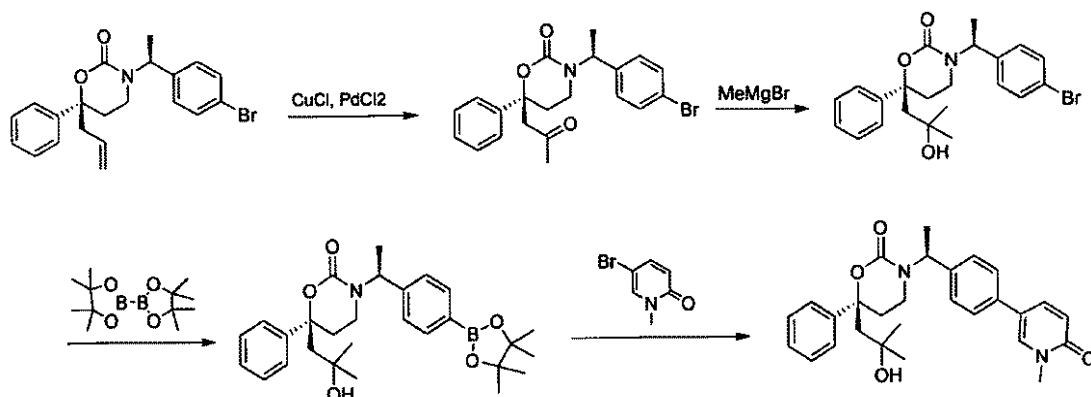
【1 6 2 6】

方法 2

【1 6 2 7】

30

【化 5 6 8】



40

工程 1

乾燥 DMF (50 mL) 中の、(R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (20 g, 50 mmol) および CuCl (12.4 g, 125 mmol) の溶液に、H₂O (12 mL) および PdCl₂ (2.66 g, 15 mmol) を 0 ~ -5 °C において加えた。加えた後、その混合物を O₂ 下において 48 時間にわたって室温まで徐々に温めた。出発物質が消失したことを TLC が示した後に、上記固体を濾過して除去した。水 (200 mL) および EtOAc (50 mL) を加えた。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (3 × 4

50

0 mL)。併せた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-オキソプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た(12 g, 58%)。

【1628】

工程2

無水THF(100 mL)中の(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-オキソプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン(12 g, 28.8 mmol)の溶液に、窒素下、 -78°C において、臭化メチルマグネシウム(48 mL, 144 mmol)を滴下した。その混合物を室温において1時間にわたって攪拌した。その反応混合物を氷水浴内において NH_4Cl 水溶液(50 mL)でクエンチした。層を分離し、水層をEtOAc(150 mL)で抽出した。併せた有機相をブライン(30 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取HPLCおよびキラルHPLCによって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た(6.6 g, 53%)。

【1629】

工程3

乾燥DMSO(20 mL)中の、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン(6.6 g, 15.2 mmol)および4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(6.1 g, 24.3 mmol)の溶液に、KOAc(4.8 g, 48.6 mmol)およびPd(dppf) Cl_2 (372 mg, 0.46 mmol)を加えた。加えた後、その混合物を20時間にわたって 100°C に温めた。出発物質が消失したことをTLCが示した後に、上記固体を濾過して除去した。水(60 mL)およびEtOAc(20 mL)を加えた。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(3×15 mL)。併せた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製することにより、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た(4.4 g, 60%)。

【1630】

工程4

乾燥1, 4-ジオキサン(4 mL)中の、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン(2.2 g, 4.58 mmol)および5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(1.37 g, 7.33 mmol)の溶液に、 CsCO_3 水溶液(10 mL, 10 mmol)およびPd(PPh₃) Cl_2 (967 mg, 1.38 mmol)を加えた。加えた後、その混合物を 110°C において30分間、マイクロ波内で加熱した。出発物質が消失したことをTLCが示した後に、上記固体を濾過して除去した。水(20 mL)およびEtOAc(10 mL)を加えた。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(3×10 mL)。併せた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た(730 mg, 35%)。¹H NMR(CDCl₃): 1.09(s, 3H), 1.16(s, 3H), 1.51(m

10

20

30

40

50

, 3 H), 2.05–2.20 (4 H), 2.40 (m, 1 H), 2.84 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 5.64 (m, 1 H), 6.62 (m, 1 H), 6.96 (m, 2 H), 7.14 (m, 2 H), 7.28–7.39 (m, 5 H), 7.48 (m, 1 H), 7.50 (m, 1 H)。

【1631】

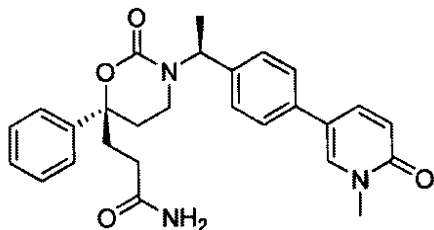
実施例487

3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1632】

10

【化569】



実施例78に記載されている手順と類似の手順の後、実施例234に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.028$ 分, $m/z = 460.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.53 (d, 3 H), 1.91–2.01 (m, 1 H), 2.11–2.42 (m, 5 H), 2.46–2.54 (m, 1 H), 2.88–2.96 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 5.26 (s, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 5.66 (m, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 6.95–7.03 (d, 2 H), 7.12–7.20 (m, 2 H), 7.24–7.41 (m, 5 H), 7.52 (m, 1 H)。

20

【1633】

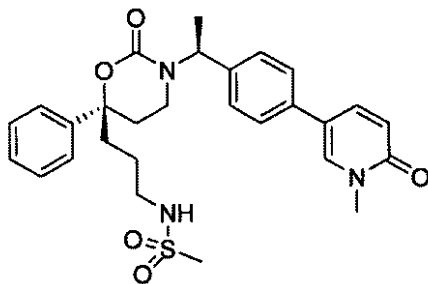
実施例488

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

【1634】

30

【化570】



40

実施例359に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.095$ 分, $m/z = 524.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.30–1.41 (m, 1 H), 1.52 (d, 3 H), 1.71 (m, 1 H), 1.87–2.07 (m, 3 H), 2.09–2.20 (m, 3 H), 2.22–2.32 (m, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 3.06 (

50

m, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.32 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.27–7.40 (m, 4H), 7.53 (dd, 1H)。

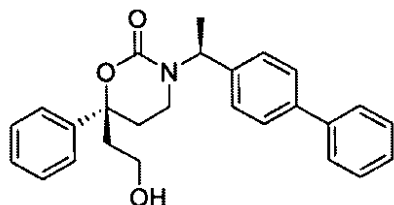
【1635】

実施例489

(S)-3-((S)-1-(ビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1636】

【化571】



10

実施例64に記載されている手順と類似の手順の後、実施例65に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよびフェニルボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.412$ 分, $m/z = 825.3$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.55 (d, 3H), 2.11–2.39 (m, 5H), 2.92 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.21–7.48 (m, 10H), 7.48 (m, 2H)。

20

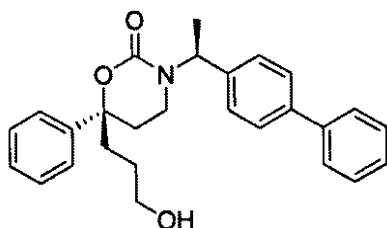
【1637】

実施例490

(R)-3-((S)-1-(ビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1638】

【化572】



30

実施例64に記載されている手順と類似の手順の後、実施例78に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよびフェニルボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.408$ 分, $m/z = 415.5$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.25–1.36 (m, 2H), 1.53 (d, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.44 (t, 2H), 5.46 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.28–7.40 (m, 10H), 7.48 (m, 2H)。

40

【1639】

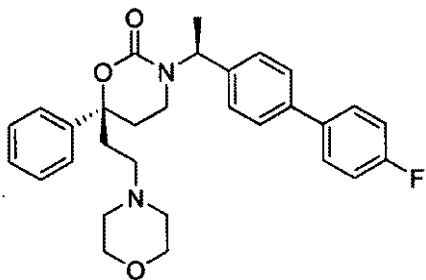
実施例491

(R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(2-モルホリノエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1640】

50

【化 5 7 3】



実施例 1 7 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S) - 3 - ((S) - 1 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンおよびモルホリンから表題化合物を調製した。LC - MS 方法 2 $t_R = 1.19$ 分, $m/z = 511.2$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.49 (t, 3H), 2.05 - 2.11 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.23 - 2.41 (m, 5H), 2.51 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 5.61 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.20 - 7.32 (m, 4H), 7.31 (m, 5H), 7.43 (m, 2H)。

10

【1 6 4 1】

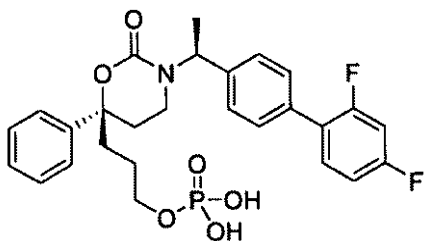
実施例 4 9 2

3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロピル二水素ホスフェート

20

【1 6 4 2】

【化 5 7 4】



30

実施例 1 5 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 3 - ((S) - 1 - (2', 4' - ジフルオロビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC - MS 方法 1 $t_R = 1.64$ 分, $m/z = 532 (M+1)$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.21 - 7.03 (m, 8H), 6.83 - 6.78 (m, 4H), 5.38 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.71 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.85 - 1.80 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.31 - 1.22 (m, 1H)。

40

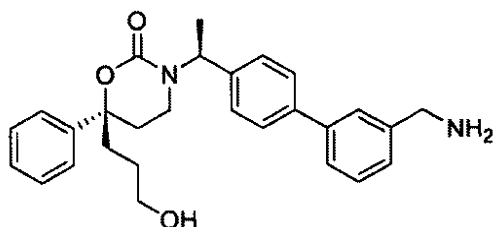
【1 6 4 3】

実施例 4 9 3

(R) - 3 - ((S) - 1 - (3' - (アミノメチル) ビフェニル - 4 - イル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1 6 4 4】

【化 5 7 5】



実施例 6 4 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 7 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび3-(アミノメチル)フェニルボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.008$ 分, $m/z = 889.5$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.25 (m, 1H), 1.56 (m, 3H), 1.62 (d, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.61 (m, 2H)。

10

【1 6 4 5】

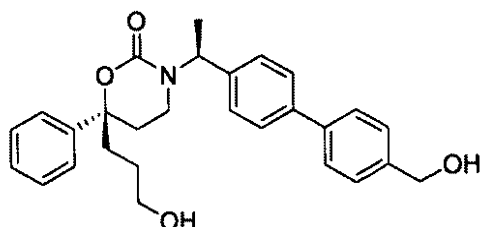
実施例 4 9 4

(R)-3-((S)-1-(4'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

20

【1 6 4 6】

【化 5 7 6】



30

実施例 7 5 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 0.983$ 分, $m/z = 444.57$; ^1H NMR (CD₃OD) 1.35 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 5.54 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.28-7.41 (m, 9H), 7.50 (m, 2H)。

【1 6 4 7】

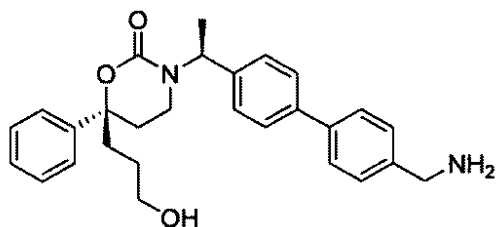
実施例 4 9 5

(R)-3-((S)-1-(4'-(アミノメチル)ビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

40

【1 6 4 8】

【化 5 7 7】



実施例 1 3 1 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 7 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび4-カルバモイルフェニルボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.008$ 分, $m/z = 424.18$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.28 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 5.54 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.63 (m, 2H)。

10

【1 6 4 9】

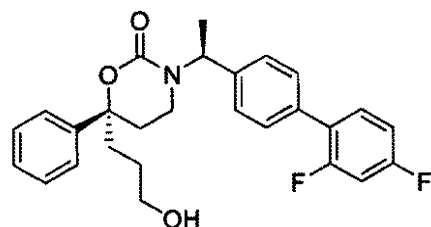
実施例 4 9 6

(S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

20

【1 6 5 0】

【化 5 7 8】



30

実施例 7 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-アリル-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.273$ 分, $m/z = 474.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.29 (d, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 5.81 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.36 (m, 5H), 7.43 (m, 2H)。

【1 6 5 1】

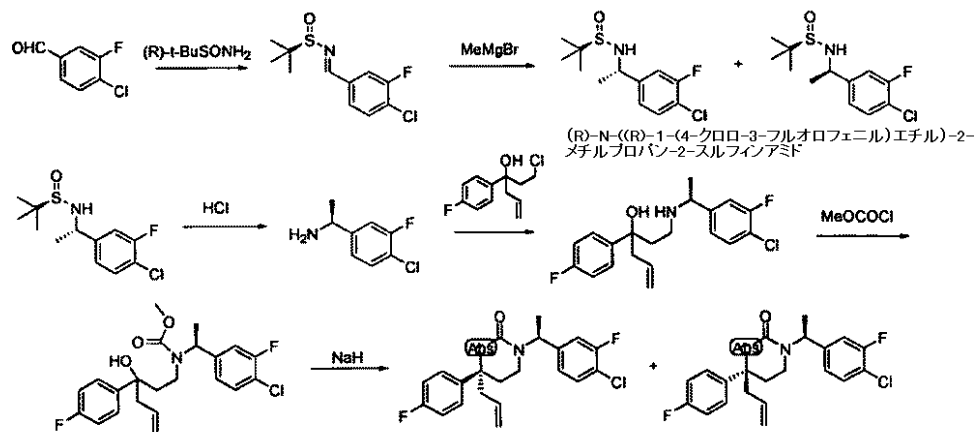
実施例 4 9 7

6-アリル-3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

40

【1 6 5 2】

【化 579】



10

実施例 326 の工程 1 および 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-N-((S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドと、(R)-N-((R)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドとの混合物を調製した。その 2 つのジアステレオマーをシリカゲルのクロマトグラフィによって分離した。HCl で処理することによって、*t*-ブチルシフィニル基を (R)-N-((S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドから除去し、得られた (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エタンアミンを、実施例 353 に記載されている手順と類似の手順に従って 1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オールと反応させることにより、表題化合物の異性体 1 および 2 を得た。

20

異性体 1: (S)-6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン LC-MS 方法 1 $t_R = 2.03$, $m/z = 392$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.36-7.24 (m, 3H), 7.11-7.00 (m, 4H), 5.76-5.65 (m, 2H), 5.10-4.98 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.23 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz)。

30

異性体 2: (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン LC-MS 方法 1 $t_R = 1.99$, $m/z = 392$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.28-7.23 (m, 2H), 7.13-7.09 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.60-6.55 (m, 2H), 5.75-5.64 (m, 1H), 5.62-5.71 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.1-5.0 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.38-2.16 (m, 3H), 1.47 (d, 3H, $J = 7$ Hz)。

【1653】

40

HCl で処理することによって、*t*-ブチルシフィニル基を (R)-N-((R)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドから除去し、得られた (R)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エタンアミンを、実施例 353 に記載されている手順と類似の手順に従って 1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オールと反応させることにより、表題化合物の異性体 3 および 4 を得た。

異性体 3: (S)-6-アリル-3-((R)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン LC-MS 方法 1 $t_R = 2.03$, $m/z = 392$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.36-7.26 (m, 3H), 7.10-7.01 (m, 4H), 5.76-5.

50

6.4 (m, 2H), 5.10–4.99 (m, 2H), 2.77–2.65 (m, 2H), 2.64–2.53 (m, 2H), 2.27–2.22 (m, 1H), 2.10–2.02 (m, 1H), 1.23 (d, 3H, $J=7.0$ Hz)。

異性体4: (R)-6-アリル-3-((R)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン LC-MS方法1 $t_R=1.99$, $m/z=392$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.28–7.24 (m, 2H), 7.13–7.09 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7.08–7.03 (m, 2H), 6.60–6.55 (m, 2H), 5.75–5.64 (m, 1H), 5.63–5.57 (q, 1H, $J=7.0$ Hz), 5.10–5.00 (m, 2H), 2.97–2.92 (m, 1H), 2.64–2.52 (m, 2H), 2.38–2.17 (m, 3H), 1.47 (d, 3H, $J=7$ Hz)。

10

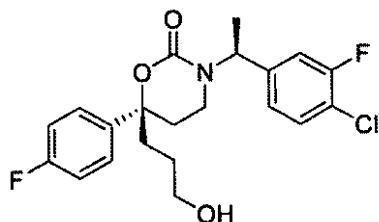
【1654】

実施例498

(R)-3-((S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1655】

【化580】



20

実施例343に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R=1.67$, $m/z=410$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.25–7.22 (m, 2H), 7.15 (t, 1H, 8 Hz), 7.06 (t, 2H, $J=8.6$ Hz), 6.70–6.63 (m, 2H), 5.62 (q, 1H, $J=7.0$ Hz), 3.59 (m, 1H), 2.98–2.93 (m, 1H), 2.54–2.17 (m, 4H), 2.04–1.89 (m, 2H), 1.74–1.63 (m, 1H), 1.49 (d, 3H, $J=7$ Hz), 1.42–1.32 (m, 2H)。

30

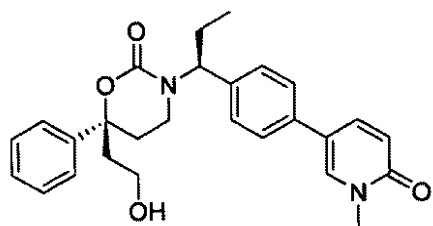
【1656】

実施例499

(S)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1657】

【化581】



40

実施例313の工程3および4に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-

50

ー6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。実施例74に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンから(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを調製した。実施例95に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンおよび(S)-1-ブロモ-4-(1-イソシアナトプロピル)ベンゼンから(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを調製した。1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンおよびTFAAを用いる(S)-1-フェニルプロパン-1-アミンの臭素化によって調製された(S)-1-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-アミンから(S)-1-ブロモ-4-(1-イソシアナトプロピル)ベンゼンを調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.627$, $m/z = 447.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.06 (m, 3H), 1.87-2.06 (m, 2H), 2.11-2.28 (m, 2H), 2.33 (m, 3H), 2.96 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.21-7.38 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.56 (m, 1H)。

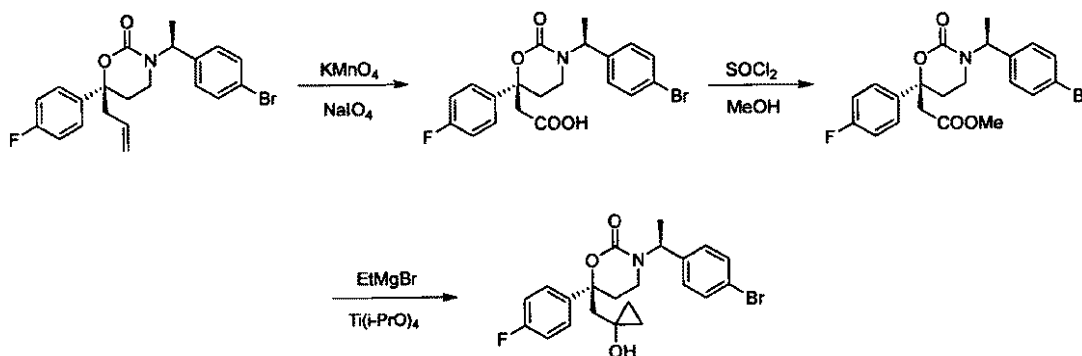
【1658】

実施例500

(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1659】

【化582】



工程1

アセトン(10mL)中の(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン(450mg, 1.01mmol)の溶液に、水(10mL)中の、KMnO₄(190mg, 1.2mmol)およびNaIO₄(1.5g, 7.2mmol)の溶液を加えた。その混合物を0℃において2時間にわたって攪拌した。その混合物を濾過し、1NのHCl水溶液を用いてその濾液をpH5~6に調整した。その混合物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)酢酸を得て(540mg, 粗)、それを精製することなく次の工程に使用した。

【1660】

工程2

MeOH(20mL)中の2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)

エチル) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) 酢酸 (540 mg, 1.24 mmol) の溶液に、 SOCl_2 (5 mL) を 0°C において加え、その反応混合物を室温において2時間にわたって攪拌した。その反応混合物を濃縮し、その残渣を分取TLCによって精製することにより、メチル2-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-エチル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)アセテートを得た (150 mg, 27%)。 ^1H NMR (CDCl_3) : $\delta = 1.49$ (d, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.77 – 3.08 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 5.52 (m, 2H), 6.62 (d, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.23 (t, 2H), 7.28 (m, 2H)。

10

【1661】

工程3

THF (20 mL) 中の、メチル2-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-エチル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)アセテート (150 mg, 0.33 mmol) およびテトライソプロポキシチタン (189 mg, 0.66 mmol) の溶液に、窒素下、室温において3.0 M臭化エチルマグネシウム (4 mL, 12 mmol) を加えた。次いで、その混合物を2時間にわたって攪拌した。その反応物を NH_4Cl 水溶液でクエンチし、その混合物を濾過した。その濾液をEtOAcで抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4-ブromoフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (2.51 mg, 2%)。 ^1H NMR (CDCl_3) : 0.03 (m, 1H), 0.18 (m, 1H), 0.49 (m, 1H), 0.60 (m, 1H), 1.43 (m, 3H), 2.08 (s, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.26 (m, 2H)。

20

【1662】

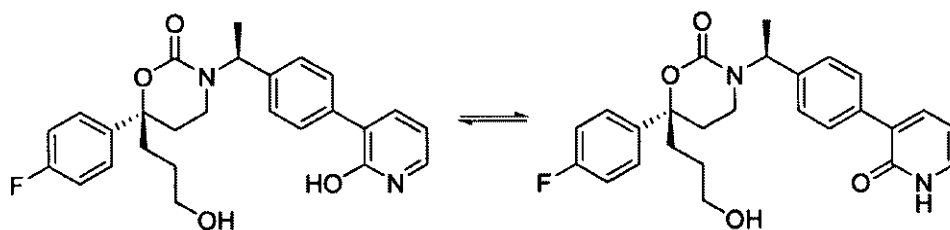
30

実施例501

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1663】

【化583】



40

実施例313の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、3-ブromoピリジン-2(1H)-オンを用いて、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.24$, $m/z = 452$ ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3) 7.76 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.08 – 7.00 (m, 4H), 6.75 (t, 1H)

50

, 5.70 (m, 1H), 3.58 (t, 1H), 2.94 (m, 1H), 1.54 (d, 3H)。

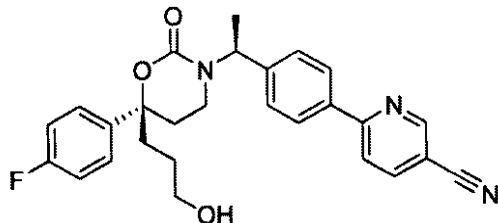
【1664】

実施例502

6-(4-((S)-1-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチノニトリル

【1665】

【化584】



10

実施例313の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、2-ブロモ-5-シアノピリジンをを用いて、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 tR=1.58, m/z=482 (M+Na); ¹H NMR (CDCl₃) 8.93 (d, 1H), 8.01 (dt, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.07 (m, 5H), 5.74 (q, 1H), 4.28 (t, 1H), 3.59 (t, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.58 (d, 3H), 1.53 (m, 1H)。

20

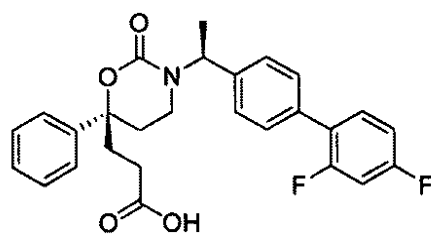
【1666】

実施例503

3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナナン-6-イル)プロパン酸

【1667】

【化585】



30

実施例234の工程1に記載されているように(R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 tR=1.421, m/z=466; ¹H NMR (CDCl₃) 1.52 (d, 3H), 2.08-2.21 (m, 3H), 2.23-2.38 (m, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.23-7.38 (m, 5H)。

40

【1668】

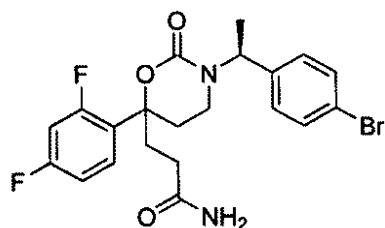
実施例504

3-(3-((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナナン-6-イル)プロパンアミド

【1669】

50

【化 5 8 6】



実施例 2 3 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミドから表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

10

【1 6 7 0】

異性体 1 : 3-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド LC-MS 方法 1 $t_R = 1.66$, $m/z = 467, 469 (M+1)$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.97-6.88 (m, 2H), 5.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

20

【1 6 7 1】

異性体 2 : 3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド LC-MS 方法 1 $t_R = 1.62$, $m/z = 467, 469 (M+1)$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.29-7.23 (m, 3H), 6.95-6.86 (m, 4H), 5.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.33-2.10 (m, 5H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

30

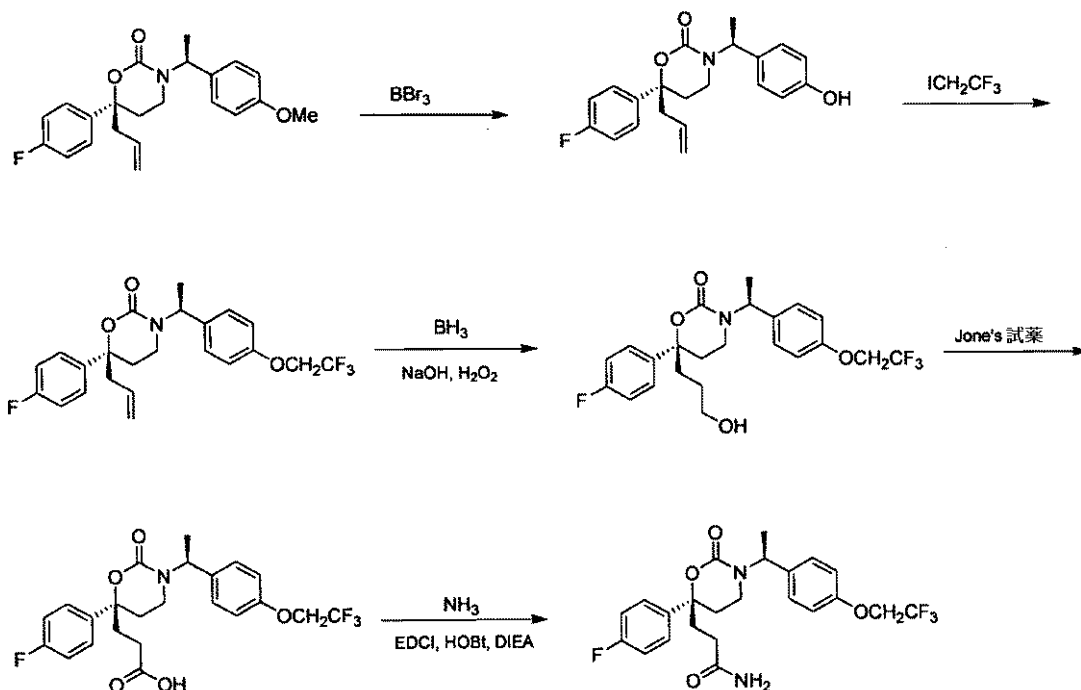
【1 6 7 2】

実施例 5 0 5

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

【1 6 7 3】

【化 5 8 7】



10

20

工程 1

CH₂Cl₂ (40 mL) 中の (R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (1.5 g, 4.07 mmol) の溶液に、BBr₃ (3 g, 12.2 mmol) を -78℃ において加えた。その混合物をこの温度において2時間にわたって攪拌した。その溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮することにより、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得て (1.2 g, 83%)、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。

30

【1674】

工程 2

DMSO (10 mL) 中の、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (700 mg, 1.97 mmol) と、CF₃CH₂I (621 mg, 2.96 mmol) と、CsF (360 mg, 2.37 mmol) との混合物を 120℃ において一晩加熱した。その混合物を水に注ぎ込み、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣を分取 TLC によって精製することにより、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (500 mg, 58%)。

40

【1675】

工程 3

THF (20 mL) 中の (R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (500 mg, 1.6 mmol) の溶液に、BH₃/THF (1 M, 3.2 mL) を 0℃ において加えた。その混合物を室温において2時間にわたって攪拌した。その混合物を 0℃ において H₂O (2.5 mL) でクエンチし、次いで、NaOH (3 M, 1.1 mL) および 30% H₂O₂ (2.5 mL) を加えた。室温においてさらに2時間にわたって攪拌した後、その混合物に 1 N の HCl を加えた。その混合物を

50

EtOAcで抽出した。併せた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。その残渣を分取TLCによって精製することにより、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(320mg, 62%)。

【1676】

工程4

アセトン(7mL)中の(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(320mg, 0.7mmol)の溶液に、Jones試薬(2.5M, 1.05mL)を0℃において加えた。その混合物をこの温度において30分間、撹拌した。形成された混合物を濾過し、その濾液を濃縮した。その残渣を H_2O (10mL)および CH_2Cl_2 (10mL)で処理した。その混合物を分離し、有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。その残渣を分取TLCによって精製することにより、3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸を得た(290mg, 88%)。

【1677】

工程5

CH_2Cl_2 (5mL)中の3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸(145mg, 1.37mmol)の溶液に、 NH_3 下、0℃においてHOBt(167mg, 1.24mmol)、EDCI(243mg, 1.24mmol)およびDIEA(194mg, 1.55mmol)を加えた。その混合物を一晩、室温において撹拌した。1NのHClを加え、その混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を乾燥し、濃縮することにより、残渣を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミドを得た(21mg, 15%)。LC-MS方法2 $t_R = 1.16$ 分, $m/z = 491, 469, 425$. ^1H

NMR(CDCl_3 , 400MHz): 1.43(d, 3H), 1.88-1.95(m, 1H), 2.07-2.19(m, 5H), 2.40(m, 1H), 2.83(m, 1H), 4.21(m, 1H), 5.18(s, 1H), 5.33(s, 1H), 5.56(m, 1H), 6.64(d, 2H), 6.85(d, 2H), 6.97(t, 2H), 7.17(m, 2H)。

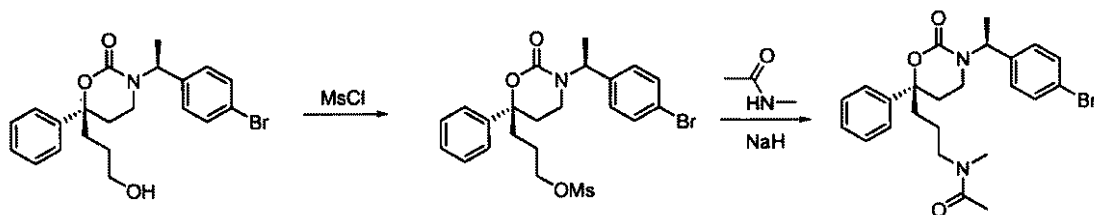
【1678】

実施例506

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)-N-メチルアセトアミド

【1679】

【化588】



工程1

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の (R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (200 mg, 0.48 mmol) の溶液に、Et₃N (240 mg, 2.4 mmol) および塩化メタンスルホニル (164 mg, 1.4 mmol) を 0℃において加えた。その反応溶液を室温において1時間にわたって攪拌した。その反応物をH₂Oでクエンチし、その混合物をCH₂Cl₂で抽出した。有機相を濃縮することにより、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピルメタンスルホネートを得て (234 mg, 98%)、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【1680】

10

工程 2

CH₂Cl₂ (3 mL) 中の 3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピルメタンスルホネート (234 mg, 0.24 mmol) の溶液に、NaH (82 mg, 3.4 mmol) を 0℃において加えた。その混合物を室温において30分間、攪拌した。次いで、上記混合物にN-メチルアセトアミド (204 mg, 2.8 mmol) を加えた。形成された混合物を80℃において5時間にわたって攪拌した。その反応が終わった後に、その反応物を水でクエンチし、その混合物をEtOAcで抽出した。併せた有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、N-((3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)-N-メチルアセトアミドを得た (150 mg, 68%)。LC-MS方法2 t_R=1.50分, m/z=497, 495, 475, 473. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=1.41 (m, 1H), 1.48 (t, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.01 (m, 3H), 2.1-2.3 (m, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.37 (m, 3H)。

20

【1681】

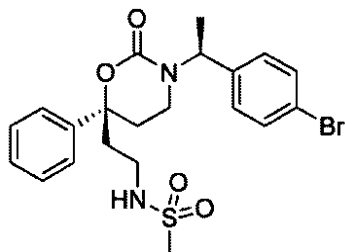
実施例 507

30

N-((2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミド

【1682】

【化589】



40

実施例 359に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 t_R=1.336, m/z=482.7; ¹H NMR (CDCl₃) 1.48 (d, 3H), 2.11-2.23 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 6.76 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.39 (m, 3H)。

【1683】

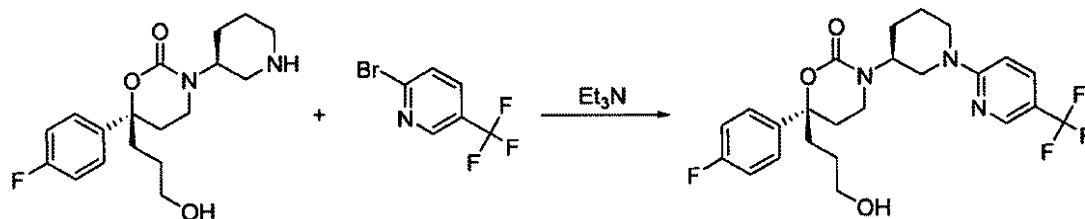
50

実施例 508

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1684】

【化590】



10

アセトニトリル中の、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン (100 mg, 0.30 mmol) と、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (67 mg, 0.36 mmol) と、トリエチルアミン (91 mg, 0.90 mmol) との混合物を3時間にわたって加熱還流した。その反応混合物を濃縮した。その残渣を分取TLCおよび分取HPLCによって精製することにより、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (10.09 mg, 7%)。LC-MS方法2 $t_R = 1.34$ 分, $m/z = 482$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.28 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.76 (m, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.77 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.52 (t, 2H), 3.83 (ブロード, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.03 (t, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.29 (s, 1H)。

20

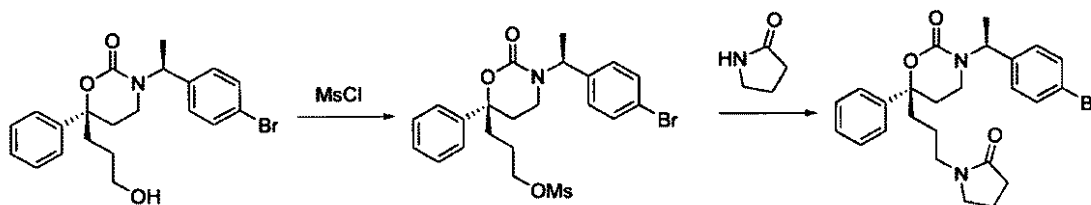
【1685】

実施例 509

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1686】

【化591】



40

実施例 506 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.26$, $m/z = 486.9$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.26 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 1.63-1.96 (m, 5H), 2.05-2.24 (m, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 3.11 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.68 (d, 2H), 7.13-7.21 (m, 4H), 7.23-7.34 (m, 3H)。

【1687】

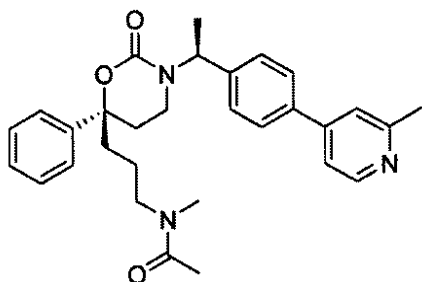
実施例 510

50

N-メチル-N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)アセトアミド

【1688】

【化592】



10

実施例459の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)-N-メチルアセトアミドおよび2-メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 0.98$, $m/z = 486.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.21-1.38 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.61-1.90 (m, 3H), 2.05 (d, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.11-3.33 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.72 (d, 1H)。

20

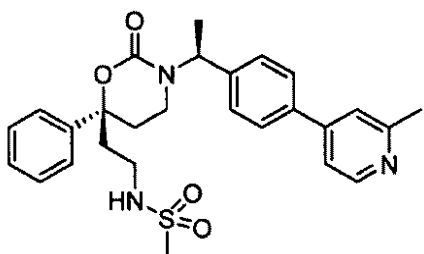
【1689】

実施例511

N-(2-((S)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミド

【1690】

【化593】



30

実施例459の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、N-(2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミドおよび2-メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.12$, $m/z = 494$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.48 (d, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.20-2.41 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 5.52 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.56 (d, 1H)。

40

【1691】

実施例512

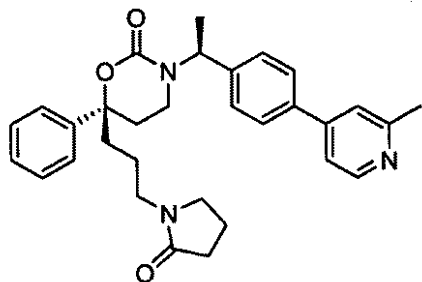
(R)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル

50

ル) - 6 - (3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1692】

【化594】



10

実施例459の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンおよび2 - メチルピロリジン - 4 - ボロン酸から表題化合物を調製した。LC - MS方法2 $t_R = 0.992$, $m/z = 498.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.21 (m, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.61 - 1.95 (m, 5H), 2.12 (m, 1H), 2.26 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.11 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 8.41 (d, 1H)。

20

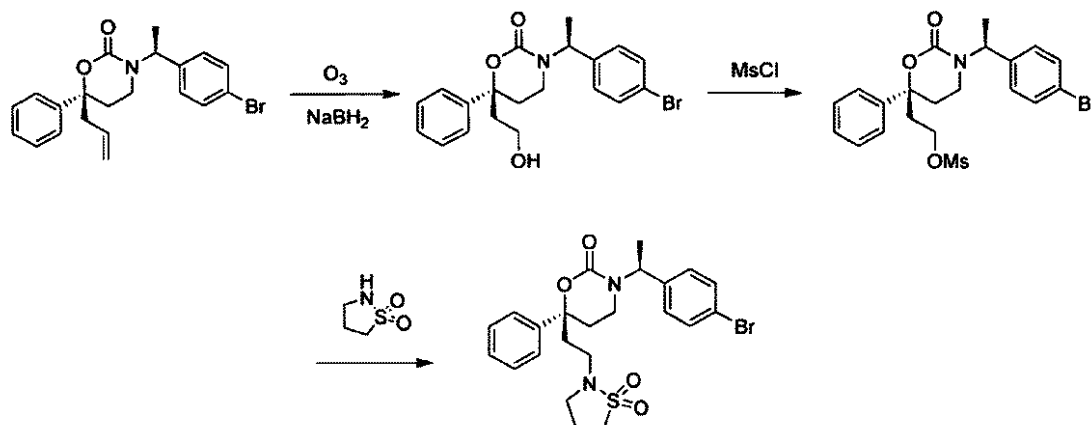
【1693】

実施例513

(S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (2 - (1, - ジオキソイソチアゾリジン - 2 - イル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1694】

【化595】



30

40

工程1

CH₂Cl₂ (50 mL) 中の (R) - 6 - アリル - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (3 g, 7.5 mmol) の溶液を、混合物が青色を呈するまで - 78 °C において O₃ で処理した。次いで、その溶液に NaBH₄ (285 mg, 75 mmol) を 0 °C において加え、その反応溶液を室温において3時間にわたって攪拌した。その反応物を H₂O によってクエンチし、その混合物を EtOAc で抽出した。併せた有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - フェニル - 1, 3 -

50

オキサジナン-2-オンを得た (2.5 g, 84%)。¹H NMR (CDCl₃) : 1.48 (t, 3H), 2.05–2.41 (m, 4H), 2.71–2.92 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.23–7.45 (m, 6H)。

【1695】

工程 2

ジクロロメタン (20 mL) 中の (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (300 mg, 0.75 mmol) の溶液に、Et₃N (390 mg, 3.75 mmol) および塩化メタンスルホニル (256 mg, 2.25 mmol) を 0℃において加えた。その反応溶液を室温において1時間にわたって攪拌した。その反応物を H₂O でクエンチし、その混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を濃縮することにより、2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル-メタンスルホネートを得て (352.8 mg, 98%)、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【1696】

工程 3

アセトニトリル (10 mL) 中の、2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル-メタンスルホネート (360 mg, 0.75 mmol) および K₂CO₃ (207 mg, 1.5 mmol) の溶液に、イソチアゾリジン 1,1-ジオキシド (121 mg, 4.6 mmol) を加え、その混合物を一晩、還流した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、化合物 (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (2.43 mg, 1%)。LC-MS 方法 2 t_R = 1.37 分, m/z = 509, 507。 ¹H NMR (CDCl₃) : 1.48 (t, 3H), 2.05–2.41 (m, 7H), 2.71–2.92 (m, 2H), 3.11 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.23 (m, 3H); 7.35 (m, 3H)。

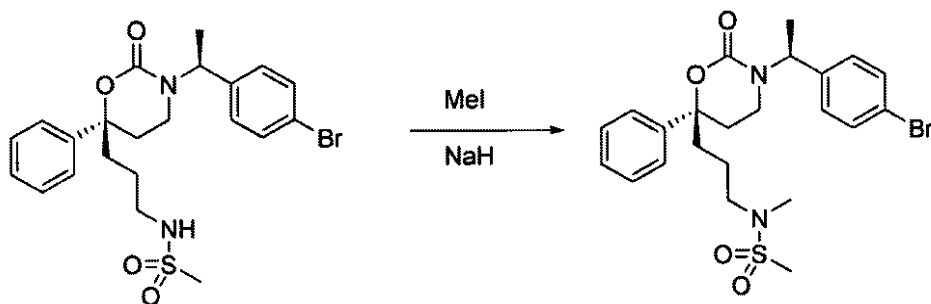
【1697】

実施例 514

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)-N-メチルメタンスルホンアミド

【1698】

【化 596】



DMF (5 mL) 中の 3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピルメタンスルホネート (180 mg, 0.36 mmol) の溶液に、NaH (14.6 mg, 0.36 mmol) を 0℃において加えた。その混合物を室温において30分間、攪拌した。次

いで、上記混合物にヨードメタン（153mg, 1.1mmol）を加えた。形成された混合物を40℃において3時間にわたって攪拌した。反応が終わった後に、その反応物をNH₄Cl溶液でクエンチし、その混合物をEtOAcで抽出した。併せた有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、N-（3-（（R）-3-（（S）-1-（4-ブロモフェニル）エチル）-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル）プロピル）-N-メチルメタンスルホンアミドを得た（100mg, 55%）。LC-MS方法2 t_R = 1.41分, m/z = 511, 509. ¹H NMR（400MHz, CDCl₃）: δ = 1.45（m, 1H）, 1.48（t, 3H）, 1.83-1.97（m, 3H）, 2.1-2.2（m, 3H）, 2.61（s, 3H）, 2.71（s, 3H）, 2.91（m, 1H）, 3.0（m, 2H）, 5.5（m, 1H）, 6.72（m, 2H）, 7.10（m, 2H）, 7.20（m, 2H）, 7.37（m, 3H）。

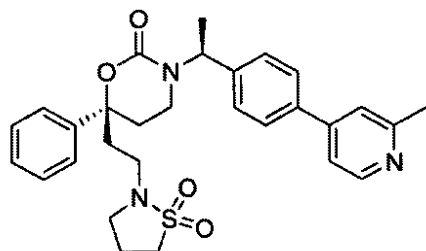
【1699】

実施例515

（S）-6-（2-（1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル）エチル）-3-（（S）-1-（4-（2-メチルピリジン-4-イル）フェニル）エチル）-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1700】

【化597】



実施例459の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、（S）-3-（（S）-1-（4-ブロモフェニル）エチル）-6-（2-（1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル）エチル）-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンおよび2-メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法2 t_R = 0.984, m/z = 520.1; ¹H NMR（CDCl₃）1.52（d, 3H）, 2.11-2.29（m, 5H）, 2.32（m, 2H）, 2.81（s, 3H）, 2.83-2.96（m, 2H）, 2.98-3.08（m, 3H）, 3.11-3.22（m, 2H）, 5.67（m, 1H）, 7.06（d, 2H）, 7.24-7.36（m, 5H）, 7.38（d, 2H）, 7.61（s, 1H）, 7.69（m, 1H）, 8.73（d, 1H）。

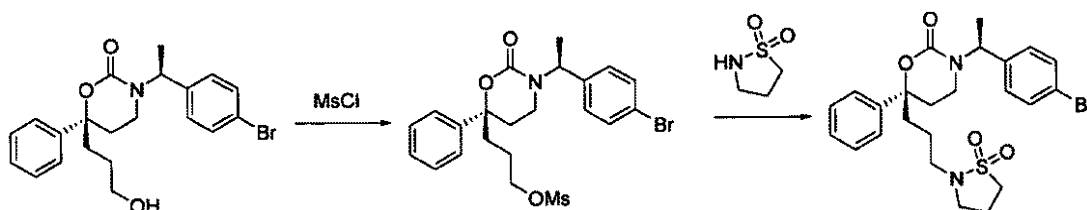
【1701】

実施例516

（R）-3-（（S）-1-（4-ブロモフェニル）エチル）-6-（3-（1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル）プロピル）-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1702】

【化598】



10

20

30

40

50

実施例 513 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.277$, $m/z = 524.5$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.31 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.81-1.94 (m, 2H), 2.11-2.28 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.93-3.14 (m, 5H), 3.36 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.72 (d, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.33 (m, 3H)。

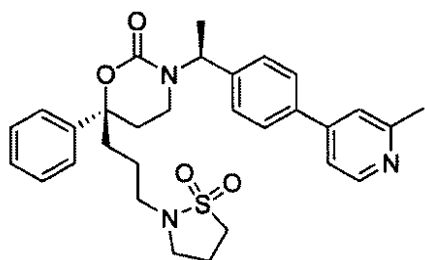
【1703】

実施例 517

(R)-6-(3-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)プロピル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1704】

【化599】



実施例 459 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび 2-メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.001$, $m/z = 534.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.22-1.33 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.68-1.81 (m, 1H), 1.83-2.03 (m, 2H), 2.12-2.38 (m, 5H), 2.83-2.91 (m, 5H), 2.93-3.13 (m, 5H), 5.68 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.36 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H)。

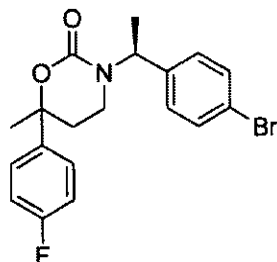
【1705】

実施例 518

3-((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1706】

【化600】



実施例 353 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 1 において 4-クロロ-2-フェニルブタン-2-オールを用いて、表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【1707】

異性体1：(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-1,3-オキサジナン-2-オン LC-MS方法1
 $t_R = 1.93$, $m/z = 392$ (M+); ^1H NMR (CDCl₃) 7.47 (ap d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.19 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.07 (ap t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.74 (q, 1H, $J = 7.3$ Hz), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.27-2.22 (dt, 1H, $J = 13.8$ Hz, 4 Hz), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, $J = 7$ Hz)。

【1708】

10

異性体2：(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-1,3-オキサジナン-2-オン LC-MS方法1
 $t_R = 1.89$, $m/z = 392$ (M+); ^1H NMR (CDCl₃) 7.31-7.27 (m, 4H), 7.04 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 5.64 (q, 1H, $J = 5.7$ Hz), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.50 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz)。

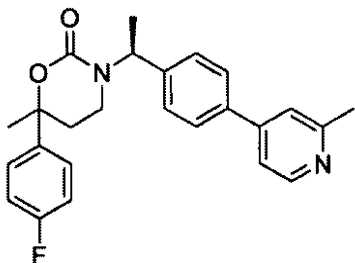
【1709】

実施例519

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン 20

【1710】

【化601】



30

実施例64に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物の異性体1である (S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを、 (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび2-メチルピリジン-4-ボロン酸から調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.28$, $m/z = 405$ (M+1); ^1H NMR (CDCl₃) 8.84 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz), 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J = 8.20$ Hz), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.09 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 5.81 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz), 2.89 (s, 3H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.31 (dt, 1H, $J = 13.9$, 3.7 Hz), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.38 (d, 3H, $J = 7$ Hz)。

40

【1711】

実施例64に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物の異性体2である (R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを、 (R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび2-メチルピリジン-4- 50

ボロン酸から調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.18$, $m/z = 405$ ($M+1$) ; ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.32 (br m, 2H), 7.16 (d, 2H, $J = 6.7$), 7.04 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 5.77 (q, 1H, $J = 6.7$ Hz), 3.05 (br m, 1H), 2.89 (s, 3H, 2.42–2.32 (m, 2H), 2.23 (br m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz)。

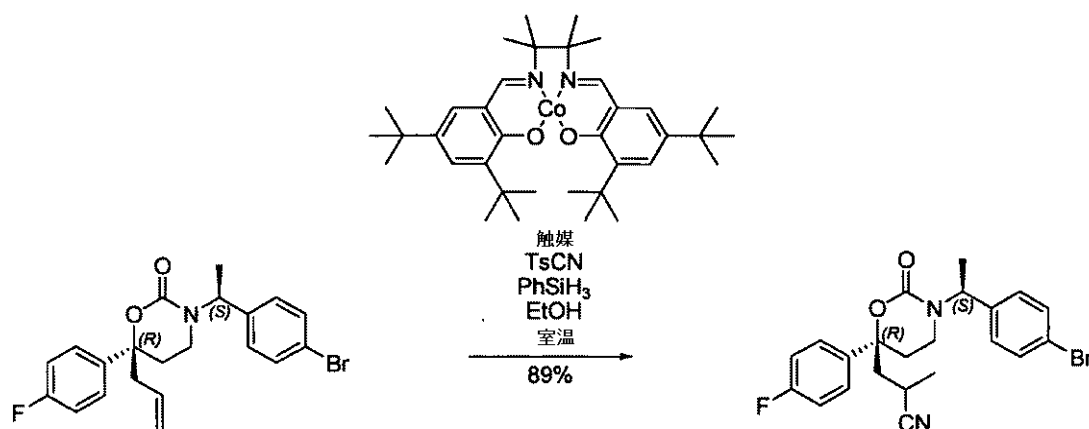
【1712】

実施例520

3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2-メチルプロパンニトリル

【1713】

【化602】



工程1

50 mL フラスコに N, N'-ビス(3,5-ジ-tert-ブチルサリチリデン)-1,1,2,2-テトラメチルエテンジアミン (0.4302 g, 0.78 mmol, 1.0 当量)、EtOH (17 mL) および $Co(OAc)_2$ (0.1385 g, 0.78 mmol, 1.0 当量) を投入した。その混合物を脱気し、次いで、窒素下において3時間にわたって加熱還流し、室温に冷却した。沈殿物を濾過し、紫色固体を EtOH (10 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥することにより、0.3533 g (75%) のコバルト(II)錯体を得た。

【1714】

工程2

EtOH (5 mL) 中の、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (1.0668 g, 2.55 mmol, 1.0 当量) と、上記コバルト(II)触媒 (0.0160 g, 0.0264 mmol, 0.010 当量) と、TsCN (0.5546 g, 3.06 mmol, 1.2 当量) と、 $PhSiH_3$ (0.2944 g, 2.72 mmol, 1.07 当量) との混合物を室温において4時間にわたって攪拌した。溶媒を減圧下で除去した後、その残渣をヘキサン類/酢酸エチルで溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによって精製することにより、1.0130 g (89%) の 3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2-メチルプロパンニトリルを固体として得た。3分間のクロマトグラフィにおいて、LC-MS $t_R = 1.83$, 1.86 分, $m/z = 445$, 447 (MH^+) ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.22 (m, 4H), 7.13–7.05 (m, 2H), 6.80–6.73 (m, 2H), 5.60–5.56 (m, 1H), 3.00–1.94 (m, 7H), 1.51

−1.49 (m, 3H), 1.35−1.32 (m, 1.5H), 1.27−1.24 (m, 1.5H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ −113.08 (m), −113.69 (m)。

【1715】

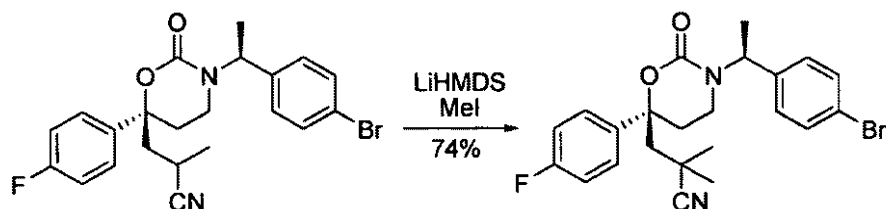
実施例521

3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル

【1716】

【化603】

10



−78℃のTHF (12 mL) 中の、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2-メチルプロパンニトリル (0.3322 g, 0.746 mmol) および MeI (1.40 g, 13 当量) の溶液に、THF 中の 2.4 mL (2.4 mmol, 3.2 当量) の 1.0 M の LiHMDS 溶液を加えた。温度を外界温度までゆっくりと上げながら、得られた混合物を一晩攪拌した。その反応混合物をブライン (1 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣を逆相 HPLC (SunFireTM Prep C_{18} OBDTM 5 μm 19×50 mm カラム、8 分間にわたって 10%→90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、次いで、2 分間にわたって 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、流速 2.0 mL/分) によって精製することにより、0.2547 g (74%) の 3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリルを得た。LC-MS 方法 1 t_R = 1.89 分, m/z 459, 461 (MH^+); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31–7.27 (m, 2H), 7.22–7.18 (m, 2H), 7.04–6.99 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.41 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.02–2.97 (m, 1H), 2.42–2.36 (m, 1H), 2.29–2.08 (m, 4H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ −116.50 (m)。

【1717】

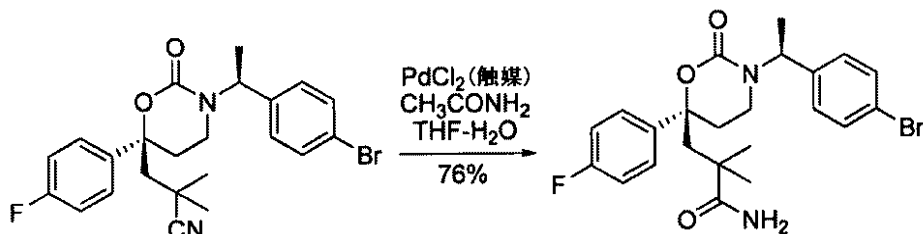
実施例522

3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

【1718】

40

【化604】



THF-H₂O (3:1, 6 mL) 中の、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブ
ロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサ
ジナン-6-イル)-2, 2-ジメチルプロパンニトリル (0.1232 g, 2.68 m
mol, 1.0 当量) と、アセトアミド (0.5723 g, 9.7 mmol, 3.6 当量)
と、PdCl₂ (0.0273 g, 0.154 mmol, 0.57 当量) との混合物を室温
において24時間にわたって攪拌した。その反応混合物を、逆相HPLC (SunFireTM
Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19×50 mm カラム、8 分間にわ
たって10%→90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH、次いで、2 分間に
わたって90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH、流速20 mL/分) に
よって精製することにより、0.1250 g の生成物を得て、それをCH₂Cl₂/MeO
Hで溶出されるシリカゲルのクロマトグラフィによってさらに精製することにより、0.
0972 g (76%) の3-((R)-3-((S)-1-(4-ブ
ロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサ
ジナン-6-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドを得た。LC-MS 方法1 t_R=1.64 分, m/
z 477, 479 (MH⁺) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25
-7.20 (m, 4H), 6.98 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J=
8.5 Hz, 2H), 5.42 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.01-2.97 (m,
1H), 2.33 (d, J=15 Hz, 1H), 2.27-2.10 (m, 3H), 2.
05 (d, J=15 Hz, 1H), 1.42 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.10
(s, 3H), 1.07 (s, 3H) ; ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ
-117.39 (m)。

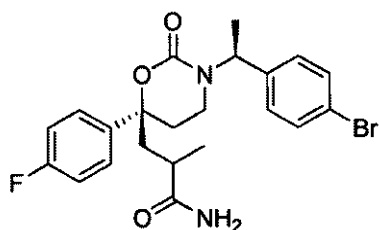
【1719】

実施例523

3-((R)-3-((S)-1-(4-ブ
ロモフェニル)エチル)-6-(4-フル
オロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサ
ジナン-6-イル)-2-メチルプロパン
アミド

【1720】

【化605】

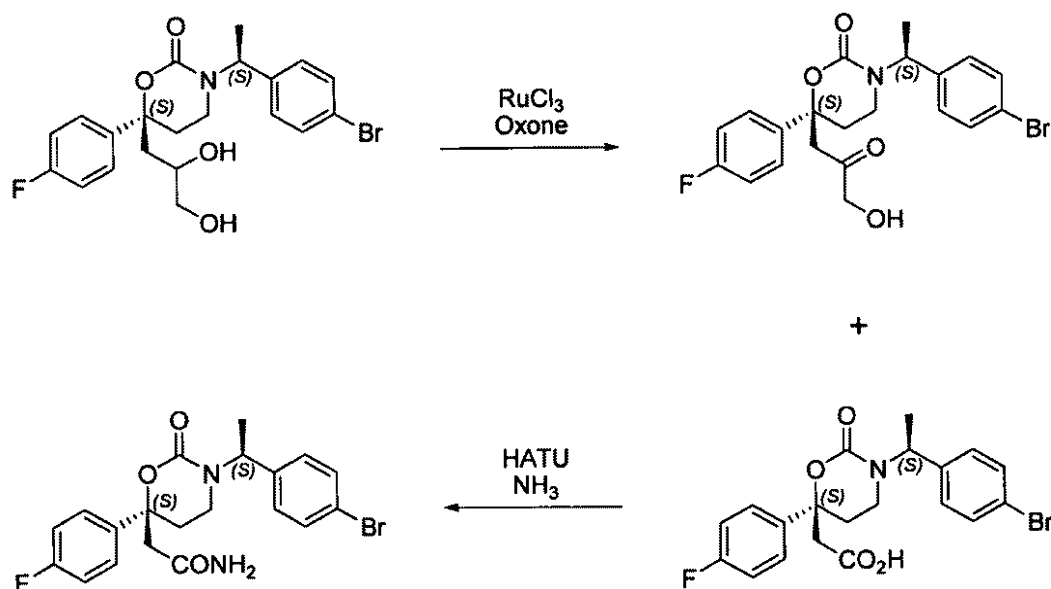


実施例522に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-
1-(4-ブ
ロモフェニル)エチル)-6-(4-フル
オロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサ
ジナン-6-イル)-2-メチルプロパンニトリルから表題化合物を調
製した。2つの異性体を単離した。

【1721】

異性体1: LC-MS 方法1 t_R=1.56, m/z=463, 465 (M+1) ;
¹H NMR (CD₃OD) 7.18-7.14 (m, 4H), 6.96-6.91 (m

【化 6 0 7】



工程 1

H_2O (0.2 mL) / CH_3CN (1.5 mL) / EtOAc (1.5 mL) 中の NaHCO_3 (0.0475 g, 0.56 mmol) の溶液に、 H_2O 中の $20\ \mu\text{L}$ (2 mmol) の 0.1 M の $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 溶液および 0.6804 g (1.1 mmol) の Oxone (登録商標) を加えた。得られた混合物を、鮮黄色を呈するまで室温において攪拌した後、(6S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (0.1000 g, 0.22 mmol) を一度に加えた。1 h 後、その反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (3 mL) および飽和 Na_2SO_3 (3 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、その残渣を逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 × 50 mm カラム、8 分間にわたって 10% → 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、次いで、2 分間にわたって 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、流速 20 mL/分) によって精製することにより、0.0030 g の (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-2-オキソプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン: LC-MS 方法 1 $t_R = 1.62$ 分, m/z 450, 452 (MH^+); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.30–7.27 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 3.06–3.02 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.58–2.54 (m, 1H), 2.44–2.36 (m, 1H), 2.28–2.22 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -116.60 (m) および 0.0260 g の 2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)酢酸を得た: LC-MS 方法 1 $t_R = 1.66$ 分, m/z 436, 438 (MH^+)。

【1727】

工程 2

DMF (2 mL) 中の 2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)酢酸 (0.0259 g, 0.059 mmol) の溶液に、 THF (4 mL) 中の、HAT

U (0.2298 g, 0.60 mmol)、DIPEA (0.5 mL) および 0.8 M の NH_3 を加えた。その混合物を室温において2日間にわたって攪拌した。溶媒を真空中で除去した後、その残渣を逆相HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19×50 mm カラム、8分間にわたって10%→90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、次いで、2分間にわたって90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、流速20 mL/分) によって精製することにより、0.0146 g (57%) の 2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)アセトアミドを得た。LC-MS方法1 $t_R=1.55$ 分, m/z 435, 437 (MH^+), 391, 393; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.30–7.26 (m, 2H), 7.19–7.16 (m, 2H), 7.04–6.99 (m, 2H), 6.74 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.39 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.06–3.01 (m, 1H), 2.72–2.58 (m, 3H), 2.42–2.34 (m, 1H), 2.26–2.19 (m, 1H), 1.41 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -116.70 (m)。

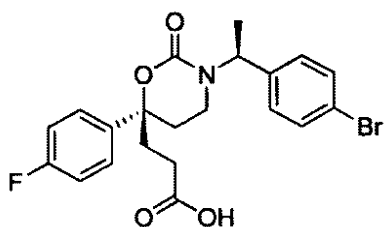
【1728】

実施例526

3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸

【1729】

【化608】



実施例324の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R=1.487$, $m/z=449.9$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.52 (d, 3H), 2.11–2.22 (m, 3H), 2.23–2.35 (m, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.08 (t, 2H), 7.11–7.32 (m, 4H)。

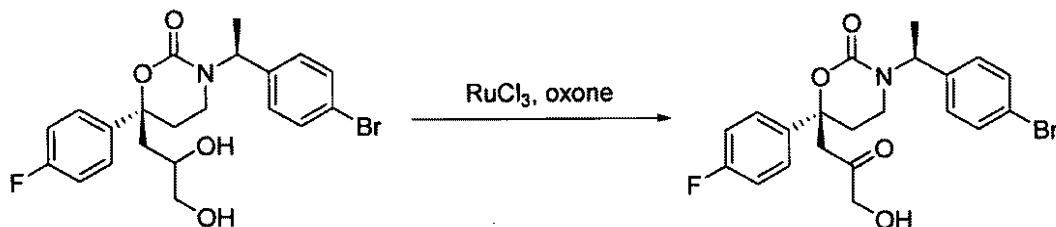
【1730】

実施例527

(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-2-オキソプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1731】

【化609】



実施例525の工程1に記載されている $\text{RuCl}_3/\text{oxone}$ を用いた (6S)-3

－（（S）－1－（4－ブロモフェニル）エチル）－6－（2，3－ジヒドロキシプロピル）－6－（4－フルオロフェニル）－1，3－オキサジナン－2－オンの酸化によって、表題化合物を少量の生成物として単離した。LC－MS方法1 $t_R = 1.62$, $m/z = 450, 452 (M+1)$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.30－7.27 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 3.06－3.02 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.58－2.54 (m, 1H), 2.44－2.36 (m, 1H), 2.28－2.22 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

10

【1732】

実施例528

（R）－3－（（S）－1－（4－ブロモフェニル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－6－（3－ヒドロキシ－2，2－ジメチルプロピル）－1，3－オキサジナン－2－オン

【1733】

【化610】



20

工程1

窒素雰囲気下、－78℃の CH_2Cl_2 （4mL）中の3－（（R）－3－（（S）－1－（4－ブロモフェニル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－2－オキソ－1，3－オキサジナン－6－イル）－2，2－ジメチルプロパンニトリル（0.0640g，0.14mmol）の攪拌溶液に、DIBAL-H／ヘプタン（1.0M，0.6mL，0.6mmol）を加えた。2h後、その反応混合物を0.1MのL－酒石酸水溶液（2mL）でクエンチし、室温に温めた。その混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去した後、粗アルデヒドをさらに精製することなく、次の工程において直接使用した。LC－MS方法1 $t_R = 1.93$ 分， $m/z = 462, 464 (MH^+)$ 。

30

【1734】

工程2

0℃のMeOH（5mL）中の、上に記載したように得られたアルデヒドの攪拌溶液に、 $NaBH_4$ （0.170g，4.5mmol）を加えた。1.5h後、その反応混合物を逆相HPLC（SunFireTM Prep C_{18} OBDTM 5 μ m 19×50mmカラム、8分間にわたって10%→90% CH_3CN/H_2O ，0.1% CF_3COOH 、次いで、2分間にわたって90% CH_3CN/H_2O ，0.1% CF_3COOH 、流速20mL／分）によって精製することにより、0.0125gの（R）－3－（（S）－1－（4－ブロモフェニル）エチル）－6－（4－フルオロフェニル）－6－（3－ヒドロキシ－2，2－ジメチルプロピル）－1，3－オキサジナン－2－オンを得た。LC－MS方法1 $t_R = 1.85$ 分， $m/z = 464, 466 (MH^+)$ ，420，422； ^1H NMR（400MHz， CD_3OD ） δ 7.26－7.21 (m, 4H)，6.99 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H)，6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)，5.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H)，3.12 (d, $J = 11$ Hz, 1H)，2.99－2.95 (m, 2H)，2.27－2.04 (m, 3H)，1.95－1.93 (m, 2H)，1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)，0.69 (s, 3H)，0.59 (s

40

50

, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -117.52 (m)。

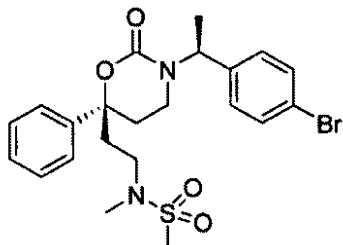
【1735】

実施例529

N-(2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)-N-メチルメタンスルホンアミド

【1736】

【化611】



10

実施例514に記載されている手順と類似の手順に従って、2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルメタンスルホネートから表題化合物を調製した。LC-MS方法3 $t_R = 1.281$, $m/z = 494.9$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.48 (d, 3H), 2.15-2.33 (m, 5H), 2.68 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.81-2.96 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.21 (m, 4H), 7.38 (m, 3H)。

20

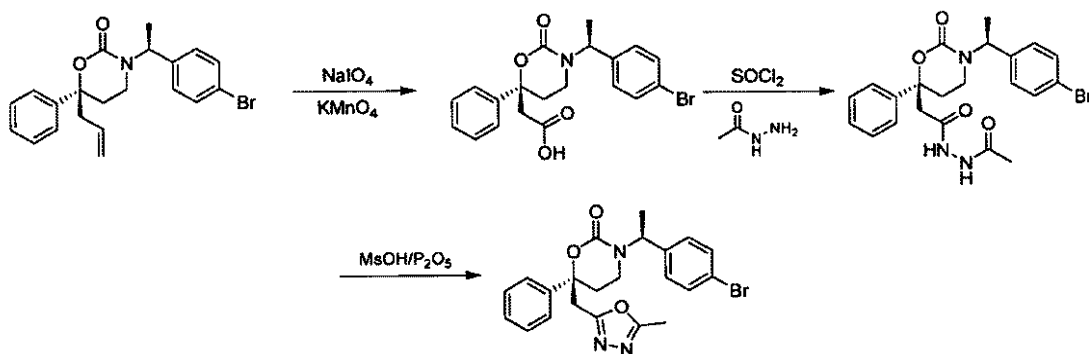
【1737】

実施例530

(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1738】

【化612】



30

工程1

アセトン(50 mL)中の(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(4.0 g, 0.01 mol)の溶液に、水(50 mL)中の、 NaIO_4 (10.6 g, 0.048 mol)および KMnO_4 (1.26 g, 8 mmol)の溶液を加えた。形成された混合物を1時間にわたって攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液を濃縮することにより残渣を得て、それを、1 NのHCl水溶液を用いて $\text{pH} < 7$ に酸性化した。その混合物をEtOAcで抽出し、有機相を濃縮することにより、粗2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)酢酸を得て(3.5 g, 84%)、それを精製することなく次の工程に使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.61$ (d, 3H), 2.41 (m, 1

40

50

H), 2.62 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 5.52 (q, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.46 (m, 5H)。

【1739】

工程2

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)酢酸 (200 mg, 0.47 mmol) の溶液に、SOCl₂ (290 mg, 2.39 mmol) を室温において加えた。その混合物を2時間にわたって攪拌した。その反応物を濃縮することにより、残渣を得て、それを1,4-ジオキサン (2 mL) に溶解した。上記溶液にアセチルヒドラジドを加えた。得られた混合物を10分間、攪拌した。その混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮することにより、粗N'-アセチル-2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)アセトヒドラジドを得て、それを精製することなく次の工程に使用した (200 mg, 88%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (d, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 5.49 (q, 1H), 6.64 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.94 (br, 1H), 8.51 (br, 1H)。

【1740】

工程3

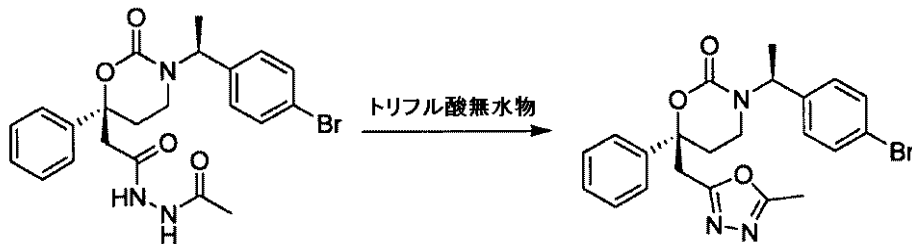
P₂O₅ (73 mg, 0.52 mmol) およびメタンスルホン酸 (500 mg, 5.25 mmol) の懸濁液を室温において1時間にわたって攪拌した。次いで、N'-アセチル-2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)アセトヒドラジド (50 mg, 0.105 mmol) を加えた。70~80℃において4時間にわたって加熱した後、その混合物を炭酸ナトリウム水溶液で中和した。得られた混合物をEtOAcで抽出し、併せた有機層を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取HPLCによって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (2.5 mg, 5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (d, 3H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 3H)。

【1741】

工程3に対する代替手順

【1742】

【化613】



CH₂Cl₂ (2 mL) 中のN'-アセチル-2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-

イル) アセトヒドラジド (100 mg, 0.21 mmol) の溶液に、ピリジン (37 mg, 0.46 mmol) を加えた。その反応混合物を -10°C に冷却し、トリフル酸無水物 (125 mg, 0.44 mmol) を加えた。その反応混合物を -10°C において1時間にわたって、 0°C において1時間にわたって攪拌した。その混合物を室温に温め、飽和 NaHCO_3 水溶液を加えることによってクエンチした。水層を CH_2Cl_2 で洗浄し、併せた有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナナン-2-オンを得た (56 mg, 58%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.51 (d, 3H), 2.32–2.41 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 3H)。

10

【1743】

実施例 531

(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナナン-2-オン

【1744】

【化614】

20



無水 THF (2 mL) 中の N'-アセチル-2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナナン-6-イル)アセトヒドラジド (50 mg, 0.105 mmol) の溶液に、Lawesson 試薬 (50 mg, 0.126 mmol) を室温において加えた。その混合物を3時間にわたって加熱還流した。その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナナン-2-オンを得た (10 mg, 20%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.39 (d, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.52 (q, 1H), 6.66 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 3H)。

30

【1745】

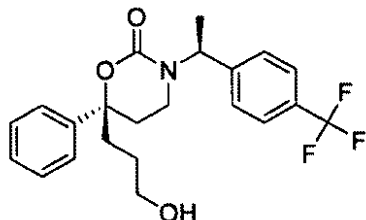
40

実施例 532

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナナン-2-オン

【1746】

【化 6 1 5】



実施例 78 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.108$, $m/z = 408$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.32 (m, 1H), 1.48 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.05-2.29 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.27 (m, 5H)。

10

【1747】

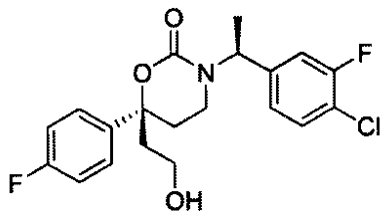
実施例 533

(S)-3-((S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

20

【1748】

【化 6 1 6】



実施例 97 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.63$, $m/z = 396$ (M⁺); ^1H NMR (CDCl₃) 7.3-7.28 (m, 2H), 7.15 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.05 (ap t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.67-6.62 (m, 2H), 5.61 (q, 1H, $J = 7$ Hz), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.49 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz)。

30

【1749】

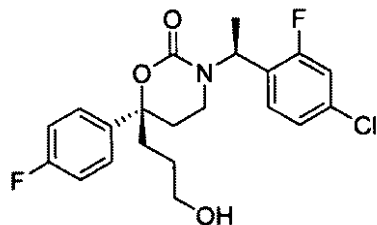
実施例 534

(R)-3-((S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

40

【1750】

【化 6 1 7】



実施例 3 4 3 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.64$, $m/z = 432$ (M+Na)。

10

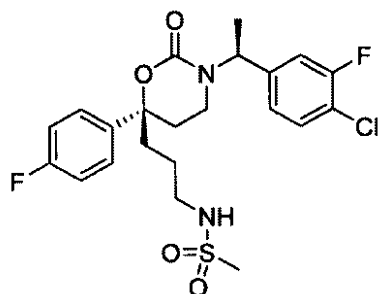
【1 7 5 1】

実施例 5 3 5

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

【1 7 5 2】

【化 6 1 8】



20

実施例 3 5 9 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.72$, $m/z = 487$ (M+1); ^1H NMR (CDCl₃) 7.25-7.22 (m, 2H), 7.16 (t, 1H, J=8 Hz), 7.07 (t, 2H, J=8.6 Hz), 6.71-6.64 (m, 2H), 5.61 (q, 1H, J=7 Hz), 3.87 (q, 2H, J=7 Hz), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.34-2.15 (m, 4H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.49 (d, 3H, J=7 Hz)。

30

【1 7 5 3】

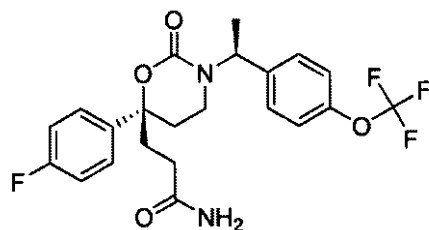
実施例 5 3 6

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

40

【1 7 5 4】

【化 6 1 9】



実施例 78 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 234 に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アシル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.299$, $m/z = 477$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.46 (d, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 5H), 2.48 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.91-7.01 (m, 6H), 7.18 (m, 2H)。

10

【1755】

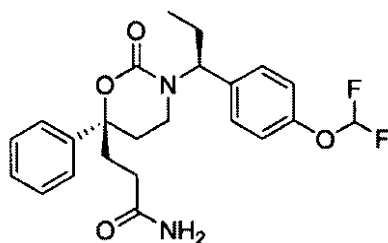
実施例 537

3-((R)-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド

20

【1756】

【化 6 2 0】



実施例 78 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 234 に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-アシル-3-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 3 $t_R = 0.975$, $m/z = 433.4$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.98 (t, 3H), 1.71-1.92 (m, 3H), 2.05-2.28 (m, 5H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.16-6.55 (t, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.18-7.27 (m, 3H)。

30

【1757】

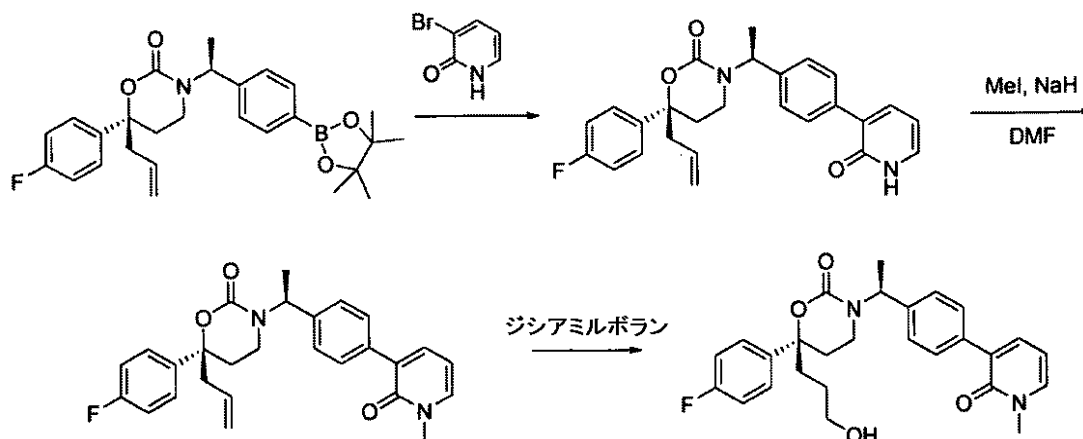
実施例 538

6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシープロピル)-3-{1-[4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル]エチル}-[1,3]オキサジナン-2-オン

40

【1758】

【化 6 2 1】



10

(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。第1に、3-プロモピリジン-2(1H)-オンを用いて、実施例313の工程4に記載されている手順と類似の手順に従った。第2に、実施例313の工程1に記載されている手順と類似の手順を用いた。第3に、実施例343に記載されている手順と類似の手順を用いた。LC-MS方法1 $t_R = 1.33$, $m/z = 487$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.47 (dd, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.39 (t, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.26 (t, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 1.54 (d, 3H)。

20

【1759】

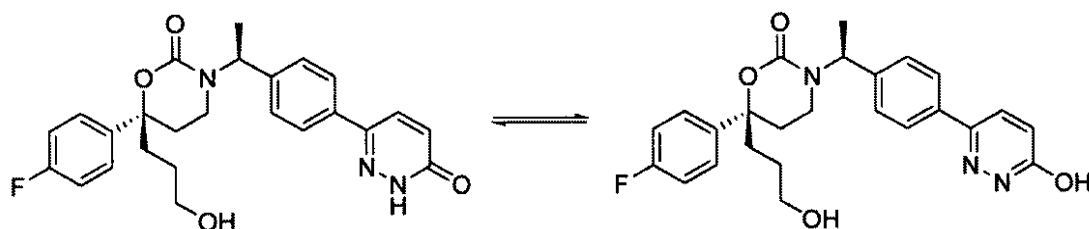
実施例539

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1760】

30

【化 6 2 2】



実施例に記載されている手順と類似の手順に従って、工程4において6-クロロピリダジン-3(2H)-オンを用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.231$, $m/z = 490$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.33 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.07-7.13 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.63 (m, 3H)。

40

【1761】

実施例540

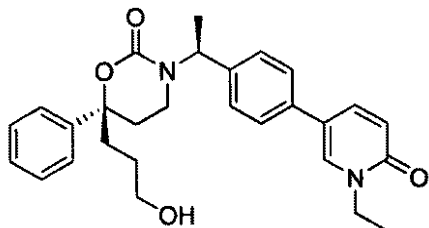
(R)-3-((S)-1-(4-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリ

50

ジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1762】

【化623】



10

実施例313に記載されている手順と類似の手順に従って、工程4において5-プロモ-1-エチルピリジン-2(1H)-オンを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.297$, $m/z = 461.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.31 (m, 1H), 1.36 (t, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 5.13 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 7.18-7.33 (m, 5H), 7.41 (s, 1H), 7.61 (d, 1H)。

【1763】

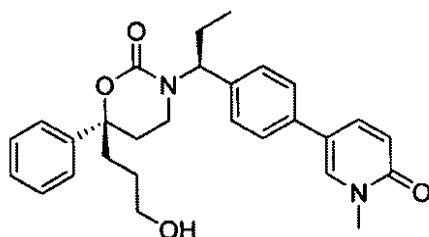
20

実施例541

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1764】

【化624】



30

実施例313に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.113$, $m/z = 461.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 0.95 (t, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.81-1.99 (m, 2H), 2.11-2.32 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 5.43 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.47 (m, 1H)。

40

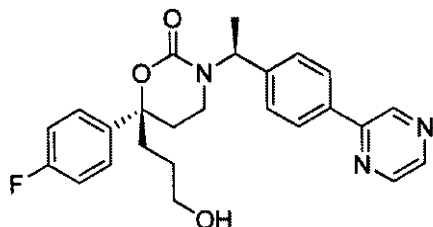
【1765】

実施例542

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(ピラジン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1766】

【化 6 2 5】



実施例 3 1 3 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 2-ブロモ
ピラジンをを用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エ
チル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合
物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.157$, $m/z = 458$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.31 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.
81-1.95 (m, 2H), 2.09-2.32 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.68 (t, 2H), 5.69 (m, 1H), 6.91 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.
89 (s, 1H)。

10

【1767】

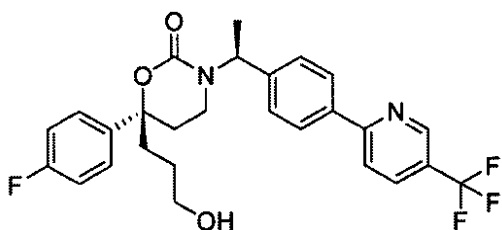
実施例 5 4 3

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

20

【1768】

【化 6 2 6】



30

実施例 3 1 3 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 2-ブロモ
-5-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エ
チル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサ
ジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.86$, $m/z = 503$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.87 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.72 (t, 3H), 7.18 (m, 2H), 6.98 (m, 4H), 5.67 (m, 1H), 3.52 (t, 1H), 2.89 (m, 1H), 1.49 (d, 3H)。

【1769】

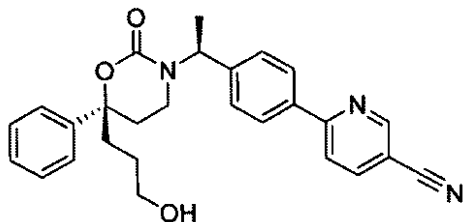
実施例 5 4 4

6-(4-((S)-1-((R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチノニトリル

40

【1770】

【化 6 2 7】



実施例 3 1 3 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 2-ブロモ-5-シアノピリジンを用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.159$, $m/z = 442.4$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.21 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.82 (s, 1H)。

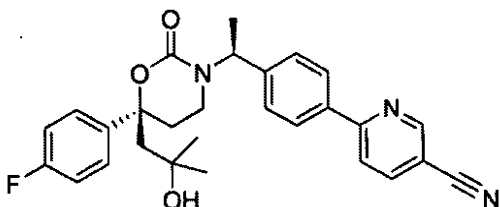
【1 7 7 1】

実施例 5 4 5

6-(4-((S)-1-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチノニトリル

【1 7 7 2】

【化 6 2 8】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 2-ブロモ-5-シアノピリジンを用いて、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.301$, $m/z = 416$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.09 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 2.09-2.22 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.92-7.01 (t, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.88 (s, 1H)。

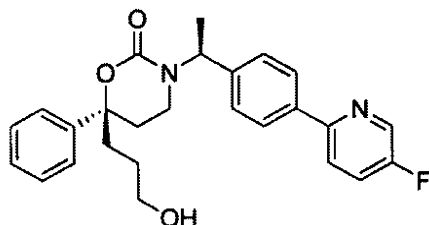
【1 7 7 3】

実施例 5 4 6

(R)-3-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-2-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1 7 7 4】

【化 6 2 9】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 2-ブロモ-5-フルオロピリジンを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-
 ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-
 オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.197$, $m/z = 435.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.21-1.37 (m, 2H), 1.48 (d, 3H), 1.81-1.95 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.52 (t, 2H), 5.65 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 8.42 (d, 1H)。

10

【1 7 7 5】

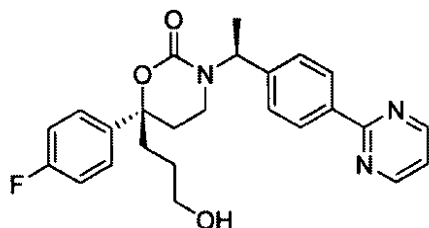
実施例 5 4 7

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

20

【1 7 7 6】

【化 6 3 0】



30

実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 2-クロロピリミジンを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.401$, $m/z = 436.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.53 (d, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.92 (m, 4H), 7.11 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.71 (d, 2H)。

40

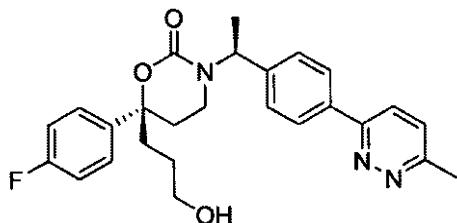
【1 7 7 7】

実施例 5 4 8

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-メチルピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1 7 7 8】

【化 6 3 1】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 3-クロロ-6-メチルピリダジンをを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-
10 ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロ
ピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2
 $t_R = 1.09$, $m/z = 450$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.26-1.39 (m, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.81-1.99 (m, 3H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.90-7.08 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.77 (d, 2H)。

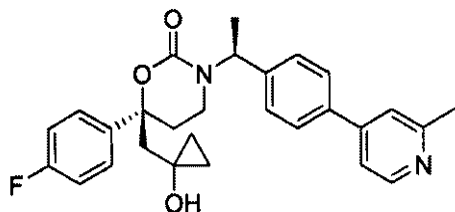
【1 7 7 9】

実施例 5 4 9

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メ
チル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)
1,3-オキサジナン-2-オン

【1 7 8 0】

【化 6 3 2】



実施例 4 5 9 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((
S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-((
1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび 2-
メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 0$
17 996, $m/z = 461.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 0.35 (m, 1H), 0.17 (m, 3H), 0.51 (m, 1H), 0.61 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 2.11 (s, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.95 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.49 (d, 1H)。

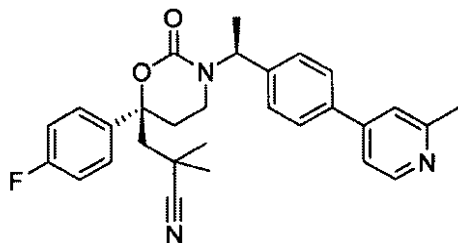
【1 7 8 1】

実施例 5 5 0

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-
11 イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル

【1 7 8 2】

【化 6 3 3】



実施例 4 5 9 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-
-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-
-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)-2, 2-ジメチルプロパンニトリルおよ
び 2-メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 0.926$, $m/z = 472.2$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.31 (s, 3H), 1.41 (s, 1H), 1.58 (d, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.61 (d, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.09 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.68 (d, 1H)。

10

【1783】

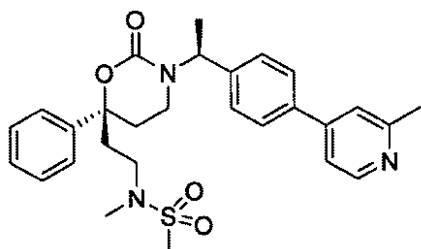
実施例 5 5 1

20

N-メチル-N-(2-((S)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミド

【1784】

【化 6 3 4】



30

実施例 4 5 9 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、N-(2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)エチル)-N-メチルメタンスルホンアミドおよび 2-メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 0.989$, $m/z = 508.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.53 (d, 3H), 2.17-2.32 (m, 5H), 2.63 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.72 (d, 1H)。

40

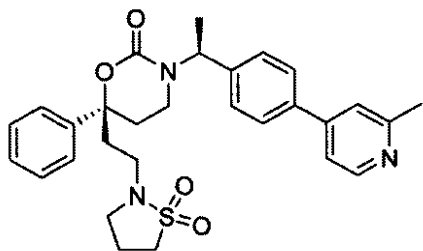
【1785】

実施例 5 5 2

(R)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-6-(2-(1, 1-ジオキソイソチアゾリジン-2-イル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1786】

【化 6 3 5】



実施例 459 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンおよび 2-メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。

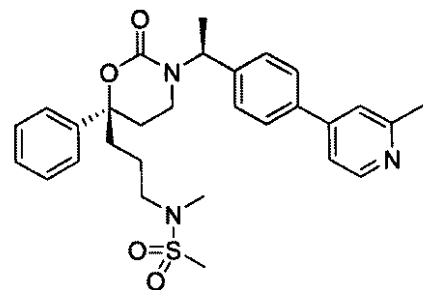
【1787】

実施例 553

N-メチル-N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

【1788】

【化 6 3 6】



実施例 459 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)-N-メチルメタンスルホンアミドおよび 2-メチルピリジン-4-ボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1$, $m/z = 522.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.23 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.68-1.99 (m, 3H), 2.11-2.31 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.84-3.08 (m, 3H), 5.68 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.31 (m, 4H), 8.43 (d, 1H)。

【1789】

実施例 554

4-(4-((S)-1-((R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)-2,6-ジメチルピリジン 1-オキシド

【1790】

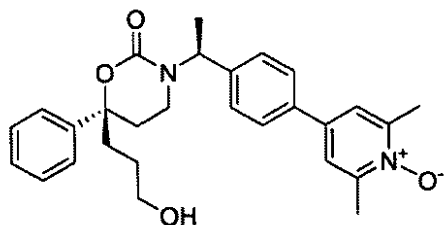
10

20

30

40

【化 6 3 7】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 に
 おいて 4-ブロモ-2, 6-ジメチルピリジン-N-オキシドを用いて、(R)-3-(
 (S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-
 フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法
 2 $t_R = 1.086$, $m/z = 461.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.34 (m
 , 1H), 1.50 (d, 3H), 1.61-1.72 (m, 2H), 1.88-2.0
 0 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.62 (s,
 6H), 2.88 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 5.65 (m, 1H), 6
 .93 (d, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.29-7.3
 8 (m, 4H)。

10

【1791】

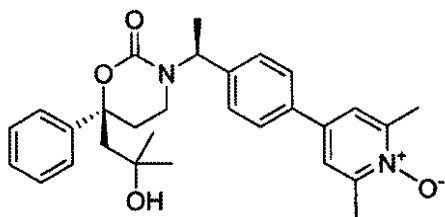
実施例 5 5 5

20

4-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-
 2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)-2
 , 6-ジメチルピリジン-1-オキシド

【1792】

【化 6 3 8】



30

実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 に
 おいて 4-ブロモ-2, 6-ジメチルピリジン-N-オキシドを用いて、(S)-3-(
 (S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロ
 ピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法
 2 $t_R = 1.185$, $m/z = 459.1$; ^1H NMR (CDCl₃)
 1.11 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.57 (d, 3H), 2.20 (s,
 2H), 2.22-2.35 (m, 2H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.72
 (s, 6H), 2.91 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 7.08 (d, 2H),
 7.31 (m, 3H), 7.37 (m, 4H), 7.43 (s, 2H)。

40

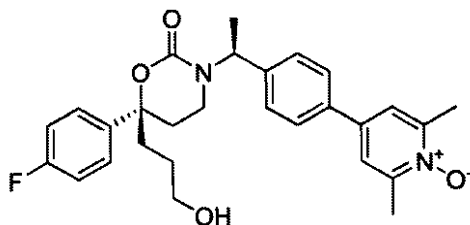
【1793】

実施例 5 5 6

4-(4-((S)-1-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒド
 ロキシプロピル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)-
 2, 6-ジメチルピリジン-1-オキシド

【1794】

【化 6 3 9】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 に
 おいて 4-ブロモ-2, 6-ジメチルピリジン-N-オキシドを用いて、(R)-3-(
 (S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(
 3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した
 。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.092$, $m/z = 479.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.38 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.19-2.31 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.21-7.32 (m, 4H), 7.38 (m, 2H)。

10

【1 7 9 5】

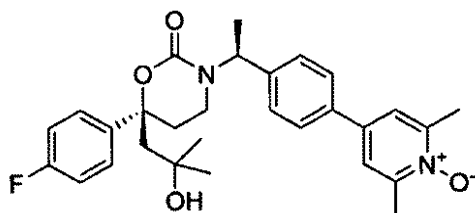
実施例 5 5 7

4-(4-((S)-1-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)
)フェニル)-2, 6-ジメチルピリジン 1-オキシド

20

【1 7 9 6】

【化 6 4 0】



30

実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 に
 おいて 4-ブロモ-2, 6-ジメチルピリジン-N-オキシドを用いて、(S)-3-(
 (S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(
 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合
 物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.354$, $m/z = 493$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.18 (d, 6H), 1.48 (d, 3H), 2.08-2.21 (m, 5H), 2.36 (m, 1H), 2.53 (s, 6H), 2.82 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.98 (m, 4H), 7.18 (m, 4H), 7.28 (m, 2H)
 。

【1 7 9 7】

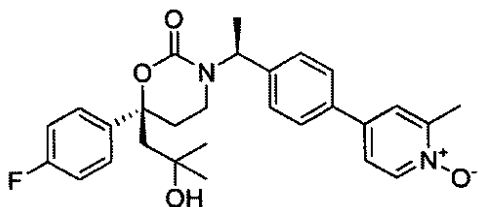
実施例 5 5 8

4-(4-((S)-1-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル)エチル)
)フェニル)-2-メチルピリジン 1-オキシド

40

【1 7 9 8】

【化 6 4 1】



実施例 4 4 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S) - 6 - (4 - フルオ
ロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - ((S) - 1 - (4 -
- (2 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 -
オンから表題化合物を調製した。LC - MS 方法 1 $t_R = 1.28$, $m/z = 479$ ($M+1$) ; ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.52 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.56 - 7.27 (m, 6H), 7.11 - 7.00 (m, 4H), 5.70 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 4H), 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.14 (s, 6H)。

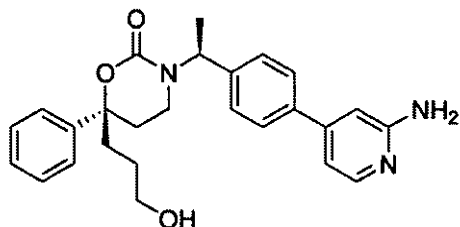
【1 7 9 9】

実施例 5 5 9

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) フェニル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1 8 0 0】

【化 6 4 2】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 に
おいて 2 - アミノ - 4 - ブロモピリジンを用いて、(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブ
ロモフェニル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オ
キサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC - MS 方法 2 $t_R = 0.951$
, $m/z = 432$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.26 - 1.40 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.59 - 1.63 (m, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 2H)
, 2.09 - 2.20 (m, 1H), 2.21 - 2.37 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 4.54 - 4.75 (s, 2H), 5.62 (m, 1H)
, 6.56 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.21 - 7.33 (m, 7H), 8.00 (m, 1H)。

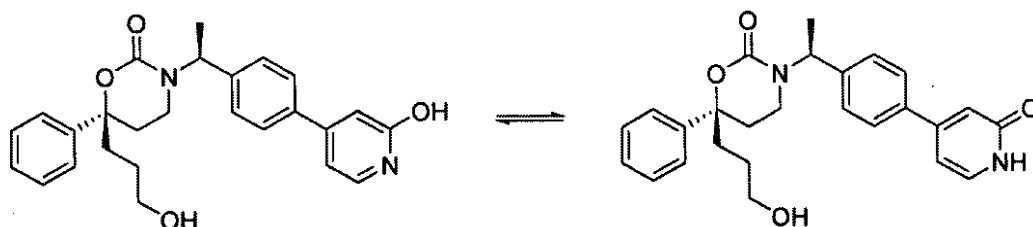
【1 8 0 1】

実施例 5 6 0

(R) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (2 - ヒドロキシ
シピリジン - 4 - イル) フェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1 8 0 2】

【化 6 4 3】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 4-ブロモ-2-ヒドロキシピリジンを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-
 ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-
 オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.0$
 19, $m/z = 865.4$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.29-1.40 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.83-2.01 (m,
 3H), 2.18 (m, 1H), 2.21-2.37 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.68
 (s, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.21-7.33 (m, 7H), 7.39 (d,
 1H)。

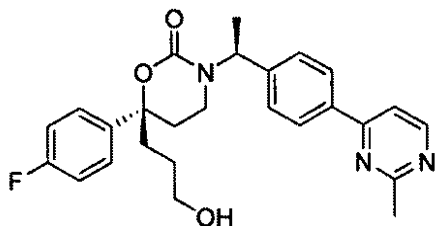
【1803】

実施例 5 6 1

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オ
 キサジナン-2-オン

【1804】

【化 6 4 4】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 4-ブロモ-2-メチルピリミジンを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-
 ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロ
 ピル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2
 $t_R = 1.159$, $m/z = 450$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.33 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.63 (m, 3H), 1.80-1.95 (m, 2H),
 2.15-2.30 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.
 51 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.20 (m, 2H)
), 7.41 (m, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.60 (m, 1H)。

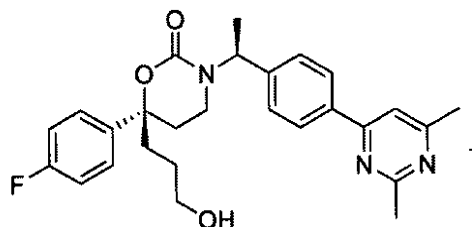
【1805】

実施例 5 6 2

(R)-3-((S)-1-(4-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,
 3-オキサジナン-2-オン

【1806】

【化 6 4 5】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 4-ブロモ-2, 6-ジメチルピリミジンを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.073$, $m/z = 464.1$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.21 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 6.95-7.08 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.83 (d, 2H)。

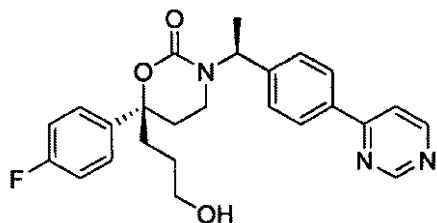
【1807】

実施例 5 6 3

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1808】

【化 6 4 6】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 4-クロロピリミジンを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.172$, $m/z = 392.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.28-1.40 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.81-1.99 (m, 2H), 2.09-2.37 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.88-7.07 (m, 3H), 7.16-7.28 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.61-8.80 (d, 1H), 9.18 (s, 1H)。

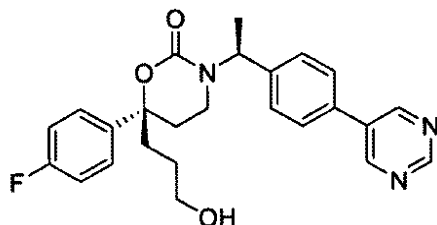
【1809】

実施例 5 6 4

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1810】

【化 6 4 7】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 に
 おいて 5-ブロモピリジンを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,
 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.332$, $m/z = 436.1$; ^1H NMR (CD₃OD) 1.49 (d, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 5.52 (m, 1H), 6.99 (t, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.42 (d, 2H), 8.91 (s, 2H), 9.06 (s, 1H)。

10

【1 8 1 1】

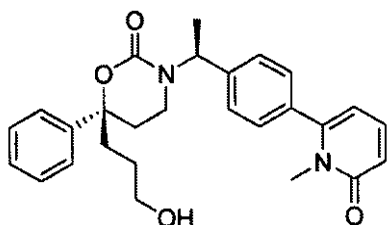
実施例 5 6 5

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

20

【1 8 1 2】

【化 6 4 8】



30

実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 に
 おいて 6-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.088$, $m/z = 447$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.38 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.01-7.09 (m, 4H), 7.21-7.39 (m, 5H), 7.53 (t, 1H)。

40

【1 8 1 3】

実施例 3 1 3 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、6-ブロモピリジン-2(1H)-オンから 6-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを調製した。

【1 8 1 4】

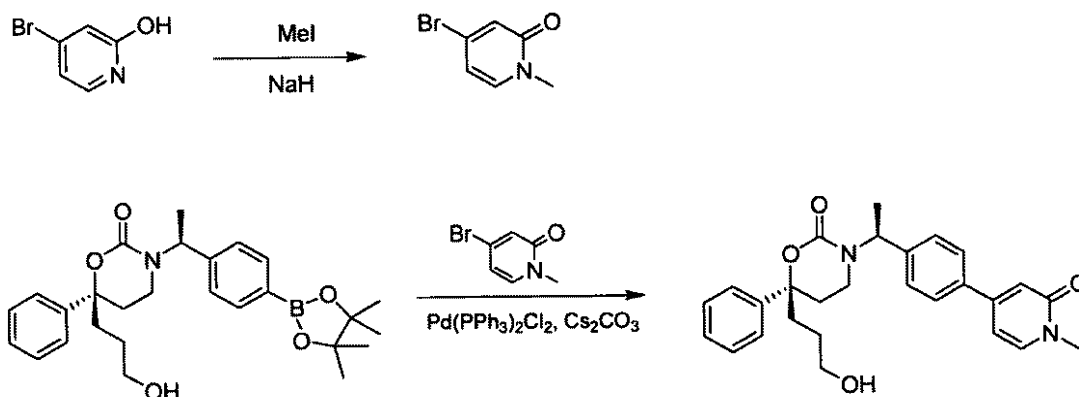
実施例 5 6 6

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

50

【1815】

【化649】



10

工程 1

THF (10 mL) 中の NaH (80 mg, 2 mmol) の懸濁液に、4-ブロモピリジン-2-オール (80 mg, 0.46 mmol) を 0℃ において加えた。得られた混合物を 1 時間にわたって攪拌した。次いで、上記混合物に CH₃I (355 mg, 2.5 mmol) を加え、その混合物を一晩攪拌した。その反応物を NH₄Cl 水溶液でクエンチした。有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それをカラムによって精製することにより、4-ブロモ-1-メチルピリジン-2 (1H)-オンを得た (42.3 mg, 50%)。

20

【1816】

工程 2

1, 4-ジオキササン (10 mL) 中の、(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (50 mg, 0.11 mmol) と、4-ブロモ-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (30 mg, 0.16 mmol) と、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (10 mg) と、Cs₂CO₃ 水溶液 (4 mL, 2 M) との混合物を攪拌し、2 時間にわたって加熱還流した。反応が終わったら、その混合物を水で洗浄し、EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 TLC によって精製することにより、(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (25 mg, 51%)。 ¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.35 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.51 (m, 5H), 5.63 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 8H)。

30

40

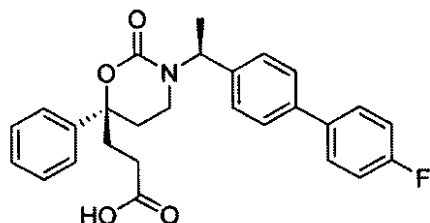
【1817】

実施例 567

3-((R)-3-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパン酸

【1818】

【化 6 5 0】



実施例 234 の工程 1 に記載されているように (R)-3-((S)-1-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-((3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.397$, $m/z = 448$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.53 (d, 3H), 2.08-2.21 (m, 3H), 2.24-2.35 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.26 (m, 5H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (m, 2H)。

10

【1819】

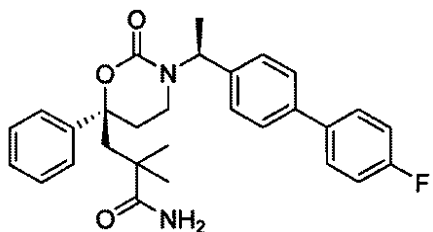
実施例 568

3-((R)-3-((S)-1-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

20

【1820】

【化 6 5 1】



実施例 522 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-1-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリルから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.79$, $m/z = 475$ (M+1); ^1H NMR (CDCl₃) 7.45-7.42 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 7H), 7.10 (t, J=8.5 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.70 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 2H), 1.56 (d, J=5.9 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)。

30

【1821】

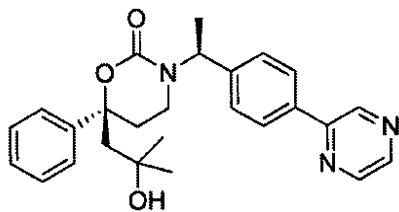
実施例 569

(S)-6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-((4-((ピラジシン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

40

【1822】

【化 6 5 2】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、2-ブロ
モピラジンをを用いて、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-
-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2
-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.249$, $m/z = 374$;
 ^1H NMR (CDCl₃) 1.12 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.58 (m, 3H), 2.19-2.20 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.28-7.40 (m, 5H), 7.78 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.94 (m, 1H)。

10

【1 8 2 3】

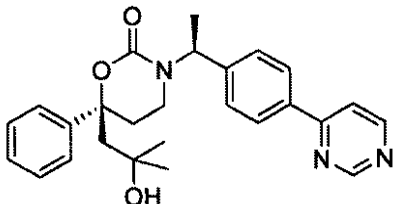
実施例 5 7 0

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-
-1-(4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2
-オン

20

【1 8 2 4】

【化 6 5 3】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 に
おいて 4-クロロピリミジンを用いて、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-
(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.167$, $m/z = 374$;
 ^1H NMR (CDCl₃) 1.06 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.11 (s, 1H), 2.17 (s, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.54 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.68 (d, 1H), 9.16 (s, 1H)。

30

【1 8 2 5】

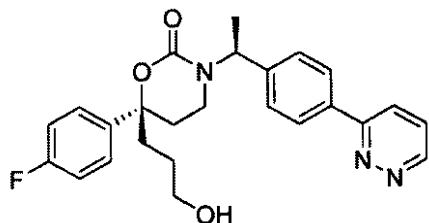
実施例 5 7 1

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-
-1-(4-(ピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン
-2-オン

40

【1 8 2 6】

【化 6 5 4】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 3-クロロピリダジンを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.067$, $m/z = 436.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.82 (m, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.11-2.28 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.51 (t, 3H), 5.68 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 9.08 (d, 1H)。

10

【1 8 2 7】

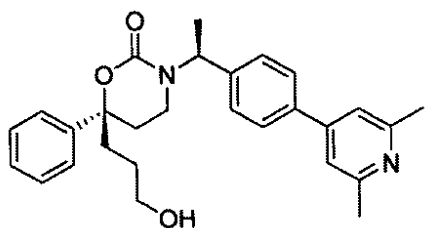
実施例 5 7 2

(R)-3-((S)-1-(4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

20

【1 8 2 8】

【化 6 5 5】



30

実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 4-ブロモ-2,6-ジメチルピリジンを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 $t_R = 1.228$, $m/z = 445$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.32 (m, 1H) 1.51 (d, 3H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.25-2.39 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.93 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 5.64 (m, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.40 (m, 2H)。

40

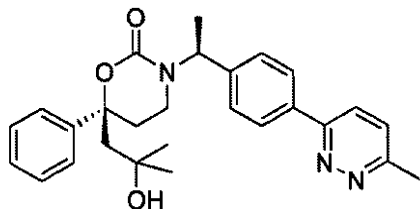
【1 8 2 9】

実施例 5 7 3

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-メチルピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1 8 3 0】

【化 6 5 6】



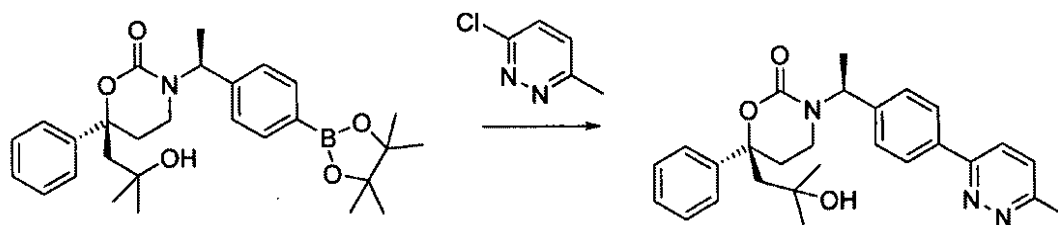
実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 3-クロロ-6-メチルピリダジンを用いて、(S)-3-((S)-1-(4-
 ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニ
 ル-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.118$, $m/z = 446$; ^1H NMR (CD_3OD) 0.96 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.58 (d, 3H), 2.17 (s, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.25-7.40 (5H), 7.63 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.98 (d, 1H)。

【1 8 3 1】

方法 2

【1 8 3 2】

【化 6 5 7】



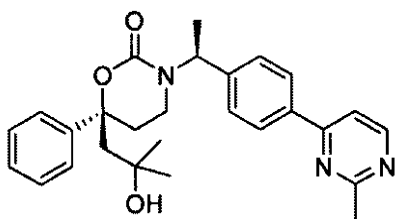
実施例 5 8 3 の方法 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-
 ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-[(S)-1-(4-(4,
 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル]
 -1, 3-オキサジナン-2-オンおよび 3-クロロ-6-メチルピリダジンから
 (S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-{(S)-1-[4-(6-メチルピリダジン-3-イル)-
 フェニル]-エチル}-6-フェニル-[1, 3]オキサジナン-2-オンを調製した。収量: 3.09 g (理論の 62%)。質量スペク
 トル (ESI^+): $m/z = 446$ [$M+H$] $^+$

実施例 5 7 4

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサ
 ジナン-2-オン

【1 8 3 3】

【化 6 5 8】



実施例 3 1 3 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 4-クロロ-2-メチルピリミジンを用いて、(S)-3-((S)-1-(4-

ブロモフェニル) エチル) - 6 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.196$, $m/z = 446$; ^1H NMR (CD_3OD) 0.92 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.58 (d, 3H), 2.12 (s, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.51-2.66 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.16-7.42 (m, 5H), 7.65 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.61 (d, 1H)。

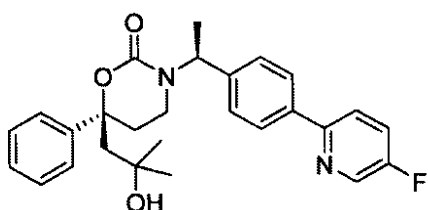
【1834】

実施例575

(S)-3-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-2-イル)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1835】

【化659】



実施例313の工程3および4に記載されている手順と類似の手順に従って、工程4において2-ブロモ-5-フルオロピリジンを用いて、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.363$, $m/z = 390.9$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.11 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.53 (d, 3H), 2.16-2.30 (m, 4H), 2.32-2.43 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.44 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.43 (d, 1H)。

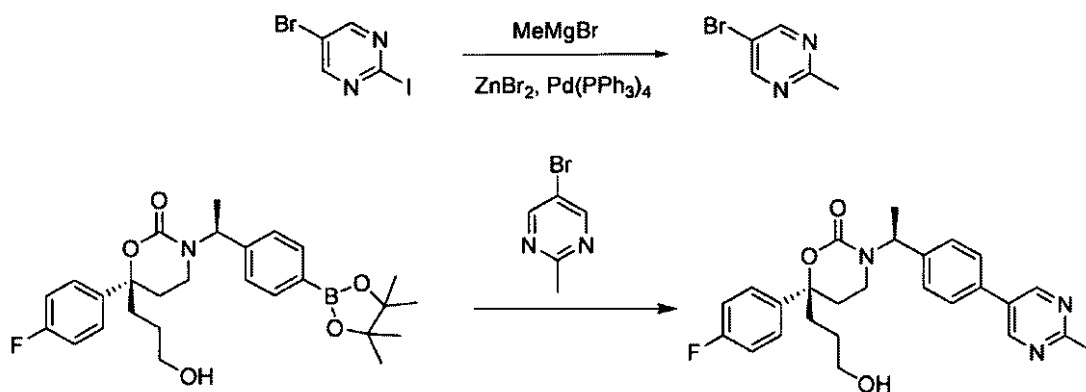
【1836】

実施例576

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリミジン-5-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1837】

【化670】



工程1

THF (15 mL) 中の $ZnBr_2$ (1.33 g, 6 mmol) の溶液に、 $MeMgBr$ (0.69 g, 6 mmol) を N_2 下、 $-78^\circ C$ において加えた。その混合物を1時間

にわたって攪拌し、次の工程に使用した。THF (15 mL) 中の 5-ブロモ-2-ヨードピリミジン (1.42 g, 5 mmol) の溶液に、Pd(PPh₃)₄ (0.366 g, 0.33 mmol) および調製された MeZnBr 溶液 (10 mL) を N₂ 下、0 °C において加えた。その混合物を 5 時間にわたって 60 °C に加熱し、その間に、さらなる MeZnBr 溶液 (5 mL) を加えた。室温に冷却した後、その反応物を NH₄Cl 水溶液に注ぎ込んだ。その混合物を EtOAc で抽出した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮することにより、5-ブロモ-2-メチルピリミジンを得た (60 mg, 7%)。¹H NMR (CDCl₃) : 1.63 (s, 3H), 8.82 (s, 2H)。

【1838】

工程 2

1, 4-ジオキササン (1 mL) 中の、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (61 mg, 0.13 mmol)、5-ブロモ-2-メチルピリミジン (18 mg, 0.11 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (6 mg, 10%) および Cs₂CO₃ の水溶液 (2 mol/L, 0.13 mL) の溶液を一晩、加熱還流した。その反応物を水でクエンチした。有機層を分離し、乾燥し、濃縮することにより、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製することにより、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリミジン-5-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (22 mg, 39%)。¹H NMR (CDCl₃) : 1.42 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.71-1.99 (m, 4H), 2.11-2.41 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 5.62 (m, 1H), 6.89-7.04 (m, 4H), 7.15-7.33 (m, 4H), 8.70 (s, 2H)。LC-MS 方法 2 t_R = 1.184, m/z = 450; ¹H NMR (CDCl₃) 1.20 (d, 1H), 1.27-1.40 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.71-2.07 (m, 4H), 2.11-2.33 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.46-3.61 (t, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.90-7.11 (m, 4H), 7.26 (m, 4H), 8.57-8.83 (s, 2H)。

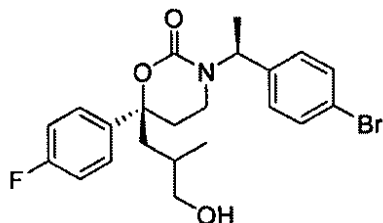
【1839】

実施例 577

(R)-3-((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-((R)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1840】

【化 671】



実施例 522 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)-2-メチルプロパンニトリルから表題化合物を調製した。2つの異性体をキラルカラムのクロマトグラフィによって単離した。

【1841】

異性体 1 : LC-MS 方法 1 t_R = 1.78, m/z = 450, 452 (M+1);

^1H NMR (CD_3OD) 7.24–7.17 (m, 4H), 7.03–6.98 (m, 2H), 6.79 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 5.40 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 3.33–3.29 (m, 1H), 3.00–2.96 (m, 1H), 2.34–2.28 (m, 1H), 2.18–2.07 (m, 2H), 1.95–1.90 (m, 1H), 1.62–1.54 (m, 2H), 1.40 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.23–1.18 (m, 1H), 0.59 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H).

異性体2: LC-MS方法1 $t_R=1.75$, $m/z=450$, 452 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD) 7.25–7.19 (m, 4H), 7.01 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.82 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 5.41 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 3.05–3.00 (m, 3H), 2.33–2.29 (m, 1H), 2.22–2.09 (m, 2H), 1.98–1.94 (m, 1H), 1.61–1.55 (m, 1H), 1.42 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.24–1.19 (m, 1H), 0.83 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H).

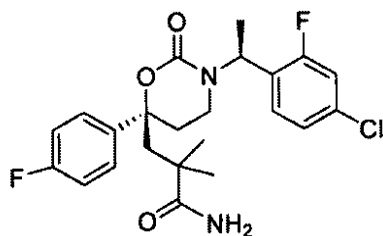
【1842】

実施例578

3-((R)-3-((S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

【1843】

【化672】



実施例520、521および522に記載されている手順と類似の手順に連続的に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R=1.62$, $m/z=451$ ($M+1$)。

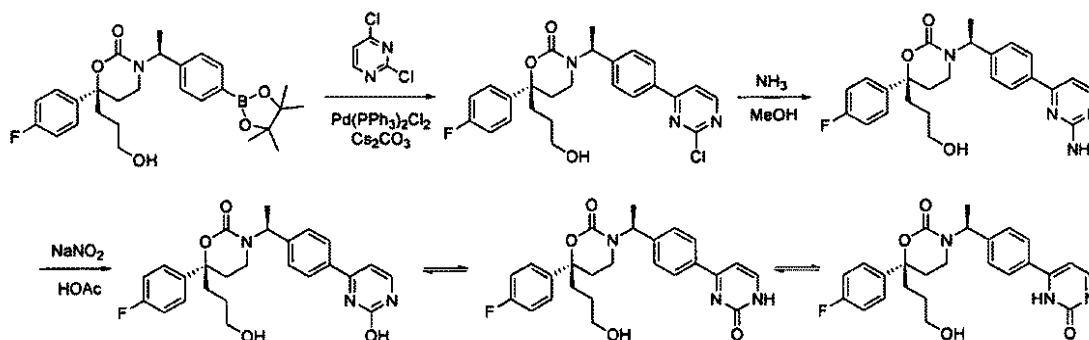
【1844】

実施例579

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1845】

【化673】



工程1

1,4-ジオキサン(5 mL)中の、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(

10

20

30

40

50

3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(500mg, 1.03mmol)と、2,4-ジクロロピリミジン(183.7mg, 1.24mmol)と、PdCl₂(PPh₃)₂(41.2mg, 5.9%)と、Cs₂CO₃の水溶液(2mol/L, 2mL)との混合物を一晩、加熱還流した。その反応物を水でクエンチした。有機層を分離し、乾燥し、濃縮することにより、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製することにより、(R)-3-((S)-1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(300mg, 62%)。

10

【1846】

工程2

(R)-3-((S)-1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン(300mg, 0.6mmol)をMeOH/NH₃(10mL)に溶解した。得られた混合物を24時間にわたって90℃に加熱した。その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(R)-3-((S)-1-(4-(2-アミノピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(270mg, 90%)。

20

【1847】

工程3

CH₃COOH(0.3mL)およびH₂O(0.13mL)中の(R)-3-((S)-1-(4-(2-アミノピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン(40mg, 0.089mmol)の溶液に、NaNO₂(2mol/L, 0.5mL)の水溶液を0℃において滴下した。その反応物をこの温度において10分間、攪拌した後、3時間にわたって60℃において加熱した。その混合物を乾燥するまで蒸発させた後、その混合物を、NaHCO₃水溶液を用いてpH9に調整した。その混合物をEtOAcで抽出し、有機層を乾燥し、濃縮することにより、残渣を得て、それを分取TLCによって精製することにより、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た(3.18mg, 8%)。LC-MS方法2 t_R=0.87分, m/z=452. ¹H NMR(CD₃OD): 1.19-1.23(m, 2H), 1.48(d, 3H), 1.82-1.86(m, 2H), 2.05-2.41(m, 3H), 3.01-3.10(m, 1H), 3.37(t, 2H), 5.50(q, 1H), 6.90(d, 1H), 6.95-7.02(m, 4H), 7.18-7.22(m, 2H), 7.00-7.05(m, 3H), 7.21-7.24(m, 2H), 7.80(d, 2H)。

30

【1848】

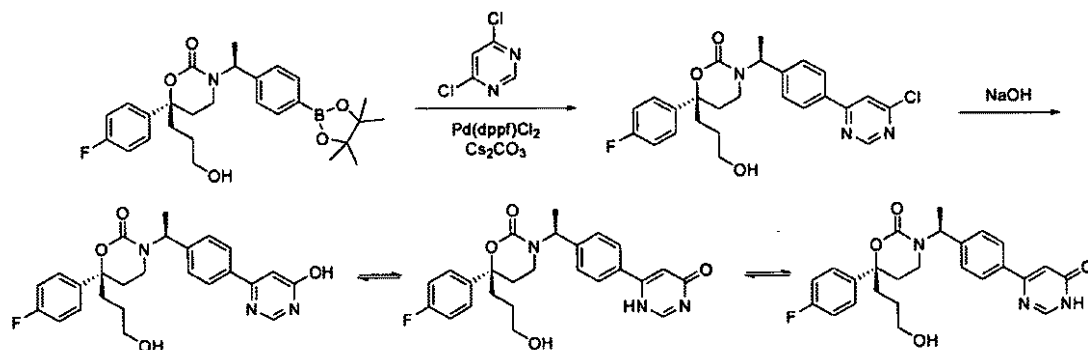
実施例580

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

40

【1849】

【化 6 7 4】



10

工程 1

乾燥 THF (2 mL) 中の、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (30 mg, 0.062 mmol) と、4,6-ジクロロピリミジン (12 mg, 0.081 mmol) と、2 M の Cs_2CO_3 水溶液 (1.0 mL) との混合物に、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (6 mg, 0.00621 mmol) を N_2 雰囲気下において加えた。その混合物を 2 時間にわたって加熱還流した。次いで、溶媒を蒸発させ、その残渣を分取 TLC によって精製することにより、(R)-3-((S)-1-(4-(6-クロロピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (20 mg, 収率 68%)。

20

【1850】

工程 2

15% NaOH 水溶液 (5 mL) 中の (R)-3-((S)-1-(4-(6-クロロピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン (20 mg, 0.0426 mmol) の混合物を 110 °C に一晩加熱した。次いで、溶媒を蒸発させ、その残渣を EtOAc で洗浄した。上記固体を濾過して除去し、その濾液を乾燥し、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (15 mg, 78%)。LC-MS 方法 2 $t_R = 0.91$ 分, $m/z = 452, 408$ 。 ^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 1.31$ (m, 1H), 1.59 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 8.25 (s, 1H)。

30

【1851】

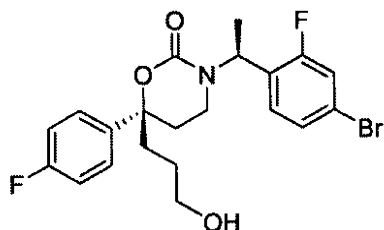
実施例 581

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1852】

40

【化 6 7 5】



実施例 3 4 3 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。

10

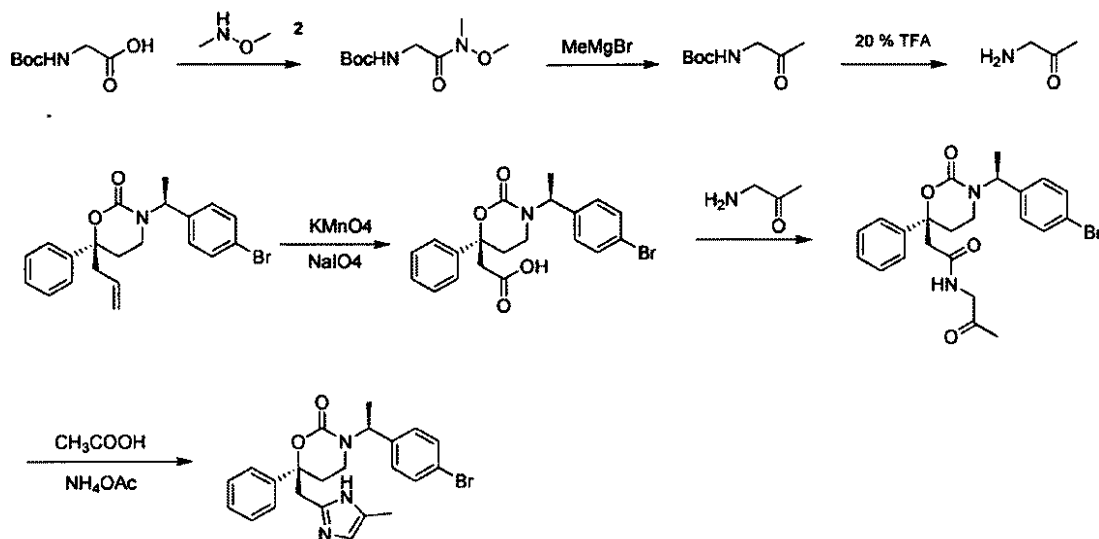
【1 8 5 3】

実施例 5 8 2

(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1 8 5 4】

【化 6 7 6】



20

30

工程 1. tert-ブチル 2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

テトラヒドロフラン (150 mL) 中の 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸 (8.75 g, 0.05 mol) の溶液に、CDI (11.34 g, 0.07 mol) を 0℃において加えた。形成された混合物を 1 時間にわたって攪拌した。次いで、上記混合物に N, O-ジメチルヒドロキシラミン (6.8 g, 0.07 mol) および TEA (8 mL) を加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。反応が終わったら、その混合物を濃縮した。その残渣を 1 N の HCl 水溶液および NaHCO₃ 水溶液で洗浄した (3 回)。併せた有機相を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを精製することなく、次の工程に使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, 9H), 3.16 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 5.22 (s, 1H)。

40

【1 8 5 5】

工程 2. tert-ブチル 2-オキソプロピルカルバメート

THF (50 mL) 中の tert-ブチル 2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート (4.36 g, 0.02 mol) の溶液に、-78℃において MeMgBr (40 mL, 0.08 mol) を加えた。形成された混合物を一晩攪拌した。そ

50

の混合物を NH_4Cl でクエンチし、 EtOAc で抽出した。有機相を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィによって精製することにより、tert-ブチル 2-オキソプロピルカルバメートを得た(2.5 g, 72%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 5.22 (s, 1H)。

【1856】

工程 3. 1-アミノプロパン-2-オン

tert-ブチル 2-オキソプロピルカルバメート (2.5 g, 0.014 mol) を 20% (V/V) TFA/ CH_2Cl_2 (50 mL) の溶液に溶解した。その反応混合物を室温において1時間にわたって攪拌し、真空中で濃縮することにより、1-アミノプロ

10

【1857】

工程 4. 2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)酢酸

アセトン (50 mL) 中の (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン (3.0 g, 7.52 mmol) の溶液に、水 (30 mL) 中の、 NaIO_4 (7.95 g, 30.8 mmol) および KMnO_4 (0.95 g, 4.51 mmol) の溶液を加えた。形成された混合物を1時間にわたって攪拌した。上記固体を濾過し、その濾液を濃縮することにより、残渣を得て、それを、1 N の HCl 水溶液を用いて $\text{pH} < 7$ に酸性化した。その混合物を EtOAc で抽出し、有機相を濃縮することにより、粗 2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)酢酸を得て (2.6 g, 84%)、それを精製することなく次の工程に使用した。

20

【1858】

工程 5. 2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)-N-(2-オキソプロピル)アセトアミド

無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の 2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)酢酸 (200 mg, 0.5 mmol) の溶液に、1-アミノプロパン-2-オン (119 mg, 0.7 mmol)、 HOBt (195 mg, 1.44 mmol)、 EDCI (283 mg, 1.44 mmol) および DIEA (620 mg, 4.8 mmol) を 0°C において加えた。形成された混合物を窒素下、外界温度において一晩攪拌した。次いで、その反応混合物を 1 N の HCl 水溶液および水で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、残渣を得て、それを prep TLC によって精製することにより、2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)-N-(2-オキソプロピル)アセトアミドを得た (118 mg, 50%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (d, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.30 (m, 5H)。

30

40

【1859】

工程 6. (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-((5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

トルエン (30 mL) 中の 2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-6-イル)-N-(2-

50

オキソプロピル) アセトアミド (50 mg, 0.11 mmol) の溶液に、室温において CH_3COOH (2 mL) および NH_4OAc (500 mg) を加えた。形成された混合物を4時間にわたって加熱還流した。その混合物を濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCおよび分取HPLCによって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-((5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (1.86 mg, 4%)。LC-MS方法2, $t_R = 1.18$ 分, $m/z = 454$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.51$ (d, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.36 (m, 3H)。

10

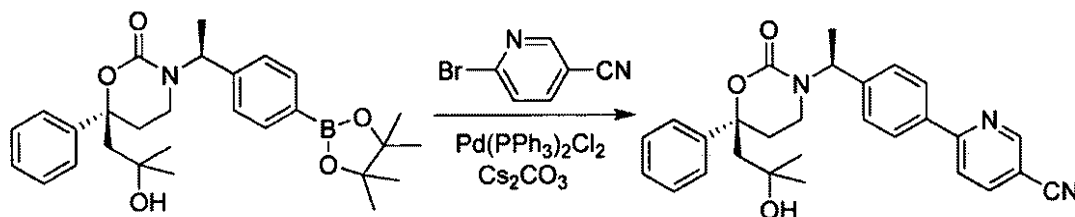
【1860】

実施例583

6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチノニトリル

【1861】

【化677】



20

1,4-ジオキサン (1.5 mL) 中の (S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (200 mg, 0.42 mmol) の溶液に、6-ブロモニコチノニトリル (123 mg, 0.67 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (30 mg, 0.042 mmol) および Cs_2CO_3 (1 mL, 2 M) を加えた。その容器を隔壁で密閉し、マイクロ波空洞内に入れた。100 Wのマイクロ波照射を用いて、温度を室温から120℃まで上げた。いったん、この温度に達すると、反応混合物をこの温度で30分間、保持した。混合物を室温に冷却した後、その混合物を濾過した。その濾液をEtOAcで抽出した (4×20 mL)。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取TLCによって精製することにより、6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチノニトリルを得た (120 mg, 62%)。LC-MS方法2 $t_R = 1.33$, $m/z = 398$; ^1H NMR (CDCl_3) : 1.13 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.58 (d, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 5.73 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.80 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.93 (s, 1H)。

30

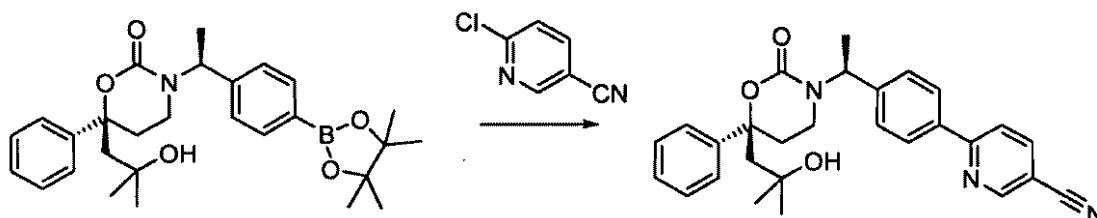
40

【1862】

方法2

【1863】

【化 6 7 8】



2 M の Na_2CO_3 水溶液 (1.04 mL) を、ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-[(S)-1-(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)フェニル)エチル]-1,3-オキサジナン-2-オン (0.50 g) および 6-クロロニコチノニトリル (0.22 g) の溶液に加えた。得られた混合物に 5 分間アルゴンを噴霧した後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (51 mg) を加える。その混合物を 100℃ に加熱し、この温度において一晩攪拌した。外界温度に冷却した後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=98:2 \rightarrow 80:20$) によって精製することにより、(S)-6-(4-{(S)-1-[6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-3-イル]-エチル}-フェニル)-ニコチノニトリルを油状物として得て (0.50 g)、それを酢酸エチル (15 mL) と $i\text{Pr}_2\text{O}$ (5 mL) との混合物から結晶化させる。収量: 0.32 g (理論の 6.7%)。質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 456$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。mp = 160~162℃。

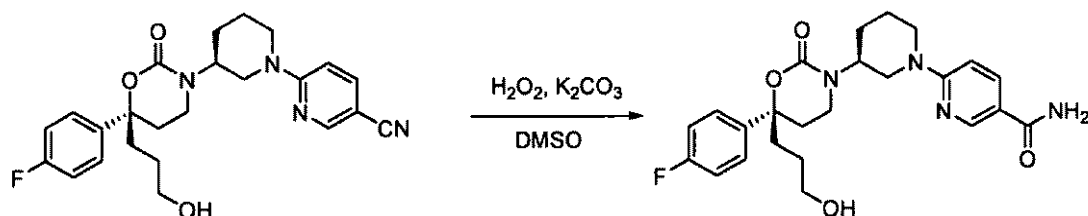
【1864】

実施例 584

6-((S)-3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド

【1865】

【化 6 7 9】



DMSO (10 mL) 中の 6-((S)-3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル (520 mg, 1.19 mmol) の溶液に、 H_2O_2 (30%, 1 mL) および K_2CO_3 (82 mg, 0.59 mmol) を加えた。その混合物を室温において 1 日間にわたって攪拌した。水および EtOAc を加えた後、その混合物を EtOAc で抽出した。有機層を乾燥し、濃縮することにより、6-((S)-3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミドを得た (430 mg, 79%)。LC-MS 方法 2 $t_R = 0.99$ 分, $m/z = 457$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.29-1.30 (m, 1H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 3H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.49-2.52 (m, 1H), 2.65-2.71 (m, 1H), 2.81-2.96 (m, 3H), 3.39 (m, 1H)

), 3.42–4.48 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 4.21–4.24 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 6.75–6.78 (d, 1H), 7.39–7.72 (t, 2H), 7.94–7.97 (m, 1H), 8.59–8.60 (s, 1H). LC-MS方法2 $t_R = 0.99$ 分, $m/z = 457$.

【1866】

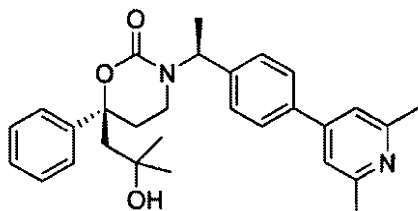
実施例585

(S)-3-((S)-1-(4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1867】

10

【化680】



実施例313の工程3および4に記載されている手順と類似の手順に従って、工程4において4-ブromo-2,6-ジメチルピリジンを用いて、(S)-3-((S)-1-(4-ブromoフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.049$, $m/z = 459.1$; ^1H NMR (CD_3OD) 0.94 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.55 (d, 3H), 2.15 (s, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.51 (s, 6H), 3.05 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.26–7.38 (m, 5H), 7.45 (m, 1H)。

20

【1868】

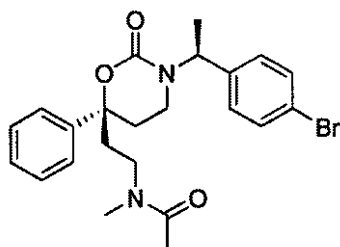
実施例586

N-(2-((R)-3-((S)-1-(4-ブromoフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)-N-メチルアセトアミド

30

【1869】

【化681】



40

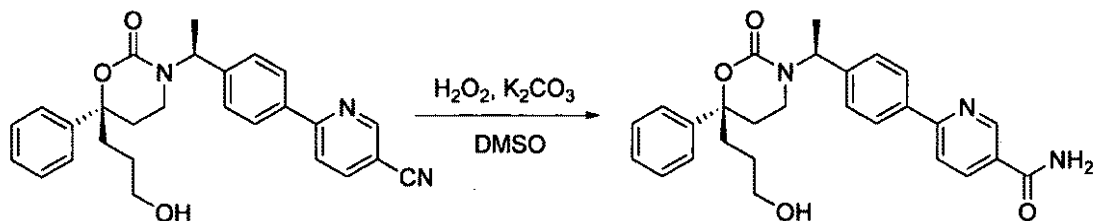
実施例75の工程2、3および4、実施例98ならびに実施例313の工程1に記載されている手順と類似の手順を連続的に適用することによって、(S)-3-((S)-1-(4-ブromoフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.359$, $m/z = 460.9$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.49 (d, 3H), 1.84–1.96 (d, 3H), 2.08–2.31 (m, 4H), 2.38–2.52 (m, 1H), 2.75–2.92 (d, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.36–3.52 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.21–7.57 (m, 7H)。

【1870】

50

実施例 587

6-(4-((S)-1-((R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチンアミド
 【1871】
 【化682】



10

DMSO (0.39 mL) 中の、6-(4-((S)-1-((R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチンニトリル (50 mg, 0.11 mmol) および H_2O_2 (0.04 mL, 30%)、 K_2CO_3 (6.27 mg, 0.046 mmol) を室温において一晩攪拌した。その反応物に水および EtOAc を加えた。層を分離した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮することにより、生成物を得た (9.95 mg, 19%)。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.083$, $m/z = 460.1$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.21 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 5.52 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.22 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.98 (s, 1H)。

20

【1872】

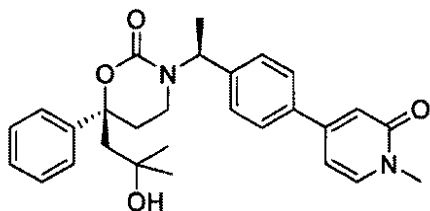
実施例 588

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【1873】

【化683】



実施例 313 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 4-ブromo-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを用いて、(S)-3-((S)-1-(4-ブromoフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.16$, $m/z = 921.5$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.11 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.22 (t, 1H), 1.52 (m, 3H), 2.21 (s, 2H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.34-2.46 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 5.59 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.29-7.41 (m, 8H); ^1H NMR (CD_3OD) 0.98 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.58 (d, 3H), 2.17 (s, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 5.59 (m, 1H), 6

40

50

. 61 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.30–7.40 (5H), 7.42 (d, 2H), 7.70 (d, 1H)。

【1874】

実施例313の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、4-ブロモ-2-ヒドロキシピリジンから4-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを調製した。

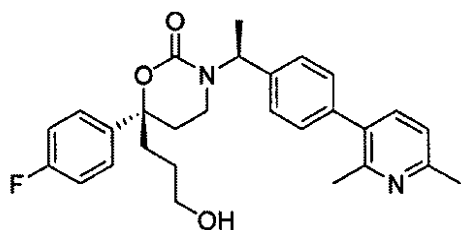
【1875】

実施例589

(R)-3-((S)-1-(4-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1876】

【化684】



実施例313の工程3および4に記載されている手順と類似の手順に従って、工程4において3-ブロモ-2,6-ジメチルピリジンを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.012$, $m/z = 463.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.32 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.86–1.96 (m, 2H), 2.17–2.29 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.88–7.03 (m, 7H), 7.25 (m, 3H)。

【1877】

実施例590

(R)-6-(3-アミノ-2,2-ジメチルプロピル)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1878】

【化685】



窒素雰囲気下、0℃のCH₂Cl₂ (4 mL)中の3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパニトリル (0.0665 g, 0.14 mmol)の攪拌溶液に、DIBAL-H/ヘプタン (1.0 M, 0.9 mL, 0.9 mmol)を加えた。その反応混合物を、一晩攪拌しながら、室温にゆっくりと温めた。25 h後、溶媒を減圧下で蒸発させた。その残渣をEtOH (5 mL)に溶解し、次

いで、 NaBH_4 (0.3370 g) を加えた。0℃において2時間にわたって攪拌した後、その反応混合物を逆相HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19×50 mmカラム、8分間にわたって10%→90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、次いで、2分間にわたって90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1% CF_3COOH 、流速20 mL/分) によって精製することにより、0.0210 gの(R)-6-(3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オンのTFA塩を得た。LC-MS方法1 t_R = 1.45分, m/z 463, 465 (MH^+) ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.23–7.21 (m, 4H), 7.04–7.00 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7 Hz, 2H), 5.41 (q, J = 6 Hz, 1H), 2.98–2.91 (m, 2H), 2.61–2.57 (m, 1H), 2.31–2.27 (m, 1H), 2.11–1.94 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.43 (s, 3H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -116.58 (m)。

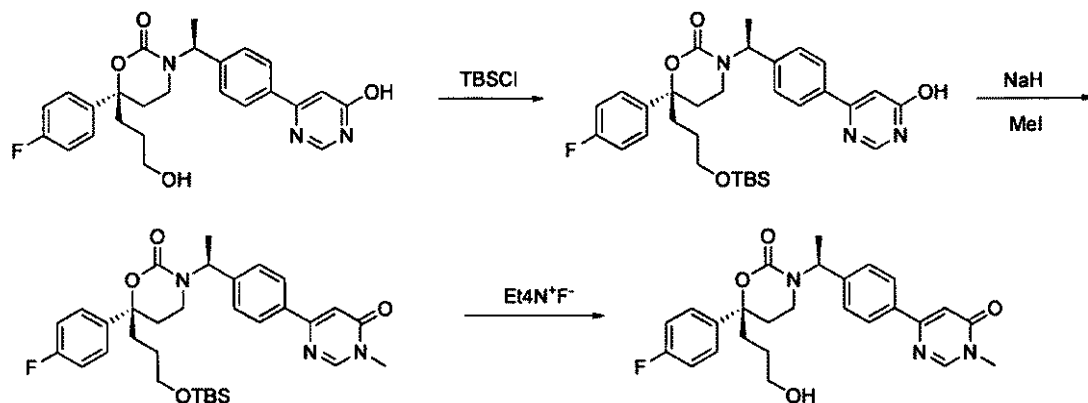
【1879】

実施例591

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1880】

【化686】



実施例198の工程2に記載されている手順と類似の手順の後、実施例199の工程2および3に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 t_R = 0.87, m/z = 452.15 ; ^1H NMR (CD_3OD) 1.20 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.22–2.41 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.38 (t, 2H), 5.50 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.01 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.90 (s, 1H)。

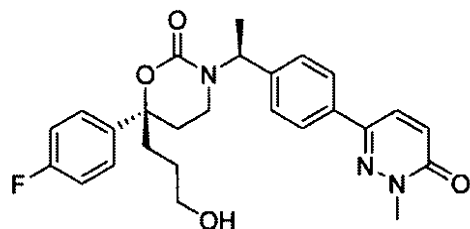
【1881】

実施例592

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1882】

【化 6 8 7】



実施例 198 の工程 2 に記載されている手順と類似の手順の後、実施例 199 の工程 2 および 3 に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.111$, $m/z = 488$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.27-1.40 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 3H), 2.10-2.33 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.68 (m, 1H), 6.90-7.02 (m, 5H), 7.18 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.52 (d, 1H)。

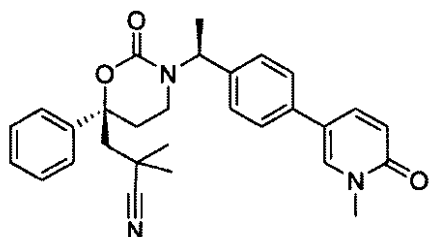
【1883】

実施例 593

2,2-ジメチル-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンニトリル

【1884】

【化 6 8 8】



方法 1

実施例 313 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリルから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.231$, $m/z = 470.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.28 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.47 (d, 3H), 2.09 (s, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 5.56 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.30 (m, 6H), 7.43 (m, 1H)。

実施例 520 および 521 に記載されている手順と類似の手順を連続的に適用することによって、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから 3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリルを調製した。

【1885】

方法 2

【1886】

10

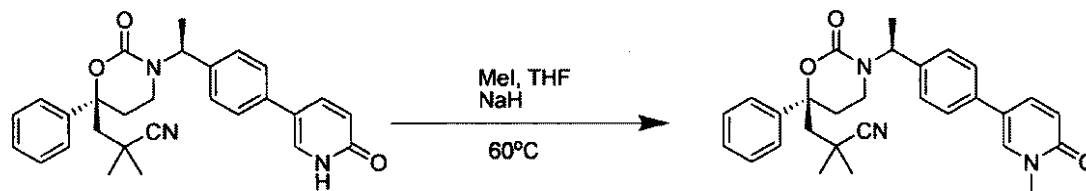
20

30

40

50

【化 6 8 9】



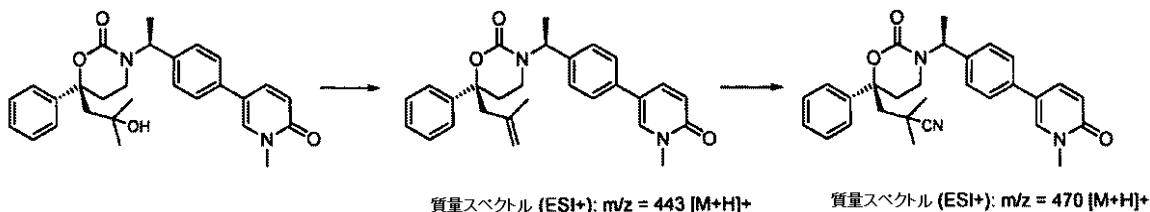
乾燥THF（5 mL）中の、2，2-ジメチル-3-（（R）-2-オキソ-3-（（S）-1-（4-（6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-イル）フェニル）エチル）-6-フェニル-1，3-オキサジナン-6-イル）プロパンニトリル（202 mg，0.444 mmol）およびMeI（110 μ L，4当量）の溶液を0℃に冷却した。NaH（鉱油中の60%，36 mg，2当量）を加えた。10分後、その混合物を室温にゆっくりと温め、3時間にわたって攪拌した。LC-MSは、約50%の変換を示した。その混合物を1時間にわたって60℃において加熱した。反応が完了したことがLC-MSによって見出された。室温に冷却した後、その混合物を0℃に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液（3 mL）でクエンチした。次いで、その混合物をCH₂Cl₂（20 mL）で希釈し、1% HCl水溶液（5 mL）およびブライン（4 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。濾過し、濃縮した後、その残渣をprep HPLCによって精製することにより、2，2-ジメチル-3-（（R）-3-（（S）-1-（4-（1-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-イル）フェニル）エチル）-2-オキソ-6-フェニル-1，3-オキサジナン-6-イル）プロパンニトリル（177.4 mg，85%収率）生成物を薄茶色油状物として得た。

【1887】

方法3

【1888】

【化 6 9 0】



3-（（R）-3-（（S）-1-（4-ブロモフェニル）エチル）-2-オキソ-6-フェニル-1，3-オキサジナン-6-イル）-2，2-ジメチルプロパンニトリルを調製する代替方法において実施例658に記載されている手順と類似の手順に従って、（S）-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-3-（（S）-1-（4-（1-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-イル）フェニル）エチル）-6-フェニル-1，3-オキサジナン-2-オンから2，2-ジメチル-3-（3-（（S）-1-〔4-（1-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-イル）-フェニル〕-エチル}-2-オキソ-（S）-6-フェニル-〔1，3〕オキサジナン-6-イル）-プロピオニトリルを調製した。（S）-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-3-（（S）-1-〔4-（1-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-イル）-フェニル〕-エチル）-6-フェニル-〔1，3〕オキサジナン-2-オンは、80℃におけるメタノールとジオキサン（1：3）との混合物中のPd（PPh₃）₄および2 MのNa₂CO₃水溶液の作用によって、（S）-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-6-フェニル-3-〔（S）-1-（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）フェニル）エチル〕-1，3-オキサジナン-2-オンを5-ヨード-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

と結合させることによって得られる。

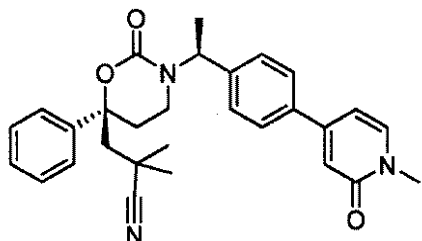
【1889】

実施例594

2, 2-ジメチル-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナナン-6-イル)プロパンニトリル

【1890】

【化691】



10

実施例313の工程3および4に記載されている手順と類似の手順に従って、工程4において4-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを用いて、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナナン-6-イル)-2, 2-ジメチルプロパンニトリルから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.103$, $m/z = 470.4$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.26 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.09 (s, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 5.59 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.31 (m, 6H)。

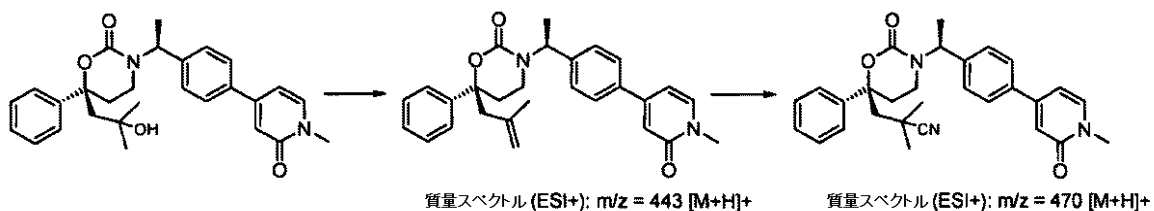
20

【1891】

方法2

【1892】

【化692】



30

3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナナン-6-イル)-2, 2-ジメチルプロパンニトリルを調製する実施例658の代替方法に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナナン-2-オンから(S)-2, 2-ジメチル-3-((3-{1-[(S)-4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル]エチル}-2-オキソ-6-フェニル-[1, 3]オキサジナナン-6-イル)プロピオニトリル)を調製した。出発化合物である(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-[4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル]エチル)-6-フェニル-[1, 3]オキサジナナン-2-オンは、標準的な条件、Pd(dppf)Cl₂ * CH₂Cl₂、2MのNa₂CO₃水溶液、DMF、90℃、2hを用いて、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-[(S)-1-(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)フェニル)エチル]-1, 3

40

50

ーオキサジナンー2ーオンをトリフルオロメタンスルホン酸1ーメチルー2ーオキソー1, 2ージヒドロピリジンー4ーイルエステルと結合させることによって得られる。

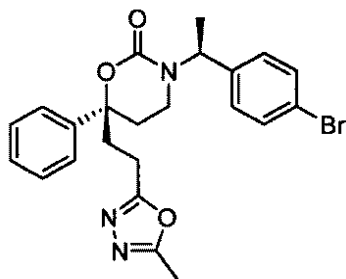
【1893】

実施例595

(R)ー3ー((S)ー1ー(4ーブロモフェニル)エチル)ー6ー(2ー(5ーメチルー1, 3, 4ーオキサジアゾールー2ーイル)エチル)ー6ーフェニルー1, 3ーオキサジナンー2ーオン

【1894】

【化693】



10

実施例234の工程1ならびに実施例530の工程1、2および代替工程3に記載されている手順と類似の手順を連続的に適用することによって、(R)ー3ー((S)ー1ー(4ーブロモフェニル)エチル)ー6ー(3ーヒドロキシプロピル)ー6ーフェニルー1, 3ーオキサジナンー2ーオンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.379$, $m/z = 471.9$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.43 (d, 3H), 2.11–2.39 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.71 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.29–7.38 (m, 3H)。

20

【1895】

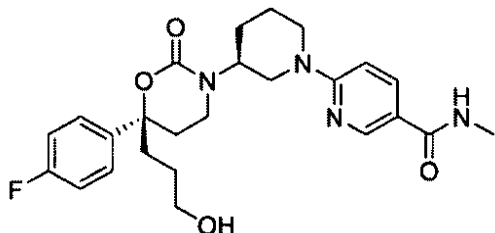
実施例596

6ー((S)ー3ー((R)ー6ー(4ーフルオロフェニル)ー6ー(3ーヒドロキシプロピル)ー2ーオキソー1, 3ーオキサジナンー3ーイル)ピペリジンー1ーイル)ーNーメチルニコチンアミド

30

【1896】

【化694】



実施例198の工程2に記載されている手順と類似の手順の後、実施例199の工程2および3に記載されている手順と類似の手順を用いて、6ー((S)ー3ー((R)ー6ー(4ーフルオロフェニル)ー6ー(3ーヒドロキシプロピル)ー2ーオキソー1, 3ーオキサジナンー3ーイル)ピペリジンー1ーイル)ニコチンアミドから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 0.96$, $m/z = 471.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.83 (m, 1H), 1.20–1.33 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.70–1.81 (m, 3H), 1.83–2.00 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.91 (d, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.02 (t, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 8

40

50

. 4 2 (d, 1 H)。

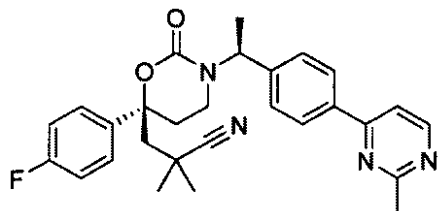
【1897】

実施例597

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル

【1898】

【化695】



10

実施例313の工程3および4に記載されている手順と類似の手順に従って、工程4において4-クロロ-2-メチルピリミジンを用いて、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリルから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.55$, $m/z = 473$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.96 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.10 (m, 4H), 5.72 (d, 1H), 3.05 (d, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.51 (d, 1H), 1.61 (d, 3H), 1.38 (d, 3H), 1.27 (d, 3H)。

20

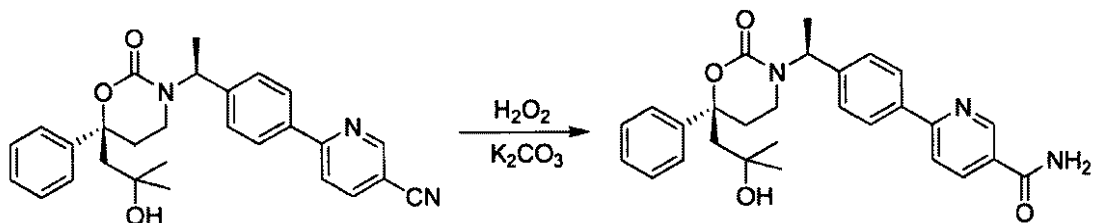
【1899】

実施例598

6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチンアミド

【1900】

【化696】



30

DMSO (8 mL) 中の 6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチンニトリル (120 mg, 0.26 mmol) の溶液に、 H_2O_2 (0.5 mL, 30%) および K_2CO_3 (35 mg, 0.26 mmol) を加え、その混合物を室温において3時間にわたって攪拌した。その反応物を H_2O (10 mL) でクエンチし、その混合物を EtOAc で抽出した (4 × 20 mL)。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチンアミドを得た (55.46 mg, 45%)。LC-MS方法2 $t_R = 1.12$ 分, $m/z = 474$, 416. ^1H NMR ($CDCl_3$) : 1.03 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 2.13–2.26 (m, 5H), 2.30 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.79 (d,

40

50

1 H), 5. 61 (m, 1 H), 6. 15–6. 38 (s, 1 H), 6. 97 (d, 2 H), 7. 13–7. 29 (m, 5 H), 7. 60 (d, 2 H), 7. 70 (d, 2 H), 8. 15 (d, 1 H), 9. 05 (s, 1 H)。

【1901】

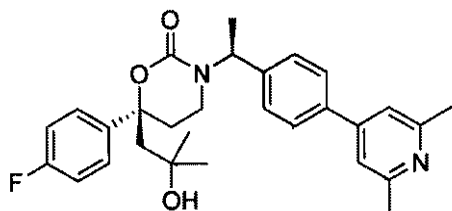
実施例599

(S)–3–((S)–1–(4–(2, 6–ジメチルピリジン–4–イル)フェニル)エチル)–6–(4–フルオロフェニル)–6–(2–ヒドロキシ–2–メチルプロピル)–1, 3–オキサジナン–2–オン

【1902】

【化697】

10



実施例313の工程3および4に記載されている手順と類似の手順に従って、工程4において4–ブロモ–2, 6–ジメチルピリジンを用いて、(S)–3–((S)–1–(4–ブロモフェニル)エチル)–6–(4–フルオロフェニル)–6–(2–ヒドロキシ–2–メチルプロピル)–1, 3–オキサジナン–2–オンから表題化合物を調製した。

20

LC–MS方法2 $t_R = 1.001$, $m/z = 477.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.05–1.23 (d, 6 H), 1.49 (d, 3 H), 2.10–2.23 (m, 4 H), 2.31–2.42 (m, 1 H), 2.56 (s, 6 H), 2.89 (m, 1 H), 5.67 (m, 1 H), 6.92–7.07 (m, 4 H), 7.08 (s, 2 H), 7.22 (m, 2 H), 7.33 (d, 2 H)。

【1903】

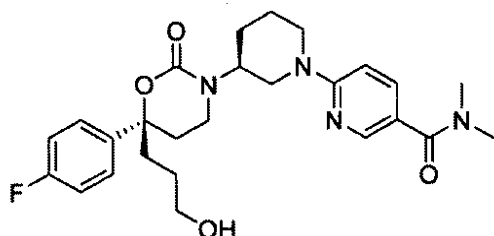
実施例600

6–((S)–3–((R)–6–(4–フルオロフェニル)–6–(3–ヒドロキシプロピル)–2–オキソ–1, 3–オキサジナン–3–イル)ピペリジン–1–イル)ニコチンアミド

30

【1904】

【化698】



実施例198の工程2に記載されている手順と類似の手順の後、実施例199の工程2および3に記載されている手順と類似の手順を用いて、6–((S)–3–((R)–6–(4–フルオロフェニル)–6–(3–ヒドロキシプロピル)–2–オキソ–1, 3–オキサジナン–3–イル)ピペリジン–1–イル)ニコチンアミドから表題化合物を調製した。LC–MS方法2 $t_R = 1.012$, $m/z = 485.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.79 (m, 1 H), 1.19 (m, 2 H), 1.76 (m, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 2.17 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 2.68 (m, 1 H), 2.79 (m, 2 H), 3.00 (s, 6 H), 3.20 (m, 1 H), 3.51 (t, 2 H), 3.84 (m, 1 H), 4.12 (dd, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 7.02 (t, 2 H), 7.22 (m, 2 H), 7.53 (dd, 1 H), 8.19 (d, 1 H)。

40

50

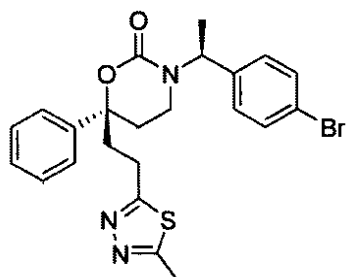
【1905】

実施例601

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-(5-メチル-1,3,4-チアジazol-2-イル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1906】

【化699】



10

実施例531に記載されている手順と類似の手順に従って、N'-アセチル-3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンヒドラジドから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.403$, $m/z = 487.9$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.49 (d, 3H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 5.47 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.34-7.46 (m, 3H)。

20

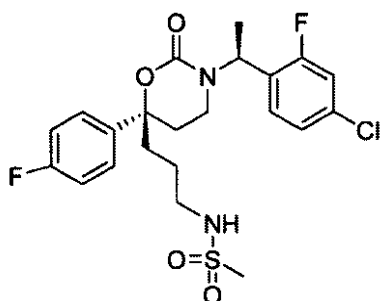
【1907】

実施例602

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

【1908】

【化700】



30

実施例359に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.7$, $m/z = 487$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.12-7.09 (m, 2H), 7.03 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.97-6.93 (m, 3H), 6.84 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.1$ Hz), 5.56 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz), 4.33 (br m, 1H), 2.99 (q, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.24-2.02 (m, 3H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.44 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.31-1.19 (m, 1H)。

40

50

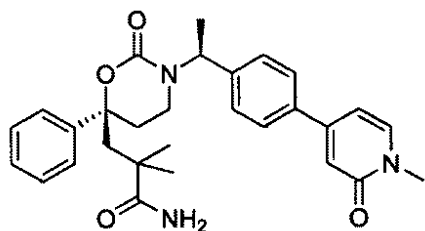
【1909】

実施例603

2, 2-ジメチル-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) フェニル) エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナ-6-イル) プロパンアミド

【1910】

【化701】



10

工程4において4-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを用いる実施例313の工程3および4に記載されている手順と類似の手順の後、実施例598に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル) エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナ-6-イル)-2, 2-ジメチルプロパンニトリルから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.133$, $m/z = 488.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.12 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.09-2.28 (m, 3H), 2.32-2.58 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 5.61 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.97-7.10 (m, 2H), 7.28 (m, 6H), 7.42 (m, 1H), 7.53 (m, 1H)。

20

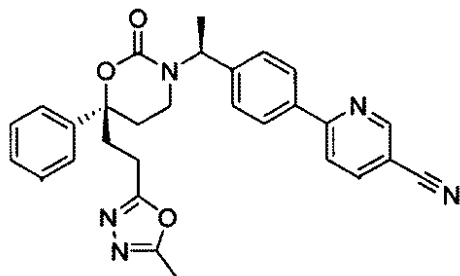
【1911】

実施例604

6-(4-((S)-1-((R)-6-(2-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナ-3-イル) エチル) フェニル) ニコチノニトリル

【1912】

【化702】



30

実施例530の代替工程3に記載されている手順と類似の手順に従って、N'-アセチル-3-((R)-3-((S)-1-(4-(5-シアノピリジン-2-イル) フェニル) エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 3-オキサジナ-6-イル) プロパンヒドラジドから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.265$, $m/z = 494.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.59 (d, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.33 (m, 5H), 2.48 (s, 2H), 2.52-2.71 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.34-7.58 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.89 (s, 1H)。

40

【1913】

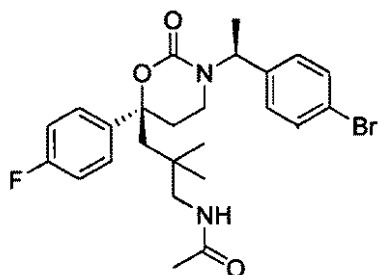
実施例605

50

N- (3- ((R)-3- ((S)-1- (4-ブロモフェニル) エチル) -6- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル) -2, 2-ジメチルプロピル) アセトアミド

【1914】

【化703】



10

実施例98に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.78$, $m/z = 505$, $507 (M+1)$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.26-7.23 (m, 4H), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.94 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)。

20

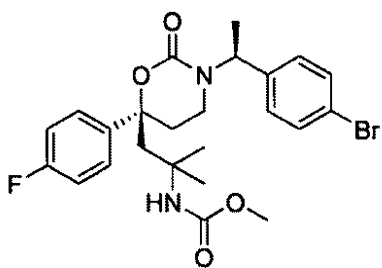
【1915】

実施例606

メチル1-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)-2-メチルプロパン-2-イルカルバメート

【1916】

【化704】



30

実施例180に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.87$, $m/z = 507$, $509 (M+1)$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.23-7.19 (m, 4H), 6.98 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.45 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 2.28-2.16 (m, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。

40

【1917】

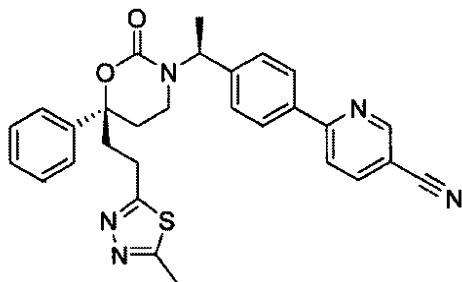
50

実施例 607

6-(4-((S)-1-((R)-6-(2-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチノニトリル

【1918】

【化705】



10

実施例 531 に記載されている手順と類似の手順に従って、N'-アセチル-3-((R)-3-((S)-1-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンヒドラジドから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.306$, $m/z = 511.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.59 (d, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.72-7.87 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.91 (s, 1H)。

20

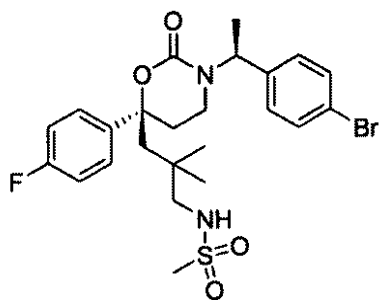
【1919】

実施例 608

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロピル)メタンスルホンアミド

【1920】

【化706】



30

実施例 99 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(3-アミノ-2,2-ジメチルプロピル)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.89$, $m/z = 541, 543$ (M+1); ^1H NMR (CD₃OD) 7.28-7.24 (m, 4H), 7.03 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.45 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.84 (d, J=13 Hz, 1H), 2.67 (d, J=13 Hz, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.02 (d, J=15 Hz, 1H), 1.93 (d, J=15 Hz, 1H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。

40

50

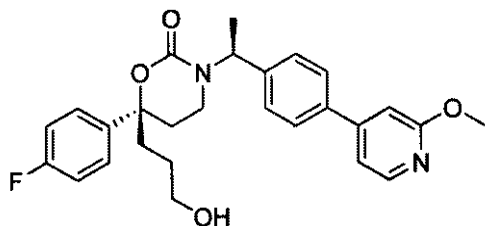
【1921】

実施例609

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1922】

【化707】



10

実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブromoフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.9$ 分, $m/z = 447$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.29 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.34 (2H, m), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.02-6.93 (5H, m), 5.67-5.61 (1H, m), 4.05 (3H, s), 3.53 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.97-2.93 (1H, m), 2.33-2.11 (3H, m), 2.06-1.83 (3H, m), 1.67-1.57 (1H, m), 1.50 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.36-1.26 (1H, m)。

20

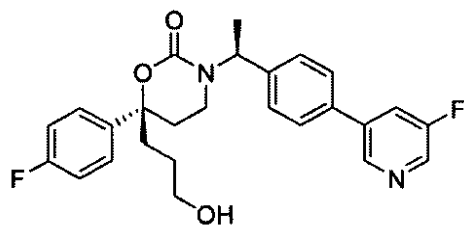
【1923】

実施例610

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1924】

【化708】



30

実施例75の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブromoフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび5-フルオロピリジン-3-イルボロン酸から表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.5$ 分, $m/z = 453$ ($M+1$)。

40

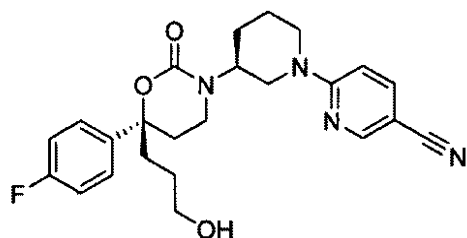
【1925】

実施例611

6-((S)-3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【1926】

【化 7 0 9】



実施例 508 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-ピペリジン-3-イル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび 2-ブロモ-5-シアノピリジンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.218$ 分, $m/z = 439.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.21-1.36 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.86-2.00 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.67-2.86 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.30 (d, 1H), 6.53 (m, 1H), 7.01 (t, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 8.30 (s, 1H)。

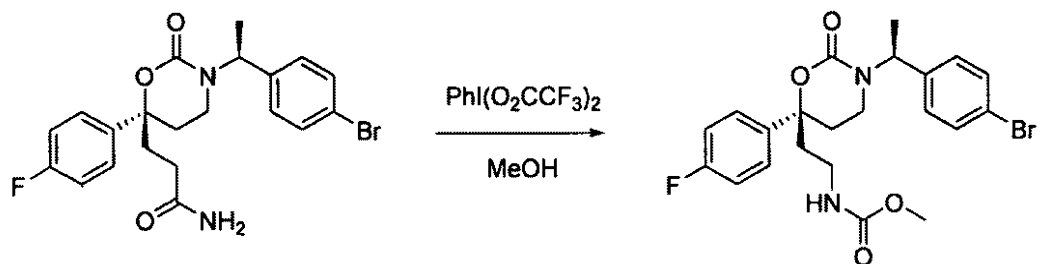
【1927】

実施例 612

メチル 2-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルカルバメート

【1928】

【化 710】



MeOH (10 mL) 中の 3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミド (0.0135 g, 0.03 mmol, 1.0 当量) の溶液に、室温において PhI(O2CCF₃)₂ (0.0649 g, 0.15 mmol, 5 当量) を加えた。得られた混合物を室温において 24 時間にわたって攪拌した。その反応混合物を、逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μ m 19 $\times$ 250 mm カラム, 13 分間にわたって 10% $\rightarrow$ 90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH、次いで、4 分間にわたって 90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH、流速 2.5 mL/分) によって精製することにより、0.0070 g (49%) のメチル 2-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルカルバメートを得た。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.76$ 分, $m/z = 479, 481$ (MH⁺); ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27-7.21 (m, 4H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.43 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.02 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 7.0

H z, 3 H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -117.06 (m)。

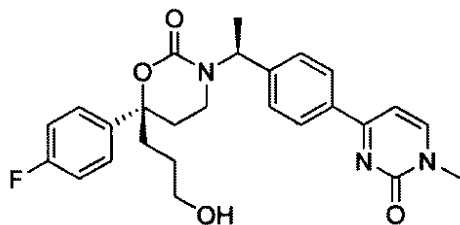
【1929】

実施例613

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1930】

【化711】



10

実施例460の工程4、5および6に記載されている手順と類似の手順を用いて、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 t_R =1.079分, m/z =466.2; ^1H NMR (CD_3OD) 1.20 (m, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.78-1.91 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.36 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.49 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95-7.08 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.06 (d, 1H)。

20

【1931】

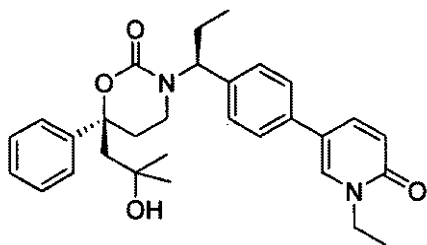
実施例614

(S)-3-((S)-1-(4-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)プロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【1932】

【化712】



40

実施例459の方法2に記載されている手順と類似の手順に従って、工程4において5-ブロモ-1-エチルピリジン-2(1H)-オンを用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 t_R =1.732分, m/z =475.1; ^1H NMR (CDCl_3) 0.95 (s, 3H), 1.01 (t, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.38 (t, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.18-2.31 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 5.37 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.20-7.33 (m, 7H), 7.76 (d, 1H), 7.88 (s, 1H)。

50

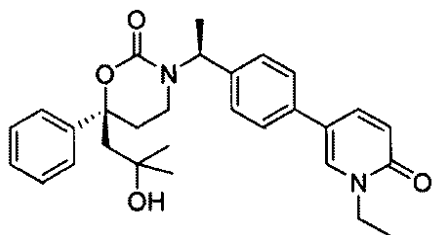
【1933】

実施例615

(S)-3-((S)-1-(4-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1934】

【化713】



10

実施例459の方法2に記載されている手順と類似の手順に従って、工程4において5-ブロモ-1-エチルピリジン-2(1H)-オンを用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.224$ 分, $m/z = 475.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.11 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.56 (d, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.36-2.57 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.28-7.51 (m, 6H), 7.50 (d, 1H)。

20

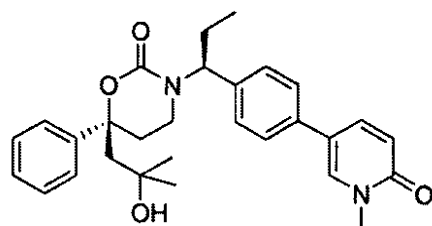
【1935】

実施例616

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1936】

【化714】



30

実施例459の方法2に記載されている手順と類似の手順に従って、工程4において5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.746$ 分, $m/z = 475.2$; ^1H NMR (CD₃OD) 1.04 (t, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 5.36 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.10-7.33 (m, 8H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (d, 1H)。

40

【1937】

実施例617

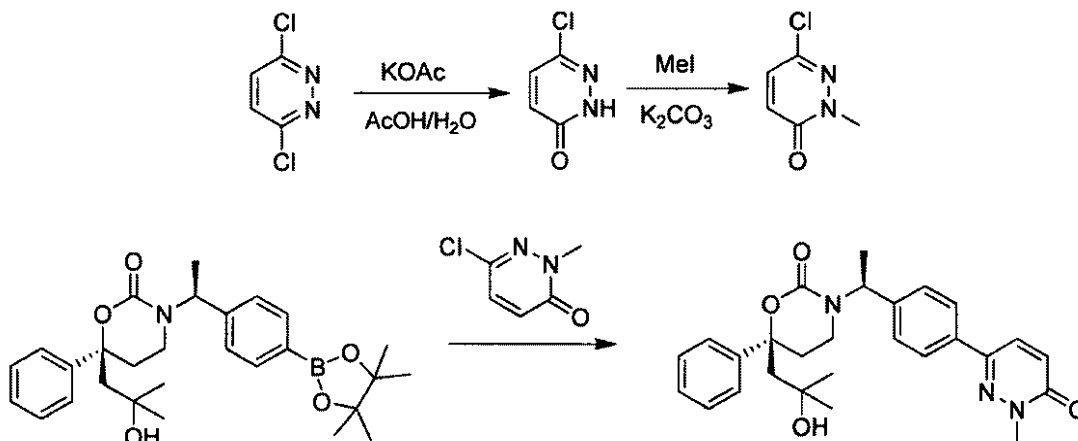
(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

50

－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン

【1938】

【化715】



10

工程1．6－クロロ－2H－ピリダジン－3－オン

AcOH/H₂O (5/1) (20 mL) 中の3，6－ジクロロピリダジン (1 g, 0.006759 mol) の溶液に、KOAc (0.662 g, 0.006759 mol) を加え、その混合物をマイクロ波条件下で70分間、140℃に加熱した。そのバイアルを冷却し、溶媒を真空中で蒸発させた。EtOAcおよびH₂Oを加えた。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮することにより、6－クロロ－2H－ピリダジン－3－オンを得た (0.813 g, 92.5%)。¹H NMR (CDCl₃) : 6.96 (d, 1H), 7.25 (d, 1H)。

20

【1939】

工程2．6－クロロ－2－メチルピリダジン－3 (2H)－オン

6－クロロピリダジン－3 (2H)－オン (600 mg, 4.23 mmol) の溶液に、DMF (3 mL) 中の、炭酸カリウム (1.2 g, 8.46 mmol) およびヨウ化メチル (1.2 g, 8.46 mmol) を加えた。得られた混合物を25℃において4時間にわたって攪拌した。反応の後、その反応溶液に水を加え、続いてEtOAcで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで、濾過した。その濾液を減圧下で濃縮することにより、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製することにより、6－クロロ－2－メチルピリダジン－3 (2H)－オンを得た (550 mg, 91%)。¹H NMR (CDCl₃) : 3.76 (s, 3H), 6.92 (d, 1H), 7.19 (d, 1H)。

30

【1940】

工程3．(S)－6－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)－3－((S)－1－(4－(1－メチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリダジン－3－イル)フェニル)エチル)－6－フェニル－1，3－オキサジナン－2－オン

40

1，4－ジオキサン (15 mL) 中の、(S)－6－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)－6－フェニル－3－((S)－1－(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)フェニル)エチル)－1，3－オキサジナン－2－オン (774 mg, 1.62 mmol)、6－クロロ－2－メチルピリダジン－3 (2H)－オン (244.8 mg, 1.7 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (77.4 mg, 10%) およびCs₂CO₃の水溶液 (2 mol/L, 1.6 mL) の溶液を一晩、加熱還流した。その反応物を水でクエンチした。有機層を分離し、乾燥し、濃縮することにより、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィによって精製することにより、(R)－6－(4－フルオロフェニル)－6－(3－ヒドロキシプロピル)－3－((S)－1－(4－(2－メチルピリミジン－5－イル)フェニル)エチル)－1，3－オ

50

キサジナン-2-オンを得た (321 mg, 43%)。LC-MS方法2 $t_R = 1.158$ 分, $m/z = 404$; ^1H NMR (CDCl₃): 1.12 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.54 (d, 3H), 2.18-2.27 (m, 4H), 2.33-2.48 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.70 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.26-7.50 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.57 (d, 1H)。

【1941】

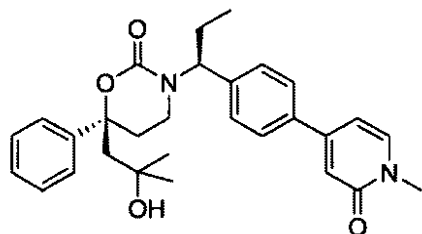
実施例 618

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

10

【1942】

【化716】



20

実施例 459 の方法 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 4-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを用いて、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.203$ 分, $m/z = 971.4$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.97 (t, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.79-2.02 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 4H), 2.29-2.42 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 5.40 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.28 (m, 3H)。

30

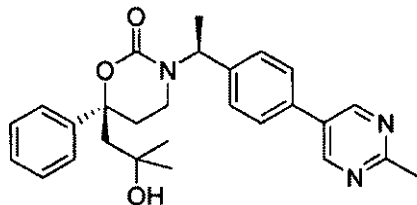
【1943】

実施例 619

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリミジン-5-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1944】

【化717】



40

実施例 459 の工程 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび 2-メチル-5-ブロモピリミジンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.221$ 分, $m/z = 468.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.06 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.11-2.28 (m, 4H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.7

50

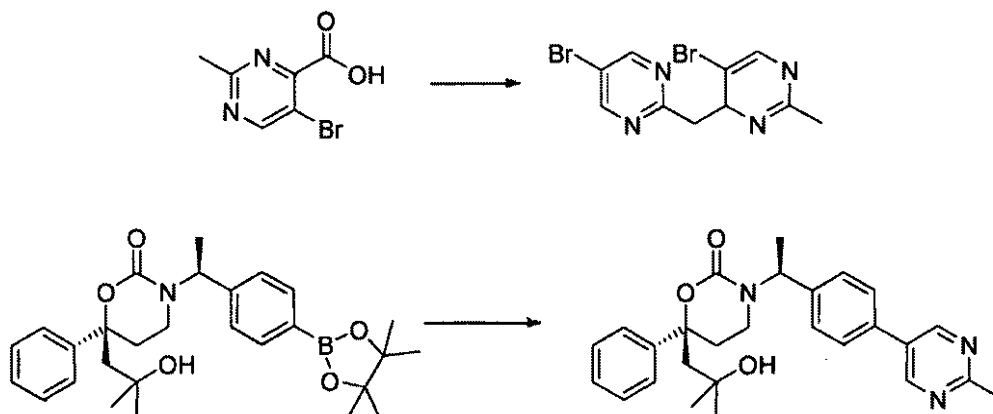
0 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.21–7.34 (m, 7H), 8.19 (s, 2H)。

【1945】

方法2

【1946】

【化718】



10

工程1. 5-ブロモ-2-(5-ブロモ-2-メチル-1,4-ジヒドロピリミジン-4-イルメチル)-ピリミジン

20

5-ブロモ-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸 (5.0 g) をその融点 (m_p 176 °C) よりも高い温度で加熱した (その間に脱炭酸が生じる)。外界温度に冷却した後、タール状の物質をシリカゲルのクロマトグラフィ ($CH_2Cl_2/MeOH=90:10 \rightarrow 70:30$) によって精製することにより、表題化合物を黒色液体として得た。収量: 0.45 g (理論の6%)。質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 345/347/349$ (2 Br) $[M+H]^+$

工程2. (S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-{(S)-1-[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-フェニル]-エチル}-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン

2 Mの Na_2CO_3 水溶液 (1.67 mL) を、ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-[(S)-1-(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)フェニル)エチル]-1,3-オキサジナン-2-オン (0.80 g) および5-ブロモ-2-(5-ブロモ-2-メチル-1,4-ジヒドロピリミジン-4-イルメチル)-ピリミジン (0.40 g) の溶液に加えた。得られた混合物に5分間アルゴンを噴霧した後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (82 mg) を加えた。その混合物を100 °Cに加熱し、この温度で一晩攪拌した。外界温度に冷却した後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$)、濃縮した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ ($CH_2Cl_2/MeOH 95:5 \rightarrow 80:20$) の後、HPLC ($MeCN/H_2O/NH_4OH$) によって精製することにより、表題化合物を得て (340 mg)、それを iPr_2O から結晶化させた。収量: 0.25 g (理論の34%)。質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 446$ $[M+H]^+$

30

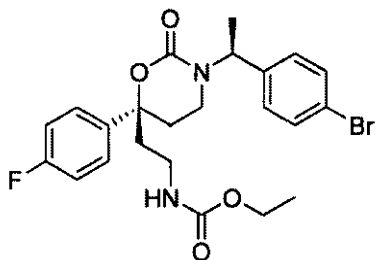
40

実施例620

エチル2-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチルカルバメート

【1947】

【化 7 1 9】



溶媒としてエタノールを用いて、実施例 6 1 2 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミドから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.83$ 分, $m/z = 493, 495$ ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD) 7.25-7.20 (m, 4H), 7.03 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.41 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.91 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

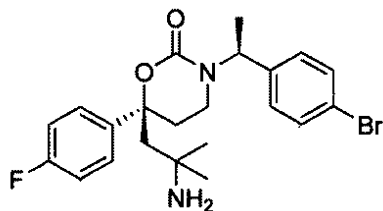
【1 9 4 8】

実施例 6 2 1

((S)-6-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1 9 4 9】

【化 7 2 0】



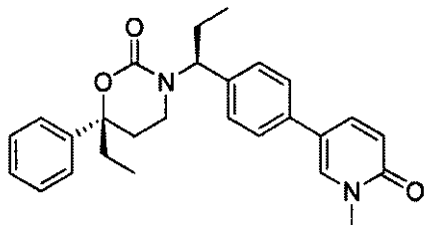
溶媒としてt-ブタノールを用いる実施例 6 1 2 に記載されている手順と類似の手順の後、室温における 2 N の HCl/CH_3CN 水溶液での処理によって、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサジナン-6-イル)プロパンアミドから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.41$ 分, $m/z = 449, 451$ ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD) 7.28-7.20 (m, 4H), 7.04 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.46 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 3H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

実施例 6 2 2

((R)-6-エチル-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)プロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1 9 5 0】

【化 7 2 1】



実施例 4 5 9 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 6 - エチル - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC - MS 方法 1 $t_R = 1.6$ 分, $m/z = 431$ (M + 1)。

【1 9 5 1】

実施例 3 5 3 に記載されている手順と類似の手順に従って、1 - クロロ - 3 - フェニルペンタン - 3 - オールおよび (S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 1 - アミンから (R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 6 - エチル - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンを調製した。

【1 9 5 2】

実施例 1 1 0 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、3 - クロロ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オンおよび臭化エチルマグネシウムから 1 - クロロ - 3 - フェニルペンタン - 3 - オールを調製した。

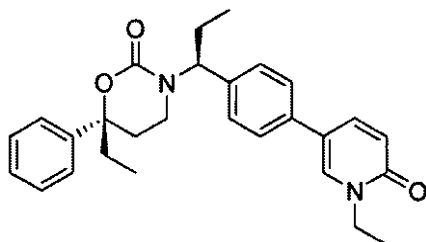
【1 9 5 3】

実施例 6 2 3

(R) - 6 - エチル - 3 - ((S) - 1 - (4 - (1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) フェニル) プロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1 9 5 4】

【化 7 2 2】



実施例 4 5 9 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 において 5 - ブロモ - 1 - エチルピリジン - 2 (1H) - オンを用いて、(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 6 - エチル - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから表題化合物を調製した。LC - MS 方法 1 $t_R = 1.68$ 分, $m/z = 445$ (M + 1)。

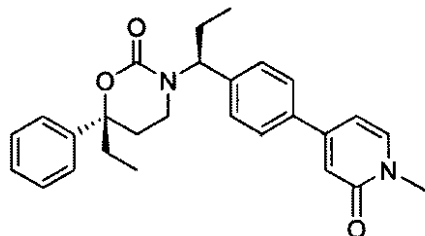
【1 9 5 5】

実施例 6 2 4

(R) - 6 - エチル - 3 - ((S) - 1 - (4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) プロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1 9 5 6】

【化 7 2 3】



実施例 4 5 9 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 に
 おいて 4-ヨード-1-メチルピリジン-2 (1H)-オンを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-ブ
 ロモフェニル)プロピル)-6-エチル-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.58$ 分
 , $m/z = 431$ ($M+1$) ; ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.33 (1H, d, $J = 7.03$ Hz), 7.29-7.21 (7H, m), 7.01 (2H, d, $J = 8.20$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 2.05$), 6.39 (1H, dd, $J = 2.05, 7.03$), 5.48 (1H, ap dd, $J = 6.44, 9.66$), 3.58 (3H, s), 2.95-2.87 (1H, m), 2.37-2.14 (3H, m), 2.06-1.81 (m, 4H), 1.00 (3H, t, $J = 7.32$), 0.82 (3H, t, $J = 7.61$)。

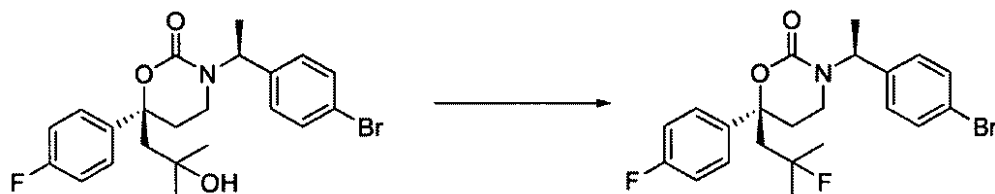
【1957】

実施例 6 2 5

(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オン

【1958】

【化 7 2 4】



-78℃において、 $(CH_3OCH_2CH_2)_2NSF_3$ (21 μ L, 2 当量) を、乾燥 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 中の (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (26 mg, 0.0058 mmol) の溶液に加えた。20 分後、その混合物を室温にゆっくりと温めた。室温において 2 時間にわたって攪拌した後、その反応が完了したことが LC-MS によって見出された。その混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 (20 mL) で希釈した。分離した後、水層を CH_2Cl_2 (6 mL) で抽出した。併せた有機層を Na_2SO_4 で乾燥した。濃縮した後、その残渣を prep HPLC によって精製することにより、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (9.8 mg, 26%)。LC-MS 方法 1 $t_R = 2.02$ 分, $m/z = 452, 454$ ($M+1$) ; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.25 (m, 4H), 7.05 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 5.59 (q, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 3H), 1.50 (m, 6H), 1.19 (d, 3H) ; ^{19}F NMR ($CDCl_3$) δ -114.5, -133.1。

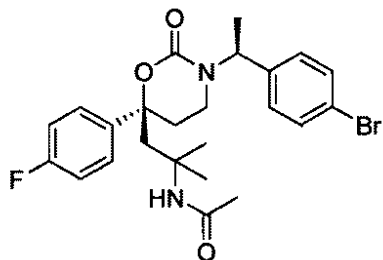
【1959】

実施例 626

N-(1-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2-メチルプロパン-2-イル)アセトアミド

【1960】

【化725】



10

実施例 98 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.7$ 分, $m/z = 491, 493$ ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD) 7.25-7.21 (m, 4H), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.24-2.08 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。

20

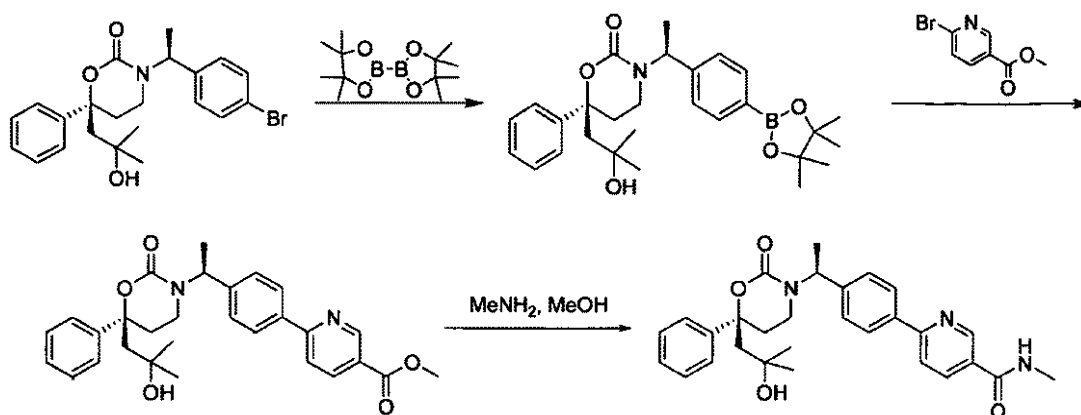
【1961】

実施例 627

6-(4-{1-[6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-3-イル]-エチル}-フェニル)-N-メチルニコチンアミド

【1962】

【化726】



30

40

工程 1

乾燥 DMSO (20 mL) 中の、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (6.6 g, 15.2 mmol) および 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (6.1 g, 24.3 mmol) の溶液に、KOAc (4.8 g, 48.6 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (372 mg, 0.46 mmol) を加えた。加えた後、その混合物

50

を20時間にわたって100℃に温めた。出発物質が消失したことをTLCが示した後に、上記固体を濾過して除去した。水(60mL)およびEtOAc(20mL)を加え、層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(3×15mL)。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを得て(4.4g, 60%)、それをカラムによって精製した。¹H NMR(CDCl₃): 1.03(s, 3H), 1.12(s, 3H), 1.22(s, 12H), 1.49(d, 3H), 2.13(m, 4H), 2.26(m, 1H), 2.73(m, 1H), 5.64(q, 1H), 6.91(d, 2H), 7.38(m, 5H), 7.51(d, 2H)。

10

【1963】

工程2

乾燥1,4-ジオキサン(5mL)中の、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(500mg, 1.04mmol)およびメチル6-ブロモニコチネート(292mg, 1.35mmol)の溶液に、CsCO₃(1mL, 2mmol)およびPd(PPh₃)₂Cl₂(50mg)を加えた。加えた後、その混合物をマイクロ波下で30分間、110℃に温めた。出発物質が消失したことをTLCが示した後に、上記固体を濾過して除去した。水(20mL)およびEtOAc(10mL)を加え、層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(3×10mL)。併せた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、メチル6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチネートを得て(507mg, 89%)、それを分取TLCによって精製した。¹H NMR(CDCl₃): 1.13(s, 3H), 1.19(s, 3H), 1.61(d, 3H), 2.24(m, 4H), 2.37(m, 1H), 2.88(m, 1H), 4.02(s, 3H), 5.76(q, 1H), 7.11(d, 2H), 7.29-7.47(m, 6H), 7.78(m, 1H), 7.82(m, 2H), 8.38(d, 1H), 9.31(s, 1H)。

20

30

【1964】

工程3

メチル6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチネート(150mg, 0.307mmol)をNH₂Me/MeOH(10mL)に溶解した。その混合物を一晩、室温において攪拌した。溶媒を真空中で除去することにより、粗生成物を得て、それを分取HPLCおよびキラルHPLCによって精製することにより、6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)-N-メチルニコチンアミドを得た(54mg, 36%)。LC-MS方法2 t_R=1.117分, m/z=430.1; ¹H NMR(CD₃OD) 0.93(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.59(d, 3H), 2.16(s, 2H), 2.22-2.37(m, 1H), 2.41-2.60(m, 2H), 2.99(s, 3H), 3.11(m, 1H), 5.60(m, 1H), 7.12(d, 1H), 7.29(m, 5H), 7.80(m, 2H), 8.01(d, 1H), 8.41(d, 1H), 9.03(s, 1H)。

40

【1965】

実施例628

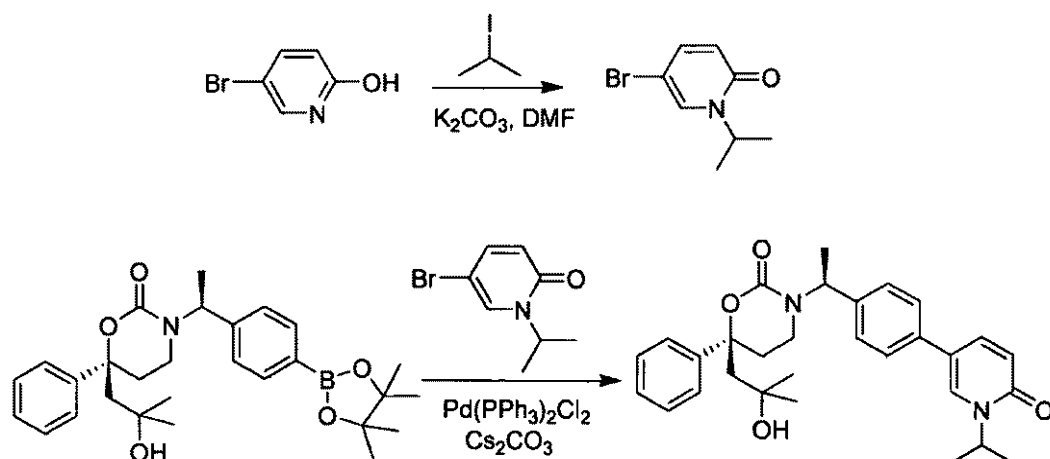
(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチ

50

ル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1966】

【化727】



10

工程 1

DMF (10 mL) 中の 5-ブロモピリジン-2-オール (1 g, 5.75 mmol) の溶液に、2-ヨードプロパン (4.9 g, 28.75 mmol) および K_2CO_3 (4 g, 28.75 mmol) を加えた。その混合物を一晩、室温において攪拌した。その混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc で抽出し (3 × 25 mL)、併せた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、prep TLC によって精製することにより、5-ブロモ-1-イソプロピルピリジン-2 (1H) -オンを得た (380 mg, 31%)。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 1.35 (d, 6H), 5.65–5.75 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.41 (d, 1H)。

20

【1967】

工程 2

1, 4-ジオキサン (2 mL) 中の (S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン (100 mg, 0.21 mmol) の溶液に、5-ブロモ-1-イソプロピルピリジン-2 (1H) -オン (54.2 mg, 0.25 mmol) を加えた。次いで、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (14 mg, 0.02 mmol)、 Cs_2CO_3 (1 mL, 2 M) の触媒を加えた。その容器を隔壁で密閉し、マイクロ波空洞内に入れた。100 W のマイクロ波照射を用いて、温度を室温から 120 °C まで上げた。いったん、この温度に達すると、反応混合物をこの温度で 30 分間、保持した。混合物を室温に冷却した後、その混合物を濾過した。その濾液を EtOAc で抽出し (20 mL × 4)、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを分取 HPLC によって精製することにより、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンを得た (22 mg, 21%)。

30

^1H NMR ($CDCl_3$): 1.13 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.40 (6H), 1.53 (d, 3H), 2.18–2.30 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.27–7.38 (m, 5H), 7.43 (d, 1H), 7.50 (d, 1H)。

40

【1968】

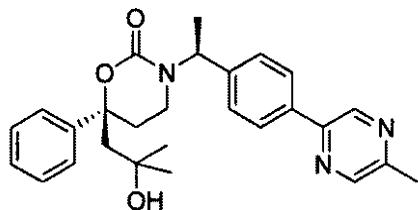
実施例 629

50

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(5-メチルピラジン-2-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1969】

【化728】



10

実施例459の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび2-ブromo-5-メチルピラジンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.257$ 分, $m/z = 388$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.07 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.01-2.13 (m, 4H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.21-7.33 (m, 5H), 7.67 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.76 (s, 1H)。

20

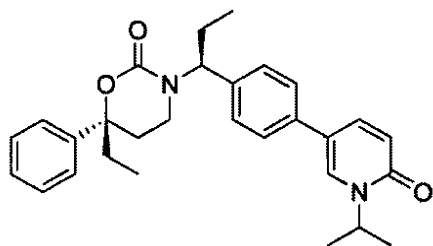
【1970】

実施例630

(R)-6-エチル-3-((S)-1-(4-(1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1971】

【化729】



30

実施例459の工程3および4に記載されている手順と類似の手順に従って、工程4において5-ブromo-1-イソプロピルピリジン-2(1H)-オンを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-ブromoフェニル)プロピル)-6-エチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.75$ 分, $m/z = 459$ (M+1); ^1H NMR (CDCl₃) 7.49, (1H, d, $J = 2.34$, 9.37 Hz), 7.42 (1H, d, $J = 2.34$ Hz), 7.32-7.24 (5H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.20$), 7.04 (1H, d, $J = 8.49$), 6.66 (1H, d, $J = 9.37$), 5.49 (1H, aq, $J = 6.44$, 9.37), 5.33 (1H, m), 2.96-2.91 (1H, m), 2.39-2.32 (1H, m), 2.29-2.17 (2H, m), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.41 (6H, dd, $J = 1.17$, 6.73), 1.01 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 0.832 (3H, t, $J = 7.32$ Hz)。

40

【1972】

実施例628の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、5-ブromoピリジン-2(1H)-オンおよびヨウ化イソプロピルから5-ブromo-1-イソプロピルピリ

50

ジン-2 (1H) -オンを調製した。

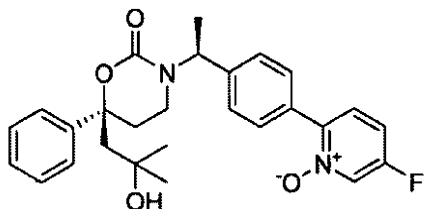
【1973】

実施例631

5-フルオロ-2-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル) エチル) フェニル) ピリジン1-オキシド

【1974】

【化730】



10

実施例441に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-2-イル) フェニル) エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.29$ 分, $m/z = 465$ ($M+1$), 407; ^1H NMR (CD_3OD) 8.37 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 4H), 7.29-7.19 (m, 5H), 6.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.48 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

20

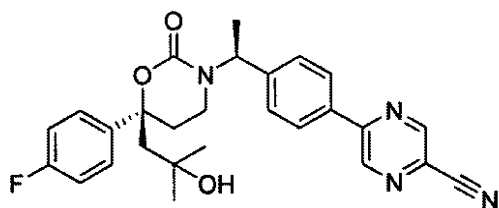
【1975】

実施例632

5-(4-((S)-1-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル) エチル) フェニル) ピラジン-2-カルボニトリル

【1976】

【化731】



30

実施例459の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(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) フェニル) エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび5-クロロピラジン-2-カルボニトリルから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.64$ 分, $m/z = 497$ ($M+Na$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.98 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 5.72 (q, 1H), 4.40 (br s, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.13 (d, 6H)。

40

【1977】

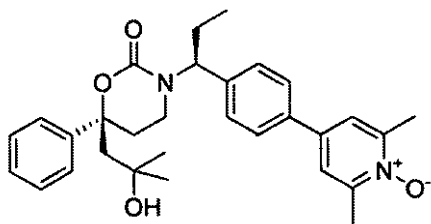
実施例633

4-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル) プロピル) フェニル)-2,6-ジメチルピリジン1-オキシド

50

【1978】

【化732】



実施例459の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび4-ブロモ-2,6-ジメチルピリジン-N-オキシドから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.185$ 分, $m/z = 489.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 0.96 (t, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.81-2.00 (m, 4H), 2.11-2.22 (m, 5H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.57 (s, 6H), 2.87 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 7.31 (m, 2H)。

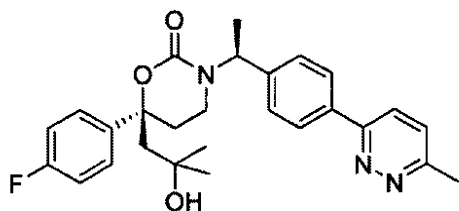
【1979】

実施例634

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-メチルピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1980】

【化733】



実施例459の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび3-クロロ-6-メチルピリダジンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.163$ 分, $m/z = 464$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.12 (d, 6H), 1.55 (d, 3H), 2.18 (s, 2H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.96-7.05 (t, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.82 (d, 2H)。

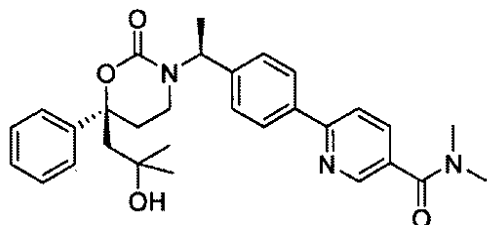
【1981】

実施例635

6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)-N-ジメチルニコチンアミド

【1982】

【化 7 3 4】



実施例 6 2 7 に記載されている手順と類似の手順に従って、メチル 6 - (4 - ((S)
- 1 - ((S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 6 - フェ
ニル - 1 , 3 - オキサジナン - 3 - イル) エチル) フェニル) ニコチネートおよびジメチ
ルアミンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.708$ 分, $m/z =$
444.1; ^1H NMR (CDCl₃) 1.10 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)
, 1.56 (d, 3H), 2.18-2.31 (m, 4H), 2.32-2.53 (m,
1H), 2.86 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 5.7
1 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.29-7.52 (m, 5H), 7.69 (d,
1H), 7.76 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.70 (s, 1H)。

10

【1983】

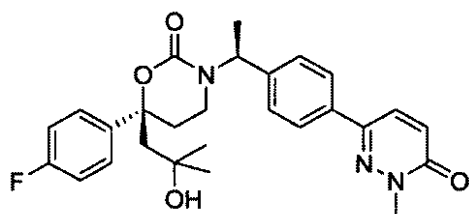
実施例 6 3 6

(S) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル
) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン
- 3 - イル) フェニル) エチル) - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン

20

【1984】

【化 7 3 5】



30

実施例 4 5 9 の工程 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S) - 6 - (4
- フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - ((S) -
1 - (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
) フェニル) エチル) - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オンおよび 6 - クロロ - 2 - メチル
ピリダジン - 3 (2 H) - オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.$
179 分, $m/z = 422.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.08 (d, 6H),
1.49 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.32-2.
41 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.63 (m, 1H)
, 6.90-7.03 (m, 5H), 7.23 (m, 2H), 7.46-7.59 (m
, 3H)。

40

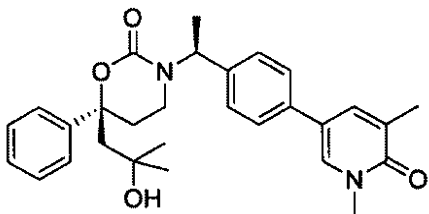
【1985】

実施例 6 3 7

(S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒド
ロピリジン - 3 - イル) フェニル) エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピ
ル) - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン

【1986】

【化 7 3 6】



実施例 6 2 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 1 において 1 5-ブロ
モ-3-メチルピリジン-2 (1 H)-オンおよびヨウ化メチルを用いて、表題化合物を
調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.197$ 分, $m/z = 475.1$; ^1H NMR
($CDCl_3$) 1.04 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.46 (d, 3 H),
2.18 (m, 5 H), 2.21 (m, 1 H), 2.29-2.40 (m, 1 H), 2.
80 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 5.60 (m, 1 H
) , 6.91 (d, 2 H), 7.07 (d, 2 H), 7.21-7.40 (m, 7 H)。

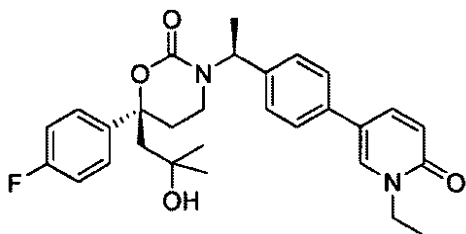
【1 9 8 7】

実施例 6 3 8

(S)-3-((S)-1-(4-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリ
ジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒド
ロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【1 9 8 8】

【化 7 3 7】



実施例 6 2 8 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 1 において 5-ブロ
モピリジン-2 (1 H)-オンおよびヨウ化エチルを用いて、ならびに工程 2 において (S
) -6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3
-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを用いて、表題化
合物を調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.205$ 分, $m/z = 493.2$; ^1H
NMR ($CDCl_3$) 1.16 (d, 6 H), 1.39 (t, 3 H), 1.52 (d, 3
H), 2.19 (s, 4 H), 2.20-2.31 (m, 2 H), 2.38-2.50 (m, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 4.04 (m, 2 H), 5.69 (m, 1 H), 6
.66 (d, 1 H), 7.00 (m, 4 H), 7.18 (d, 2 H), 7.30 (m, 2
H), 7.41 (s, 1 H), 7.51 (d, 1 H)。

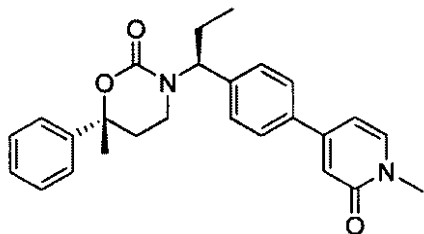
【1 9 8 9】

実施例 6 3 9

(R)-6-メチル-3-((S)-1-(4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-
ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジ
ナン-2-オン

【1 9 9 0】

【化 7 3 8】



実施例 459 の工程 3 および 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、工程 4 に
 おいて 4-ヨード-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを用いて、(R)-3-((S)-1-(4-ブ
 ロモフェニル)プロピル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表
 題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.55$ 分, $m/z = 417$ ($M+1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.41 (1H, d, $J = 7.03$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.20$ Hz), 7.29-7.19 (5H, m), 7.10 (1H, d, $J = 8.20$), 6.95 (1H, d, $J = 1.76$), 6.55 (1H, dd, $J = 2, 7.03$ Hz), 5.51 (1H, q, $J = 6.49, 9.66$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.00-2.95 (1H, m), 2.44-2.36 (1H, m), 2.33-2.15 (2H, m), 2.06-1.86 (2H, m), 1.64 (3H, s), 1.02 (3H, t, $J = 7.32$ Hz)。

【1991】

実施例 353 に記載されている手順と類似の手順に従って、4-クロロ-2-フェニル
 ブタン-2-オールおよび (S)-1-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-アミンから (R)-3-((S)-1-(4-ブ
 ロモフェニル)プロピル)-6-メチル-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを調製した。

【1992】

実施例 110 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、3-クロロ-1-
 フェニルプロパン-1-オンおよび臭化メチルマグネシウムから 4-クロロ-2-フェニル
 ブタン-2-オールを調製した。

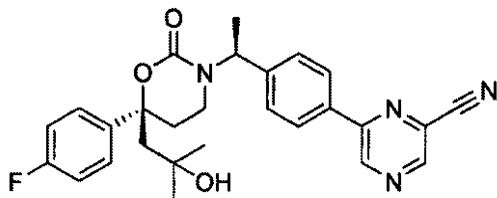
【1993】

実施例 640

6-(4-((S)-1-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)
 フェニル)ピラジン-2-カルボニトリル

【1994】

【化 7 3 9】



実施例 459 の工程 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(4-
 フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(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)
 フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび 6-クロロピラジン-2-
 カルボニトリルから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.61$ 分, $m/z = 497$ ($M+Na$); ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.98 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.04 (t, 2H), 5.72 (q, 1H), 2.99 (m, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.14 (d, 6H)。

10

20

30

40

50

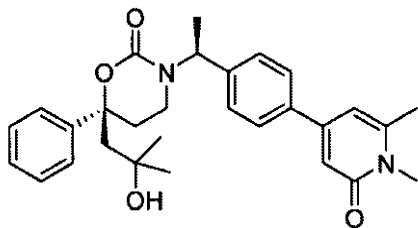
【1995】

実施例641

(S)-3-((S)-1-(4-(1,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【1996】

【化740】



10

実施例459の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび4-ブロモ-1,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.173$ 分, $m/z = 475.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.10 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.42 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 5.66 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 7H).

20

実施例628の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、K₂CO₃を使用し、ヨウ化メチルを用いる4-ブロモ-6-メチルピリジン-2(1H)-オンのメチル化によって4-ブロモ-1,6-ジメチルピリジン-2(1H)-オンを調製した。

【1997】

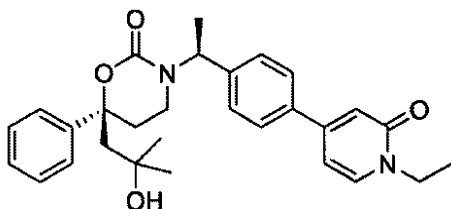
実施例642

(S)-3-((S)-1-(4-(1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【1998】

【化741】



40

実施例459の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび1-エチル-4-ヨードピリジン-2(1H)-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.228$ 分, $m/z = 971.4$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.10 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.36 (m, 3H), 1.53 (d, 3H), 2.17 (s, 2H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.32-2.48 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.78 (s, 1

50

H), 6.99 (d, 2H), 7.27–7.38 (m, 8H)。

【1999】

実施例628の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、4-ヨードピリジン-2(1H)-オンおよびヨウ化エチルから1-エチル-4-ヨードピリジン-2(1H)-オンを調製した。

【2000】

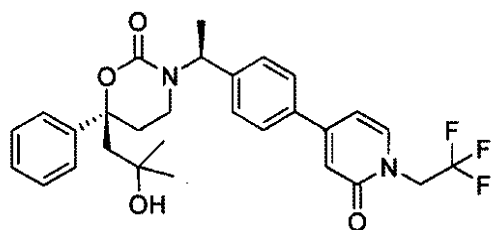
実施例643

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナ-2-オン

10

【2001】

【化742】



実施例459の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)プロピル)-1,3-オキサジナ-2-オンおよび4-ヨード-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-2(1H)-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法 2 $t_R = 1.871$ 分, $m/z = 471.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.11 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.53 (d, 3H), 2.16–2.33 (m, 4H), 2.35–2.47 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 4.58–4.70 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.19–7.38 (m, 8H)。

20

実施例628の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、4-ヨードピリジン-2(1H)-オンおよび2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートから4-ヨード-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-2(1H)-オンを調製した。

30

【2002】

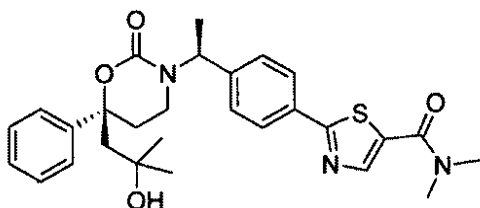
実施例644

2-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナ-3-イル)エチル)フェニル)-N,N-ジメチルチアゾール-5-カルボキサミド

【2003】

【化743】

40



実施例459の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)プロピル)-1,3-オキサジナ-2-オンおよび2-ブロモ-N,N-ジメチルチアゾール

50

ルー 5-カルボキサミドから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.21$ 5分, $m/z = 450.1$; ^1H NMR (CD_3OD) 0.92 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.53 (d, 3H), 2.11 (s, 2H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.40-2.58 (m, 2H), 3.00-3.31 (m, 4H), 5.56 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.26-7.39 (m, 5H), 7.69 (d, 2H), 8.08 (s, 1H)。

【2004】

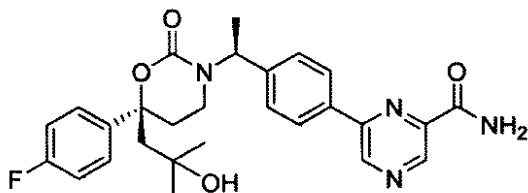
実施例 645

6-(4-{1-[6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3]オキサジナン-3-イル}-フェニル)-ピラジン-2-カルボン酸アミド

10

【2005】

【化744】



実施例 584に記載されている手順と類似の手順に従って、6-(4-((S)-1-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ピラジン-2-カルボニトリルから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.32$ 分, $m/z = 493$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 9.24 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 4.29 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.06 (t, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.74 (q, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.60 (d, 3H), 1.17 (d, 6H)。

20

【2006】

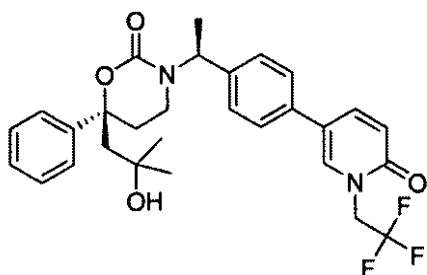
実施例 646

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【2007】

【化745】



40

実施例 459の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび5-ブロモ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-2(1H)-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.323$ 分, $m/z = 471.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.13 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.53 (d, 3H), 2.19-2.30 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 5.6

50

9 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.29–7.38 (m, 6H), 7.55 (d, 1H).

実施例628の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、5-ブロモピリジン-2(1H)-オンおよび2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートから5-ブロモ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-2(1H)-オンを調製した。

【2008】

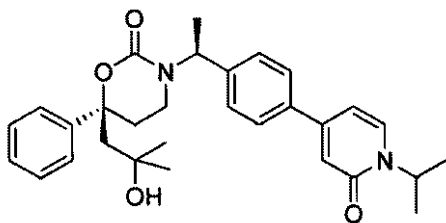
実施例647

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

10

【2009】

【化746】



20

実施例459の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび4-ヨード-1-イソプロピルピリジン-2(1H)-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.846$ 分, $m/z = 489.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.10 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.39 (d, 6H), 1.52 (d, 3H), 2.17–2.31 (m, 4H), 2.35–2.46 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.29–7.38 (m, 7H), 7.40 (d, 1H).

30

【2010】

実施例628の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、4-ヨードピリジン-2(1H)-オンおよびヨウ化イソプロピルから4-ヨード-1-イソプロピルピリジン-2(1H)-オンを調製した。

【2011】

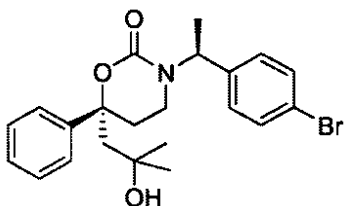
実施例648

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【2012】

【化747】

40



実施例280に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 2.119$ 分, $m/z = 375.8$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.09 (s, 3H), 1.19 (m, 1H

50

), 1.27 (d, 3H), 2.17–2.28 (m, 4H), 2.52–2.69 (m, 2H), 5.67–5.79 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.42 (d, 2H)。

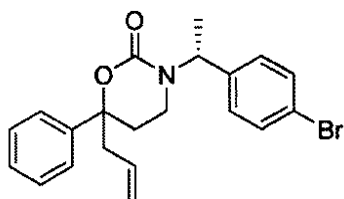
【2013】

実施例649

6-アリル-3-((R)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【2014】

【化748】



10

実施例395に記載されている手順と類似の手順に従って、工程1において(R)-1-(4-ブロモフェニル)エタンアミンを用いて、表題化合物を調製した。2つの異性体を単離した。

【2015】

異性体1: LC-MS方法2 $t_R = 1.552$ 分, $m/z = 401.8$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.22 (d, 3H), 2.00–2.11 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.56–2.78 (m, 4H), 5.00–5.12 (m, 2H), 5.69–5.81 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.46 (m, 2H)。

20

【2016】

異性体2: LC-MS方法2 $t_R = 1.493$ 分, $m/z = 400$; ^1H NMR (CD₃OD) 1.49 (d, 3H), 2.17–2.36 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 5.65–5.78 (m, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.28–7.41 (m, 5H)。

30

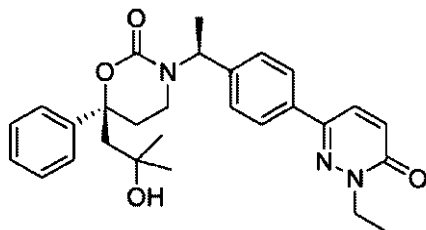
【2017】

実施例650

(S)-3-((S)-1-(4-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【2018】

【化749】



40

実施例617に記載されている手順と類似の手順に従って、工程2において臭化エチルを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.297$ 分, $m/z = 418$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.12 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.56 (d, 3H), 2.20–2.31 (m, 4H), 2.37–2.48 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.29–7.40 (m, 5

50

H), 7.56 (m, 3H)。

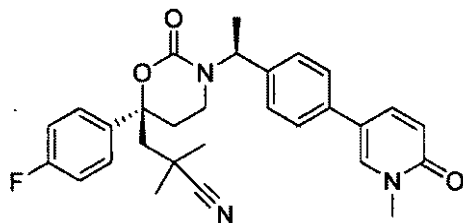
【2019】

実施例651

3-((R)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル

【2020】

【化750】



10

実施例313の工程3および4に記載されている手順と類似の手順に従って、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリルから表題化合物を調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.45$ 分, $m/z = 488$; ^1H NMR (CDCl₃) 7.68 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.32 (q, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.06 (t, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.66 (q, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (dt, 1H), 2.48 (dd, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

20

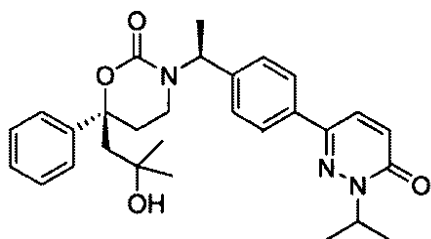
【2021】

実施例652

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【2022】

【化751】



30

実施例617に記載されている手順と類似の手順に従って、工程2においてヨウ化イソプロピルを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.885$ 分, $m/z = 432.1$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.10 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.39 (d, 6H), 1.53 (d, 3H), 2.18-2.29 (m, 4H), 2.31-2.47 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.27-7.38 (m, 5H), 7.52 (d, 3H)。

40

【2023】

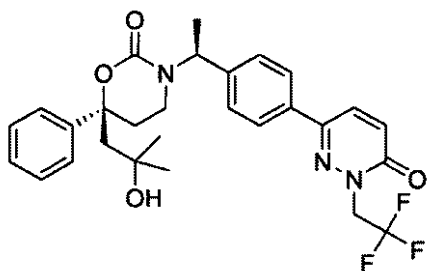
実施例653

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

50

【2024】

【化752】



10

実施例617に記載されている手順と類似の手順に従って、工程2において2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートを用いて、表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.172$ 分, $m/z = 472.1$; ^1H NMR (CD_3OD) 0.93 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.54 (d, 3H), 2.04 (s, 2H), 2.20–2.31 (m, 1H), 2.42–2.59 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 4.91–5.00 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 7.07 (d, 3H), 7.25–7.39 (m, 5H), 7.61 (d, 2H), 7.92 (d, 1H)。

【2025】

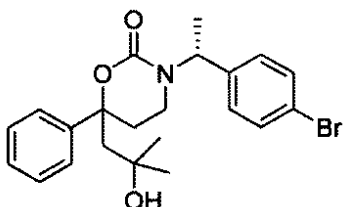
実施例654

20

3-((R)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

【2026】

【化753】



30

実施例395の方法2の工程4、5および6に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物の異性体1を6-アリル-3-((1R)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オンの異性体1から調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.362$ 分, $m/z = 374, 376$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.12 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.48–1.49 (d, 3H), 2.14–2.20 (m, 4H), 2.24–2.29 (m, 1H), 2.35–2.43 (m, 1H), 2.80–2.85 (m, 1H), 5.58–5.64 (m, 1H), 6.79–6.81 (d, 2H), 7.21–7.24 (d, 2H), 7.29–7.37 (m, 5H)。

実施例395の方法2の工程4、5および6に記載されている手順と類似の手順に従って、表題化合物の異性体2を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.509$ 分, $m/z = 374$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.00 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.20 (d, 3H), 2.10–2.20 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.38 (m, 2H)。

40

【2027】

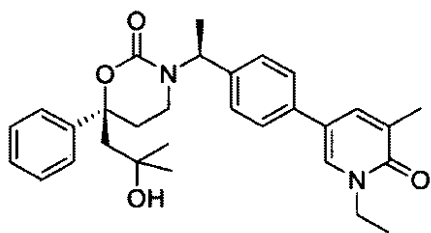
実施例655

(S)-3-((S)-1-(4-(1-エチル-5-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1, 3-オキサジナン-2-オン

50

【2028】

【化754】



実施例486の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-10
 -ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび5-ブロモ-1-エチル-3-メチルピリジン-2(1H)-オンから表題化合物を調製した。LC-MS方法 $t_R = 1.314$ 分, $m/z = 489$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.09 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.50 (d, 3H), 2.15-2.25 (m, 7H), 2.35 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 5.66 (q, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.25-7.36 (m, 7H)。

【2029】

実施例628の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、ヨウ化エチルを用いる5-ブロモ-3-メチルピリジン-2(1H)-オンのアルキル化によって、5-ブロモ-1-エチル-3-メチルピリジン-2(1H)-オンを調製した。

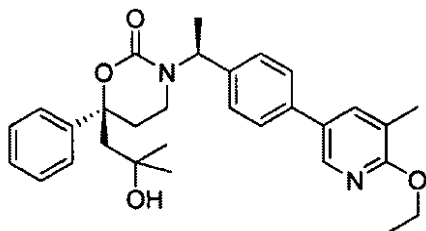
【2030】

実施例656

(S)-3-((S)-1-(4-(6-エトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【2031】

【化755】



実施例655の調製から表題化合物を副産物として単離した。LC-MS方法 $t_R = 1.314$ 分, $m/z = 489$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.04 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.34 (t, 3H), 1.47 (d, 3H), 2.13-2.24 (m, 7H), 2.32 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 4.34 (q, 2H), 5.62 (q, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.17-7.27 (m, 7H), 7.42 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)。

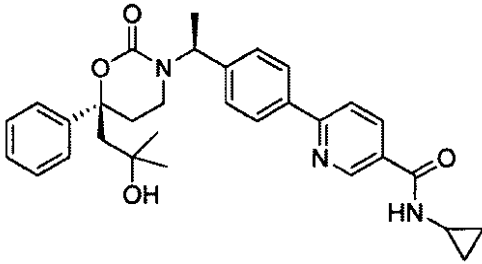
【2032】

実施例657

N-シクロプロピル-6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチンアミド

【2033】

【化 7 5 6】



実施例 486 の工程 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび 6-ブロモ-N-シクロプロピルニコチンアミドから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 $t_R = 1.74$ 分, $m/z = 456.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 0.61 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.17 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.20-7.31 (m, 5H), 7.60 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.89 (s, 1H)。

【2034】

6-ブロモニコチノイルクロリドおよびシクロプロピルアミンから 6-ブロモ-N-シクロプロピルニコチンアミドを調製した。

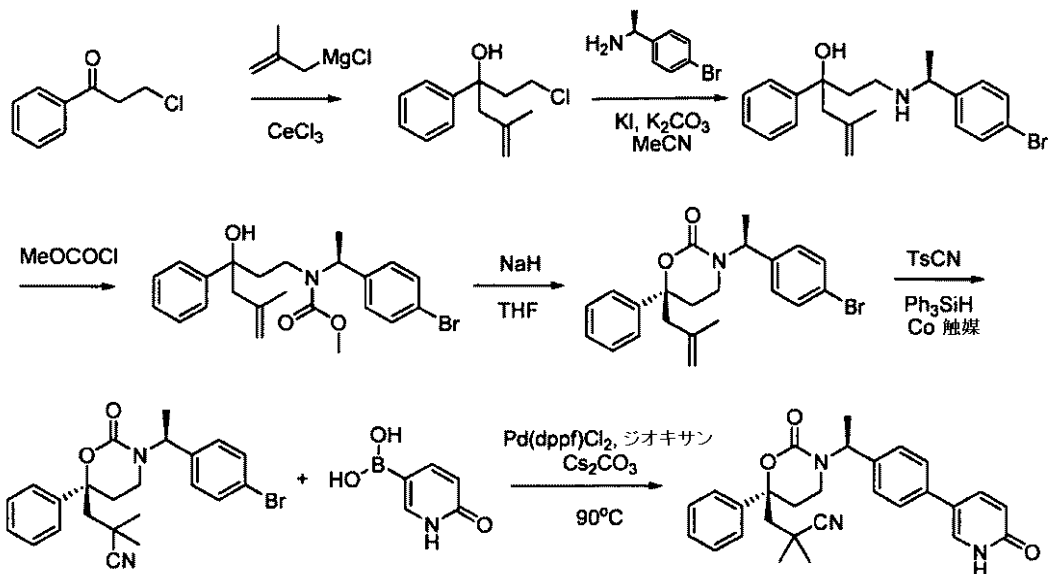
【2035】

実施例 658

2,2-ジメチル-3-((R)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンニトリル

【2036】

【化 7 5 7】



工程 1

250 mL フラスコに無水 $CeCl_3$ (7.1890 g, 29.2 mmol) および THF (55 mL) を投入した。その混合物を室温において 2 時間にわたって激しく攪拌した。次いで、その懸濁液を $-78^\circ C$ に冷却し、2-メチルアリルマグネシウムクロリドの

溶液 (THF 中 0.5 M, 56 mL, 28.0 mmol) を加えた。−78 °C において 2 時間にわたって攪拌した後、カニューレを介して THF (30 mL) 中の 3-クロロプロピオフェノン (3.350 g, 19.8 mmol) の溶液を加えた。その反応混合物を、一晚 (18 h) 攪拌しながら 8 °C にゆっくりと温めた。次いで、その反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、粗 1-クロロ-5-メチル-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オールをさらに精製することなく、次の工程において直接使用した。LC-MS 方法 1 t_R = 1.91 分, m/z 248, 207 (M-OH)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.22 (m, 5H), 4.92 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.60–3.53 (m, 1H), 3.17–3.10 (m, 1H), 2.67 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.41–2.25 (m, 2H), 1.29 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.55, 141.72, 128.32, 126.88, 125.07, 116.50, 74.44, 51.46, 46.34, 40.19, 24.22。

【2037】

工程 2

1-クロロ-5-メチル-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オール (1.28 g, 5.7 mmol)、(S)-1-(4-ブロモフェニル)エタンアミン (1.37 g, 1.2 当量)、KI (995 mg, 1.05 当量)、K₂CO₃ (1.57 g, 2 当量) をアセトニトリル (15 mL) と混合し、一晚加熱還流した (油浴 96 °C)。室温に冷却した後、その混合物を濾過し、濃縮し、CH₂Cl₂ 中の 0~8% MeOH で溶出される 40-g シリカゲルカラムのクロマトグラフィによって精製することにより、1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-5-メチル-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オールを得た (1.33 g, 60%)。

【2038】

工程 3

CH₂Cl₂ (100 mL) 中の 1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-5-メチル-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オール (1.33 g, 3.43 mmol) の溶液に、ピリジン (277 μL, 1 当量) およびトリエチルアミン (717 μL, 1.5 当量) を加えた。その混合物を 0 °C に冷却した。クロロギ酸メチル (397 μL, 1.5 当量) をゆっくりと加えた。15 分後、その混合物を室温にゆっくりと温め、3 時間にわたって攪拌した。次いで、その混合物をエーテル (200 mL) で希釈し、5% HCl 水溶液 (2 × 25 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (25 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、濃縮した後、粗メチル (S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル (3-ヒドロキシ-5-メチル-3-フェニルヘキサ-5-エニル) カルバメートをさらに精製することなく次の工程を使用した。

【2039】

工程 4

上記の手順からの粗メチル (S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル (3-ヒドロキシ-5-メチル-3-フェニルヘキサ-5-エニル) カルバメートを乾燥 THF (75 mL) に溶解し、NaH (鉱油中の 60%, 274 mg, 2 当量) を室温においてゆっくりと加えた。10 分後、その混合物を 2 時間にわたって加熱還流した。反応が完了したことが LC-MS によって見出された。その混合物を 0 °C に冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、エーテル (100 mL) で希釈し、1% HCl 水溶液 (25 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、濃縮した後、粗生成物を、ヘキサン類中の 10~35% EtOAc で溶出される 40-g シリカゲルカラムのクロマトグラフィによって精製した。2 つ目の UV 活性ピークを回収することにより、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-メチルアリル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを得た (工程 3 および 4 に対して 490 mg 34.5% 全収率)。

【2040】

工程5

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-メチルアリル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(490mg, 1.18mmol)と、TsCN(257mg, 1.2当量)と、PhSiH₃(157μL, 1.07当量)と、実施例520の工程1に記載されているように調製されたコバルトN,N'-ビス(3,5-ジ-tert-ブチルサリチリデン)-1,1,2,2-テトラメチルエテンジアミン触媒(7.5mg, 0.01当量)と、エタノール(20mL)との混合物を室温において4時間にわたって攪拌した。反応が完了したことがLC-MSによって見出された。その混合物を濃縮し、ISCO(40gカラム, ヘキサン類中25~80% EtOAc)によって精製することにより、267mgの生成物を得た(51%収率)。LC-MS方法1 $t_R = 1.89$ 分, $m/z = 441, 443$ (M+1)。

10

【2041】

工程6

1,4-ジオキサン(5mL)中の3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル(208mg, 0.47mmol)の溶液に、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルボロン酸(98mg, 1.5当量)、2.0MのCs₂CO₃水溶液(500μL)およびPd(dppf)Cl₂(20mg, 0.06当量)を加えた。その混合物を脱気し、N₂ガスで3回再度満たした後、3時間にわたって90℃(油浴)に加熱した。反応が完了したことがLC-MSによって見出された。その混合物を室温に冷却し、EtOAc(25mL)で希釈し、水(10mL)で洗浄した。水層をEtOAcで抽出した(2×10mL)。併せた有機層を水(10mL)およびブライン(8mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。濾過し、濃縮した後、その残渣をクロマトグラフィ(12-gシリカゲルカートリッジ, CH₂Cl₂中の0~10% MeOH, 主要なUVピーク)によって精製することにより、2,2-ジメチル-3-((R)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンニトリル(202mg, 94%)を茶色油状物として得た。LC-MS方法1 $t_R = 1.34$ 分, $m/z = 456$ (M+1); ¹H NMR(CDCl₃) 8.01(d, 1H), 7.80(s, 1H), 7.36(dt, 6H), 7.19(d, 2H), 6.98(m, 3H), 5.65(d, 1H), 2.98(d, 1H), 2.50(m, 2H), 2.32(m, 1H), 2.17(s, 2H), 1.57(d, 3H), 1.40(s, 3H), 1.32(s, 3H)。

20

30

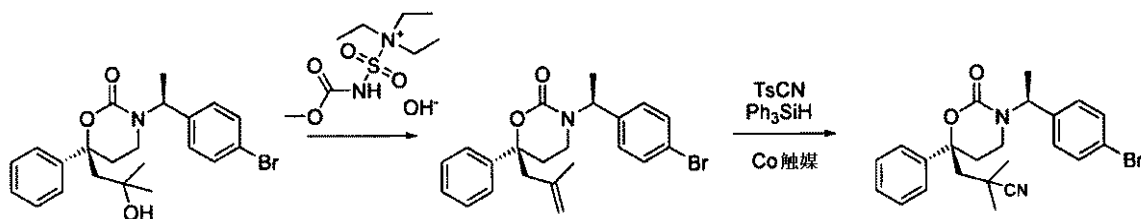
【2042】

3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリルを調製する代替方法

【2043】

【化758】

40



工程1. 3-[(S)-1-(4-ブローフェニル)-エチル]-(S)-6-(2-メチル-アリル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン

(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキシド(1.3

50

8 g) を、テトラヒドロフラン (30 mL) およびトルエン (15 mL) に溶解された 3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン (2.0 g) に加える。得られた溶液を室温において 0.5 時間にわたって攪拌し、75℃において 1 時間にわたって攪拌した。室温に冷却した後、その溶液を濃縮し、その残渣に酢酸エチルを加えた。得られた混合物を NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を除去した後に、表題化合物が得られた。収量: 1.9 g (定量的)。質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 414/416 (Br) [M+H]⁺

工程 2. 3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-2-オキソ-(S)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-6-イル}-2,2-ジメチルプロピオニトリル

10

アルゴン雰囲気中にスターバー、(1R,2R)-(1,2-シクロヘキサンジアミノ-N,N'-ビス(3,5-ジ-tert-ブチルサリチリデン)コバルト(II)) (3 mg) およびエタノール (15 mL) の入ったフラスコに、3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-(S)-6-(2-メチルアリル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン (0.21 g)、p-トルエンスルホニルシアニド (143 mg)、tert-BuOOH (デカン中 5.5 M, 27 μL) およびフェニルシラン (64 μL) を所与の順序で加えた。得られた溶液を室温において 3 時間にわたって攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ (シクロヘキサン/酢酸エチル = 60:40 → 0:100) によって精製することにより、表題化合物を樹脂様固体として得た。収量: 0.16 g (理論の 70%)。質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 441/443 (Br) [M+H]⁺

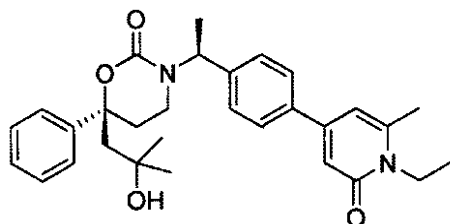
20

実施例 659

(S)-3-((S)-1-(4-(1-エチル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【2044】

【化759】



30

実施例 459 の工程 4 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび 4-ブロモ-1-エチル-6-メチルピリジン-2(1H)-オンから表題化合物を調製した。LC-MS 方法 2 t_R = 1.211 分, m/z = 489.2; ¹H NMR (CDCl₃) 1.10 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.57 (d, 3H), 2.22 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H), 7.68 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.90 (s, 1H)。

40

【2045】

実施例 628 の工程 1 に記載されている手順と類似の手順に従って、K₂CO₃ を使用し、ヨウ化エチルを用いる 4-ブロモ-6-メチルピリジン-2(1H)-オンのアルキル化によって、4-ブロモ-1-エチル-6-メチルピリジン-2(1H)-オンを調製した。

50

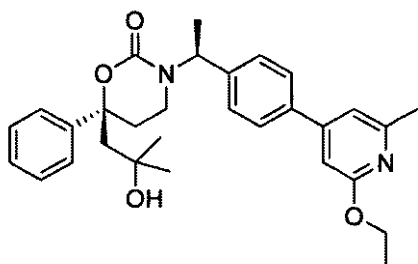
【2046】

実施例660

(S)-3-((S)-1-(4-(2-エトキシ-6-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナナン-2-オン

【2047】

【化760】



10

表題化合物を実施例659の調製から副産物として単離した。LC-MS方法2 $t_R = 1.259$ 分, $m/z = 489.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.10 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.34 (m, 3H), 1.49 (m, 3H), 2.16 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.42 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 7H)。

20

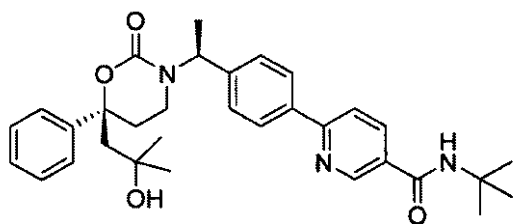
【2048】

実施例661

N-tert-ブチル-6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチンアミド

【2049】

【化761】



30

実施例486の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナナン-2-オンおよび6-ブロモ-N-tert-ブチルニコチンアミドから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.898$ 分, $m/z = 472.2$; ^1H NMR (CDCl₃) 1.08 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.49 (d, 3H), 2.16 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.42 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 7H)。

40

【2050】

6-ブロモニコチノイルクロリドおよびtert-ブチルアミンから6-ブロモ-N-tert-ブチルニコチンアミドを調製した。

【2051】

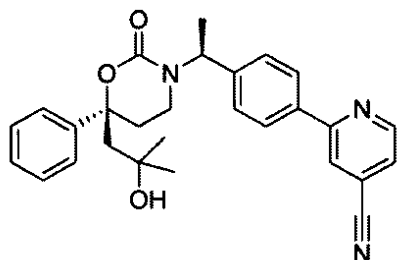
50

実施例 662

2-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)イソニコチノニトリル

【2052】

【化762】



10

実施例 583 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび2-ブロモイソニコチノニトリルから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.419$ 分, $m/z = 478.1$; ^1H NMR (CD_3OD) 0.93 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.57 (d, 3H), 2.17 (s, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.41-2.58 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.59 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.29 (d, 1H)。

20

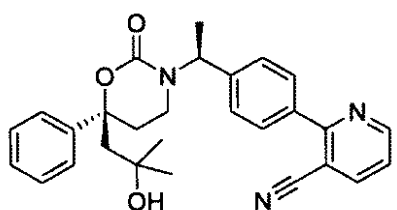
【2053】

実施例 663

2-(4-((S)-1-((S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-3-イル)エチル)フェニル)ニコチノニトリル

【2054】

【化763】



30

実施例 583 に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(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)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンおよび2-ブロモニコチノニトリルから表題化合物を調製した。LC-MS方法2 $t_R = 1.23$ 分, $m/z = 398.1$; ^1H NMR (CD_3OD) 0.93 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.57 (d, 3H), 2.17 (s, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.22-7.41 (m, 5H), 7.50 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.81 (m, 1H)。

40

【2055】

実施例 664

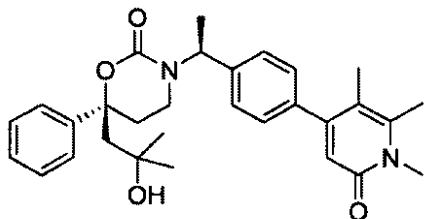
(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-

50

－1－（4－（1，5，6－トリメチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－4－イル）フェニル）エチル）－1，3－オキサジナン－2－オン

【2056】

【化764】



10

実施例459の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、（S）－6－（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）－6－フェニル－3－（（S）－1－（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）フェニル）エチル）－1，3－オキサジナン－2－オンおよび4－ブromo－1，5，6－トリメチルピリジン－2（1H）－オンから表題化合物を調製した。LC－MS方法2 $t_R = 1.187$ 分， $m/z = 489.2$ ； ^1H NMR（ $CDCl_3$ ）1.10（s，3H），1.15（s，3H），1.32（m，3H），1.52（m，3H），1.72（s，1H），2.18（m，3H），2.19（m，1H），2.42（m，4H），2.86（m，1H），4.12（m，2H），5.66（m，1H），6.16（s，1H），6.53（s，1H），6.98（m，2H），7.23－7.34（m，7H）。

20

【2057】

実施例628の工程1に記載されている手順と類似の手順に従って、 K_2CO_3 を使用し、ヨウ化メチルを用いる4－ブromo－5，6－ジメチルピリジン－2（1H）－オンのアルキル化によって、4－ブromo－1，5，6－トリメチルピリジン－2（1H）－オンを調製した。McElroy, W. T. and DeShong, P. Org. Lett. 2003, 5, 4779に記載されている手順に従って、4－ブromo－5，6－ジメチルピリジン－2（1H）－オンを調製した。

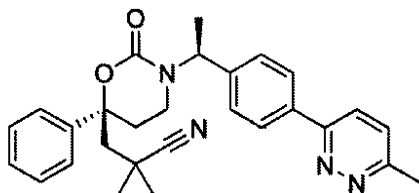
【2058】

実施例665

2，2－ジメチル－3－（（R）－3－（（S）－1－（4－（6－メチルピリダジン－3－イル）フェニル）エチル）－2－オキソ－6－フェニル－1，3－オキサジナン－6－イル）プロパンニトリル

【2059】

【化765】



40

実施例459の工程4に記載されている手順と類似の手順に従って、2，2－ジメチル－3－（（R）－2－オキソ－6－フェニル－3－（（S）－1－（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）フェニル）エチル）－1，3－オキサジナン－6－イル）プロパンニトリルおよび3－クロロ－6－メチルピリダジンから表題化合物を調製した。LC－MS方法1 $t_R = 1.41$ 分， $m/z = 455$ ； ^1H NMR（ $CDCl_3$ ）8.20（d，1H），7.92（d，1H），7.74（d，2H），7.37（dt，6H），7.05（d，2H），5.66（q，1H），3.00（dm，1H），2.93（s，3H），2.49（m，2H），2.34（m，1H），2.17（d，2H），1.58（d，3H），1.39（s，3H），1

50

. 33 (s, 3H)。

【2060】

生物学的試験実施例1

本発明の化合物による11 β -HSD1のミクロソームの調製の障害を、本質的には、以前に報告されているように(K. Solly, S. S. Mundt, H. J. Zokian, G. J. Ding, A. Hermanowski-Vosatka, B. Strulovici, and W. Zheng, High-Throughput Screening of 11-Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Scintillation Proximity Assay Format. Assay Drug Dev Technol 3 (2005) 377-384) 測定した。すべての反応は、96ウェルの透明の可撓性PET Microbetaプレート(PerkinElmer)内で室温において行った。49 μ lの基質溶液(50mMのHEPES, pH7.4、100mMのKCl、5mMのNaCl、2mMのMgCl₂、2mMのNADPHおよび160nM [³H] コルチゾン(1 Ci/mmol))を分注し、0.1mMから開始して半対数増加率(half-log increments)(8点)で予め希釈しておいた、DMSO中の1 μ Lの試験化合物を混合することによって、このアッセイを開始する。10分間のプレインキュベーションの後、ヒト11 β -HSD1を過剰発現している(全タンパク質の10~20 μ g/ml) CHO細胞から単離されたミクロソームを含有する50 μ Lの酵素溶液を加え、そのプレートを室温において90分間、インキュベートした。Superblock緩衝液(Bio-Rad)中に10 μ Mの18 β -グリチルレチン酸、プロテインAがコーティングされた5mg/mlのYSI SPAビーズ(GE Healthcare)および3.3 μ g/mlの抗コルチゾル抗体(East Coast Biologics)を含有する50 μ LのSPAビーズ懸濁液を加えることによって、上記反応を停止した。そのプレートを室温において120分間、振盪し、[³H] コルチゾルに対応するSPAシグナルを、Microbetaプレートリーダーにおいて測定した。

【2061】

生物学的実施例実施例2

本発明の化合物による11 β -HSD1の障害を、以下のとおり細胞全体において測定した。このアッセイのための細胞は、2つの供給源から入手した: Zen-Bio, Inc. 製の、完全に分化したヒト大網脂肪細胞; および Lonza Group Ltd 製のヒト大網前脂肪細胞。Zen-Bio, Inc. 製の前分化(Predifferentiated)大網脂肪細胞を96ウェルプレートにおいて購入し、前駆体の前脂肪細胞からの分化の少なくとも2週間後にアッセイに使用した。Zen-Bioは、培地に脂肪生成ホルモンおよび脂質生成ホルモン(ヒトインスリン、デキサメタゾン、イソブチルメチルキサンチンおよびPPAR-ガンマアゴニスト)を補充することによって、前脂肪細胞の分化を誘導した。その細胞を37 $^{\circ}$ C、5%CO₂において完全脂肪細胞培地(DMEM/Ham's F-12(1:1, v/v)、HEPES pH 7.4、ウシ胎児血清、ペニシリン、ストレプトマイシンおよびアンホテリシンBがZen-Bio, Inc. によって供給されている)中で維持した。

【2062】

前脂肪細胞をLonza Group Ltd. から購入し、ウシ胎児血清、ペニシリンおよびストレプトマイシン(Lonzaによって供給されたもの)が補充されたPreadipocyte Growth Medium-2中の培地に37 $^{\circ}$ C、5%CO₂において入れた。上記Preadipocyte Growth Medium-2にインスリン、デキサメタゾン、インドメタシンおよびイソブチルメチルキサンチン(Lonzaによって供給されたもの)を加えることによって、前脂肪細胞を分化させた。細胞を7日間にわたって上記分化因子に曝露したところ、その時点において、その細胞は分化し、このアッセイの準備が整った。このアッセイを行う1日前に、分化した大網脂肪細胞を、一晚インキュベートするために血清およびフェノールレッドを含んでいない培地に移し

た。このアッセイは、総容積 200 μ L において行った。上記細胞を、0.1% (v/v) の DMSO および様々な濃度の試験化合物を含みかつ血清およびフェノールレッドを含まない培地とともにプレインキュベートした少なくとも 1 h 後に、エタノール中の [^{3} H] コルチゾン (50 Ci/mmol, ARC, Inc.) を加えることにより、100 nM というコルチゾンの最終濃度を達成した。その細胞を 37°C、5% CO₂ において 3~4 時間にわたってインキュベートした。ネガティブコントロールは、放射性の基質なしでインキュベートし、そのインキュベーションの終わりに同じ量の [^{3} H] コルチゾンを加えた。シンチレーション近接アッセイ (SPA) において 25 μ L の各上清を解析することによって、[^{3} H] コルチゾルの形成をモニターした。(Solly, K.; Mundt, S. S.; Zokian, H. J.; Ding, G. J.; Hermanowski-Vosatka, A.; Strulovici, B.; Zheng, W. Assay Drug Dev. Technol. 2005, 3, 377-384)。本発明の多くの化合物が、このアッセイにおいて有意な活性を示した。

【2063】

【表 5 - 1】

生物学的アッセイの結果の表

化合物	生物学的試験実施例 1		
	IC ₅₀ 範囲 ^a	100nM における平均% 阻害	111.1 nM における平均% 阻害
実施例 1	++		62.7
実施例 1 異性体 1	++		78.7
実施例 1 異性体 2	+		32.6
実施例 2	+		28.8
実施例 3	++		74.3
実施例 4	+		56.2
実施例 5	+		34.4
実施例 6	++		78.1
実施例 7	+		37.3
実施例 8	+		6.4
実施例 9	++		93.8
実施例 10	++		90.5
実施例 11	+		28.4
実施例 12	++		86.4
実施例 13	+		19.2
実施例 14	+		21.9
実施例 15	+		38.5
実施例 16	+		35.7
実施例 17	++		58.8
実施例 18	+		7.2
実施例 19	+		24.0
実施例 20	++		54.8
実施例 21	++		76.7
実施例 22	++		88.9
実施例 23	++	94.0	88.3
実施例 24	++	93.4	86.0

【2064】

【表 5 - 2】

実施例 25	++	91.7	84.2	
実施例 26	++	88.2	87.0	
実施例 27	++		67.0	
実施例 28	++	93.6	82.3	
実施例 28 異性体 1	++		72.3	
実施例 28 異性体 2	++		96.6	10
実施例 29	+		29.8	
実施例 30	+		23.1	
実施例 31	+		27.5	
実施例 32	+		46.0	
実施例 33	+		37.1	
実施例 34	++		72.0	
実施例 35	+		26.7	20
実施例 36	++		63.3	
実施例 37	++		81.0	
実施例 38	+		17.8	
実施例 39	+		24.8	
実施例 40	+		28.8	
実施例 41	+		19.9	
実施例 42	+		36.7	30
実施例 43	++		77.7	
実施例 44	+		35.0	
実施例 45	+		31.2	
実施例 46	+		46.4	
実施例 47	+		36.3	
実施例 48	+		37.0	
実施例 49	+		15.4	40
実施例 50	++		96.3	
実施例 51 異性体 1	++		93.7	
実施例 51 異性体 2	+		38.6	
実施例 52	++	98.6		

【2 0 6 5】

【表 5 - 3】

実施例 52 異性体 1	++	92.8		
実施例 52 異性体 2	++	90.8	97.0	
実施例 53	++		57.1	
実施例 54	+		15.5	
実施例 55	+		3.7	
実施例 56	+		5.6	10
実施例 57	+		10.4	
実施例 58	+		34.8	
実施例 59	+		18.0	
実施例 60	+		51.3	
実施例 61	+		17.7	
実施例 62	+		20.5	
実施例 63	++		59.0	20
実施例 64	++		94.0	
実施例 65	++	95.9	98.4	
実施例 65 異性体 1	++	94.8	97.6	
実施例 65 異性体 2	++	48.8	57.1	
実施例 66	++	90.8	93.0	
実施例 67	++	93.1	96.6	
実施例 68	++	92.0	92.9	30
実施例 69	++	94.7	94.8	
実施例 70	+		9.3	
実施例 71	+			
実施例 72	++		77.5	
実施例 73	+		48.4	
実施例 74	++		70.0	
実施例 75	++		57.8	
実施例 76	++	81.0		40
実施例 77	++	88.7	89.2	
実施例 78	++		93.8	
実施例 79	++		75.3	

【 2 0 6 6 】

【表 5 - 4】

実施例 80	++	77.8	
実施例 81	++	72.2	
実施例 82 異性体 1	++	87.6	
実施例 82 異性体 2	++	89.2	
実施例 83 異性体 1	+	50.3	
実施例 83 異性体 2	+	45.8	10
実施例 84	++	94.6	
実施例 84 異性体 1	++	74.8	
実施例 85	++	102.0	
実施例 85 異性体 1	++	93.1	
実施例 86	++	85.7	
実施例 86 異性体 1	+	43.3	
実施例 87	++		20
実施例 87 異性体 1	+	13.3	
実施例 88	++	97.1	
実施例 88 異性体 1	+	74.4	
実施例 89	++	71.4	
実施例 90	++	83.1	
実施例 91	+	39.8	
実施例 92	+	35.0	30
実施例 93	+	45.3	
実施例 94	+	16.2	
実施例 95	++	97.3	
実施例 95 異性体 1	++	91.0	
実施例 96	++	91.9	
実施例 96 異性体 1	++	88.3	88.3
実施例 96 異性体 2	-	9.7	40
実施例 97 異性体 1	+	52.8	
実施例 97 異性体 2	++	88.2	
実施例 98	++	73.4	
実施例 99	++	75.3	

【2 0 6 7】

【表 5 - 5】

実施例 100	++		93.7	
実施例 101	++		84.4	
実施例 102	++		91.7	
実施例 102 異性体 1	+		35.4	
実施例 102 異性体 2	++	94.0	95.5	
実施例 103	++		86.9	10
実施例 104	++		85.7	
実施例 104 異性体 1	+		44.3	
実施例 104 異性体 2	++		98.1	
実施例 105	++		87.4	
実施例 106	++		88.7	
実施例 107	++	90.9	97.0	
実施例 108	++		55.4	20
実施例 109	++	94.1	94.0	
実施例 109 異性体 1	++		67.0	
実施例 109 異性体 2	++	98.4	93.7	
実施例 110 異性体 1	++	90.5		
実施例 110 異性体 2	++	96.6	95.0	
実施例 111 異性体 1	++		90.9	
実施例 111 異性体 2	++		58.9	30
実施例 112 異性体 1	++		34.7	
実施例 112 異性体 2	++	95.2	99.9	
実施例 113 異性体 1	++		83.2	
実施例 113 異性体 2	++		82.6	
実施例 114 異性体 1	-	17.4		
実施例 114 異性体 2	++	66.6		
実施例 115 異性体 1	+		54.7	40
実施例 115 異性体 2	++	99.3	104.2	
実施例 116	++		97.6	
実施例 117	++		82.8	
実施例 118	++		96.8	

【2068】

【表 5 - 6】

实施例 119 異性体 1	++	95.4		
实施例 119 異性体 2	++		56.3	
实施例 120 異性体 1	++	91.8	91.5	
实施例 120 異性体 2	++	90.6		
实施例 121	+		34.2	
实施例 122	++	94.1	95.6	10
实施例 123	++		97.6	
实施例 124	++	95.2	96.8	
实施例 125	++	98.3	94.0	
实施例 126	++	79.0	80.7	
实施例 127	++	86.3		
实施例 128 異性体 1	+	26.1	27.5	
实施例 128 異性体 2	-		6.5	20
实施例 129	+		32.1	
实施例 129 異性体 1	+		29.2	
实施例 129 異性体 2	+		20.9	
实施例 130 異性体 1	++	92.2		
实施例 130 異性体 2	++		87.7	
实施例 131	-	6.6	11.3	
实施例 132	+		30.4	30
实施例 133	++	85.8	95.4	
实施例 134	++	93.9	96.2	
实施例 135	++	88.9	93.8	
实施例 136	++	96.4	97.3	
实施例 137 異性体 1	++		96.7	
实施例 137 異性体 2	++	96.4	95.5	
实施例 138	++	95.9	95.4	40
实施例 139	++	93.8	96.2	
实施例 140	++	95.6	97.1	
实施例 141	++	90.6	92.2	
实施例 142	+	34.4	27.4	

【2069】

【表 5 - 7】

実施例 143 異性体 1	++		54.4	
実施例 143 異性体 2	++	95.4		
実施例 144 異性体 1	++		90.6	
実施例 144 異性体 2	++	95.3	96.6	
実施例 145	++	96.5		
実施例 146	++		79.9	10
実施例 147	++		89.5	
実施例 148	++		85.0	
実施例 149	++	95.3		
実施例 150	++		92.9	
実施例 151	++		77.0	
実施例 152	++		79.0	
実施例 153	+	27.0	26.6	20
実施例 154	++		79.0	
実施例 155	+		45.6	
実施例 156	++		93.8	
実施例 157 異性体 1	++	97.4		
実施例 157 異性体 2	++	92.9	90.7	
実施例 158	+		23.8	
実施例 159	++	98.6		30
実施例 160 異性体 1	++		93.5	
実施例 160 異性体 2	++	95.9	95.2	
実施例 161 異性体 1	++		81.7	
実施例 161 異性体 2	+		60.5	
実施例 161 異性体 3	++	93.2	89.8	
実施例 162	++	96.5		
実施例 163 異性体 1	++		66.8	40
実施例 163 異性体 2	++	96.9		
実施例 163 異性体 3	#	11.3		
実施例 164	++	95.9		
実施例 165	++		92.9	

【表 5 - 8】

実施例 166	++		81.8	
実施例 167 異性体 1	++	73.7	79.0	
実施例 167 異性体 2	++		77.2	
実施例 168 異性体 1	++	97.2		
実施例 168 異性体 2	++	95.6		
実施例 169	++	97.0		10
実施例 170	++	97.0		
実施例 171 異性体 1	++	95.7		
実施例 171 異性体 2	++	68.6		
実施例 172	++	95.8		
実施例 173 異性体 1	++	96.7		
実施例 173 異性体 2	++	94.5		
実施例 174	+		48.0	20
実施例 175 異性体 1	++	94.3	93.7	
実施例 175 異性体 2	+		25.8	
実施例 176	+		54.8	
実施例 177	++		77.4	
実施例 178	++		77.7	
実施例 179	++		79.4	
実施例 180	++	85.2	84.9	30
実施例 181	++	101.0	90.7	
実施例 182	++		79.5	
実施例 183	++		88.6	
実施例 184	+		65.4	
実施例 185	++	98.4		
実施例 186 異性体 1	++	64.5		
実施例 186 異性体 2	#	33.5		40
実施例 187 異性体 1	++	98.7		
実施例 187 異性体 2	++	46.4		
実施例 188 異性体 1	++	77.0		
実施例 188 異性体 2	#	31.7		

【2071】

【表 5 - 9】

実施例 189 異性体 1	++	95.2	
実施例 189 異性体 2	++	90.1	
実施例 190	++	76.0	
実施例 191 異性体 1	++	98.9	
実施例 191 異性体 2	++	69.0	
実施例 192	++	70.7	10
実施例 193 異性体 1	++	95.6	
実施例 193 異性体 2	++	94.3	
実施例 194	++	89.5	
実施例 195	++	96.8	
実施例 196 異性体 1	++	101.1	
実施例 196 異性体 2	++	98.9	
実施例 197 異性体 1	++	90.4	20
実施例 197 異性体 2	++	82.1	
実施例 198	++	88.2	
実施例 199	++	90.3	
実施例 200 異性体 1	++	96.4	
実施例 200 異性体 2	++	73.1	
実施例 201 異性体 1	++	93.2	
実施例 201 異性体 2	#	27.0	30
実施例 202	++	95.9	
実施例 203 異性体 1	++	88.6	
実施例 203 異性体 2	++	93.8	
実施例 204 異性体 1	++	97.4	
実施例 204 異性体 2	++	99.4	
実施例 205	++	98.0	
実施例 206 異性体 1	++	90.3	40
実施例 206 異性体 2	++	85.9	
実施例 207 異性体 1	++	89.9	
実施例 207 異性体 2	++	89.3	
実施例 208 異性体 1	++	76.6	

【 2 0 7 2 】

【表 5 - 1 0】

実施例 208 異性体 2	#	38.5	
実施例 208 異性体 3	++	64.6	
実施例 208 異性体 4	++	29.3	
実施例 209	++	88.8	
実施例 210	++	96.3	
実施例 211	++	93.3	10
実施例 212 異性体 1	++	96.8	
実施例 212 異性体 2	++	82.6	
実施例 213	++	79.1	
実施例 214	++	94.3	
実施例 215	++	72.1	
実施例 216	++	92.6	
実施例 217	++	88.0	20
実施例 218 異性体 1	++	97.4	
実施例 218 異性体 2	++	60.3	
実施例 219	++	92.7	
実施例 220	++	85.5	
実施例 221	++	94.1	
実施例 222	++	87.3	
実施例 223 異性体 1	++	94.2	30
実施例 223 異性体 2	++	97.1	
実施例 223 異性体 3	#	27.8	
実施例 223 異性体 4	#	52.5	
実施例 224	++	97.3	
実施例 224 異性体 1	++	100.4	
実施例 224 異性体 2	++	95.6	
実施例 225	++	96.5	40
実施例 226	++	90.7	
実施例 227 異性体 1	++	95.0	
実施例 227 異性体 2	++	60.7	
実施例 228	+	30.6	19.6

【 2 0 7 3】

【表 5 - 1 1】

実施例 229	++	81.6	
実施例 230	++	73.6	
実施例 231	++	57.0	
実施例 232	++	96.9	
実施例 233 異性体 1	++	98.9	
実施例 233 異性体 2	++	64.1	10
実施例 234	++	93.4	
実施例 235	++	93.4	
実施例 236	++	96.8	
実施例 237	++	92.6	
実施例 238	++	98.0	
実施例 239 異性体 1	++	91.5	
実施例 239 異性体 2	++	89.5	20
実施例 240	++	94.6	
実施例 241	++	96.7	
実施例 242	++	91.4	
実施例 243	++	38.9	
実施例 244	++	90.9	
実施例 245	++	92.6	
実施例 246 異性体 1	++	94.8	30
実施例 246 異性体 2	++	92.9	
実施例 247	++	96.8	
実施例 248	++	96.7	
実施例 249	++	96.3	
実施例 250	++	97.1	
実施例 251	++	90.9	
実施例 252	++	99.0	40
実施例 253	++	93.3	
実施例 254	++	96.0	
実施例 255 異性体 1	++	92.5	
実施例 255 異性体 2	++	89.3	

【2 0 7 4】

【表 5 - 1 2】

実施例 256	++	93.1	
実施例 257	++	78.5	
実施例 258	++	86.2	
実施例 259	++	43.1	
実施例 260	++	94.1	
実施例 261	++	96.2	10
実施例 262	++	86.5	
実施例 263	++	92.3	
実施例 264	++	99.9	
実施例 265	++	56.8	
実施例 266	++	93.5	
実施例 267	++	88.0	
実施例 268	++	50.8	20
実施例 269	++	92.8	
実施例 270	++	96.1	
実施例 271	++	94.6	
実施例 272	++	93.8	
実施例 273 異性体 1	++	53.6	
実施例 273 異性体 2	#	17.9	
実施例 274	++	96.2	30
実施例 275	++	91.5	
実施例 276 異性体 1	++	83.1	
実施例 276 異性体 2	#	35.4	
実施例 277 異性体 1	++	91.1	
実施例 277 異性体 2	++	65.6	
実施例 278 異性体 1	++	86.6	
実施例 278 異性体 2	++	65.5	40
実施例 279 異性体 1	#	11.9	
実施例 279 異性体 2	++	42.5	
実施例 280	++	82.4	
実施例 281	++	100.1	

【2 0 7 5】

【表 5 - 1 3】

実施例 282 異性体 1	++	94.0	
実施例 282 異性体 2	++	77.8	
実施例 283	++	92.6	
実施例 284	++	97.7	
実施例 285	++	96.2	
実施例 286 異性体 1	++	94.1	10
実施例 286 異性体 2	++	94.5	
実施例 286 異性体 3	++	70.5	
実施例 286 異性体 4	#	29.3	
実施例 287	++	89.8	
実施例 288	++	72.4	
実施例 289	++	94.1	
実施例 290	++	91.8	20
実施例 291	++	96.7	
実施例 292	++	93.4	
実施例 293	++	94.0	
実施例 294	++	97.2	
実施例 295	++	91.0	
実施例 296	++	94.3	
実施例 297	++	86.6	30
実施例 298	++	96.7	
実施例 299	++	71.7	
実施例 300	++	81.2	
実施例 301	++	86.7	
実施例 302	++	96.1	
実施例 303	++	98.4	
実施例 304	++	94.5	40
実施例 305	++	98.7	
実施例 306	++	97.1	
実施例 307	++	96.5	
実施例 308	-	25.0	8.6

【2 0 7 6】

【表 5 - 1 4】

実施例 309	++	97.2	
実施例 310	++	77.5	
実施例 311	++	96.7	
実施例 312	++	85.7	
実施例 313	++	96.7	
実施例 314	++	96.5	10
実施例 315	++	93.2	
実施例 316	++	88.8	
実施例 317	++	87.5	
実施例 318	++	83.8	
実施例 319	++	93.4	
実施例 320	++	97.5	
実施例 321	++	96.1	20
実施例 322	++	96.3	
実施例 323 異性体 1	++	85.9	
実施例 323 異性体 2	++	100.9	
実施例 324	++	94.3	
実施例 325	++	97.1	
実施例 326	++	97.7	
実施例 327	++	97.2	30
実施例 328	++	98.8	
実施例 329	++	99.8	
実施例 330	++	97.8	
実施例 331	++	97.1	
実施例 332 異性体 1	++	97.8	
実施例 332 異性体 2	#	32.2	
実施例 333 異性体 1	++	96.2	40
実施例 333 異性体 2	#	9.1	
実施例 334 異性体 1	++	96.6	
実施例 334 異性体 2	#	31.9	
実施例 335 異性体 1	++	48.2	

【2 0 7 7】

【表 5 - 1 5】

実施例 335 異性体 2	++	96.7	
実施例 336 異性体 1	++	50.8	
実施例 336 異性体 2	++	94.6	
実施例 337	++	59.4	
実施例 338 異性体 1	++	89.1	
実施例 338 異性体 2	#	30.5	10
実施例 339	++	65.9	
実施例 340	++	75.9	
実施例 341	++	82.0	
実施例 342	++	64.2	
実施例 343	++	82.3	
実施例 344	++	65.7	
実施例 345	++	74.7	20
実施例 346	++	94.0	
実施例 347	++	96.0	
実施例 348	++	48.9	
実施例 349	++	89.8	
実施例 350	++	91.8	
実施例 351	++	83.1	
実施例 352	++	60.8	30
実施例 353	++	90.7	
実施例 354	++	95.2	
実施例 355	++	95.5	
実施例 356	++	92.0	
実施例 357	++	60.7	
実施例 358	++	84.0	
実施例 359	++	67.5	40
実施例 360	++	97.0	
実施例 361	++	67.4	
実施例 362	++	93.4	
実施例 363	++	74.5	

【2 0 7 8】

【表 5 - 1 6】

実施例 364	++	66.3	
実施例 365 異性体 1	++	97.5	
実施例 365 異性体 2	++	61.1	
実施例 366	++	95.1	
実施例 367	++	44.8	
実施例 368	++	96.9	10
実施例 369	++	100.1	
実施例 370	++	97.0	
実施例 371 異性体 1	++	98.4	
実施例 371 異性体 2	++	97.4	
実施例 372 異性体 1	++	97.7	
実施例 372 異性体 2	++	98.8	
実施例 373	++	89.1	20
実施例 374	++	52.2	
実施例 375	++	70.9	
実施例 376	++	50.3	
実施例 377	++	72.0	
実施例 378	++	70.0	
実施例 379	++	57.7	
実施例 380	++	97.2	
実施例 381	++	97.2	30
実施例 382	++	81.3	
実施例 383 異性体 1	++	94.7	
実施例 383 異性体 2	++	95.3	
実施例 384	++	89.2	
実施例 385	++	95.3	
実施例 386	++	52.5	
実施例 387	++	95.8	40
実施例 388 異性体 1	++	92.8	
実施例 388 異性体 2	++	94.7	
実施例 389	++	96.4	

【2 0 7 9】

【表 5 - 1 7】

実施例 390	++	96.3	
実施例 391	++	94.5	
実施例 392	++	97.9	
実施例 393	++	99.2	
実施例 394	++	99.1	
実施例 395	++	98.8	10
実施例 396	++	98.6	
実施例 397	++	94.7	
実施例 398	++	97.7	
実施例 399	++	97.9	
実施例 400	++	96.8	
実施例 401	++	98.6	
実施例 402	++	96.8	20
実施例 403	++	99.5	
実施例 404	++	91.2	
実施例 405	++	55.7	
実施例 406	++	86.4	
実施例 407	++	94.7	
実施例 408	++	90.2	
実施例 409	++	91.6	30
実施例 410	++	52.0	
実施例 411 異性体 1	++	88.7	
実施例 411 異性体 2	++	93.1	
実施例 412	++	94.7	
実施例 413	++	95.3	
実施例 414	++	94.4	
実施例 415	++	87.6	40
実施例 416	++	55.1	
実施例 417	++	97.1	
実施例 418	++	99.2	
実施例 419	++	96.9	

【2 0 8 0】

【表 5 - 1 8】

实施例 420	++	97.3	
实施例 421	++	96.1	
实施例 422	++	100.3	
实施例 423	++	97.6	
实施例 424	++	97.0	
实施例 425	++	96.2	10
实施例 426	++	82.5	
实施例 427	++	97.8	
实施例 428	++	82.0	
实施例 429 異性体 1	++	77.9	
实施例 429 異性体 2	#	23.0	
实施例 430	++	99.4	
实施例 431	++	97.4	20
实施例 432	++	100.5	
实施例 433	++	91.9	
实施例 434	++	96.2	
实施例 435	++	97.9	
实施例 436	++	101.1	
实施例 437	++	99.6	
实施例 438	++	99.0	30
实施例 439	++	95.6	
实施例 440	++	100.9	
实施例 441	++	50.0	
实施例 442	++	98.3	
实施例 443	++	49.7	
实施例 444	++	68.7	
实施例 445	++	64.8	40
实施例 446	++	65.3	
实施例 447	++	95.7	
实施例 448	++	97.7	
实施例 449	++	98.7	99.4

【2 0 8 1】

【表 5 - 1 9】

实施例 450	++	79.9	
实施例 451	++	95.8	
实施例 452	++	76.9	
实施例 453	++	96.0	
实施例 454	++	99.3	
实施例 455	++	98.1	10
实施例 456	++	94.7	
实施例 457	++	93.3	
实施例 458	++	90.1	
实施例 459	++	96.4	
实施例 460	++	95.9	
实施例 461	++	95.0	
实施例 462	++	72.3	20
实施例 463	++	81.3	
实施例 464	++	80.2	
实施例 465	++	65.0	
实施例 466	++	55.3	
实施例 467	++	81.2	
实施例 468	++	94.3	
实施例 469	++	99.6	30
实施例 470	++	99.8	
实施例 471	++	98.3	
实施例 472	++	98.9	
实施例 473	++	96.7	
实施例 474	++	90.2	
实施例 475	++	97.3	
实施例 476	++	101.5	40
实施例 477	++	98.7	
实施例 478	++	93.9	
实施例 479	++	99.8	
实施例 480	++	98.8	

【 2 0 8 2】

【表 5 - 2 0】

実施例 481	++	97.8	
実施例 482	++	98.5	
実施例 483	++	93.1	
実施例 484	++	95.8	
実施例 485	++	95.0	
実施例 486	++	96.5	10
実施例 487	++	74.3	
実施例 488	++	99.1	
実施例 489	++	98.3	
実施例 490	++	94.8	
実施例 491	++	99.3	
実施例 492	++	87.7	
実施例 493	++	89.1	20
実施例 494	++	100.1	
実施例 495	++	95.8	
実施例 496	++	87.7	
実施例 497 異性体 1	++		
実施例 497 異性体 2	++		
実施例 497 異性体 3	#		
実施例 497 異性体 4	++		30
実施例 498	++	97.8	
実施例 499	++	95.9	
実施例 500	++	98.2	
実施例 501	++	88.7	
実施例 502	++	100.4	
実施例 503	++	90.1	
実施例 504 異性体 1	++	49.9	40
実施例 504 異性体 2	++	94.4	
実施例 505	++	96.3	
実施例 506	++	97.7	
実施例 507	++	96.1	

【2 0 8 3】

【表 5 - 2 1】

実施例 508	++	94.9	
実施例 509	++	83.1	
実施例 510	++	94.3	
実施例 511	++	98.5	
実施例 512	++	88.0	
実施例 513	++	84.4	10
実施例 514	++	93.1	
実施例 515	++	86.3	
実施例 516	++	91.3	
実施例 517	++	79.6	
実施例 518 異性体 1	++	92.2	
実施例 518 異性体 2	++	98.0	
実施例 519 異性体 1	++	95.5	20
実施例 519 異性体 2	++	93.6	
実施例 520	++	98.0	
実施例 521	++	98.1	
実施例 522	++	97.5	
実施例 523 異性体 1	++	94.5	
実施例 523 異性体 2	++	85.4	
実施例 524	++	97.9	30
実施例 525	++	86.0	
実施例 526	++	54.6	
実施例 527	++	89.7	
実施例 528	++	98.6	
実施例 529	++	93.7	
実施例 530	++	73.3	
実施例 531	++	73.5	40
実施例 532	++	96.3	
実施例 533	++	94.5	
実施例 534	++	98.5	
実施例 535	++	96.8	

【2 0 8 4】

【表 5 - 2 2】

实施例 536	++	95.7	
实施例 537	++	94.7	
实施例 538	++	88.4	
实施例 539	++	73.4	
实施例 540	++	96.6	
实施例 541	++	102.0	10
实施例 542	++	98.1	
实施例 543	++	91.5	
实施例 544	++	93.9	
实施例 545	++	97.6	
实施例 546	++	95.2	
实施例 547	++	92.4	
实施例 548	++	98.9	20
实施例 549	++	95.1	
实施例 550	++	99.6	
实施例 551	++	93.9	
实施例 552	++		
实施例 553	++	90.8	
实施例 554	++	93.1	
实施例 555	++	97.3	30
实施例 556	++	94.5	
实施例 557	++	93.6	89.7
实施例 558	++	88.1	
实施例 559	++	98.6	
实施例 560	++	97.9	
实施例 561	++	96.7	
实施例 562	++	93.7	40
实施例 563	++	96.5	
实施例 564	++	93.9	
实施例 565	++	94.8	
实施例 566	++	100.1	

【2 0 8 5】

【表 5 - 2 3】

実施例 567	++	78.3		
実施例 568	++	97.7		
実施例 569	++	97.9		
実施例 570	++	98.5		
実施例 571	++	95.2		
実施例 572	++	99.2		10
実施例 573	++	97.6		
実施例 574	++	97.3		
実施例 575	++	97.8	99.9	
実施例 576	++	99.0		
実施例 577 異性体 1	++	99.5		
実施例 577 異性体 2	++	94.7		
実施例 578	++	97.7		20
実施例 579	++	91.8		
実施例 580	++	53.3		
実施例 581	++	96.4		
実施例 582	++	61.2		
実施例 583	++	100.0		
実施例 584	++	81.6	77.0	
実施例 585	++	97.6		30
実施例 586	++	98.0		
実施例 587	++	98.7		
実施例 588	++	95.0		
実施例 589	++	101.9		
実施例 590	++	92.3		
実施例 591	++	89.0		
実施例 592	++	96.5		40
実施例 593	++	97.4		
実施例 594	++	97.1		
実施例 595	++	90.6		
実施例 596	++	55.2		

【2 0 8 6】

【表 5 - 2 4】

实施例 597	++	96.4		
实施例 598	++	97.6	98.3	
实施例 599	++	98.6		
实施例 600	++	72.5		
实施例 601	++	89.4		
实施例 602	++	98.6		10
实施例 603	++	93.4		
实施例 604	++	72.4		
实施例 605	++	85.8		
实施例 606	++	96.2		
实施例 607	++	78.9		
实施例 608	++	84.7		
实施例 609	++	98.7		20
实施例 610	++	97.4		
实施例 611	++	94.7		
实施例 612	++	80.7		
实施例 613	++	53.9		
实施例 614	++	95.4		
实施例 615	++	96.6		
实施例 616	++	96.0		30
实施例 617	++	96.4		
实施例 618	++	96.6		
实施例 619	++	95.5		
实施例 620	++	68.7		
实施例 621	++	78.3		
实施例 622	++	102.8		
实施例 623	++	102.2		40
实施例 624	++	104.7		
实施例 625	++	103.4		
实施例 626	++	94.8		
实施例 627	++	97.0		

【2 0 8 7】

【表 5 - 2 5】

実施例 628	++	95.9	
実施例 629	++	97.0	
実施例 630	++	94.5	
実施例 631	++	65.4	
実施例 632	++	94.7	
実施例 633	++	90.7	10
実施例 634	++	94.7	
実施例 635	++	96.4	
実施例 636	++	93.9	
実施例 637	++	96.2	
実施例 638	++	96.9	
実施例 639	++	96.2	
実施例 640	++	96.3	20
実施例 641	++	94.9	
実施例 642	++	96.1	
実施例 643	++	96.0	
実施例 644	++	95.7	
実施例 645	++	94.6	
実施例 646	++	97.7	
実施例 647	++	95.6	30
実施例 648	++	69.8	
実施例 649 異性体 1	++	72.2	
実施例 649 異性体 2	++	56.5	
実施例 650	++	94.5	
実施例 651	++	98.1	
実施例 652	++	94.7	
実施例 653	++	95.5	40
実施例 654 異性体 1	#	18.5	
実施例 654 異性体 2	++	81.5	
実施例 655	++	96.5	
実施例 656	++	95.0	

【2 0 8 8】

【表 5 - 2 6】

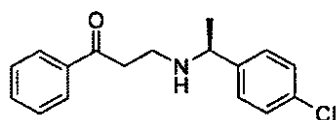
実施例 657	++	95.1
実施例 658	++	92.2
実施例 659	++	95.6
実施例 660	++	87.2
実施例 661	++	90.3
実施例 662	++	99.4
実施例 663	++	94.5
実施例 664	++	99.2
実施例 665	++	96.5

^a++は、 $IC_{50} < 100nM$ を意味し、+は、 $IC_{50} = 100 \sim 1000nM$ を意味し、#は、 $IC_{50} > 100nM$ を意味し、-は、 $IC_{50} > 1000nM$ を意味する。

中間体 I

【2089】

【化766】



3 - [(S) - 1 - (4 - クロロフェニル) - エチルアミノ] - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン

NEt₃ (60 mL) に続いて、(S) - 1 - (4 - クロロフェニル) - エチルアミン (20.5 g) を、テトラヒドロフラン (200 mL) 中の 3 - クロロ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン (23.2 g) の溶液に加えた。得られた混合物を室温において一晩攪拌した。次いで、その溶液を濃縮し、その残渣に水 (100 mL) を加え、得られた混合物を tert - ブチルメチルエーテルで抽出した。併せた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥した (MgSO₄) 。溶媒を除去した後に、表題化合物が得られた。収量 : 38.0 g (定量的)

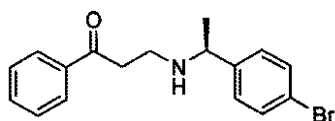
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 288 / 290 (Cl) [M+H]⁺

以下の化合物を中間体 I と同様に得た :

3 - [(S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - エチルアミノ] - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン

【2090】

【化767】



質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 332 / 334 (Br) [M+H]⁺

中間体 II

【2091】

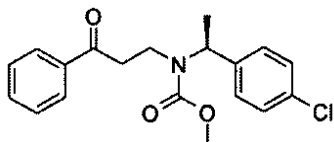
10

20

30

40

【化 7 6 8】



〔(S)‐1‐(4‐クロロフェニル)‐エチル〕‐(3‐オキソ‐3‐フェニル‐プロピル)‐カルバミン酸メチルエステル

ジクロロメタン(100 mL)に溶解されたクロロギ酸メチル(15.5 mL)を、ジクロロメタン(100 mL)と水(100 mL)との混合物中の、3‐〔(S)‐1‐(4‐クロロフェニル)‐エチルアミノ〕‐1‐フェニル‐プロパン‐1‐オン(38.0 g)と Na_2CO_3 (23.5 g)との混合物に、その溶液温度が20~26℃に維持されるような速度で加えた。完全に加えた後、その溶液を外界温度においてさらに30分間攪拌した。次いで、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで1回抽出した。併せた有機相をブラインで洗浄し、乾燥した(MgSO_4)。次いで、シリカゲル(20 g)を加え、得られた混合物を30分間、激しく攪拌した。そのシリカゲルを濾過によって分離し、ジクロロメタン(200 mL)で洗浄し、併せた濾液を減圧下で濃縮することにより、油状物を得た。その油状物を $i\text{Pr}_2\text{O}$ (150 mL)で処理することにより、表題化合物を沈殿させ、それを濾過によって分離し、石油エーテル(30 mL)で洗浄し、乾燥した。その濾液を濃縮し、その残渣を石油エーテル(60 mL)に溶解した。しばらく攪拌した後形成された沈殿物を濾過によって分離し、石油エーテル(20 mL)で洗浄し、乾燥し、先に得ていた沈殿物と併せた。

収量：38.2 g (理論の82%)

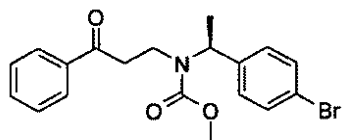
質量スペクトル(ESI^+)： $m/z = 346/348$ (Cl) $[\text{M}+\text{H}]^+$

以下の化合物を中間体 I I と同様に得た：

〔(S)‐1‐(4‐ブロモフェニル)‐エチル〕‐(3‐オキソ‐3‐フェニル‐プロピル)‐カルバミン酸メチルエステル

【2 0 9 2】

【化 7 6 9】

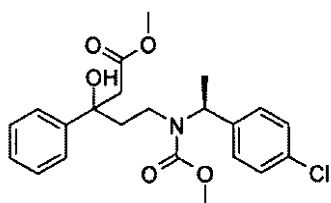


質量スペクトル(ESI^+)： $m/z = 390/392$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間体 I I I

【2 0 9 3】

【化 7 7 0】



5‐{〔(S)‐1‐(4‐クロロフェニル)‐エチル〕‐メトキシカルボニル‐アミノ}‐3‐ヒドロキシ‐3‐フェニル‐ペンタン酸メチルエステル(2つのジアステレオマーの混合物)

Et_2Zn (ヘキサン中1 M, 55 mL)を、1,2‐ジクロロエタン(30 mL)に溶解され、アルゴン雰囲気下で0℃に冷却された〔(S)‐1‐(4‐クロロフェニル)‐エチル〕‐(3‐オキソ‐3‐フェニル‐プロピル)‐カルバミン酸メチルエステル

(3.80 g)に滴下した。次いで、 $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ (0.50 g)を加えた後、1,2-ジクロロエタン (10 mL)に溶解されたブromo酢酸メチル (1.0 mL)を滴下した。得られた溶液を0～5℃において1時間にわたって攪拌し、外界温度においてさらに1.5時間にわたって攪拌した。その溶液を氷冷した半飽和 NH_4Cl 水溶液 (150 mL)に注ぎ込んだ。ジクロロメタンを加えた後、その混合物をCeliteで濾過し、そのCeliteを、さらにジクロロメタンを加えることによって抽出した。有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥した(MgSO_4)。溶媒を除去し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ(シクロヘキサン/酢酸エチル=85:15→70:30)によって精製することにより、表題化合物を2つのジアステレオマーの混合物として得た。

収量: 4.6 g (定量的)

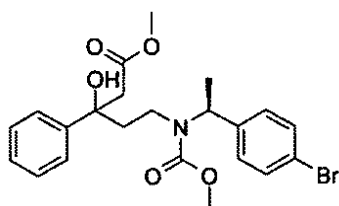
質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 420/422$ (Cl) $[\text{M}+\text{H}]^+$

以下の化合物を中間体IIIと同様に得た:

5-{[(S)-1-(4-ブromoフェニル)-エチル]-メトキシカルボニル-アミノ}-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ペンタン酸メチルエステル (2つのジアステレオマーの混合物)

【2094】

【化771】

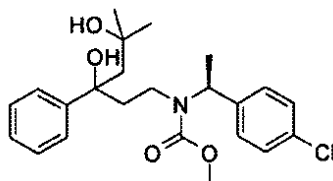


質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 464/466$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間体IV

【2095】

【化772】



[(S)-1-(4-クロロフェニル)-エチル]- (3,5-ジヒドロキシ-5-メチル-3-フェニル-ヘキシル)-カルバミン酸メチルエステル (2つのジアステレオマーの混合物)

テトラヒドロフラン (3 mL)で希釈されたMeLi (Et_2O 中1.6 M, 5.1 mL)を、アルゴン雰囲気下で-75℃に冷却されたテトラヒドロフラン (8 mL)中の5-{[(S)-1-(4-クロロフェニル)-エチル]-メトキシカルボニル-アミノ}-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ペンタン酸メチルエステル (中間体IIIからの生成物, 1.10 g)の溶液に加えた。その溶液を約-70℃において2.5時間にわたって攪拌し、次いで、半飽和 NH_4Cl 水溶液 (150 mL)に注ぎ込んだ。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、併せた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥した(MgSO_4)。溶媒を除去し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ(シクロヘキサン/酢酸エチル=85:15→70:30)によって精製することにより、表題化合物を2つのジアステレオマーの混合物として得た。

収量: 0.62 g (理論の56%)

質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 420/422$ (Cl) $[\text{M}+\text{H}]^+$

その反応物は、上に記載されたようなMeLiの代わりにMeMgClを用いても導かれ得る。

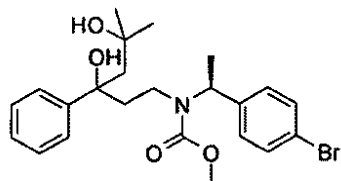
【2096】

以下の化合物を中間体 I Vと同様に得た：

〔(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル〕-(3,5-ジヒドロキシ-5-メチル-3-フェニル-ヘキシル)-カルバミン酸メチルエステル(2つのジアステレオマーの混合物)

【2097】

【化773】



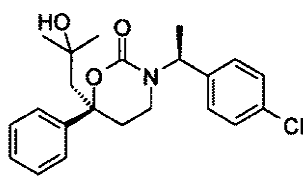
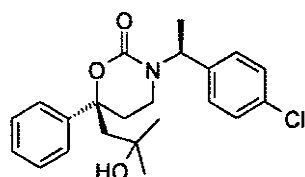
10

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 464 / 466 (Br) [M+H]⁺

中間体 V

【2098】

【化774】



20

3-〔(S)-1-(4-クロロフェニル)-エチル〕-(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オンおよび3-〔(S)-1-(4-クロロフェニル)-エチル〕-(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン

NaH(鈹油中60%, 0.15g)を、アルゴン雰囲気下のテトラヒドロフラン(10mL)中の〔(S)-1-(4-クロロフェニル)-エチル〕-(3,5-ジヒドロキシ-5-メチル-3-フェニル-ヘキシル)-カルバミン酸メチルエステル(中間体 I Vからの生成物, 0.60g)の溶液に加えた。得られた混合物を還流温度において2.5時間にわたって攪拌した。次いで、NH₄Cl水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ(シクロヘキサン/酢酸エチル=60:40→0:100)によって精製することにより、分離された2つの表題化合物を得た。

3-〔(S)-1-(4-クロロフェニル)-エチル〕-(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン：収量：40mg(理論の40%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 388 / 390 (Cl) [M+H]⁺

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 0.80(s, 3H), 1.18(s, 3H), 1.41(d, J=7.0Hz, 3H), 2.01(s, 2H), 2.08(td, J=11.5, 5.4Hz, 1H), 2.37-2.51(m, 2H), 2.95-3.02(m, 1H), 4.23(s, 1H), 5.38(q, J=7.0Hz, 1H), 6.86(d, J=8.4Hz, 2H), 7.14(d, J=8.4Hz, 2H), 7.27-7.39(m, 5H)。

3-〔(S)-1-(4-クロロフェニル)-エチル〕-(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン：収量：93mg(理論の17%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 388 / 390 (Cl) [M+H]⁺

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 0.81(s, 3H), 1.16(s

30

40

50

, 3 H), 1.18 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.03 (s, 2 H), 2.31–2.41 (m, 2 H), 2.51–2.59 (m, 1 H), 2.64–2.71 (m, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 5.31 (q, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.28–7.35 (m, 3 H), 7.37–7.43 (m, 4 H).

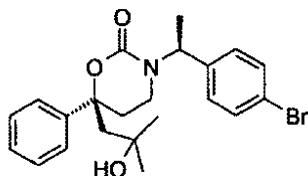
以下の化合物を中間体 V と同様に得た：

3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-[1, 3]オキサジナン-2-オン

【2099】

【化775】

10



上に記載されたようなクロマトグラフィによって純粋なジアステレオマーに分割される 3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-[1, 3]オキサジナン-2-オンを含む混合物中の [(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-(3, 5-ジヒドロキシ-5-メチル-3-フェニルヘキシル)-カルバミン酸メチルエステル (2つのジアステレオマーの混合物) から上記化合物を得た。

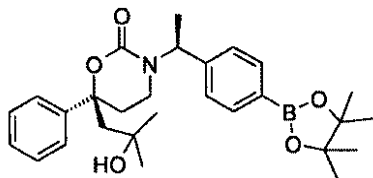
20

【2100】

中間体 V I

【2101】

【化776】



30

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-{(S)-1-[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)-フェニル]-エチル}-[1, 3]オキサジナン-2-オン

スターバー、3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-[1, 3]オキサジナン-2-オン (4.00 g)、ビス(ピナコラト)ジボロン (3.05 g)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (0.25 g)、KOAc (3.18 g) およびジメチルスルホキシド (30 mL) が投入されたフラスコに 15 分間、アルゴンを噴霧した。次いで、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (0.38 g) を加え、得られた混合物を 90 °C に加熱し、この (t h w a s) 温度において一晩攪拌した。外界温度に冷却した後、酢酸エチル (150 mL) を加え、その混合物を水 (3 × 50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧下で除去し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ (シクロヘキサン/酢酸エチル = 33 : 66 → 0 : 100) によって精製することにより、表題化合物を無色固体として得た。

40

収量：3.50 mg (理論の 79%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 480 [M+H]⁺

以下の化合物を中間体 V I と同様に得た：

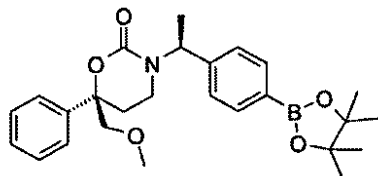
(1) (R)-6-メトキシメチル-6-フェニル-3-{(S)-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-

50

エチル} - [1, 3] オキサジナン-2-オン

【2102】

【化777】



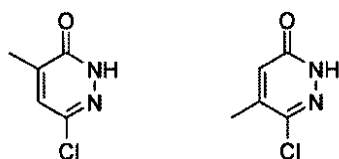
3 - [1 - (4-ブロモフェニル) - エチル] - 6-メトキシメチル-6-フェニル
- [1, 3] オキサジナン-2-オン (実施例687) を出発化合物として使用した。

【2103】

中間体VII

【2104】

【化778】



6-クロロ-4-メチル-2H-ピリダジン-3-オンおよび6-クロロ-5-メチル-2H-ピリダジン-3-オン

3. 3MのNaOH水溶液(66mL)中の3, 6-ジクロロ-4-メチルピリダジン(6.60g)の懸濁液を還流温度において2時間にわたって攪拌した。加熱浴を取り除き、50%酢酸水溶液(25mL)を加えた。その水溶液をpH値6に調整し、その後形成された沈殿物を濾過によって分離し、少量の水で洗浄した。その沈殿物をシリカゲルのクロマトグラフィ(シクロヘキサン/酢酸エチル=90:10→0:100)によって精製することにより、分離された2つの表題化合物を得た。

6-クロロ-4-メチル-2H-ピリダジン-3-オン: 収量: 2.70g (理論の46%)

質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 145/147 (Cl) [M+H]⁺

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 2.06(d, J=1.3Hz, 3H), 7.44(不完全な分割 q, J=1.3Hz, 1H), 13.03(ブロード s, 1H)。

6-クロロ-5-メチル-2H-ピリダジン-3-オン: 収量: 1.90g (理論の32%)

質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 145/147 (Cl) [M+H]⁺

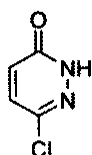
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 2.19(d, J=1.3Hz, 3H), 6.91(不完全な分割 q, J=1.3Hz, 1H), 13.02(ブロード s, 1H)。

以下の化合物を中間体VIIと同様に得た:

6-クロロ-2H-ピリダジン-3-オン

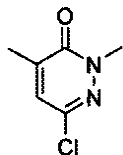
【2105】

【化779】



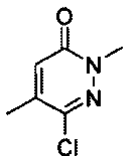
質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 131/133 (Cl) [M+H]⁺

中間体 V I I I
 【2106】
 【化780】



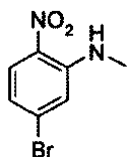
6-クロロ-2,4-ジメチル-2H-ピリダジン-3-オン
 ヨウ化メチル (1.3 mL) を、ジメチルホルムアミド (27 mL) 中の、6-クロロ-4-メチル-2H-ピリダジン-3-オン (2.70 g) と K_2CO_3 (3.40 g) との混合物に加えた。得られた混合物を外界温度において一晩攪拌した。次いで、水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥した ($MgSO_4$)。溶媒を除去した後に、表題化合物が固体として得られた。
 収量: 2.97 g (理論の100%)
 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 159/161$ (Cl) $[M+H]^+$

以下の化合物を中間体 V I I I と同様に得た:
 6-クロロ-2,5-ジメチル-2H-ピリダジン-3-オン
 【2107】
 【化781】



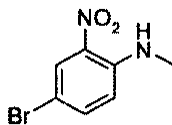
質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 159/161$ (Cl) $[M+H]^+$

中間体 I X
 【2108】
 【化782】



(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)-N-メチルアミン
 メチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M, 11.4 mL) を、ジメチルホルムアミド (40 mL) 中の、4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン (2.50 g) と K_2CO_3 (1.90 g) との混合物に加えた。得られた混合物を外界温度において一晩攪拌した。次いで、その混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンを加えた。得られた混合物を 0.5 M の HCl 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥した ($MgSO_4$)。溶媒を除去することにより、生成物を固体として得た。
 収量: 2.60 g (理論の99%)
 質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 231/233$ (Br) $[M+H]^+$
 以下の化合物を中間体 I X と同様に得た:
 (4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-N-メチルアミン
 【2109】

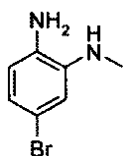
【化 7 8 3】

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 231 / 233 (Br) [M+H]⁺

中間体 X

【2 1 1 0】

【化 7 8 4】



4-ブロモ-2-メチルアミノ-アニリン

テトラヒドロフラン (100 mL) 中の、(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)-メチルアミン (2.60 g) とラネーニッケル (0.25 g) との混合物を水素雰囲気下 (50 psi)、室温において一晩、振盪した。次いで、上記触媒を濾過によって分離し、その濾液を減圧下で濃縮することにより、粗表題化合物を茶色油状物として得て、それをさらに精製することなく使用した。

収量 : 2.20 g (理論の 97%)

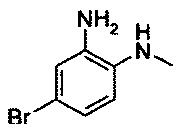
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 201 / 203 (Br) [M+H]⁺

以下の化合物を中間体 X と同様に得た :

5-ブロモ-2-メチルアミノ-アニリン

【2 1 1 1】

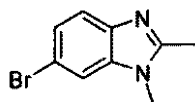
【化 7 8 5】

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 201 / 203 (Br) [M+H]⁺

中間体 X I

【2 1 1 2】

【化 7 8 6】



6-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール

酢酸 (15 mL) 中の 4-ブロモ-2-メチルアミノ-アニリン (1.10 g) の溶液を 130 °C において 2 時間にわたって攪拌した。外界温度に冷却した後、その溶液を減圧下で濃縮し、その残渣を酢酸エチルに溶解した。得られた溶液を 10% K₂CO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィ (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH = 99 : 1 : 0.1 → 9 : 1 : 0.1) によって精製することにより、表題化合物を固体として得た。

収量 : 0.58 g (理論の 47%)

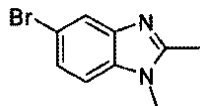
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 225 / 227 (Br) [M+H]⁺

以下の化合物を中間体 X I と同様に得た :

5-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール

【2 1 1 3】

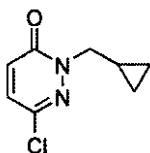
【化 7 8 7】

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 225 / 227 (Br) [M+H]⁺

中間体 X I I

【2 1 1 4】

【化 7 8 8】



10

6-クロロ-2-シクロプロピルメチル-2H-ピリダジン-3-オン

シクロプロピルメチルプロミド (0.82 mL) を、ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の、6-クロロ-2H-ピリダジン-3-オン (1.0 g) と K₂CO₃ (2.10 g) との混合物に加えた。得られた混合物を 60℃において一晩攪拌した。次いで、水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を除去した後、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 99:1:0.1) によって精製することにより、表題化合物を油状物として得た。

20

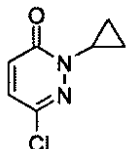
収量: 0.85 g (理論の 60%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 185 / 187 (Cl) [M+H]⁺

中間体 X I I I

【2 1 1 5】

【化 7 8 9】



30

6-クロロ-2-シクロプロピル-2H-ピリダジン-3-オン

スターバー、6-クロロ-2H-ピリダジン-3-オン (0.15 g)、シクロプロピルボロン酸 (0.30 g)、ピリジン (0.75 mL)、トリエチルアミン (0.8 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) が投入されたマイクロ波に適した容器に、アルゴンを 5 分間、噴霧した。次いで、Cu(OAc)₂ (0.42 g) を加え、その混合物をマイクロ波照射下、140℃において 10 分間、電子レンジ内で攪拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、水を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、併せた有機抽出物を水および NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。乾燥し (MgSO₄)、溶媒を除去した後、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 99:1:0.1 → 9:1:0.1) によって精製することにより、表題化合物を得た。

40

収量: 35 mg (理論の 18%)

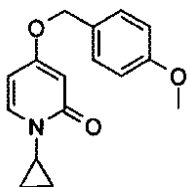
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 171 / 173 (Cl) [M+H]⁺

以下の化合物を中間体 X I I I と同様に得た:

1-シクロプロピル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン

【2 1 1 6】

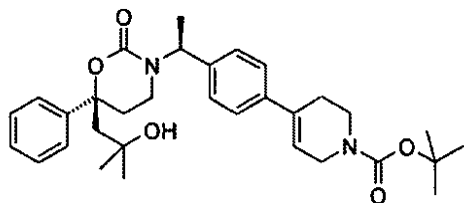
【化 7 9 0】

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 272 [M+H]⁺

中間体XIV

【2117】

【化 7 9 1】



4-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-3-イル]-エチル}-フェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
スターバー、3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン (0.30 g)、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)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.22 g)、K₂CO₃ (0.29 g) および [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) (57 mg) が投入されたフラスコに、ジメチルホルムアミド (5 mL) をアルゴン雰囲気下において加えた。得られた混合物を 80℃において一晩攪拌した。外界温度に冷却した後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ (シクロヘキサン/酢酸エチル = 40 : 60 → 0 : 100) によって精製することにより、表題化合物を得た。

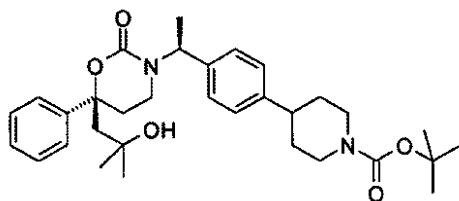
収量 : 0.35 g (理論の 93%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 535 [M+H]⁺

中間体XV

【2118】

【化 7 9 2】



4-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-3-イル]-エチル}-フェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

メタノール (10 mL) 中の、4-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-3-イル]-エチル}-フェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.34 g) と、10%炭素担持パラジウム (60 mg)

との混合物を、水素雰囲気（50 psi）において4時間にわたって振盪した。次いで、上記触媒を濾過によって分離し、その濾液を濃縮することにより、表題化合物を得た。

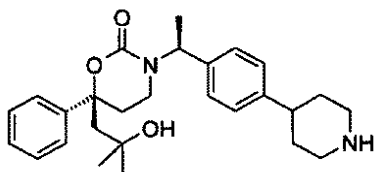
収量：0.30 g（理論の88%）

質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 537 [M+H]⁺

中間体XVI

【2119】

【化793】



10

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-[(S)-1-(4-ピペリジン-4-イルフェニル)エチル]-[1,3]オキサジナン-2-オン

トリフルオロ酢酸（0.40 mL）を、ジクロロメタン（10 mL）中の4-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-3-イル]エチル}-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（0.29 g）の溶液に加えた。得られた溶液を室温において一晩攪拌した。次いで、より多くのジクロロメタンを加え、その溶液を、飽和NaHCO₃水溶液を用いて中和した。有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥した（MgSO₄）。溶媒を減圧下で除去することにより、表題化合物を得た。

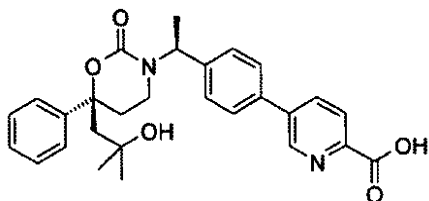
20

収量：0.22 g（理論の93%）

中間体XVII

【2120】

【化794】



30

5-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-3-イル]エチル}-フェニル)-ピリジン-2-カルボン酸

ジメチルホルムアミド（4 mL）中の、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-[(S)-1-(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)フェニル)エチル]-1,3-オキサジナン-2-オン（0.60 g）および5-ブロモピリジン-2-カルボン酸メチルエステル（0.41 g）の溶液に、2 MのNa₂CO₃水溶液（1.3 mL）を加えた。得られた混合物にアルゴンを用いて10分間、噴霧した後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体（61 mg）を加えた。その混合物を100℃に加熱し、この温度において一晩攪拌した。外界温度に冷却した後、その混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで抽出した。水性抽出物を併せ、クエン酸を用いて酸性化し（pH約5~6）、CH₂Cl₂/MeOH（約10:1）で抽出した。併せた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥した（MgSO₄）。溶媒を除去し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ（CH₂Cl₂/MeOH=98:2→50:50）によって精製することにより、表題化合物を樹脂様固体として得た。

40

収量：0.44 g（理論の73%）

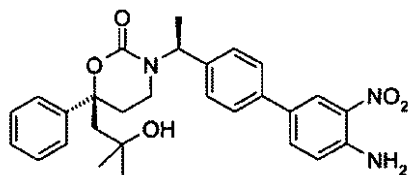
50

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 475 [M+H]⁺

中間体XVII

【2121】

【化795】



3-[(S)-1-(4'-アミノ-3'-ニトロビフェニル-4-イル)-エチル]-(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン 10

スターバー、3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン (1.00 g)、2-ニトロ-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)-フェニルアミン (0.92 g) および 2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (2.3 mL) が投入されたフラスコにアルゴンを 15 分間、噴霧した。次いで、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (57 mg) を加え、その混合物を 100 °C において一晩攪拌した。外界温度に冷却した後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併 20
せた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮する。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ (CH₂Cl₂/MeOH = 98:2 → 80:20) によって精製することにより、表題化合物を油状物として得て、それを、酢酸エチルと iPr₂O との混合物 (約 10:1) を用いて結晶化した。

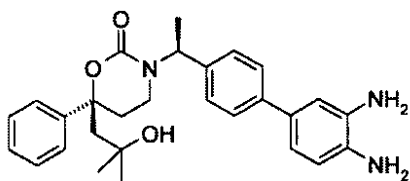
収量: 0.53 g (理論の 93%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 490 [M+H]⁺

中間体XIX

【2122】

【化796】



3-[(S)-1-(3',4'-ジアミノビフェニル-4-イル)-エチル]-(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン

メタノール (10 mL) とテトラヒドロフラン (10 mL) との混合物中の、3-[(S)-1-(4'-アミノ-3'-ニトロビフェニル-4-イル)-エチル]-(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン (0.50 g) と 10% 炭素担持パラジウム (0.10 g) との混合物を水素雰囲気 (3 バール) 中、室温において 3.5 時間にわたって振盪した。次いで、上記触媒を濾過によって分離し、その濾液を減圧下で濃縮することにより、表題化合物を油状物として得た。 40

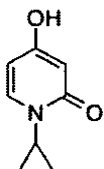
収量: 0.46 g (理論の 97%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 460 [M+H]⁺

中間体XX

【2123】

【化 7 9 7】



1-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-1H-ピリジン-2-オン

スターバーおよび1-シクロプロピル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン(0.17g)が投入され、氷/EtOH浴内で冷却されたフラスコに、トリフルオロ酢酸(1mL)を加えた。得られた混合物を、冷却しながら1.5時間 10
にわたって攪拌し、外界温度においてさらに4.5時間にわたって攪拌した。次いで、その溶液を減圧下で濃縮し、その残渣をtert-ブチルメチルエーテルを用いて倍散し、乾燥することにより、表題化合物を固体として得た。

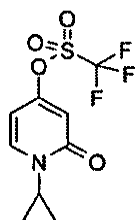
収量: 0.10g (定量的)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 152 [M+H]⁺

中間体XXI

【2124】

【化 7 9 8】



20

トリフルオロメタンスルホン酸1-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イルエステル

スターバー、1-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-1H-ピリジン-2-オン(0.10g)、NEt₃(0.24mL)およびジクロロメタン(8mL)が投入され、氷/EtOH浴内で冷却されたフラスコに、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.12 30
mL)を加えた。得られた混合物を、冷却しながら2時間にわたって攪拌し、外界温度においてさらに2時間にわたって攪拌した。次いで、その溶液をジクロロメタンで希釈し、水、NaHCO₃水溶液および水で連続して洗浄した。有機溶液を乾燥し(MgSO₄)、溶媒を除去し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ(ジクロロメタン/メタノール=99:1→90:10)によって精製することにより、表題化合物を樹脂様固体として得た。

収量: 0.07g (理論の36%)

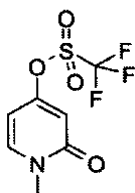
質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 284 [M+H]⁺

以下の化合物を中間体XXIと同様に得た:

(1) トリフルオロメタンスルホン酸1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピ 40
リジン-4-イルエステル

【2125】

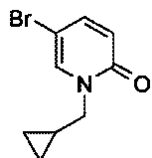
【化 7 9 9】



質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 258 [M+H]⁺

50

中間体 X X I I
 【2126】
 【化800】



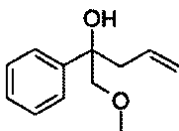
5-ブロモ-1-シクロプロピルメチル-1H-ピリジン-2-オン

KO^tBu (0.68 g) を、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 5-ブロモ-1H-ピリジン-2-オン (1.00 g) の溶液に室温において加えた。30 分間攪拌した後、その懸濁液にシクロプロピルメチルブロミド (0.77 mL) およびジメチルホルムアミド (3 mL) を加え、得られた混合物を 70 °C に温めた。その混合物を 70 °C において 2 時間にわたって攪拌した後に、反応が完了した。その混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (2 × 20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。次いで、その溶液を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を除去することにより、表題化合物を無色の油状物として得た。

収量：1.18 g (理論の 90%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 228 / 230 (Br) [M+H]⁺

中間体 X X I I I
 【2127】
 【化801】



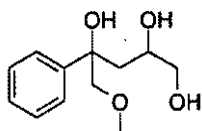
1-メトキシ-2-フェニル-ペント-4-エン-2-オール

テトラヒドロフラン (50 mL) に溶解された 2-メトキシ-1-フェニル-エタノン (5.00 g) を、テトラヒドロフラン (21 mL) 中の 2 M 塩化アリルマグネシウムに室温において加えた。その溶液を室温において 3 時間にわたって攪拌し、次いで、10% NH₄Cl 水溶液 (50 mL) を加えた。得られた混合物を tert-ブチルメチルエーテルで抽出し (3 × 50 mL)、併せた抽出物を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。溶媒を蒸発させることにより、表題化合物を無色の油状物として得た。

収量：6.40 g (定量的)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 175 [M+H-H₂O]⁺

中間体 X X I V
 【2128】
 【化802】



5-メトキシ-4-フェニル-ペンタン-1,2,4-トリオール

OsO₄ (水中 4%, 2 mL; あるいは、K₂OsO₄ を用いてもよい) に続いて、N-メチル-モルホリン-N-オキシド (5.20 g) を、氷浴内で冷却されたテトラヒドロフラン (10 mL) 中の 1-メトキシ-2-フェニル-ペント-4-エン-2-オール (1.10 g) の溶液に加えた。冷却浴を取り除き、その溶液を室温において一晩攪拌した。次いで、10% Na₂S₂O₅ 水溶液 (10 mL) を加え、得られた混合物を室温においてさらに 1.5 時間にわたって攪拌した。減圧下で有機溶媒を除去した後、残留した混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥した (MgSO₄)

4)。溶媒を蒸発させることにより、表題化合物を良好な純度（約95%）で得た。

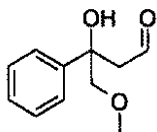
収量：1.20 g（理論の96%）

質量スペクトル（ESI⁻）： $m/z = 225$ [M-H]⁻

中間体XXV

【2129】

【化803】



10

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-フェニルブチルアルデヒド

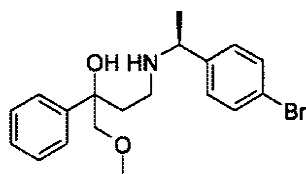
氷浴内で冷却された、5-メトキシ-4-フェニルペンタン-1,2,4-トリオール（1.10 g）と、ジクロロメタン（10 mL）と、水（5 mL）との混合物に、NaIO₄（5.20 g）を加えた。その混合物を冷却浴内で外界温度に温めながら激しく攪拌し、この温度において一晩さらに攪拌した。次いで、水（20 mL）およびジクロロメタン（50 mL）を加え、有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した（2×25 mL）。併せた有機相を水で洗浄し、乾燥した（MgSO₄）。溶媒を除去した後、表題化合物を得て、それを直接次の反応工程（グリコール切断）に供した。

収量：0.94 g（定量的）

中間体XXVI

【2130】

【化804】



20

4-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ]-1-メトキシ-2-フェニルブタン-2-オール

30

テトラヒドロフラン（20 mL）中の3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-フェニルブチルアルデヒド（0.90 g）の溶液に、(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミン（0.93 g）、NaB(OAc)₃（0.98 g）および酢酸（0.27 mL）を所与の順序で約10～15℃において加えた。冷却浴を取り除き、その混合物を室温において2時間にわたって攪拌した。次いで、水（50 mL）および1 MのNaOH水溶液（20 mL）を加え、得られた混合物をさらに30分間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで抽出し、併せた抽出物を水およびブラインで洗浄した。乾燥した（MgSO₄）後、溶媒を除去することにより、表題化合物を得て、それをさらに精製することなく、その後の反応工程に供した。

収量：1.80 g（定量的）

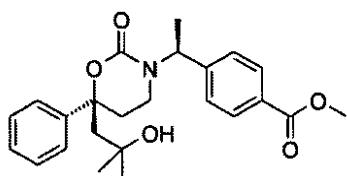
40

質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 378/380$ (Br) [M+H]⁺

中間体XXVII

【2131】

【化805】



4-{(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1H-ベンゾピラン-6-イル]エチル}ピロリジン

50

オキソ-6-フェニル-[1, 3]オキサジナン-3-イル]-エチル}-安息香酸メチルエステル

MeCN (2.5 mL)、MeOH (20 mL) およびジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 3-[(S)-1-(4-ブromo-フェニル)-エチル]-(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-6-フェニル-[1, 3]オキサジナン-2-オン (1.04 g) の溶液に、NEt₃ (0.47 mL) および [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (0.15 g) を加えた。得られた混合物にアルゴンを5分間、噴霧し、次いで、CO (5.5. パール) で満たされた、圧力試験済みの (pressure-proved) 容器に移した。その混合物を70℃に加熱し、この温度において18時間にわたって攪拌した後、さらなる [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (0.15 g) を加えた。70℃においてさらに4時間にわたって攪拌した後、その混合物を外界温度に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣を酢酸エチルに溶解し、得られた混合物を水およびブラインで洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を除去し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ (シクロヘキサン/酢酸エチル=40:60→0:100) によって精製することにより、表題化合物を油状物として得た。

10

収量: 0.73 g (理論の55%)

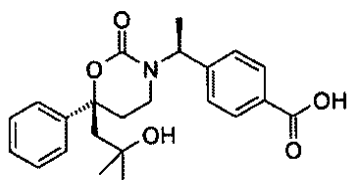
質量スペクトル (ESI⁻): m/z = 456 [M+HCOO]⁻

中間体 XXVII

20

【2132】

【化806】



4-{(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1, 3]オキサジナン-3-イル]-エチル}-安息香酸

30

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 4-{(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1, 3]オキサジナン-3-イル]-エチル}-安息香酸メチルエステル (0.73 g) の溶液に、1 M の NaOH 水溶液 (5 mL) を加えた。得られた溶液を室温において一晩攪拌した。次いで、その溶液を濃縮し、その残渣を水に溶解し、濾過した。その水性濾液を、1 M 塩酸を用いて酸性化し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を除去することにより、表題化合物を泡沫状固体として得た。

収量: 0.38 g (理論の72%)

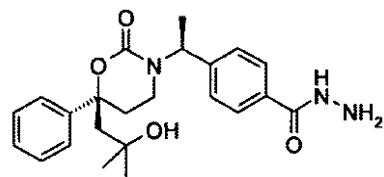
質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 398 [M+H]⁺

中間体 XXI

40

【2133】

【化807】



4-{(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1, 3]オキサジナン-3-イル]-エチル}-安息香酸ヒドラジド

50

ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解された、4-[(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-3-イル]-エチル]-安息香酸 (0.37 g) および EtNiPr₂ (0.41 mL) に、TBTU [2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート, 0.33 g] を加えた。その溶液を室温において10分間攪拌した後、水和ヒドラジン (0.23 mL) を加えた。その溶液を室温において一晩攪拌し、次いで、水で希釈した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、併せた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を除去し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ (CH₂Cl₂/MeOH=98:2→90:10) によって精製することにより、表題化合物を無色の泡沫状固体として得た。

10

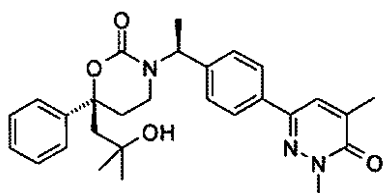
収量: 0.19 g (理論の50%)

質量スペクトル (ESI⁻): m/z = 410 [M-H]⁻

実施例 666

【2134】

【化808】



20

3-[(S)-1-[4-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-フェニル]-エチル]-(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン

ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-[(S)-1-(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)フェニル)エチル]-1,3-オキサジナン-2-オン (0.15 g) および 6-クロロ-2,4-ジメチル-2H-ピリダジン-3-オン (75 mg) の溶液に、2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (0.31 mL) を加えた。得られた混合物にアルゴンを10分間、噴霧した後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (15 mg) を加えた。その混合物を100℃に加熱し、この温度において一晩攪拌した。外界温度に冷却した後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ (CH₂Cl₂/MeOH=98:2→80:20) によって精製することにより、表題化合物を得た。

30

収量: 0.10 g (理論の67%)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 476 [M+H]⁺

以下の化合物を実施例 666 と同様に得た:

ブロモ、クロロまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシ誘導体化カップリングパートナー (= 求電子性成分) のいずれかを用いて、反応を行った。

40

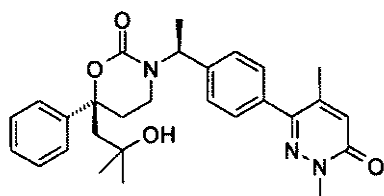
【2135】

実施例 667

3-[(S)-1-[4-(1,4-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-フェニル]-エチル]-(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン

【2136】

【化 8 0 9】

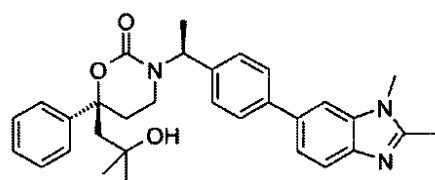
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 476 [M+H]⁺

実施例 6 6 8

3- { (S) - 1 - [4 - (2 , 3 - ジメチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - フェニル] - エチル } - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン 10

【 2 1 3 7 】

【化 8 1 0】



20

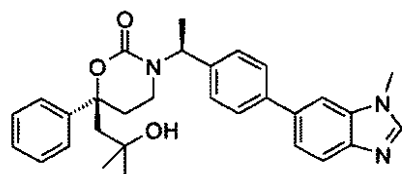
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 498 [M+H]⁺

実施例 6 6 9

(S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 - { (S) - 1 - [4 - (3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - フェニル] - エチル } - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン

【 2 1 3 8 】

【化 8 1 1】



30

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 484 [M+H]⁺

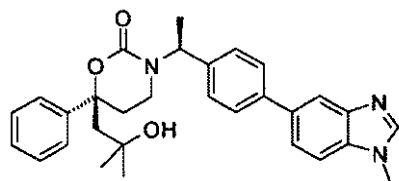
実施例 6 7 0

(S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 - { (S) - 1 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - フェニル] - エチル } - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン

【 2 1 3 9 】

【化 8 1 2】

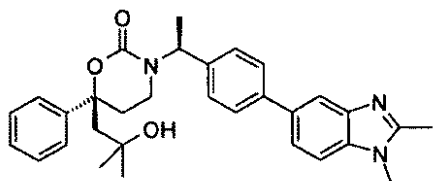
40

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 484 [M+H]⁺

実施例 6 7 1

3- { (S) - 1 - [4 - (1 , 2 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - フェニル] - エチル } - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 50

6-フェニル- [1, 3] オキサジナン-2-オン
 【2140】
 【化813】

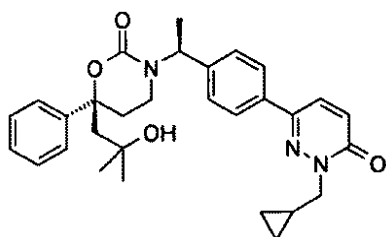


質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 498 [M+H]⁺

10

実施例 672

3- { (S)-1- [4- (1-シクロプロピルメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル)-フェニル]-エチル} - (S)-6- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-6-フェニル- [1, 3] オキサジナン-2-オン
 【2141】
 【化814】



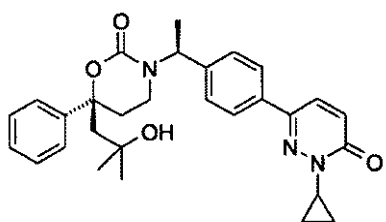
20

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 502 [M+H]⁺

実施例 673

3- { (S)-1- [4- (1-シクロプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル)-フェニル]-エチル} - (S)-6- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-6-フェニル- [1, 3] オキサジナン-2-オン
 【2142】
 【化815】

30



質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 488 [M+H]⁺

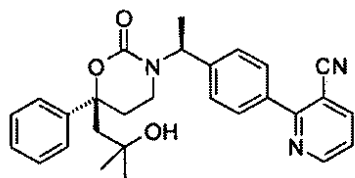
【2143】

40

実施例 675

2- (4- { (S)-1- [(S)-6- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-2-オキソ-6-フェニル- [1, 3] オキサジナン-3-イル]-エチル}-フェニル)-ニコチノニトリル
 【2144】
 【2145】

【化 8 1 7】

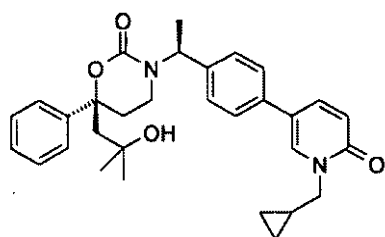
質量スペクトル (ESI⁻) : m/z = 500 [M+HCOO]⁻

実施例 676

3- { (S) - 1 - [4 - (1 - シクロプロピルメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - エチル } - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン 10

【 2 1 4 6 】

【化 8 1 8】



20

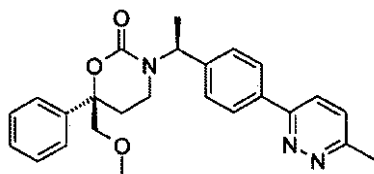
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 501 [M+H]⁺

実施例 677

(R) - 6 - メトキシメチル - 3 - { (S) - 1 - [4 - (6 - メチル - ピリダジン - 3 - イル) - フェニル] - エチル } - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン

【 2 1 4 7 】

【化 8 1 9】



30

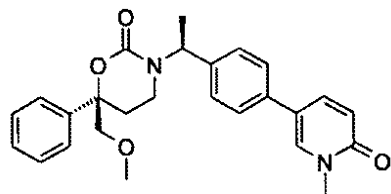
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 418 [M+H]⁺

実施例 678

(R) - 6 - メトキシメチル - 3 - { (S) - 1 - [4 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - エチル } - 6 - フェニル - [1 , 3] オキサジナン - 2 - オン

【 2 1 4 8 】

【化 8 2 0】



40

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 433 [M+H]⁺

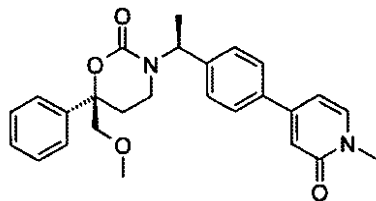
実施例 679

(R) - 6 - メトキシメチル - 3 - { (S) - 1 - [4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - 6 - フェニル - [1 50

, 3] オキサジナン-2-オン

【2149】

【化821】



質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 433 [M+H]⁺

10

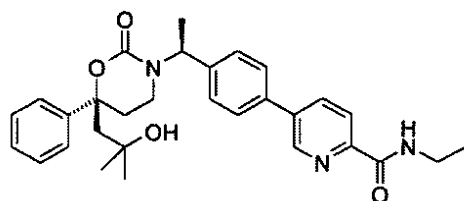
上に記載された条件下で、トリフルオロメタンスルホン酸 1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルエステルをカップリングパートナーとして使用した。

【2150】

実施例 680

【2151】

【化822】



20

5-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-3-イル]-エチル}-フェニル)-ピリジン-2-カルボン酸エチルアミド

ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の、5-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-3-イル]-エチル}-フェニル)-ピリジン-2-カルボン酸 (0.10 g) およびジイソプロピルエチルアミン (50 μL) の溶液に、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (75 mg) を室温において加えた。得られた溶液を 25 分間攪拌した後、ジエチルアミン (水中 70%, 50 μL) を加えた。その溶液を室温において一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。その粗生成物を、逆相の HPLC (MeCN/H₂O) によって精製することにより、表題化合物を泡沫状固体として得た。

30

収量: 25 mg (理論の 24%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 502 [M+H]⁺

以下の化合物を実施例 680 と同様に得た:

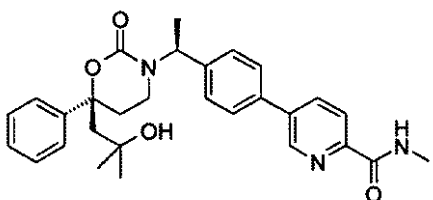
実施例 681

5-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-3-イル]-エチル}-フェニル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド

40

【2152】

【化823】



50

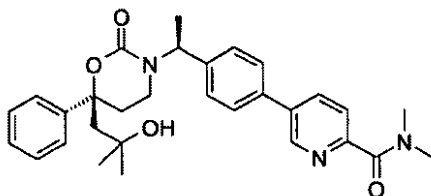
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 488 [M+H]⁺

実施例 682

(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-3-イル]-エチル}-フェニル)-ピリジン-2-カルボン酸ジメチルアミド

【2153】

【化824】



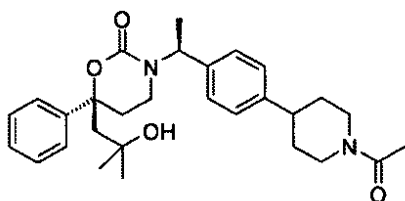
10

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 502 [M+H]⁺

実施例 683

【2154】

【化825】



20

3-{(S)-1-[4-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-エチル}- (S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン

テトラヒドロフラン (5 mL) に溶解された (S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-[(S)-1-(4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-エチル]-[1,3]オキサジナン-2-オン (0.12 g) に、トリエチルアミン (0.10 mL)、無水酢酸 (50 μL) および 4-ジメチルアミノピリジン (5 mg) を連続的に室温において加えた。その溶液を室温において4時間にわたって攪拌し、次いで、酢酸エチルで希釈した。得られた溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を除去した後、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ (CH₂Cl₂/MeOH=98:2→90:10) によって精製することにより、表題化合物を無色泡沫状固体として得た。

30

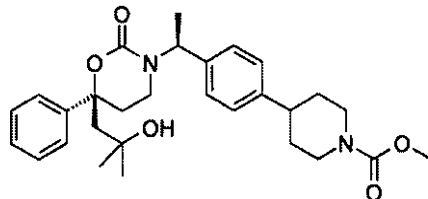
収量：80 mg (理論の 61%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 479 [M+H]⁺

実施例 684

【2155】

【化826】



40

4-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-3-イル]-エチル}-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル

ジクロロメタン (5 mL) に溶解された (S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-

50

プロピル) - 6 - フェニル - 3 - [(S) - 1 - (4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - エチル] - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン (0.12 g) に、トリエチルアミン (0.10 mL) およびクロロギ酸メチル (24 μ L) を連続的に室温において加えた。得られた溶液を室温において一晩攪拌し、次いで、ジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を水およびブラインで洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒を除去した後、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=99:1 \rightarrow 90:10$) によって精製することにより、表題化合物を泡沫状固体として得た。

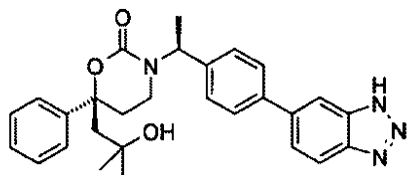
収量: 100 mg (理論の 70%)

質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 495$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

実施例 685

【2156】

【化827】



3 - { (S) - 1 - [4 - (3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - フェニル] - エチル } - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン

水 (2 mL) 中の NaNO_2 (0.16 g) の溶液を、酢酸 (10 mL) 中の 3 - [(S) - 1 - (3', 4' - ジアミノ - ビフェニル - 4 - イル) - エチル] - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン (0.43 g) の氷冷溶液に滴下した。得られた混合物を、冷却しながら 2 時間にわたって攪拌し、室温においてさらに 1 時間にわたって攪拌した。次いで、水 (100 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液、水およびブラインで洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒を除去し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ (酢酸エチル/ $\text{MeOH}=98:2 \rightarrow 80:20$) によって精製することにより、表題化合物を泡沫状固体として得た。

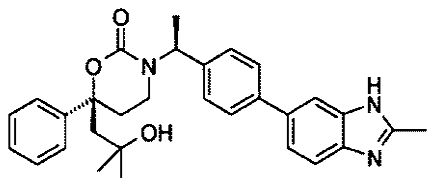
収量: 0.30 g (理論の 69%)

質量スペクトル (ESI^+): $m/z = 471$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

実施例 686

【2157】

【化828】



(S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 3 - { (S) - 1 - [4 - (2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - フェニル] - エチル } - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン

酢酸 (2 mL) に溶解された 3 - [(S) - 1 - (3', 4' - ジアミノ - ビフェニル - 4 - イル) - エチル] - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン (120 mg) をマイクロ波照射下、150 $^{\circ}\text{C}$ において 30 分間、攪拌した。外界温度に冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を逆相の HPLC ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$) によって精製することにより、表題化合物を得た。

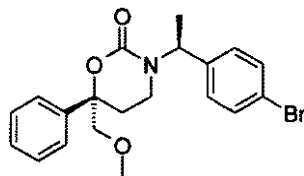
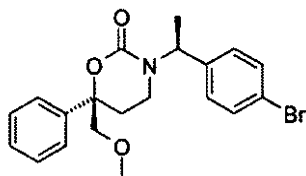
収量：77 mg (理論の61%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 484 [M+H]⁺

実施例687および688

【2158】

【化829】



10

3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル]-(R)-6-メトキシメチル-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オンおよび3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル]-(S)-6-メトキシメチル-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン

ジクロロメタン (5 mL) 中の、4-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ]-1-メトキシ-2-フェニルブタン-2-オール (1:1 ジアステレオ異性混合物, 200 mg) および EtNiPr₂ (91 μL) の氷冷溶液にトリホスゲン (157 mg) を加えた。得られた溶液を、冷却しながら2時間にわたって攪拌し、室温において一晚攪拌した。次いで、その溶液を減圧下で濃縮し、その残渣を逆相の HPLC (MeCN/H₂O/NH₃) によって精製することにより、別個の画分で表題化合物を得た。

20

実施例687：3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル]-(R)-6-メトキシメチル-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン

収量：45 mg (理論の21%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 404 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.19 (td, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.49 (d, ABシグナルのB部分, J = 10.6 Hz, 1H), 3.53 (d, ABシグナルのA部分, J = 10.6 Hz, 1H), 5.34 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.80 (dm, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (dm, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.42 (m, 5H)。

30

実施例688：3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル]-(S)-6-メトキシメチル-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン

収量：45 mg (理論の21%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 404 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.48 (d, ABシグナルのB部分, J = 10.6 Hz, 1H), 3.55 (d, ABシグナルのA部分, J = 10.6 Hz, 1H), 5.35 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (dm, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.45 (m, 5H), 7.53 (dm, J = 8.4 Hz, 2H)。

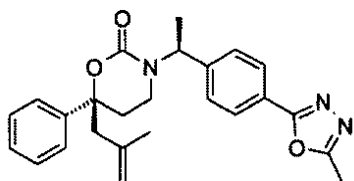
40

【2159】

実施例689

【2160】

【化 8 3 0】



(S) - 6 - (2 - メチル - アリル) - 3 - { (S) - 1 - [4 - (5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニル] - エチル } - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン

4 - { (S) - 1 - [(S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 3 - イル] - エチル } - 安息香酸ヒドラジド (90 mg) と、トルエン - 4 - スルホン酸一水和物 (10 mg) と、1, 1, 1 - トリメトキシエタン (1 ml) との混合物を室温において1時間にわたって攪拌し、80℃において2時間にわたって攪拌し、最終的に還流温度において1.5時間にわたって攪拌した。外界温度に冷却した後、酢酸エチルを加え、得られた混合物をNaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、その残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ (CH₂Cl₂/MeOH = 99:1 → 95:5) によって精製することにより、表題化合物を無色樹脂様固体として得た。

収量: 55 mg (理論の60%)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 418 [M+H]⁺

生物学的試験実施例 3

試験化合物による11β-HSD1のインビトロ阻害を、ヒト肝臓ミクロソームによってコルチステロンから生成されるコルチゾルを検出するHTRF (均一時間分解蛍光 (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) 技術 (cisbio international, France) を用いて測定した。簡潔には、化合物を、NADPH (200 μM) およびコルチゾン (80 nM) を含有するTris緩衝液 (20 mMのtris、5 mMのEDTA, pH 6.0) 中、37℃において1時間にわたってインキュベートした。次いで、その反応において生成されるコルチゾルを、2つのHTRF結合体: XL665に結合したコルチゾルおよびユウロピウムクリプテートで標識された抗コルチゾル抗体が関与する競合的イムノアッセイを用いて、検出する。検出反応のためのインキュベーション時間は、代表的には2時間だった。ウェルの時間分解蛍光 (Ex 320/75 nm; Em 615/8.5 nmおよび665/7.5 nm) を読み出すことによって、コルチゾルの量を測定した。次いで、2つの発光シグナルの比を算出した (Em 665 * 10000 / Em 615)。各アッセイは、阻害されないコルチゾル生成 (100% CTL; 「高値」) についてのコントロールとして、化合物の代わりにビヒクルコントロールとのインキュベーション、ならびに完全に阻害された酵素およびコルチゾルバックグラウンド (0% CTL; 「低値」) についてのコントロールとして、カルベノキソロンとのインキュベーションを含んでいた。各アッセイは、蛍光データをコルチゾル濃度に変換するためのコルチゾルによる検量線も含んでいた。各化合物のパーセント阻害を、カルベノキソロンシグナルに対して決定した。

【2161】

以下の表には、上に記載したように測定された11β-HSD1阻害活性が示され、ここで、100%は、阻害なしを示し、ゼロまたはゼロ未満の値は、完全な阻害を示す。

【2162】

【表 6】

生物学的試験3についての生物学的アッセイの結果の表

実施例	100 nmにおける 平均%コントロール 障害	実施例	100 nmにおける 平均%コントロール 障害	実施例	100 nmにおける 平均%コントロール 障害
666	14	676	17	683	-1
667	63	677	43	684	-13
668	-3	678	59	685	34
669	3	679	58	686	23
670	-5	680	-32	687	28
671	-19	681	-19	688	88
672	10	682	-8		
673	9				

10

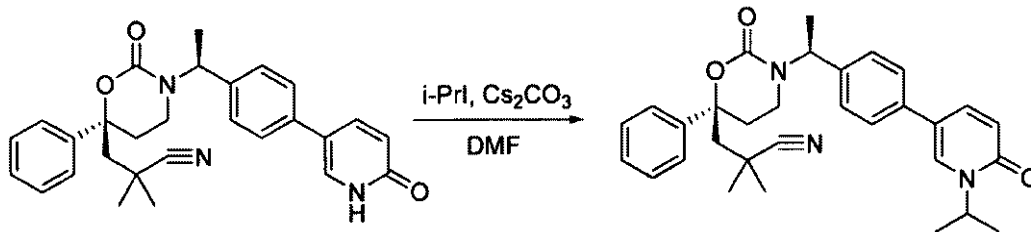
実施例 690

3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル

【2163】

【化831】

20



2,2-ジメチル-3-((R)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンニトリル (6 mg, 0.013 mmol) を DMF (2.5 mL) に溶解した。Cs₂CO₃ (約 15 mg, 過剰量) および i-PrI (100 μL, 過剰量) を加えた。その混合物を室温において 3 時間にわたって攪拌した。反応が完了したことが LC-MS によって見出された。その混合物を、prep HPLC によって精製することにより、3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリルを得た (1.99 mg, 30%)。LC-MS 方法 1 $t_R = 2.03$ 分, $m/z = 498$; ¹H NMR (CDCl₃) 8.35 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.22 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 5.66 (q, 1H), 5.22 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (d, 6H), 1.33 (s, 3H)。

30

40

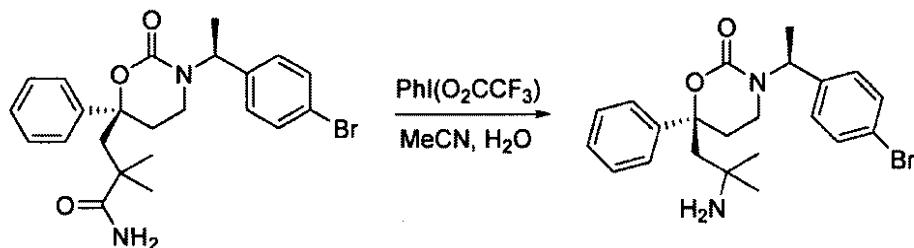
【2164】

実施例 691

(S)-6-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【2165】

【化 8 3 2】



1 : 1 のアセトニトリル : 水 [. 2 M] 中の 3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (4 -
 ブロモフェニル) エチル) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イ
 ル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド (41 mg , 0 . 090 mmol) の溶液に、 [
 ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン (60 mg , 0 . 13 mmol) を加
 えた。その反応物を一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、prep HPLC を介して精製す
 ることにより、(S) - 6 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピル) - 3 - ((S) - 1 -
 (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン の T
 F A 塩を得た (49 mg) 。 LC - MS 方法 1 $t_R = 1.39$ 分, $m/z = 431$; ^1H
 NMR ($CDCl_3$) 7.39 - 7.22 (7H, m) , 6.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz) , 5.54 (1H, q, $J = 6.4$ Hz) , 2.81 (1H, dd, $J = 1$
 2.3 2.9 Hz) , 2.72 (1H, d, $J = 15$ Hz) , 2.33 - 2.16 (3
 H, m) , 2.02 (1H, dt, $J = 12.2, 4.4$ Hz) , 1.47 (3H, d,
 $J = 6.7$ Hz) , 1.38 (3H, s) , 0.94 (3H, s) 。

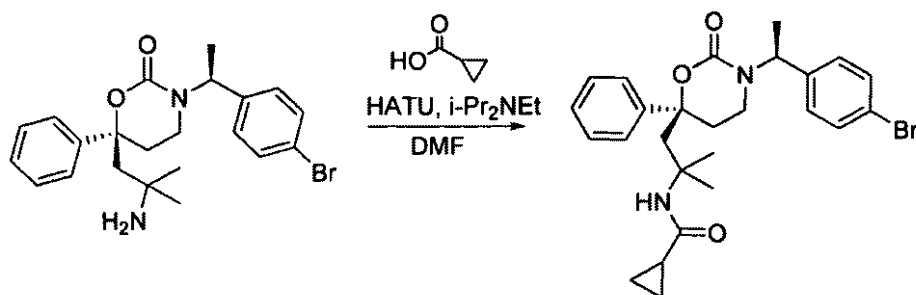
【2166】

実施例 692

N - (1 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 2 - オキ
 ソ - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)
 シクロプロパンカルボキサミド

【2167】

【化 8 3 3】



DMF (. 2 mL) 中のトリフルオロ酢酸塩 (S) - 6 - (2 - アミノ - 2 - メチルプ
 ロピル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1 , 3
 - オキサジナン - 2 - オン (10 mg , 0 . 02 mmol) の溶液を、i - Pr₂NEt
 (5 滴) 、HATU (9 mg , 0 . 02 mmol) およびシクロプロパンカルボン酸に加
 えた。その反応混合物をアセトニトリルで希釈し、prep HPLC を介して精製す
 ることにより、N - (1 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル)
 - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イル) - 2 - メチルプロパン
 - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミドを得た (6 mg) 。 LC - MS 方法 1 t_R
 $= 1.83$ 分, $m/z = 499$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.35 - 7.28 (5H
 , m) , 7.23 (2H, d, $J = 8.5$ Hz) , 5.59 (1H, q, $J = 7.02$ Hz) , 5.41 (1H, s) , 2.83 (1H, m) , 2.68 (1H, d, $J = 15.$
 2 Hz) , 2.29 (1H, d, $J = 15.2$ Hz) , 2.17 (3H, s) , 1.48

(3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.37 (3H, s), 1.22 (3H, s), 0.88–0.84 (1H, m), 0.77–0.75 (2H, m), 0.61–0.51 (2H, m)。

【2168】

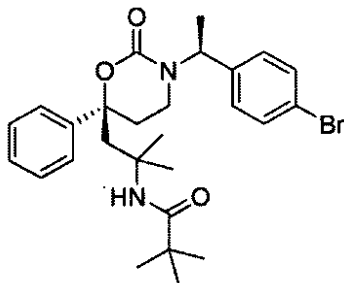
実施例693

N-(1-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)-2-メチルプロパン-2-イル)ピバルアミド

【2169】

【化834】

10



実施例688に記載されている手順と類似の手順に従って、ピバル酸を用いて、(S)-6-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を得た。LC-MS方法1 $t_R=2.05$ 分, $m/z=515$; ^1H NMR (CDCl₃) 7.36–7.27 (5H, m), 7.22 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.79 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.20 (1H, s), 5.58 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 2.79 (1H, m), 2.44 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 2.37 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 2.24–2.06 (3H, m), 1.47 (3H, d, $J=7.03$ Hz), 1.37 (3H, s), 1.10 (9H, s), 1.05 (3H, s)。

20

【2170】

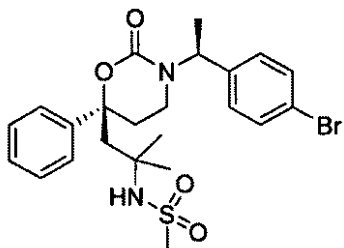
実施例694

N-(1-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)-2-メチルプロパン-2-イル)メタンスルホンアミド

【2171】

【化835】

30



40

実施例99に記載されている手順と類似の手順に従って、(S)-6-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから表題化合物を得た。LC-MS方法1 $t_R=1.8$ 分, $m/z=509$; ^1H NMR (CDCl₃) 7.39–7.29 (5H, m), 7.23 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 5.59 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 4.59 (1H, s), 2.92 (3H, s), 2.85 (1H, dt, $J=11.3, 4.0$ Hz), 2.45 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 2.31 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 2.28–2.24 (2H,

50

m), 2.17–2.11 (1H, m), 1.48 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 1.26 (3H, s)。

【2172】

【表7】

実施例690～694についての生物学的アッセイの結果の表

化合物	生物学的試験実施例1		
	IC ₅₀ 範囲 ^a	100nMにおける平均%阻害	111.1nMにおける平均%阻害
実施例690	++	94.9	
実施例691	++	90.1	
実施例692	++	80.65	
実施例693	#	17.65	
実施例694	++	91.5	

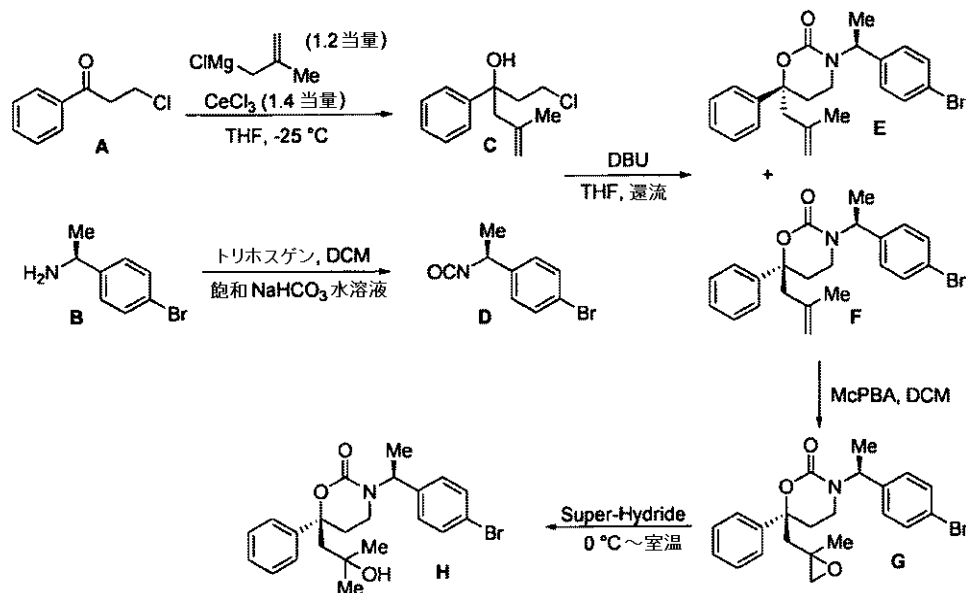
^a++は、IC₅₀ < 100nMを意味し、+は、IC₅₀ = 100～1000nMを意味し、#は、IC₅₀ > 100nMを意味し、-は、IC₅₀ > 1000nMを意味する。

実施例695：

(S)-3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニルペルヒドロ-1,3-オキサジン-2-オン

【2173】

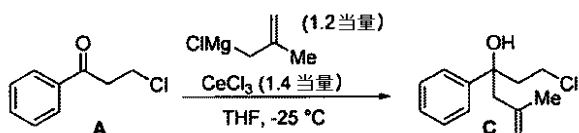
【化836】



工程1：1-クロロ-5-メチル-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オール（C）。

【2174】

【化837】



1500 mLのTHF（KF < 100 ppm）中のマグネシウム回転物（46.7 g，

10

20

30

40

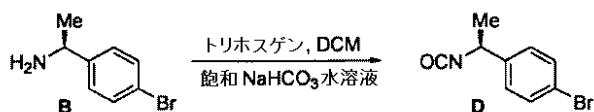
50

1. 94 mol) の攪拌懸濁液に、窒素下、室温において、ヘキサン中の 53.0 mL の 1 M の D I B A L - H を投入した。次いで、内部温度を 30 °C 未満に維持しながら、ペーターメチルアリルクロリド (160 g, 1.77 mol) を導入した。得られた溶液を室温において 2 時間にわたって攪拌した。その溶液を 1.1'-ビピリジンの存在下において滴定することにより、対応するグリニャール試薬の 0.8 M が示された。窒素下、室温において 307.0 g の無水 C e C l₃ (1.25 mol) を含有する乾燥したフラスコに、1556.8 mL の上記のグリニャール試薬 (0.8 M, 1.25 mol) を加えた。得られたスラリーを -10 °C に冷却し、0.5 時間にわたって攪拌した。内部温度を 0 °C 未満に維持しながら、そのスラリーに 200 mL の T H F 中の 200 g の上記ケトン (1.19 mol) を加えた。その混合物を 0.5 時間にわたって攪拌した後、内部温度を 30 °C 未満に維持しながら、1200 mL の 1 M の H C l を加えることにより、透明溶液を得た。相を分離した後、水層を E t O A c (500 mL) で抽出した。併せた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下で除去することにより、粗生成物を得て、それを T H F について追跡したところ、K F < 500 p p m が達成された。その粗生成物 (306 g, 83 wt %, 95 % 収率) をその後のカップリングに直接使用した。C についての解析データ: ¹H-NMR 分光法 (500 MHz, C D C l₃) δ 7.38-7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.57 (ddd, J = 5.6, 10.7 および 10.7, 1H), 3.13 (ddd, J = 4.7, 10.7 および 10.7 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.36 (ddd, J = 5.4, 10.6 および 13.9 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 5.6, 11.3 および 13.3 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H). ¹³C-NMR 分光法 (125 MHz, C D C l₃) δ 144.3, 141.4, 128.0, 126.6, 124.8, 116.1, 74.2, 51.2, 46.0, 39.9, 23.9.

工程 2: 1-ブロモ-4-((S)-1-イソシアナト-エチル)-ベンゼン (D)。

【2175】

【化 838】



10 L のジャケット付き反応器に、241 g の炭酸水素ナトリウム (2.87 mol, 2.30 当量) および 5 L の脱イオン水を投入した。得られた溶液を、上記固体が溶解するまで (均質)、10~20 分間攪拌した。その透明溶液に、250 g (1.25 mol, 1.00 当量) の (S)-(-)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミンを 1.00 L のジクロロメタン中の溶液として投入した。その反応器に、さらなる 4 L のジクロロメタンを投入した。二相性の溶液を攪拌し、T i n t = 2~3 °C に冷却した。その反応器に、トリホスゲン (126 g, 424 mmol, 0.340 当量) を、約 6 分間あけて、ほぼ等量の 2 回で投入した。トリホスゲンを添加する際のわずかな発熱に注意することに注意されるべきである。得られた濁った溶液を T i n t = 2~5 °C において 30 分間攪拌したところ、その時点において、H P L C 解析は、> 99 % 変換 (220 nm) を示す。ジクロロメタン層を分離し、無水スルフェートで乾燥した。得られた溶液をセライトプラグに通し、約 1.5 L に濃縮したところ、白色固体の細かい粒子が生じた。その溶液を濾過し、減圧によって濃厚な油状物に濃縮することにより、239 g の生成物を得た (93.7 wt %, 79.4 % 収率)。その物質をさらに精製することなく以下のカップリングにおいて使用した。

D についての解析データ: ¹H-NMR 分光法 (400 MHz, C D₂C l₂) δ 7.53 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.80

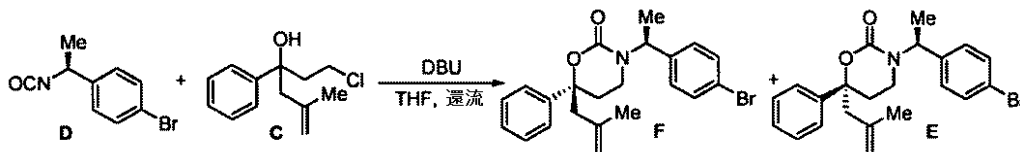
(q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【2176】

工程3：R) - 3 - [(S) - 1 - (4-ブロモフェニル) - エチル] - 6 - (2-メチル-アリル) - 6-フェニル-ペルヒドロ-1, 3-オキサジン-2-オン (F)

【2177】

【化839】



10

窒素雰囲気下の乾燥した10Lのジャケット付き反応器に、1-クロロ-5-メチル-3-フェニル-ヘキサ-5-エン-3-オール (C, 167 g, 81.7 wt %, 610 mmol, 1.00当量)、1-ブロモ-4-((S)-1-イソシアナト-エチル)-ベンゼン (D, 219 g, 93.7 wt %, 911 mmol, 1.50当量)、無水テトラヒドロフラン (3.00 L)、次いで、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU, 409 mL, 2.73 mol, 4.50当量)を投入した。得られた溶液を攪拌し、19時間にわたって還流した (Tint = 67~69℃, Text = 75℃) ところ、その時点において、HPLC解析は、約1A% (220 nm) の1-クロロ-5-メチル-3-フェニル-ヘキサ-5-エン-3-オール (3) が残留していることを示す。その薄黒い溶液をTint = 20~25℃に冷却した。2リットルのテトラヒドロフランを、減圧下の蒸留によって除去した。残留した薄黒い溶液を4.0 Lの酢酸エチルおよび1.0 Lのヘキサン類で希釈した。得られた溶液を塩化水素の4.0 Lの1.0 M水溶液で洗浄した (注意：この洗浄は、わずかに発熱性である)。その水溶液を分離し、残留した有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで、減圧によって油状物に濃縮した。得られた物質をフラッシュシリカクロマトグラフィ (5~30%酢酸エチル/ヘキサン類, 1.74 kgのシリカ) に供することにより、137.8 gの物質を得た (59 wt %, 所望のジアステレオマー6を多く含む3.1:1というジアステレオ異性比, 32.3%収率)。この物質をさらに精製することなく以下のエポキシ化において使用した。

20

【2178】

(R) - 3 - [(S) - 1 - (4-ブロモフェニル) - エチル] - 6 - (2-メチル-アリル) - 6-フェニル-ペルヒドロ-1, 3-オキサジン-2-オン (F) についての解析データ：¹H-NMR分光法 (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.42-7.35 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2), 5.55 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.37-5.36 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 13.8および26.4 Hz, 2H), 2.37-2.25 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。¹³C-NMR分光法 (125 MHz, CD₂Cl₂) δ 152.5, 141.5, 140.1, 138.3, 130.6, 128.1, 128.0, 126.9, 124.4, 120.2, 115.3, 82.4, 52.1, 50.1, 35.6, 29.8, 23.4, 14.5。

30

40

(S) - 3 - [(S) - 1 - (4-ブロモフェニル) - エチル] - 6 - (2-メチル-アリル) - 6-フェニル-ペルヒドロ-1, 3-オキサジン-2-オン (E) についての解析データ：¹H-NMR分光法 (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.60 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 13.9および19.4 Hz, 2H), 2.28 (dt, J = 3.3および13.9 Hz, 2H)。

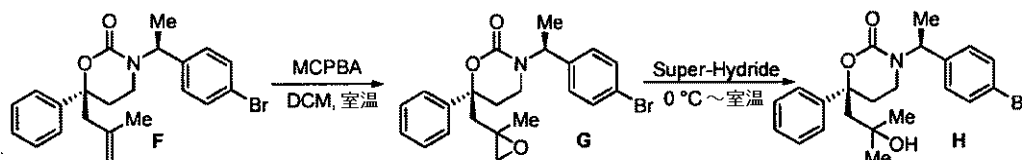
50

7 Hz, 1H), 2.14–2.05 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C-NMR分光法 (100 MHz, CDCl₂) δ 153.4, 142.5, 141.0, 140.1, 131.8, 129.3, 128.9, 127.8, 125.3, 121.5, 116.3, 83.9, 53.2, 51.0, 36.6, 31.3, 24.3, 15.4.

工程4: (S)-3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニルペルヒドロ-1,3-オキサジン-2-オン)

【2179】

【化840】



1.0 Lの2口丸底フラスコに、(R)-3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-6-(2-メチルアリル)-6-フェニルペルヒドロ-1,3-オキサジン-2-オン (F, 135.8 g, 59 wt%, 3.1:1ジアステレオマー比, 193 mmol, 1.00当量)、ジクロロメタン (700 mL)、次いで、3-クロロ過安息香酸 (MCPBA, 70%, 95.3 g, 386 mmol, 2.0当量) を投入した。得られた溶液を室温 (T_{int} = 20~25 °C) において1 Hにわたって攪拌したところ、HPLC解析は、>99 A% (220 nm) 変換を示す。得られた溶液を700 mLのメチルト-tert-ブチルエーテル (MTBE) で希釈し、チオ硫酸ナトリウムの1×500 mLの30 wt%溶液および1×500 mLの炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。MCPBAのHPLCサンプルピークに対応するこの有機溶液のHPLC追跡におけるピークが<2.5 A% (220 nm) になるまで、この洗浄の連続を繰り返し、この実施例では、洗浄の連続は、3回繰り返した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで、減圧によって油状物に濃縮した。得られた物質を200 mLの無水テトラヒドロフランで希釈し、次いで、減圧によって濃厚な油状物に濃縮することにより、(S)-3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-6-(2-メチルオキシラニルメチル)-6-フェニルペルヒドロ-1,3-オキサジン-2-オン (G) を得て、それを以下の還元に直接使用した。

【2180】

炉乾燥した2.0 Lの3口丸底フラスコに、上記粗 (S)-3-[(S)-1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-6-(2-メチルオキシラニルメチル)-6-フェニルペルヒドロ-1,3-オキサジン-2-オン (G) および750 mLの無水テトラヒドロフランを投入した。得られた溶液を攪拌し、T_{int} = 2~3 °Cに冷却した。その攪拌透明溶液に、テトラヒドロフラン中の1.0 Mトリエチル水素化ホウ素リチウム (Super Hydride, 348 mL, 348 mmol, 1.8当量) を投入した。この添加は、発熱性であり、T_{int} = <8 °Cが維持されるように添加を調節した。得られた溶液をT_{int} = 2~3 °Cにおいて1.5時間にわたって攪拌し、次いで、2.5時間にわたってT_{int} = 10~13 °Cに温めたところ、HPLC解析は、約94 A% (220 nm) 変換を示す。この攪拌溶液に、過酸化水素の溶液 (400 mLの水で希釈された95.7 mLの35 wt%水溶液, 1.08 mol, 5.60当量) を投入した。この添加は、非常に発熱性であり、T_{int} = <25 °Cが維持されるように添加を調節した。得られた溶液を1.00 Lのメチルト-tert-ブチルエーテル (MTBE) で希釈し、1.00 Lの水で洗浄した後、チオ硫酸ナトリウムの500 mLの約30 wt%溶液で洗浄した。その有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで、減圧によって濃縮した。得られた物質をフラッシュシリカクロマトグラフィ (10~60%酢酸エチル, 600 gのシリカ) に供することにより、両方のジアステレオマー (1.98:1ジアステレオ

マー比) からなる 68 g の物質および 41 g の所望のジアステレオマー (>99:1 ジアステレオマー比) を得た。混合された画分からなる物質を 250 mL のイソプロピルアセテート (IPAC) および 200 mL のヘプタン (反溶媒) から再結晶化させることにより、濾過において 31.3 g の生成物を得た (220 nm において 95.7 A%, 74:1 ジアステレオマー比)。この 2 つのサンプルを併せることにより、72.3 g の生成物を得た (2 工程の操作について 83.6% 収率)。H についての解析データ: $^1\text{H-NMR}$ 分光法 (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.29 (m, 5H), 7.25–7.21 (m, 2H), 6.82–6.79 (m, 2H), 5.61 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.83 (ddd, $J=2.5$, 5.4 および 11.6 Hz, 1H), 2.39 (ddd, $J=5.7$, 12.0 および 14.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, $J=2.6$, 4.8 および 14.0 Hz, 1H), 2.21–2.14 (m, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.49 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ 分光法 (100 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 142.6, 138.5, 131.6, 129.13, 129.10, 128.0, 125.3, 121.6, 84.2, 71.4, 54.1, 53.3, 36.4, 33.6, 32.1, 30.8, 15.6.

本発明の化合物は、疾患状態を処置する際にコルチゾルのレベルを低下させることが有効である障害または疾患の回復または処置に有用である。従って、本発明の化合物は、真性糖尿病 (例えば、I 型糖尿病)、肥満症、代謝症候群の症状、グルコース不耐性、高血糖症 (hyperglycemia)、高血圧症、高脂血症、インスリン抵抗性、循環器疾患、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、リポジストロフィ、骨粗鬆症、緑内障、クッシング症候群、アジソン病、糖質コルチコイド治療に関連する内臓脂肪肥満症、うつ、不安、アルツハイマー病、痴呆、認知機能低下 (加齢性認知機能低下を含む)、多嚢胞性卵巣症候群、不妊症および性腺機能亢進の処置または予防において使用され得る。本発明の化合物は、アルコール性肝臓疾患に関連する偽クッシング症候群に対する治療薬として使用され得る。さらに、本化合物は、免疫系の B 細胞および T 細胞の機能を調節し、ゆえに、結核、ハンセン病および乾癬などの疾患を処置するために使用され得る。本化合物はまた、特に糖尿病患者における、創傷治癒を促進するためにも使用され得る。

【2181】

11β -HSD1 活性に関するさらなる疾患または障害としては、脂質障害、高トリグリセリド血症 (hypertriglyceridemia)、高コレステロール血症、低 HDL レベル、高 LDL レベル、血管再狭窄、膵炎、腹部肥満症、神経変性疾患、網膜症、腎症、ニューロパシー、糖尿病、冠状動脈心疾患、脳卒中、末梢血管疾患、クッシング症候群、高インスリン血症、ウイルス性疾患およびシンドローム X からなる群から選択されるものが挙げられる。 11β -HSD1 活性に関するさらなる疾患は、アルコール性肝臓疾患に関連する偽クッシング症候群である。

【2182】

本発明の薬学的組成物は、式 I の化合物の代わりに、または式 I の化合物に加えて、式 I の化合物の薬学的に許容可能な塩、あるいはそのような化合物もしくは塩のプロドラッグまたは薬学的に活性な代謝産物、およびそれらのための 1 つ以上の薬学的に許容可能なキャリアを含み得る。あるいは、本発明の薬学的組成物は、その薬学的組成物中の唯一の薬学的に活性な薬剤として式 I、Ia~l の化合物またはそれらの薬学的な塩を含み得る。開示される 11β -HSD1 インヒビターは、単独で使用され得るか、または糖尿病、異脂肪血症、循環器疾患、高血圧症、肥満症、癌もしくは緑内障を処置するための 1 つ以上のさらなる薬剤との併用療法において使用され得る。

【2183】

本発明の組成物は、 11β -HSD1 インヒビターである。前記組成物は、約 1,000 nM 未満; 好ましくは、約 100 nM 未満; より好ましくは、約 50 nM 未満; なおもより好ましくは、約 5 nM 未満; 最も好ましくは、約 1 nM 未満の、 11β -HSD1 に対する平均阻害定数 (IC_{50}) を有する化合物を含有する。

【2184】

本発明は、 11β -HSD1 媒介性の障害を処置するかまたは回復させる必要のある被験体においてそのような障害を処置するかまたは回復させるための治療方法を包含し、この方法は、その必要のある被験体に、有効量の式 I の化合物またはその組成物のエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは薬学的に許容可能な塩を投与する工程を包含する。本明細書中で使用されるとき、「処置する」または「処置」には、治療的な処置と予防的な処置の両方が包含される。治療的な処置は、疾患もしくは状態に関連する症状を低減させること、および／またはその疾患もしくは状態を有する被験体の寿命を伸ばすことを包含する。予防的な処置は、疾患もしくは状態を発症するリスクのある被験体においてその疾患もしくは状態の発生を遅延させること、またはその疾患もしくは状態を発症するリスクのある被験体において被験体が後にその疾患または状態を発症する可能性を低下させることを包含する。

10

【2185】

本発明の実施形態は、 11β -HSD1 を阻害する式 I の化合物またはその組成物を、糖尿病、異脂肪血症、循環器疾患、高血圧症、肥満症、癌または緑内障を処置するための1つ以上のさらなる薬剤との併用療法において投与することを包含する。糖尿病を処置するための薬剤としては、インスリン（例えば、Humulin（登録商標）（Eli Lilly）、Lantus（登録商標）（Sanofi Aventis）、Novolin（Novo Nordisk）およびExubera（登録商標）（Pfizer））；PPARガンマアゴニスト（例えば、Avandia（登録商標）（マレイン酸ロシグリタゾン（rosiglitazone maleate）、GSK）およびActos（登録商標）（塩酸ピオグリタゾン、Takeda/Eli Lilly））；スルホニル尿素（例えば、Amaryl（登録商標）（グリメピリド、Sanofi Aventis）、Diabeta（登録商標）（グリブリド、Sanofi Aventis）、Micronase（登録商標）/Glynase（登録商標）（グリブリド、Pfizer）およびGlucotrol（登録商標）/Glucotrol XL（登録商標）および（グリピジド、Pfizer））；メグリチニド（meglitinides）（例えば、Prandin（登録商標）/NovoNorm（登録商標）（レパグリニド、Novo Nordisk）、Starlix（登録商標）（ナテグリニド、Novartis）およびGlufast（登録商標）（ミチグリニド、Takeda））；ビグアナイド（例えば、Glucophage（登録商標）/Glucophage XR（登録商標）（メトホルミンHCl、Bristol Myers Squibb）およびGlumetza（メトホルミンHCl、Depomed））；チアゾリジンジオン；アミリンアナログ、GLP-1アナログ；DPP-IVインヒビター；PTB-1Bインヒビター；タンパク質キナーゼインヒビター（AMP活性化タンパク質キナーゼインヒビターを含む）；グルカゴンアンタゴニスト、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータインヒビター；グルコース-6-ホスファターゼ（phosphatase）インヒビター；グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター；ナトリウムグルコースコトランスポーターインヒビター、およびアルファ-グルコシダーゼインヒビター（例えば、Precose（登録商標）/Glucobay（登録商標）/Prandase（登録商標）/Glucor（登録商標）（アカルボース、Bayer）およびGlyset（登録商標）（ミグリトール、Pfizer））が挙げられる。異脂肪血症および循環器疾患の処置のための薬剤としては、スタチン、フィブレートおよびエゼチミブ（ezetimibe）が挙げられる。高血圧症の処置のための薬剤としては、アルファ遮断薬、ベータ遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、利尿薬、アンギオテンシン変換酵素（ACE）インヒビター、ACEおよび中性エンドペプチダーゼ（NEP）の二重インヒビター、アンギオテンシン-レセプター遮断薬（ARB）、アルドステロンシンターゼインヒビター、アルドステロン-レセプターアンタゴニストまたはエンドセリンレセプターアンタゴニストが挙げられる。肥満症の処置のための薬剤としては、オーリストット、フェンテルミン、シブトラミンおよびリモナバン（rimonabant）が挙げられる。

20

30

40

50

【2186】

本発明の実施形態は、 11β -HSD1を阻害する式Iの化合物またはその組成物を、1つ以上の他の 11β -HSD1インヒビター（そのようなインヒビターもまた式Iの化合物であるか、または異なるクラス／属の化合物であるかは関係ない）または組み合わせ製品（例えば、Avandamet（登録商標）（メトホルミンHClおよびマレイン酸ロシグリタゾン，GSK）；Avandaryl（登録商標）（グリメピリドおよびマレイン酸ロシグリタゾン，GSK）；Metaglip（登録商標）（グリピジドおよびメトホルミンHCl，Bristol Myers Squibb）；およびGlucovance（登録商標）（グリブリドおよびメトホルミンHCl，Bristol Myers Squibb））との併用療法において投与することを包含する。

10

【2187】

本発明の化合物は、多種多様な経口剤形および非経口剤形として調製され得、投与され得る。したがって、本発明の化合物は、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内または腹腔内への注射によって投与され得る。さらに、本発明の化合物は、鼻腔内または経皮的に投与され得る。以下の剤形が、活性成分として、本発明の化合物または本発明の化合物の対応する薬学的に許容可能な塩のいずれかを含み得ることは、当業者に明らかであろう。

【2188】

本発明の化合物から薬学的組成物を調製する場合、薬学的に許容可能なキャリアは、固体または液体のいずれかであり得る。固体の形態の調製物としては、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤および分散性顆粒剤が挙げられる。固体のキャリアは、希釈剤、着香料、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤または封入材料としても作用し得る1つ以上の物質であり得る。散剤では、キャリアは、微粉化された活性成分との混合物として存在する微粉化された固体である。

20

【2189】

錠剤では、活性成分は、必要な結合特性を有するキャリアと適当な割合で混合され、所望の形状およびサイズに成形される。

【2190】

散剤および錠剤は、好ましくは、約1～約70パーセントの活性成分を含有する。適当なキャリアは、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（sodium carboxymethyl cellulose）、低融点ろう、カカオバターなどである。錠剤、散剤、カシェ剤、舐剤、即溶ストリップ（fast-melt strips）、カプセル剤および丸剤は、経口投与に適した活性成分を含有する固体剤形として使用され得る。

30

【2191】

坐剤を調製する場合、まず低融点ろう（例えば、脂肪酸グリセリドまたはカカオバターとの混合物）を融解し、攪拌することによってその中に活性成分を均一に分散させる。次いで、その融解した均一な混合物を便利なサイズの型に注ぎ込み、冷却することにより、凝固させる。

40

【2192】

液体の形態の調製物としては、溶液、懸濁液、停留浣腸およびエマルジョン、例えば、水または水プロピレングリコール溶液が挙げられる。非経口注射の場合、液体調製物は、ポリエチレングリコール水溶液中の溶液として製剤化され得る。

【2193】

経口投与に適した水溶液は、活性成分を水に溶解し、適当な着色料、香料、安定化剤および増粘剤を所望のとおり加えることによって調製され得る。経口投与用の水性懸濁液は、微粉化された活性成分を粘稠性材料（例えば、天然ゴムまたは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび他の周知の懸濁剤）とともに水に分散することによって調製され得る。

50

【2194】

薬学的組成物は、好ましくは、単位剤形として存在する。そのような形態では、本組成物は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に細分される。その単位剤形は、バイアル内またはアンプル内に、例えば、別個の量の錠剤、散剤およびカプセル剤を含有するパッケージである、包装された調製物であり得る。また、単位剤形は、錠剤、カシェ剤、カプセル剤もしくは舐剤自体であり得るか、または適切な量のこれらのいずれかの包装された形態であり得る。

【2195】

単位用量の調製物中の活性成分の量は、約0.1mg～約1000.0mg、好ましくは、約0.1mg～約100mgで変動し得るか、または調整され得る。しかしながら、投薬量は、患者の必要量、処置される状態の重症度および使用される化合物に応じて、変動し得る。特定の状態に対する適正な投薬量の決定は、当該分野の技術の範囲内である。また、本薬学的組成物は、所望であれば、他の適合性の治療薬を含んでもよい。

10

【2196】

治療的な処置において、または11 β -HSD1のインヒビターもしくは細胞内のコルチゾルの産生におけるインヒビターとしての使用方法として、活性成分は、好ましくは、上に開示したような固体剤形として約0.1mg～約100mg/1日量で経口的に投与され、ここで、その用量は、1日に1回または1日に2回以上投与される。

【2197】

本明細書において述べられたすべての刊行物、特許および特許出願は、各個別の刊行物または特許出願が参考として援用されると明確かつ個別に指摘されたかのように、同程度に本明細書中で参考として援用される。本明細書中に記載される実施例および実施形態が例示目的だけであることが理解され、本発明が、添付の請求項の適正な範囲または公正な意味から逸脱することなく、改変、変形および変更を許容することが認識されるだろう。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 417/10	(2006.01)	C 0 7 D 417/10
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14
A 6 1 K 31/535	(2006.01)	A 6 1 K 31/535
A 6 1 K 31/5355	(2006.01)	A 6 1 K 31/5355
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10

(31)優先権主張番号 61/049,650

(32)優先日 平成20年5月1日(2008.5.1)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100135873

弁理士 小澤 圭子

(74)代理人 100116528

弁理士 三宅 俊男

(74)代理人 100122736

弁理士 小國 泰弘

(74)代理人 100122747

弁理士 田中 洋子

(74)代理人 100132540

弁理士 生川 芳徳

(74)代理人 100146031

弁理士 柴田 明夫

(72)発明者 クラレモン, デイビッド エー.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 0 0 2, メイプル グレン, アイデン レア ロード
1 5 0 8

(72)発明者 ヒー, ウェイ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 4 0 3, オーデュボン, ケストラル サークル 2 0
0 2

(72)発明者 マクギーハン, ジェラード

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 0 6 1, ガーネット バレー, マーティンズ コート
6

(72)発明者 シン, サレッシュ ビー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 4, ケンダール パーク アダムス ロード 4

(72)発明者 タイス, コリン エム.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 0 0 2, アンブラー, パインブルック コート 1 3
2 5

(72)発明者 スー, チェンロン

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 0 4 4, ホーシャム, ブレアー ミル ロード 3 8
5 5, アpartment 2 3 5-ビー

(72)発明者 イエ, ユアンチャー

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 0 0 2, アンブラー, ミーティングハウス ロード
8 3 5

(72)発明者 チャオ, ウェイ

- アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19403, イーグルビル, ヘリテージ ドライブ 930
- (72)発明者 チュアン, リンファン
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 18914, チャルフォント, フォックス ドライブ 3135
- (72)発明者 カカティアン, サルバション
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19422, ブルー ベル, ラムズゲート コート 89
- (72)発明者 レフテリス, カテリーナ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08558, スキルマン, リッチモンド ドライブ 92

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第2006/024627 (WO, A1)
国際公開第2007/081570 (WO, A1)
国際公開第2007/124329 (WO, A1)
国際公開第2008/059948 (WO, A1)
国際公開第2008/106128 (WO, A1)
国際公開第2006/104280 (WO, A1)
欧州特許出願公開第00928789 (EP, A1)
MUEHLSTADT M, JOURNAL FÜR PRAKTISCHE CHEMIE, 1986年, V328 N2, P163-172
Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1982年, 18, 2468

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 265/10
C07D 413/04~14
C07D 417/04~14
A61K 31/535~541
A61P 3/10
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY (STN)