

Design, Synthesis and Evaluation of Novel bicyclic pyridine and pyrimidine derivatives as NK1 Antagonists

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-02-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Seto, Shigeki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/00057141

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



博 士 論 文

新規二環性ピリジン及びピリミジンを基本骨格とする
タキキニン (NK₁) 受容体拮抗薬の創製研究

金沢大学大学院自然科学研究科

瀬戸 茂樹

平成 18 年 3 月

謝辞

終始、種々の御懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました、金沢大学大学院自然科学研究科助教授、大場 正志 博士に心より感謝いたします。

種々の御助言、御討論をいただきました、金沢大学大学院自然科学研究科、染井 正徳 教授、石橋 弘行 教授、向 智里 教授、宮本 謙一 教授に心より感謝いたします。

種々の御助言、御討論をいただきました、杏林製薬(株)創薬研究所、石崎 孝義 所長、福田 保路 部長に心より感謝いたします。

種々の御助言、御討論をいただきました、東京大学薬学部分子細胞生物学研究所 生体有機化学研究分野助教授、宮地 弘幸 博士に心より感謝いたします。

薬理試験を行っていただきました、杏林製薬(株)創薬研究所、谷岡 麻生 研究員、池田 真 研究員に心より感謝いたします。

体内動態試験を行っていただきました、杏林製薬(株)創薬研究所、伊澤 成 研究員に心より感謝いたします。

多岐にわたりお世話になりました、杏林製薬(株)、瀬川 満 博士に心より感謝いたします。

本研究の機会をいただきました、杏林製薬(株)創薬研究本部、平井 敬二 本部長をはじめ、関係者の方々に深謝いたします。

目次

第1章 序論	1
第2章 ピリジン誘導体	5
2-1. はじめに	5
2-2. 薬物設計	7
2-3. ピリジン誘導体の合成	11
2-3-1. 2,3-ジ置換ピリジン誘導体の合成	11
2-3-2. 6位アミノ基の導入	11
2-3-3. 4置換ピリジン誘導体の合成	13
2-4. 二環性ピリジン誘導体の合成	16
2-4-1. Pyrido-oxazocine 骨格の合成計画	16
2-4-2. 位置選択的環化反応による pyrido-oxazocine 骨格の合成	19
2-4-3. 環化反応におけるメカニズムの考察	21
2-4-4. ビアリアル結合の生成	23
2-4-5. Pyrido[2,3- <i>b</i>]-1,5-oxazocine 環及び 7-aryl-pyrido[4,3- <i>b</i>]-1,5-oxazocine 環9位アミノ基の導入	24
2-5. ピリジン誘導体の活性評価	26
2-5-1. リンカー部分の影響	26
2-5-2. ピリジン環4位、6位への置換基導入並びに環化による影響	28
2-5-3. Pyrido-oxazoicene 環9位置換基の影響	29
2-5-4. Pyrido-oxazoicene 環7位フェニル基の置換基効果	30
2-5-5. ピリジン誘導体の有効膀胱容量増大作用	31
2-6. ビアリアル由来軸性キラリティーについて	32
2-7. ピリジン誘導体まとめ	33
第3章 ピリミジン誘導体	34
3-1. はじめに	34
3-2. 4-(ピロリジニル)ピペリジノ基を有する pyrimido-oxazocine の合成	36
3-2-1. 合成計画	36
3-2-2. モルホリン誘導体の合成	37
3-2-3. 4-(ピロリジニル)ピペリジン誘導体の合成	40

3-2-4. Pyrimido-oxazocine 81 のビアリール由来軸性キラリティー 並びに薬理活性	41
3-3. 種々のピリミジン誘導体の合成	43
3-3-1. はじめに	43
3-3-2. ピリミジン誘導体合成計画	44
3-3-3. ピリミジン誘導体の合成	45
3-4. ピリミジン誘導体の活性評価	49
3-4-1. Pyrimido-oxazocine 環 2 位アミノ基の置換基効果	49
3-4-2. Pyrimido-oxazocine 環 4 位フェニル基の置換基効果	51
3-4-3. 二環式ヘテロ縮合環の影響	52
3-4-4. ピリミジン誘導体の有効膀胱容量増大作用	55
3-5. ピリミジン誘導体構造活性相関まとめ	57
第 4 章 KRP-103 の評価	58
4-1. 膀胱機能への影響	58
4-2. KRP-103 の軸性キラリティーに関する検討	61
4-3. KRP-103 と NK ₁ 受容体との相互作用	67
4-4. 追補	73
4-4-1. KRP-103 工業的製造方法の検討	73
4-4-2. KRP-103 スケールアップ合成	76
第 5 章 総括	78
実験の部	79
参考文献	112

第1章 序論

Quality of Life (QOL, 生活の質) は、医療の目標のひとつであり、近年その重要性を増してきている。従来から生存期間 (5年生存率など) や平均余命などが医療の効果や水準を測る基準として用いられてきたように、疾患による死亡率を減らすこと、或いは寿命を延ばすことは医療の役割として大変重要なことである。近年、これらの量的評価に加えて、質的評価も重要であるという考えが広まっている。人々が生活に快適さを求めるようになり、長く生きることだけでなく、どうすれば QOL を高く保ったまま人生を過ごせるかということについても問われるようになり、医療の役割も時代とともに変化してきた。人の命を救うことが医療として最も重要な役割であることは現在も変わらないが、今後、直接生死にかかわるような従来の病気という概念にとらわれてしまうことなく、QOL の向上を目指す医療がさらに注目されることになるであろう。

頻尿や尿失禁は、QOL を著しく低下させる疾患として捉えられる。特に高齢者では、尿が皮膚を刺激するために皮膚の発疹や床ずれが起きたり、急いでトイレに行こうとして転倒したりするなどの危険も増加する。また、介護対象の高齢者だけではなく、若い世代で悩む人も少なくなく、長時間の移動を伴う旅行ができない、十分な睡眠がとれないなど、深刻な事態を招きかねない。

頻尿や尿失禁は、膀胱が自分の意思に反して収縮する過活動膀胱¹⁾ (overactive bladder; OAB) に伴い発症する。過活動膀胱とは、尿意切迫感を中心とする症候群、すなわち「切迫性尿失禁の有無に関わらず、通常頻尿及び夜間頻尿を伴う尿意切迫感」を意味する。過活動膀胱の有病率²⁾ は、加齢と共に高まる傾向があり、40歳を越える人で欧米では16.5%、日本では12.4%の人々が過活動膀胱であるという報告がある。全年齢を対象にすると、日本人の約830万人がかかっている、失禁は半数以上の430万人と推定される。

現在の頻尿・尿失禁の治療薬の中心は、抗コリン剤である。抗コリン剤は、骨盤神経の受容体であるムスカリン受容体を遮断して膀胱平滑筋の収縮を緩めることにより、頻尿や尿失禁を改善する。代表的な抗コリン薬として、Detrol LA/Detrol(tolterodine)³⁾ が挙げられる。

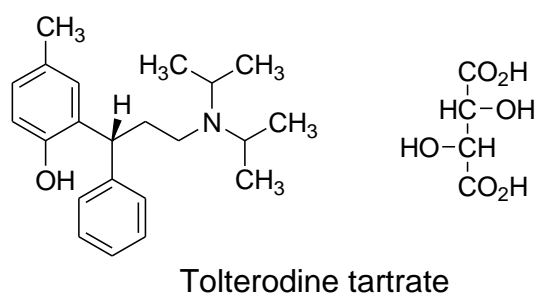


Fig. 1-1. トルテロジンの構造

ムスカリン受容体には多くのサブタイプ (M1~M5) が存在することが知られている。排尿筋には M2 受容体が多く存在するにも関わらず、収縮に最も関与するのは M3 受容体である。そこで M3 受容体及び膀胱への選択性を高めて、他臓器への作用によって発生する副作用を減少させる薬剤の開発が進められてきた。しかし、これらの選択性を高めても、一定の頻度で口渇、残尿感、便秘などの抗コリン系薬剤の副作用が発現することが知られている。

そこで著者は、抗コリン薬に代わる新しいタイプの頻尿・尿失禁治療薬の創製を目的として、タキキニン (別名ニューロキニン) の泌尿器における作用に着目した。

タキキニンは、その C 末端に Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂ という共通アミノ酸配列を有するペプチドの総称であり、10 或いは 11 個のアミノ酸から構成されるサブスタンス P (SP)、ニューロキニン A (NKA)、ニューロキニン B (NKB) の 3 種が同定されている (図 1-2)。この C 末端の共通構造が、平滑筋の収縮などのタキキニンの生理活性を発揮し、それ以外のアミノ酸残基は、それぞれの受容体を選択的に結合すると考えられている。⁴⁾

タキキニン受容体は、それぞれのタキキニンに対する親和性により、ニューロキニン 1 受容体 (NK₁ 受容体)、ニューロキニン 2 受容体 (NK₂ 受容体)、ニューロキニン 3 受容体 (NK₃ 受容体) の 3 種に分類されている (図 1-2)。これらの受容体は、外来刺激 (光、味、匂い等) や神経伝達物質、ホルモン、オータコイド等の受容体と同じ G 蛋白共役型受容体 (G-protein coupled receptor: GPCR) に属するものであり、400 前後のアミノ酸からなる 7 回膜貫通型の構造をとっていて、その N 末端側を細胞外に、C 末端側を細胞内として細胞膜上に位置している (図 1-3)。そのタキキニンに対する親和性は、NK₁ 受容体が SP>NKA>NKB であり、NK₂ 受容体が NKA>NKB>SP、NK₃ 受容体が NKB>NKA>SP の順である。このようにタキキニン受容体は、いずれのタキキニンとも結合することができるが、その親和性に差がある。⁵⁾

Mammalian Tachykinin Peptide	Receptor
Substance P (SP) Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂	NK ₁
Neurokinin A (NKA) His-Lys-Thy-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂	NK ₂
Neurokinin B (NKB) Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂	NK ₃

Fig. 1-2. タキキニンの構造及びその受容体

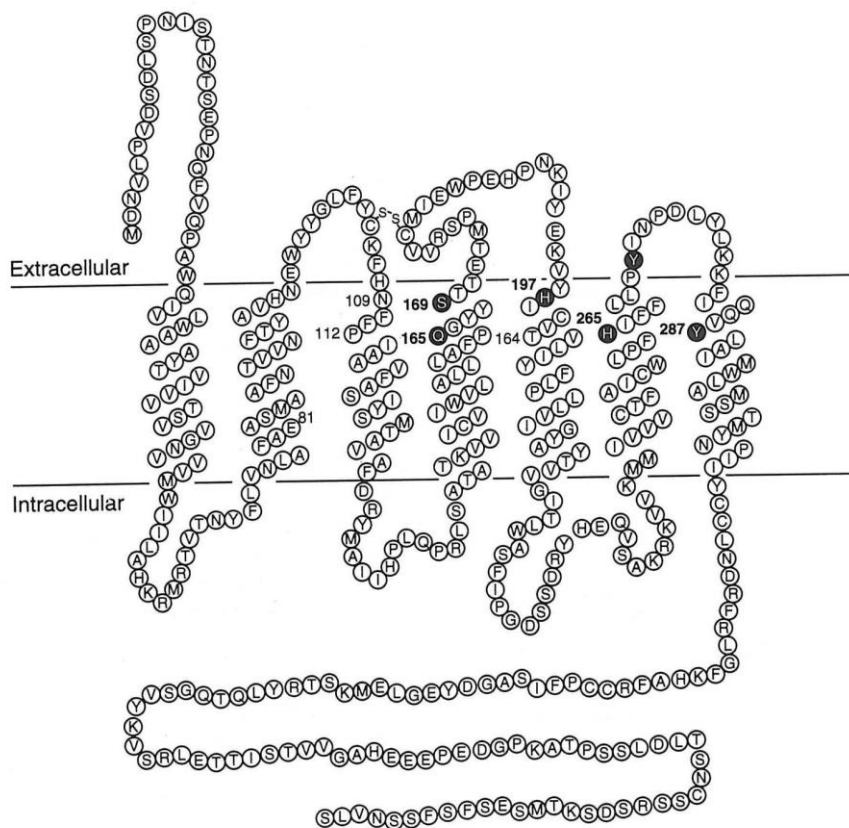


Fig. 1-3. NK₁ 受容体の構造

タキキニンは、生体内において多彩な生理作用を通して様々な機能的役割を果たしている。⁶⁾ NK₁、NK₂、NK₃受容体の発現部位は中枢神経系及び末梢組織において量的な差はあるものの、各々ほぼ全身に分布しており、現在臨床開発中のタキキニン受容体拮抗薬の対象疾患を見ても、不安、鬱、精神分裂病、偏頭痛、化学療法剤における嘔吐、喘息、慢性閉塞性肺疾患、過敏性大腸炎、尿失禁等、中枢から末梢まで多岐に及んでいる。これらは受容体の分布やどの受容体はその疾患と最も深く関わっているかと密接な関係がある。

膀胱機能に於いては、タキキニン（特にサブスタンス P）は、神経ペプチドとして膀胱や尿道の求心性神経に局在し、膀胱の伸展及び侵害の伝達に関与するものとされている。⁷⁾ また、NK₁受容体拮抗薬は、抗コリン薬のように膀胱筋そのものを緩めるのではなく、排尿を司る排尿中枢への知覚入力をブロックして尿失禁や排尿回数を減少させるため、残尿は生じないと考えられる。従って、タキキニン(NK₁)受容体拮抗薬は、QOLの観点から、頻尿・尿失禁の治療薬として、抗コリン薬に代わる新しい薬剤となることが期待できる。

このような背景から、著者は、新規 NK₁受容体拮抗薬の創製を目指して、有機合成的な側面からのアプローチを行い、構造活性相関に関する研究を重ねた結果、優れた NK₁受容体拮抗作用を有する頻尿・尿失禁治療薬として有望な化合物を見出すことに成功し、さらにその研究過程において、いくつかの有機合成的に興味深い知見を得ることができたので、以下に記述する。

第2章 ピリジン誘導体

2-1. はじめに

非ペプチド系のタキキニン受容体拮抗薬は、近年目覚ましい発展を遂げてきた。もともとペプチドをミミックしたものが主流であったが、ファイザー社により1991年に初めて非ペプチド型NK₁受容体拮抗薬CP-96345及びCP-99994⁸⁾が発表されて以来、タキキニン受容体拮抗薬の研究は急速に発展し、現在までに、L-733060、⁹⁾ MK-869、¹⁰⁾ TAK-637、¹¹⁾ RPR-100893、¹²⁾ L-732138、¹³⁾ LY-303870¹⁴⁾等、多様な構造を有するNK₁アンタゴニストが世界中の製薬企業から報告されている。代表的なNK₁アンタゴニストを図2-1に示す。タキキニン受容体における3つのサブタイプの中で、NK₁受容体に関する研究が最も盛んに行われてきており、構造的に豊富なバラエティーを有する。

これらの化合物の中で、現在、薬として承認されているものとしては、MK-869 (Aprepitant)が知られている。本剤は、中枢のNK₁受容体で作用し、抗癌剤投与時に用いる制吐剤としての用途で承認されている。他の化合物においても、鬱、疼痛、喘息、過敏性腸症候群、尿失禁等、様々な疾患への適用が臨床試験において検討されてきた。研究開始時において、NK₁アンタゴニスト作用に基づく頻尿・尿失禁治療薬としては、「TAK-637」が唯一報告されているのみであった。本化合物は、臨床第2相試験まで開発が進められたが、現在は開発を中断している。その原因は明らかではないが、一因として薬理効果が十分でなかったこと、毒性発現等が推測された。以上のことから、タキキニン受容体拮抗作用に基づく頻尿・尿失禁治療薬が薬として承認された例は未だになく、更なる研究が必要な分野であると考えられる。そこで、著者は、頻尿・尿失禁治療薬として有望な新規タキキニン(NK₁)受容体拮抗薬の創製を目指して、本研究に着手した。

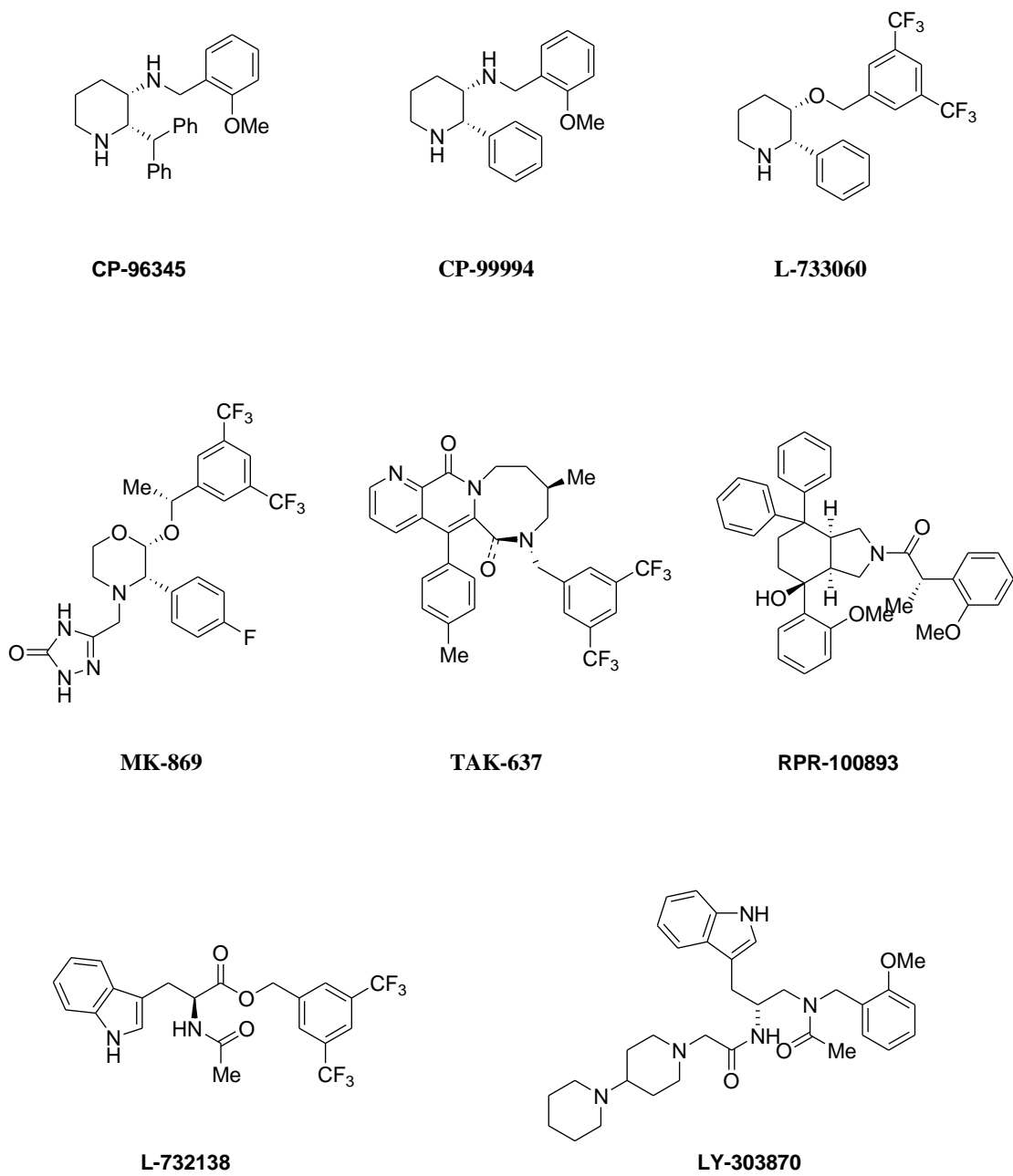


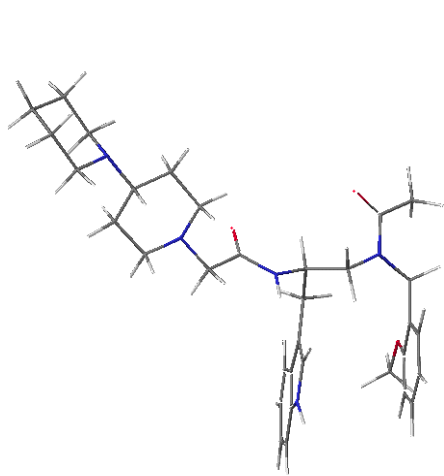
Fig. 2-1. NK₁アンタゴニストの構造

2-2. 薬物設計

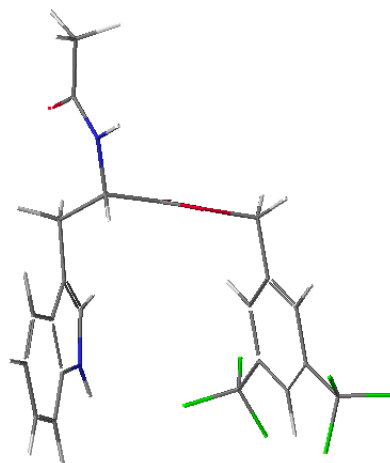
著者は、新規 NK₁ 受容体拮抗薬の創製にあたり、既存化合物のファーマコフアーについて考察した。既存 NK₁ 受容体拮抗薬の構造的な特徴の一つとして、U字型コンホメーション¹⁵⁾が Swain らによって報告されている。このU字型のコンホメーションは、分子内に存在する 2 つのアリール基同士が $\pi-\pi$ 相互作用（或いは CH $\cdots\pi$ 相互作用）によってスタッキングすることによって取り得るものであり、活性コンホメーションの一つであると考えられている。

著者は、いくつかの既存の NK₁ 受容体拮抗薬について、モデリングソフト CAChe を用いて安定コンホメーションを計算し、共通する構造的な特徴の抽出を検討した（図 2-2）。その結果、これらの化合物は、安定コンホメーションの一つとして、2 個のアリール基がスタッキングしたU字型コンホメーションをとり得ることが分かった。このU字型コンホメーションをとりやすくするために、ピペリジンの 2,3 位を cis 配置に固定したり、8 員環で固定したりする合成デザインがとられているものと考えられる。また、これらのスタッキングし得る 2 個のアリール基は、4~5 原子の長さのリンカーで繋がっていることが共通していることが分かった。

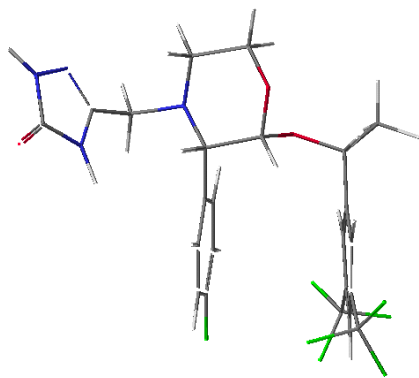
さらに、このU字型コンホメーションをとり得ること以外の活性発現に必須な要素として、上記の 2 個のアリール基と反対側に位置する親水性基、特に塩基性窒素原子の存在が報告されている。¹⁶⁾



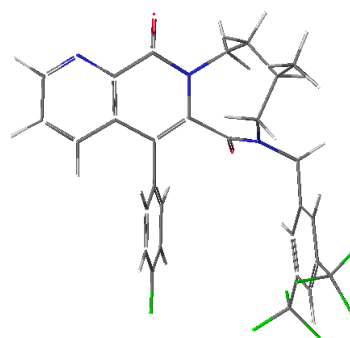
LY-303870 (lanepitant)



L-732138



MK-869



TAK-637

Fig. 2-2. CAChe による 3 次元構造解析

前記の特徴を備えた最も小さい化合物として 2-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyloxy]-1-phenylethylamine (**1**)¹⁷⁾ が報告されている。はじめに、著者は、このフラグメントをピリジン環に組み込んだ化合物 **2** をデザインした (スキーム 2-1)。化合物 **2** は、スタッキング構造を取り得る 2 つのアリール基と反対側の位置にピリジンの窒素原子を有することから、活性発現が十分期待できる構造であると考えられた。また、化合物 **2** は構造的に新規であり、分子量が小さい点などから、様々な置換基を導入することにより、NK₁ 受容体拮抗作用の増強が期待できると考えた。

著者は、化合物 **2** をリード化合物として、まず先行品である TAK-637 の 8 員環構造を **2** に組み入れることを計画した。さらに、NK₁ 受容体拮抗作用の面で TAK-637 を凌駕するために、化合物 **2** と TAK-637 以外の高活性な化合物との CAChe による重ね合わせを行い、活性向上が狙える構造修飾位置を考察した (図 2-3)。その結果、TAK-637 に存在しないファーマコファーと考えられる LY-303870 のピペリジノピペリジン部分や、MK-869 のトリアゾロン部分は、化合物 **2** のピリジン環 6 位へ導入するのが最適であることが示唆されたことから、新たに二環性化合物 **3** をデザインした。

以上の仮説を検証するため、著者は化合物 **2** および **3** を合成し、合成した化合物について NK₁ 受容体拮抗作用を指標とした構造活性相関を詳しく検討することとした。¹⁸⁾

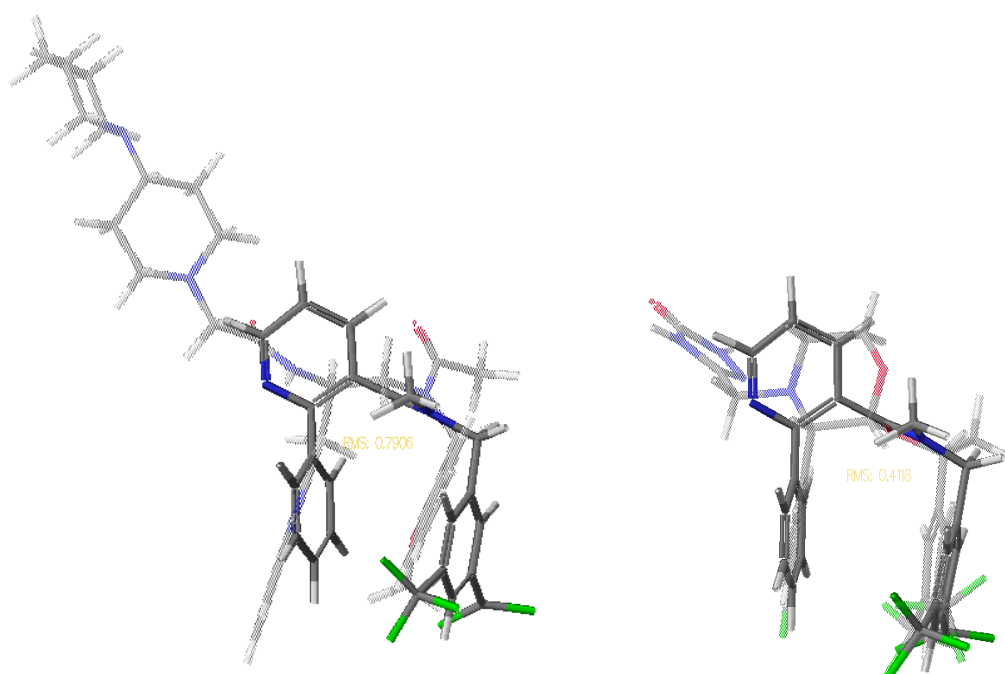
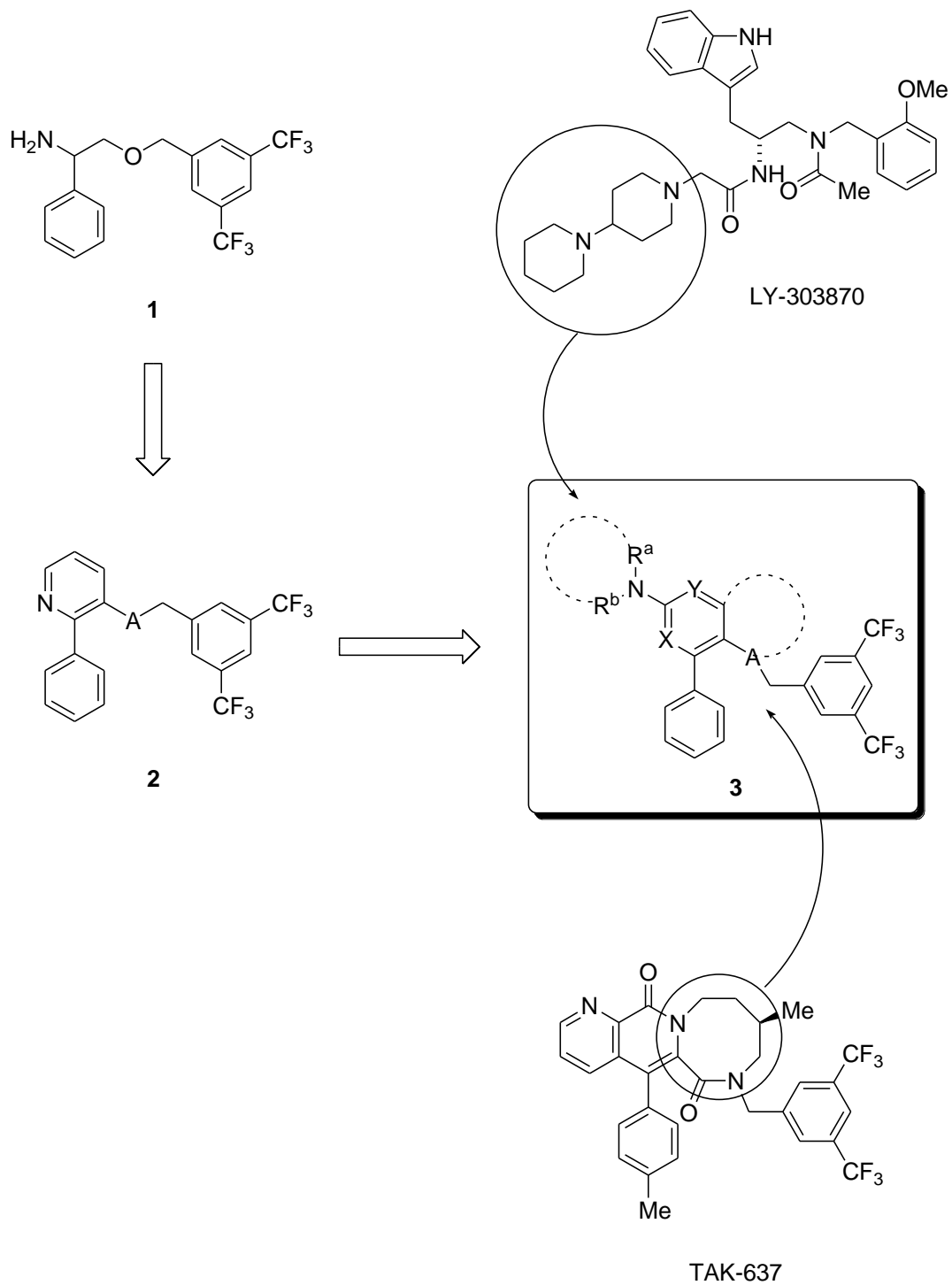


Fig. 2-3. ピリジン誘導体 **2** と LY-303870 との重ね合わせ (左) ; ピリジン誘導体 **2** と MK-869 との重ね合わせ (右)

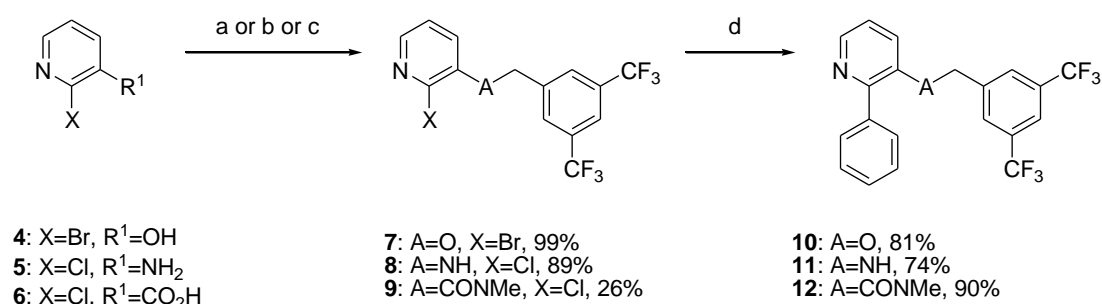


Scheme 2-1. 標的化合物の設計

2-3. ピリジン誘導体の合成

2-3-1. 2,3-ジ置換ピリジン誘導体の合成

ピリジン環と 3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル基を繋ぐリンカー部分(A)を変換した化合物 **10–12** の合成をスキーム 2-2 に示す。市販の 3-ブロモ-2-ピリジノール (**4**)、3-アミノ-2-クロロピリジン (**5**) 及び 2-クロロニコチン酸 (**6**) を出発原料として、種々の方法により 3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル体 **7–9** に導いた後、それぞれ 2 位のハロゲン原子を足がかりとしたフェニルボロン酸との鈴木カップリング反応により、目的とする **10–12** を合成した。

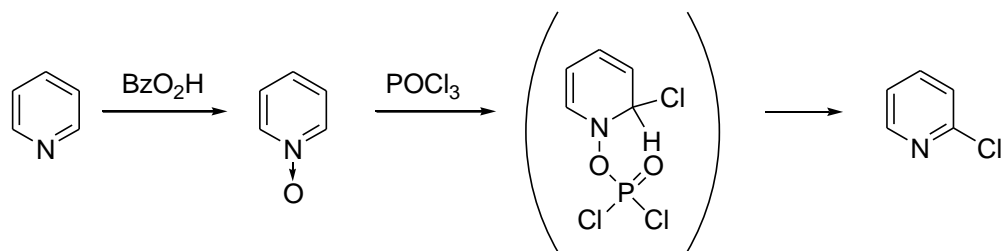


Scheme 2-2. Reagents and conditions: (a) 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl bromide, K₂CO₃, DMF, rt, 1 h; (b) (1) 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde, EtOH, rt, 1 h then 50°C, 2 h (2) NaBH₄, MeOH, rt, 1 h; (c) *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-*N*-methylamine, 1-[3-(dimethylamin)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, rt, 3 h; (d) phenylboronic acid, 10 mol% Pd(PPh₃)₄, 2 M Na₂CO₃, toluene, dioxane, reflux, 1-5 h.

2-3-2. 6位アミノ基の導入

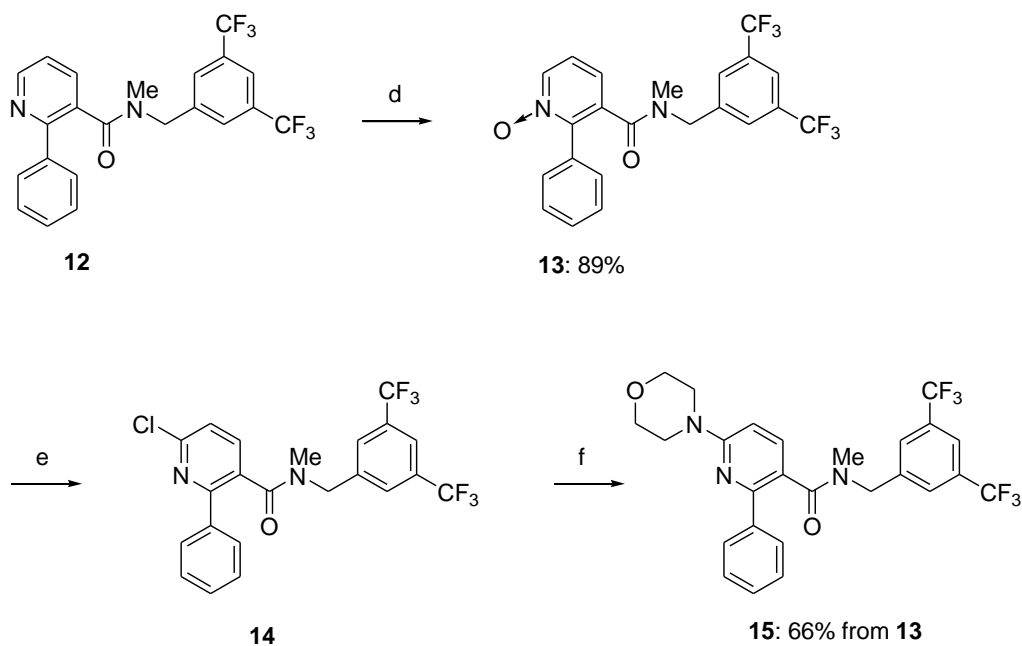
著者がデザインした所望の多置換ピリジン誘導体の合成上の課題の一つとして、ピリジン環 6 位へのアミノ基導入方法が挙げられる。著者は、ピリジン環 6 位に脱離基としてクロル原子を導入した後、求核置換反応によってアミノ基を導入することを計画した。

6 位クロル原子の導入には、Meisenheimer 反応¹⁹⁾を用いることを計画した (スキーム 2-3)。本反応は、ピリジン環或いはキノリン環窒素に隣接する位置がクロル化される反応として知られている。ピリジンやキノリンに対して、過酸を用いた窒素の酸化反応により *N*-オキシドとした後、オキシ塩化リンを用いてクロル化反応を行うことにより進行する。



Scheme 2-3. Meisenheimer rearrangement

著者は、Meisenheimer 反応を鍵反応として、後述の活性評価の結果において最も適当なリンカーであると考えられるアミド結合を有する化合物 **12** について、ピリジン環 6 位へのアミノ基導入を試みた (スキーム 2-4)。はじめに、化合物 **12** に対して、塩化メチレン中、*m*CPBA を用いて窒素の酸化反応を行うことにより、*N*-オキシド体 **13** とした。続いて、**13** に対してオキシ塩化リンを用いてクロル化反応を行った後、モルホリンを塩基兼求核剤として用いた求核置換反応により、目的とする 6 位モルホリノ体 **15** を合成することに成功した。



Scheme 2-4. Reagents and conditions: (d) *m*CPBA, CH₂Cl₂, rt, 24 h; (e) POCl₃, reflux, 1-2 h; (f) morpholine, 140-150°C, 5 h.

2-3-3. 4置換ピリジン誘導体の合成

4置換ピリジンの合成にあたり、標的化合物として **25** を設定した場合、ピリジン環4位へのメトキシ基の導入方法が鍵となる。上記化合物 **15** のピリジン環4位へのメトキシ基導入は、ハロゲン原子等の足がかりとなる置換基が存在しないため、合成困難が予想された。そこで、著者は、4位にハロゲン原子を有する合成中間体を經由するルートを検討することにした。すなわち、①3位アミド結合形成、②4位メトキシ基の導入、③ビアリール結合の形成、④アミノ基の導入の順でピリジン環へ置換基を導入することを計画した (図 2-4)。

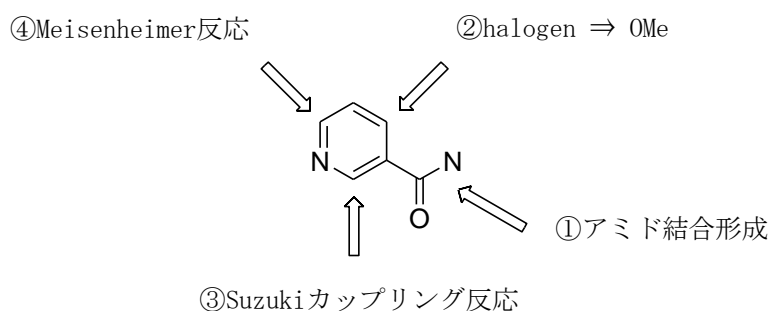
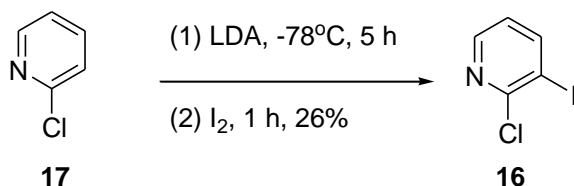
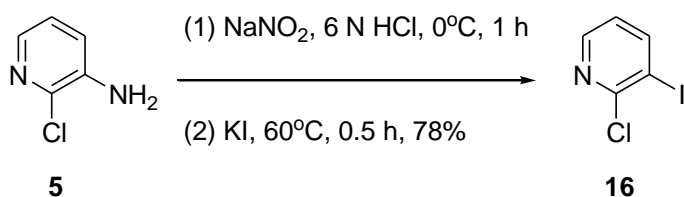


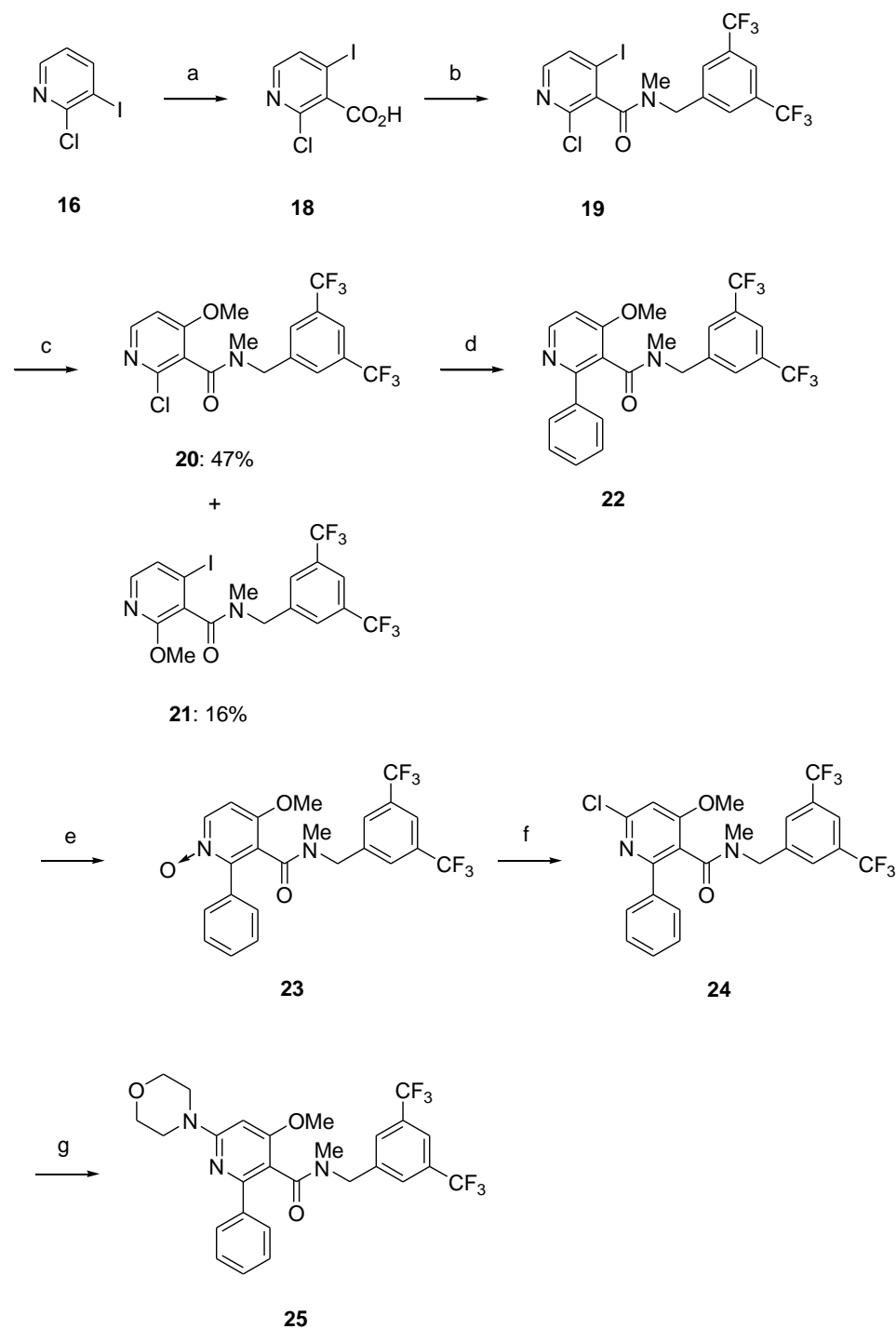
Fig. 2-4. 4置換ピリジン誘導体の合成計画

出発原料として用いた、2-クロロ-3-ヨードピリジン (**16**) は、Sakamoto らの方法による 3-アミノ-2-クロロピリジン (**5**) の Sandmeyer 反応、²⁰⁾ または Rocca らの方法による 2-クロロピリジン (**17**) のヨウ素化反応²¹⁾により調整した (スキーム 2-5)。



Scheme 2-5. 2-クロロ-3-ヨードピリジンの合成
(上段、Sakamotoらの報告；下段、Roccaらの報告)

続いて、Rocca らの方法²²⁾を参考に、2-クロロ-3-ヨードピリジン (**16**) に対して LDA を用いてカルボアニオンを発生作用させ、次いで二酸化炭素を反応系中に導入することにより CO₂ を挿入し、最後に酸で反応終結することにより、2-クロロ-4-ヨードピリジン-3-カルボン酸 (**18**) を得ることができた。引き続き、**18** に対して塩化チオニルを作用させて酸クロリドに導いた後、*N*-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-*N*-メチルアミンと縮合反応を行うことにより、**19** を得た。得られたジハロゲン体 **19** に対して、ナトリウムメトキシドを用いた求核置換反応により、メトキシ基を導入したところ、ピリジン環 4 位にメトキシ基を有する **20** を主成績体として 47% の収率で得ることができた。また、この反応に於いては、ピリジン環 2 位にメトキシ基を有する化合物 **21** が 16% の収率で生成してくることが分かった。引き続き、2-クロロ体 **20** に対して、フェニルボロン酸との鈴木カップリング反応を行うことにより、ビアリアル体 **22** とした後、Meisenheimer 反応によって、ピリジン環 6 位にクロル原子を導入した後、モルホリンを用いて求核置換反応を行うことにより、目的とする **25** を合成することに成功した。



Scheme 2-6. Reagents and conditions: (a)(1) LDA, THF, -78°C , 5 h (2) CO_2 , 1 h, (3) HCl, rt, 1 h, 81%; (b)(1) SOCl_2 , DMF, reflux, 2 h (2) 3,5-bis(trifluoromethyl)-*N*-methylbenzylamine, Et_3N , 0°C , 1 h then rt, 3 h, 99%; (c) MeOK, MeOH, rt, 24 h, 47% for **20**, 16% for **21**; (d) phenylboronic acid, 10 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2 M Na_2CO_3 , toluene, dioxane, reflux, 1-5 h, 96%; (e) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , rt, 24 h, 99%; (f) POCl_3 , reflux, 1-2 h; (g) morpholine, $140\text{-}150^{\circ}\text{C}$, 5 h, 27% from **23**.

2-4. 二環性ピリジン誘導体の合成

2-4-1. Pyrido-oxazocine 骨格の合成計画

著者は、前記化合物 **25** を 8 員環で環化した化合物 (9-amino-7-aryl-pyrido-[4,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one 誘導体 **26** 及び 9-amino-7-aryl-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one 誘導体 **27**) の合成を検討した (図 2-5)。

前記の検討から、ピリジン環窒素の隣の位置には、Meisenheimer 反応によるハロゲン化後、各種アミンを求核置換することにより、置換基が容易に導入できることが分かっている。そこで著者は、pyrido-oxazocine 環 9 位が無置換である 2 種の pyrido-oxazocine 体 **28** と **29** を重要中間体として、合成を検討した。²³⁾

Pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocine 骨格 **28** は、これまでに合成例が全く報告されていない。一方、pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocine 骨格 **29** は、これまでに唯一、Natsugari らの研究グループ²⁴⁾ によって **36** の合成が報告されている (スキーム 2-7)。彼らは、アセトフェノン **30** を出発原料として、3 工程でピリジン環を構築することにより、ビアリール体 **33** に導いた後、4 工程で目的とする 7-aryl-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocine **36** の合成に成功している。

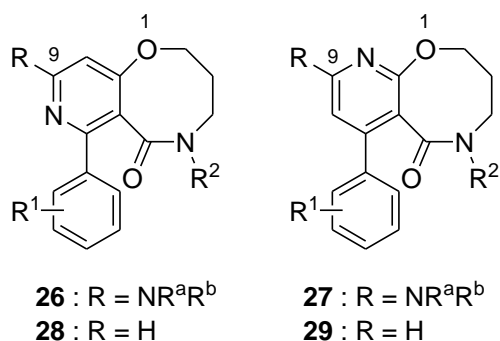
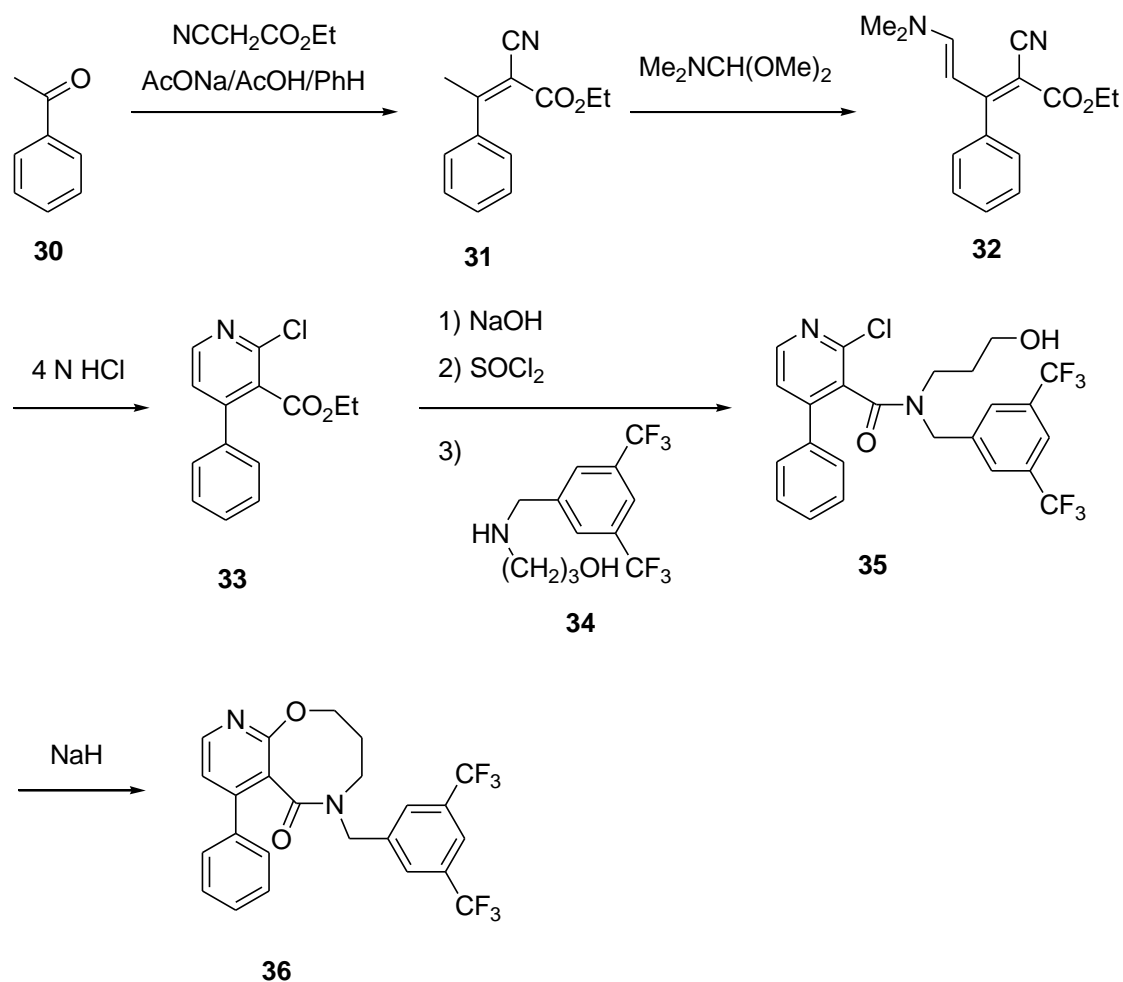


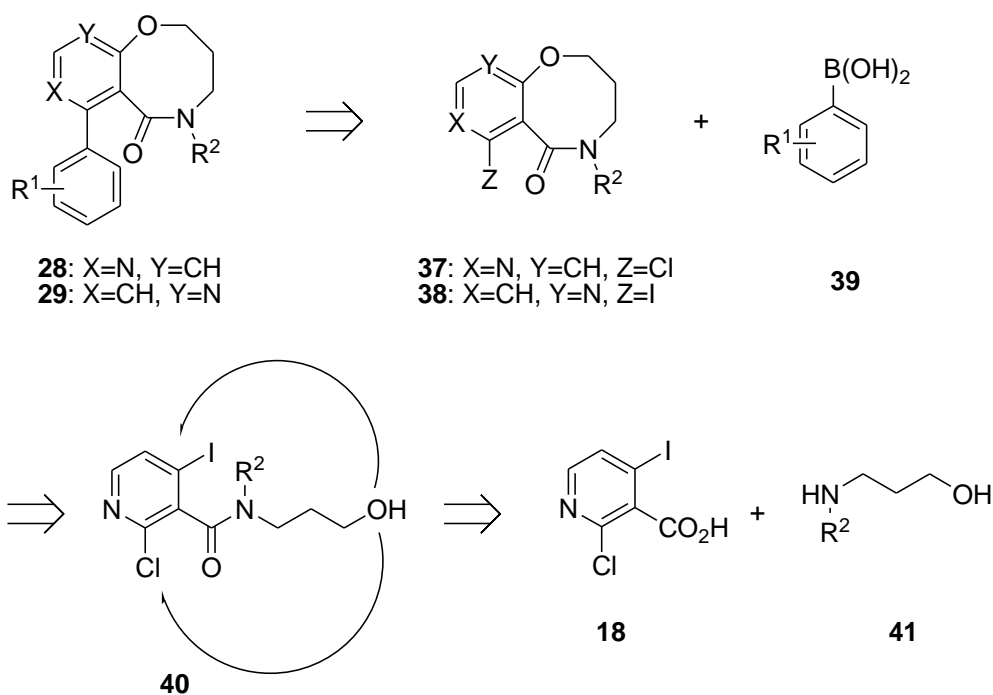
Fig. 2-5. 標的化合物及びその鍵中間体



Scheme 2-7. Natsugariらの合成方法

しかしながら、Natsugari らの方法は、スクリーニングサンプルとして提供するための多様な構造を有する化合物の合成には、工程数が多く非常に手間がかかる。さらに、ピリジン環窒素の位置異性体である *pyrido*[4,3-*b*]-1,5-oxazocine 骨格 **28** については、本ルートでは合成することができない。そこで著者は、スクリーニングサンプルを合成するための、より効率的な合成法の開発を目的として、7-aryl-*pyrido*[4,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one **28** 及び 7-aryl-*pyrido*[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one **29** の新規合成ルートを計画した (スキーム 2-8)。9 位アミノ基の導入に於いては Meisenheimer 反応を経由する方法を、また、ビアリール結合の構築には、市販されている多様な置換基を有するアリールボロン酸を活用することができる鈴木カップリング反応を用いることを計画した。特徴的な *pyrido*-oxazocine 骨格は、2 種類の位置異性体 (*pyrido*[4,3-*b*]-1,5-oxazocine **37** 及び *pyrido*[2,3-*b*]-1,5-oxazocine **38**) が生成可能な分子内環化反応、すなわち、2 位及

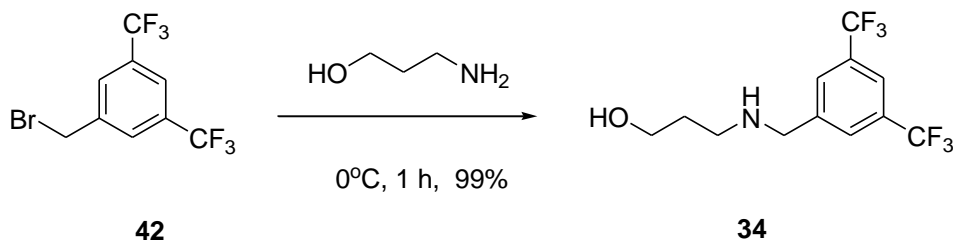
び 4 位にハロゲン原子を有するニコチン酸誘導体とアミノアルコールの縮合反応により得られた **40** の環化反応により構築することを計画した。以上の合成ルートを用いることにより、ビアリアル部分の変換が容易に行えるだけでなく、従来法では合成することができなかつた新規骨格 7-aryl-pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one **28** の合成が可能であると考えられる。



Scheme 2-8. ピリド-オキサゾシン誘導体 (**28**及び**29**) の逆合成解析

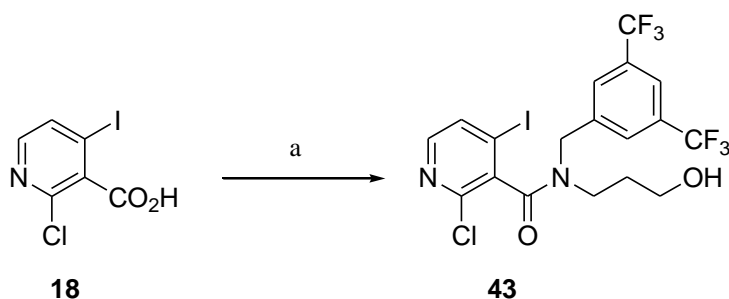
2-4-2. 位置選択的環化反応による pyrido-oxazocine 骨格の合成

はじめに、3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]-1-propanol (**34**) は、3,5-bis(trifluoromethyl)benzylbromide (**42**)から文献の方法²²⁾により調整した(スキーム 2-9)。



Scheme 2-9. 化合物**34**の合成

次に、スキーム 2-10 に示すように、2-クロロ-4-ヨードピリジン-3-カルボン酸 (**18**) に対して塩化チオニルを作用させて酸クロリドに導いた後、アミノアルコール **34** との縮合反応により、アルコール体 **43** を得た。

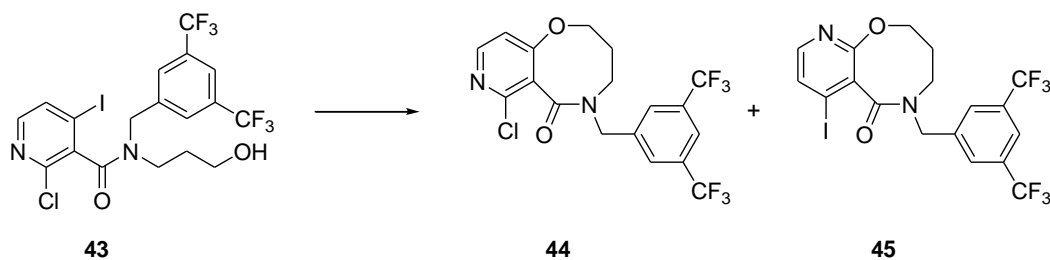


Scheme 2-10. Reagents and conditions: (a) (1) SOCl_2 , DMF, reflux, 3 h (2) 3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]-1-propanol, THF, 0°C , 1 h then rt, 2 h, 92%.

次に、得られたアルコール体 **43** を用いて、環化反応の条件を検討した(表 2-1)。NaH 存在下、THF 溶媒中で反応を行うと、ピリジン環 2 位における求核置換反応だけが進行し、pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocine **45** が選択的に得られてきた。溶媒をトルエンに変えても **45** のみ得られてくるだけであった。溶媒を DMF に変えると複雑な反応混合物になり、目的とする環化体は得られてこなかった。興味深いことに、プロトン性極性溶媒であるエタノール中で反応を行ったところ、これまで得られてこなかったピリジン 4 位環化体である pyrido[4,3-*b*]-1,5-

oxazocine **44** が、得られてくることが判明した。さらに、塩基を変えることにより、**44** と **45** の比率はわずかではあるが変化してくることが分かった。続いて、収率及び **44** の生成比率が良好であった炭酸カリウムを塩基とした場合について、溶媒を検討した。その結果、エタノール単独或いはエタノール-水の混合溶媒の場合に良好な結果を与えた。以上のことから、塩基及び溶媒の違いにより、求核反応の位置選択性に差が生じることが分かった。

Table 2-1. Studies of cyclization of alcohol **43**



Entry	Base	Solvent	Condition	Total yield (%)	Ratio (44 : 45)
1	NaH	THF	rt, 1 h	42	Only 45
2	NaH	toluene	50°C, 8 h	53	Only 45
3	NaH	DMF	0°C, 1 h	— ^a	—
4	tBuOK	EtOH	rt, 10 h	70	79:21
5	KOH	EtOH	rt, 1 h	59	68:32
6	Cs ₂ CO ₃	EtOH	50°C, 8 h	59	66:34
7	K ₂ CO ₃	EtOH	50°C, 8 h	80	84:16
8	Na ₂ CO ₃	EtOH	80°C, 16 h	14	71:29
9	KHCO ₃	EtOH	80°C, 16 h	70	80:20
10	K ₂ CO ₃	DMF	100°C, 1 h	28	71:29
11	K ₂ CO ₃	iPrOH	80°C, 12 h	54	41:59
12	K ₂ CO ₃	H ₂ O-EtOH (1:1v/v)	100°C, 12 h	87	83:17

^a decomposition.

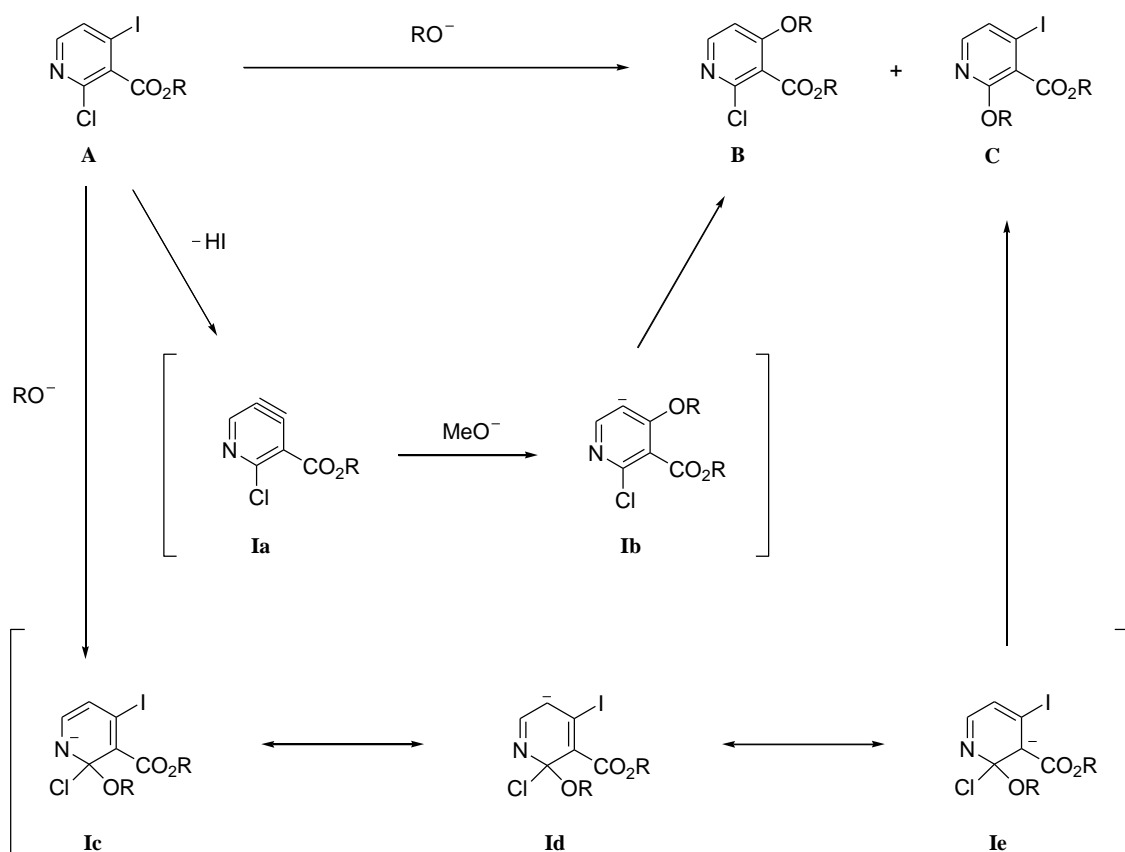
2-4-3. 環化反応におけるメカニズムの考察

本反応における可能な反応メカニズムを考察した (スキーム 2-11)。

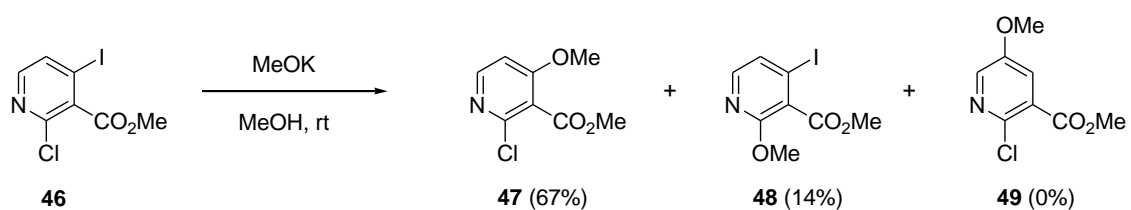
非プロトン性溶媒中で強塩基を用いた場合に 2 位への求核置換が優先した理由として、付加脱離のメカニズムで反応が進行したことが考えられる。一般的な S_NAr 反応²⁵⁾ においては、求核体の付加が一次反応として起こった後、脱離基の脱離によって反応が完結することが知られている (**Ic—e** を経由するメカニズム)。このメカニズムで反応が進行した場合、ヨウ素原子に比べて電気陰性度が大きいクロル原子が置換しているピリジン環 2 位への求核体の攻撃が優先すると考えられる。

一方、プロトン性溶媒を用いた場合、**HI** の脱離によって生成したベンザインに対して求核体が攻撃し、反応が終結する反応メカニズム (**Ia,b** を経由するメカニズム) によって、ピリジン環 4 位での置換反応が進行した可能性が考えられる。

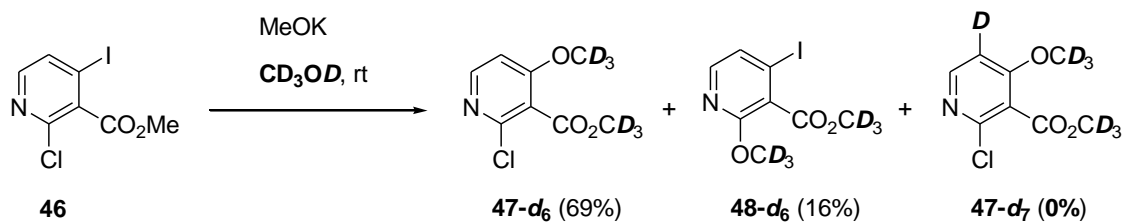
このベンザインメカニズム²⁶⁾の可能性についてモデル化合物を用いて検討した (スキーム 12 及び 13)。2-クロロ-4-ヨードピリジン-3-カルボン酸メチル (**46**) に対して、メタノール溶媒中、カリウムメトキシドを作用させたところ、4-メトキシ体 **47** 及び 2-メトキシ体 **48** が得られてきたものの、5-メトキシ体 **49** は得られてこなかった。次に、重メタノール中で同様の反応を行ったところ、4- OCD_3 体 **47-*d*₆** 及び 2- OCD_3 体 **48-*d*₆** が得られたものの、5 位に **D** が導入された **47-*d*₇** は、全く得られてこなかった。スキーム 12 及び 13 の結果から、ピリジン環 4 位での置換反応がベンザインメカニズムを経由している可能性について、実験的な根拠は得られなかった。しかしながら、ベンザインを経由したとしても、ピリジン環 5 位に OCD_3 は導入されにくいと予想されることから、このメカニズムが完全に否定できるわけではないと考えられる。以上のことから、プロトン性溶媒を用いた場合にピリジン環 4 位での反応が優先する理由については不明である。



Scheme 2-11. 可能な反応メカニズム



Scheme 2-12. モデル化合物での検討

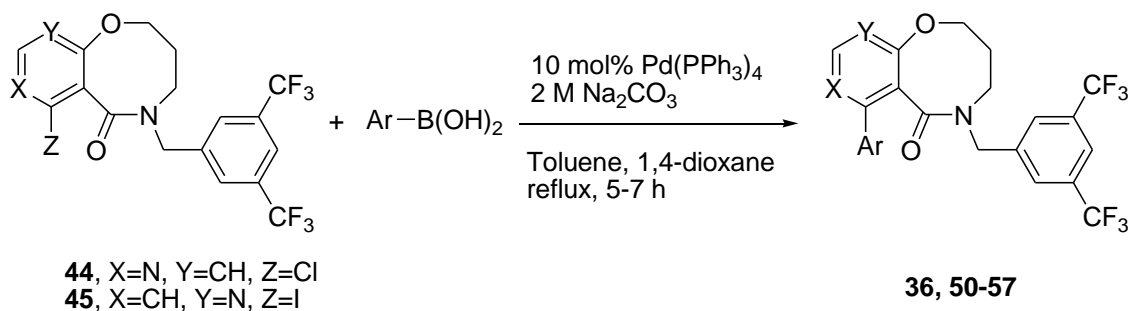


Scheme 2-13. 重水素化検討

2-4-4. ビアリール結合の生成

環化反応によって得られたクロロ体 **44** 及びヨウ素体 **45** に対して、種々のアリールボロン酸との鈴木カップリング反応を行った。その結果を表 2-2 に示す。ヨウ素体及びクロル体共に円滑に反応が進行し、目的とするビアリール体 **36**, **50**—**57** を合成することができた。

Table 2-2. The Suzuki coupling reaction of **44** and **45** with substituted boronic acids

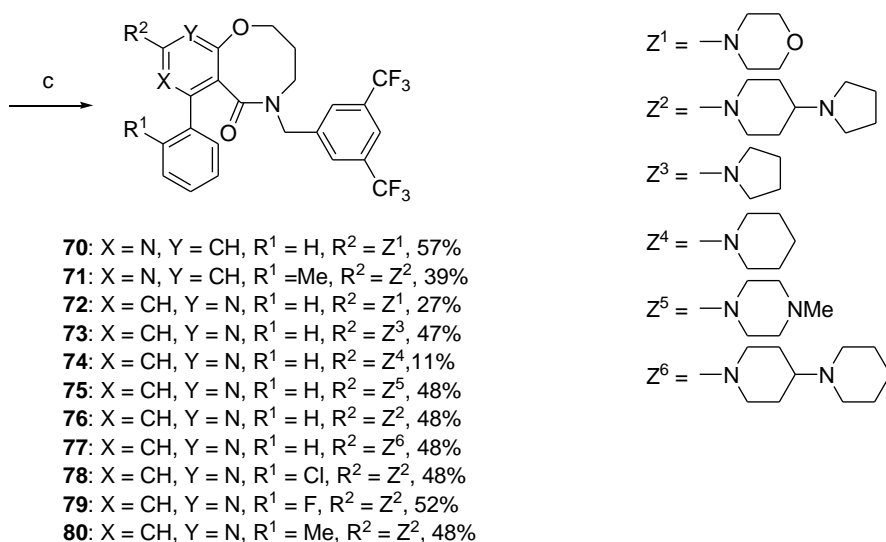
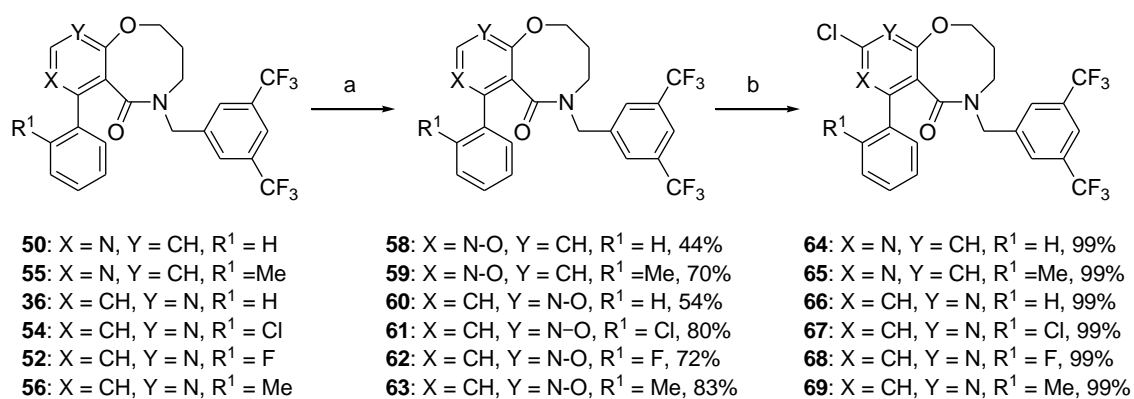


Entry	44 or 45	Ar	Products	Yield (%)
1	44		50	60
2	45		36	80
4	44		51	87
5	45		52	77
6	44		53	83
7	45		54	87
8	44		55	98
9	45		56	99
10	45		57	86

2-4-5. Pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocine 環及び 7-aryl-pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocine 環 9 位 アミノ基の導入

前記の Meisenheimer 反応を鍵反応とした合成ルートにより、pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocine 環及び 7-aryl-pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocine 環 9 位へのアミノ基導入を検討した。

鈴木カップリング反応によって得られたビアリアル体 **36**, **50—57** に対して、*m*CPBA を用いた酸化反応によって生成する *N*-オキシド体 **58—63** を、オキシ塩化リンで処理することにより、ピリジン環窒素の隣の炭素がクロル化されて、9 位にクロル基を有する pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocine 誘導体 **64**, **65** 並びに 7-aryl-pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocine 誘導体 **66—69** を良好な収率で得ることができた。さらに、このクロル体 **64—69** を用いて、種々のアミンと求核置換反応することにより、目的とする pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocine 誘導体 **70**, **71** 並びに 7-aryl-pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocine 誘導体 **72—80** を合成することに成功した。



Scheme 2-14. Reagents and conditions: (a) *m*CPBA, CH₂Cl₂, rt, 24 h; (b) POCl₃, reflux, 1 h; (c) R²H, 150°C, 5 h.

2-5. ピリジン誘導体の活性評価

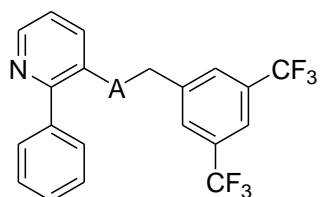
2-5-1. リンカー部分の影響

ピリジン環とベンジル基とを繋ぐリンカー部分を変換した化合物 (**10—12**) について、モルモット摘出回腸を用いた機能試験による NK_1 アンタゴニスト活性 (K_B 値) 並びに代謝安定性試験としてラット肝ミクロソームを用いた化合物の残存率 (%) を検討した結果を表 2-3 に示した。エーテル結合を有する **10** は良好な NK_1 アンタゴニスト活性を示した ($K_B = 25.7$ nM)。リンカー部分に 2 級アミンを有する **11** は、**10** と比較した場合、活性が大きく低下し、3 級アミドを有する **12** は若干弱い活性を示した。これらの活性の違いを構造的な観点から考察を加えるため、CACHe を用いて **10—12** の最安定コンホメーションを計算した (図 2-6)。その結果、化合物 **10** 及び **12** は 2 位フェニル基に対して 3,5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基が直交或いは平行なコンホメーションであるのに対して、化合物 **11** は、2 つのアリール基がそれぞれ秩序のない方向を向いていることが分かった。すなわち、化合物 **10** は CH- π 相互作用により、また化合物 **12** は π - π 相互作用により、それぞれ NK_1 受容体拮抗作用に重要なスタッキングした構造を取り得るのに対して、化合物 **11** に関しては、構造上、そのような相互作用が小さいか、或いは全くないことが考えられた。これらのコンホメーションの違いが、活性に影響しているものと推測される。

次に、**10—12** について、ラット肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験を行った。最も良好な NK_1 受容体拮抗作用を示した **10** は、ミクロソームを用いた代謝安定性試験において、非常に代謝を受けやすいことが判明した (残存率 9%)。リード化合物の選定に当たっては、目的とする NK_1 アンタゴニスト活性と同様に、体内動態を予測するための一つの因子として代謝安定性も非常に重要なものとなっている。一方、アミド結合を有する **12** は、**10** に比べて若干弱い NK_1 アンタゴニスト活性を示したが、比較的良好的な代謝安定性を示すことが判明した (残存率 70%)。

以上のことから、リンカー部分(A)は、 NK_1 アンタゴニスト活性だけでなく、代謝安定性にも大きく影響することが判明した。 NK_1 アンタゴニスト活性と代謝安定性の両者のバランスが最も良い化合物 **12** について、更に詳細な検討を進めることにした。

Table 2-3. NK₁ antagonist activity and metabolic stability of 2-arylpyridine derivatives



Compd	A	NK ₁ antagonist activity K _B (nM)	Metabolic stability remaining ratio (%)
10	O	25.7	9
11	NH	>300	58
12	CONMe	151	70

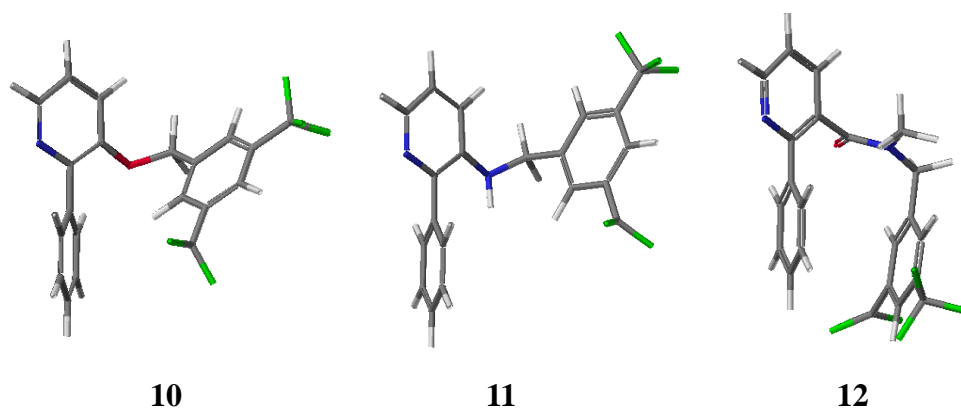


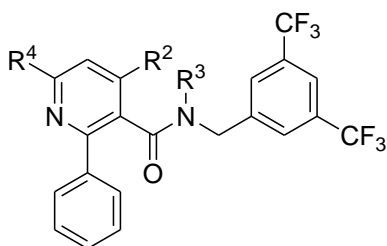
Fig. 2-6. 化合物 10-12 の CAChe におけるコンホメーション解析

2-5-2. ピリジン環 4 位、6 位への置換基導入並びに環化による影響

ピリジン環 4 位、6 位への置換基導入並びに環化した化合物について、NK₁ アンタゴニスト活性及び代謝安定性を評価した結果を表 2-4 に示す。はじめに、ピリジン環の 4 位及び 6 位の置換基について検討した (**12**, **15**, **25**)。R⁴ へのモルホリノ基の導入 (**15**) は、導入前 (**12**) と同等の NK₁ アンタゴニスト活性を示した。また、R² にメトキシ基、R⁴ にモルホリノ基を導入した **25** の場合、**12** に比べて 5 倍強い NK₁ アンタゴニスト活性を示した (**25**, K_B = 26.3 nM; **12**, K_B = 151 nM)。

次に、環化体について検討した。R² と R³ を 8 員環で環化した **50** は、**12** に比べて 2 倍強い NK₁ アンタゴニスト活性を示した。興味深いことに、R² と R³ を 8 員環で環化し、更に R⁴ にモルホリノ基を導入した **70** は、**12** に比べて 25 倍強い NK₁ アンタゴニスト活性を示した (**70**, K_B = 2.63 nM)。 **70** の活性は、開環体 **25** と比較して 10 倍強い活性であった。これらの結果から、R⁴ への窒素原子の導入及びオキサゾシン環の構築によるコンホメーションの固定が、NK₁ 受容体の認識に重要であることが明らかになった。

Table 2-4. NK₁ antagonist activity of arylpyridinecarboxamide derivatives



Compd	R ²	R ³	R ⁴	NK ₁ antagonist activity ^{a)} K _B (nM)	Metabolic stability ^{b)} remaining ratio (%)
12	H	Me	H	151	70
15	H	Me		129	100
25	OMe	Me		26.3	100
50	-O(CH ₂) ₃ -		H	69.2	100
70	-O(CH ₂) ₃ -			2.63	100

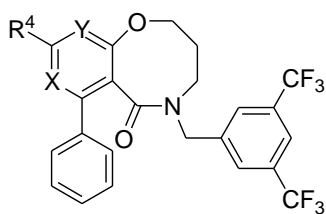
^{a)} Compounds were screened for antagonist activity on guinea pig ileum as described in the text.

^{b)} Compounds were screened for metabolic stability on rat microsomes as described in the text.

2-5-3. Pyrido-oxazocine 環 9 位置換基の影響

ピリジン環上の窒素原子の位置異性体である **72** は、**70** と同等の活性を示した ($K_B = 2.57\text{--}2.63\text{ nM}$) ため、**72** について pyrido-oxazocine 環 9 位置換基の末端ヘテロ原子の効果を検討した (**72**—**77**)。化合物 **72** のモルホリノ基をピロリジニル基、或いはピペリジノ基に変換した誘導体 **73** と **74** は、5 倍弱い活性を示した。これに対して窒素原子の導入は、酸素原子と同等或いはそれ以上の活性を示し、特に 4-(ピロリジニル)ピペリジノ基を導入した **76** は、優れた NK_1 アンタゴニスト活性を示した ($K_B = 0.224\text{ nM}$)。これらの結果から、 R^4 に置換している環状アミノ基上の末端ヘテロ原子が、 NK_1 アンタゴニスト活性に深く関与していることが判明した。以上のことから、この末端ヘテロ原子と、 NK_1 受容体との水素結合による相互作用が予想された。

Table 2-5. NK_1 antagonist activity of pyrido-oxazocine derivatives



Compd	X	Y	R^4	NK_1 antagonist activity ^{a)} K_B (nM)	Metabolic stability ^{b)} remaining ratio (%)
70	N	CH		2.63	100
72	CH	N		2.57	100
73	CH	N		13.8	71
74	CH	N		13.2	70
75	CH	N	MeN	1.16	100
76	CH	N		0.224	86
77	CH	N		2.34	100
TAK-637				0.270	

^{a)} Compounds were screened for antagonist activity on guinea pig ileum as described in the text.

^{b)} Compounds were screened for metabolic stability on rat microsomes as described in the text.

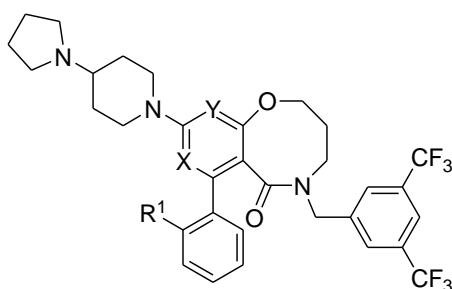
2-5-4. Pyrido-oxazocine 環 7 位フェニル基の置換基効果

次に、ビフェニル構造のねじれから、活性コンホメーションである U 字型コンホメーションをとりやすくなることを期待して、pyrido-oxazocine 環 7 位フェニル基上のオルト位の置換基効果について検討した。その結果、置換基による活性への影響は、予想したほど大きくないことが分かった ($K_B = 0.207\text{--}0.382$ nM)。これらの結果から、2つのアリアル基は、スタッキングコンホメーションを常にとっていないければならない必要性はなく、可能な安定コンホメーションの中の一つとして存在し得れば、受容体との十分な相互作用が得られると考えられた。また、**80** のピリジン環窒素の位置異性体である **71** についても、**80** と同等の NK_1 アンタゴニスト活性を示すことが分かった。

また、ラット肝ミクロソームを用いた代謝安定性については、新規に合成したこれらの化合物は、いずれもリード化合物とした **10** (9%) と比較して改善されていることが分かった (71–100%)。

以上のことから、 NK_1 アンタゴニスト活性及び代謝安定性を考慮すると、**80** が最も優れた化合物であることが分かった。

Table 2-6. NK_1 antagonist activity of pyrido-oxazocine derivatives



Compd	X	Y	R ¹	NK_1 antagonist activity ^{a)} K_B (nM)	Metabolic stability ^{b)} remaining ratio (%)
78	CH	N	F	0.207	89
79	CH	N	Cl	0.382	100
80	CH	N	Me	0.210	100
71	N	CH	Me	0.339	100
-----				TAK-637	0.270

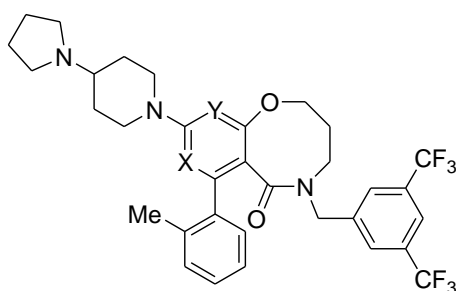
^{a)} Compounds were screened for antagonist activity on guinea pig ileum as described in the text.

^{b)} Compounds were screened for metabolic stability on rat microsomes as described in the text.

2-5-5. ピリジン誘導体の有効膀胱容量増大作用

合成したピリジン誘導体の中で、最も優れた *in vitro* 活性 (NK₁ アンタゴニスト活性及び代謝安定性) を示した **80** と、そのピリジン窒素位置異性体である **71** について、モルモットを用いた有効膀胱容量増大作用を指標とした *in vivo* における薬理効果を検討した (表 2-7)。比較対照として、NK₁ アンタゴニスト作用に基づく排尿障害治療薬として臨床試験中の TAK-637 を用いた。化合物 **71**、**80** 及び TAK-637 は、*in vitro* においてはほぼ同等の活性 (K_B = 0.339—0.210 nM) を示した。興味深いことに、有効膀胱容量増大作用においては TAK-637 が 12.0% であったのに対して、**71** は 3.97% と弱く、**80** は 24.2% と強い活性を示した。これらの結果から化合物の構造的に、4-(ピロリジニル)ピペリジノ基及び pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocine 骨格が *in vivo* での活性発現に好ましいことが示唆された。

Table 2-7. Augmentative effects of **71** and **80** on effective bladder capacity in guinea pigs.



Compd	X	Y	NK ₁ antagonist activity ^{a)} K _B (nM)	Effective bladder capacity increasing ratio (0.3 mg/kg iv) ^{b)}
71	N	CH	0.339	3.97 %
80	CH	N	0.210	24.2 %

TAK-637			0.270	12.0 %

^{a)} Compounds were screened for antagonist activity on guinea pig ileum as described in the text.

^{b)} Effective bladder capacity was measured as the volume of saline injected into spinalized guinea pigs. The capacity-increasing effects of the test compounds were expressed as the ratio of the increase in effective bladder capacity compared with the predrug values.

2-6. ビアリアル由来軸性キラリティーについて

化合物 **71** 及び **80** のビアリアル構造に由来する回転障害について $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを基に考察した。Pyrido-oxazocine **71** 及び **80** は、構造的には唯一ピリジン環の窒素の位置が異なるだけであるが、全く異なる $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを示すことが判明した (図 2-7)。化合物 **71** においては、7 位フェニル基の芳香環プロトンシグナルは、1 プロトンずつシャープに現れ、また、ベンジル位のプロトンシグナルは 1 組のダブルットとして観測された。一方、化合物 **80** においては、7 位フェニル基のプロトンはそれぞれ 1 プロトンを示さずブロードシグナルとして現れ、ベンジル位プロトンは更に 2 つに分離されて、2 組のダブルットとして観測されることが分かった。これらの結果は、pyrido-oxazocine 環の 8 位が N であるか CH であるかによって、ビアリアル結合の回転障害の程度が変化することを示している。すなわち、8 位が N である **71** の場合にはビアリアル結合の回転が自由であり、8 位が CH である **80** の場合には立体障害により回転が制限されることが判明した。

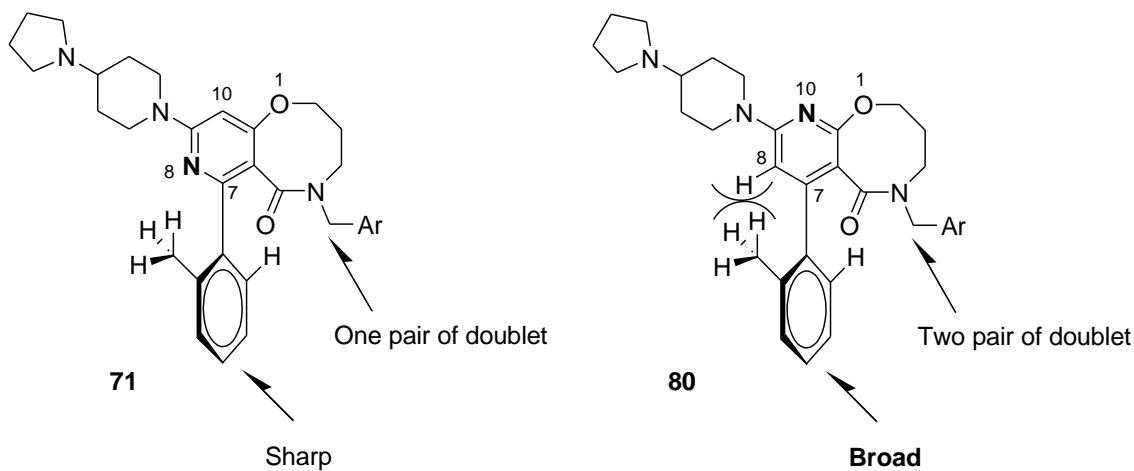


Fig. 2-7. 化合物**71**及び**80**の特徴的なNMRスペクトル

2-7. ピリジン誘導体まとめ

以上述べたように、著者は、新規ピリジン誘導体を合成し、その NK₁ 受容体拮抗作用について検討した。その結果、ピリジン系誘導体に関して、次のことが分かった (図 2-8)。①2 つのアリール基の存在並びに位置 (表 2-3, 2-6)、②リンカー部分のアミド結合 (表 2-3)、③8 員環による環化 (表 2-4)、④スタッキング構造をとり得る 2 つのアリール基と反対側に位置するヘテロ原子 (表 2-5) が NK₁ 受容体親和性に重要である。一方、⑤pyrido-oxazocine 環 10 位の窒素原子は、特に *in vivo* 活性に重要であると考えられる (表 2-7)。更に、⑥8 位 CH は、ビアリール結合の回転障害に影響することが分かった (図 2-7)。また、①の 2 つのアリール基は、可能な安定コンホメーションの中の一つとしてスタッキングコンホメーションをとり得れば良いことが分かり (表 2-6)、活性向上には、むしろ④並びに⑤に示すような位置のヘテロ原子がより重要な要素であることが考えられた (表 2-5)。

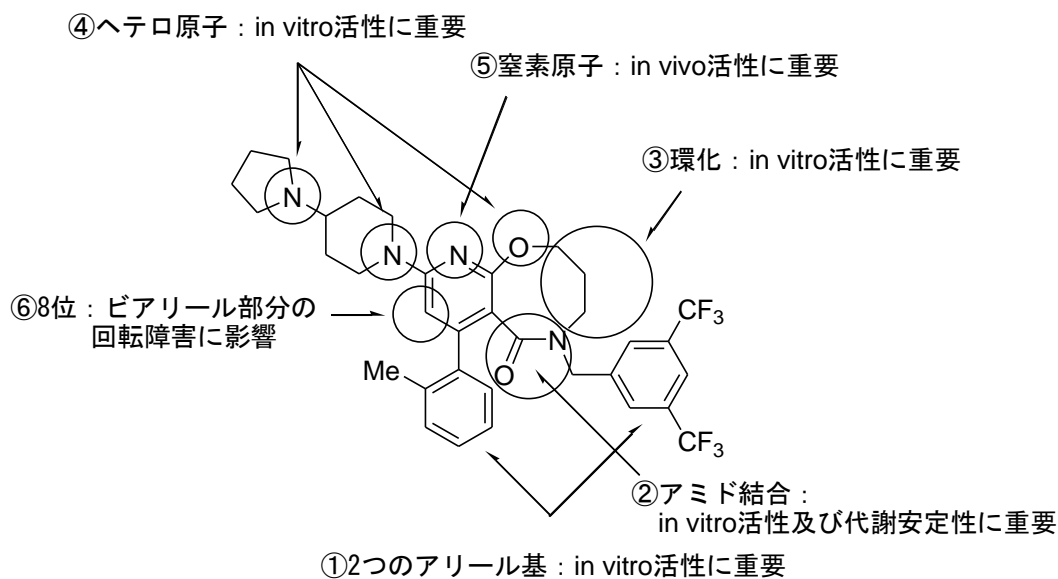


Fig. 2-8. ピリジン誘導体まとめ

第3章 ピリミジン誘導体

3-1. はじめに

著者は、前記 pyrido-oxazocine 誘導体の考察を基に、薬理活性の向上及び軸性キラリティーの問題改善を目指して、新たな化合物設計を行った (図 3-1)。第2章での検討から、pyrido-oxazocine **71** 及び **80** は、共に同程度に強力な *in vitro* 活性を有するが、*in vivo* 活性に於いては、**80** の方が **71** よりも優れており、10位の窒素原子が *in vivo* での活性に重要であろうと考えられた。

一方、**80** はビアリール結合部位での軸性キラリティーが存在することが¹H-NMRの結果から推測された。すなわち、C-8位がNである**71**のビアリール結合部位の回転は自由であるのに対して、CHである**80**のそれは部分的に制限されていることが、¹H-NMRから示唆された。**80**のこのような性質は、薬の開発においてしばしば物理的、分析的な困難さを生じる場合がある。これらを回避するためには、異性体の相互変換が非常に速くて分離不可能であるか、或いは完全に分離できる固定されたコンホメーションをとることが望ましい。また、第2章での検討結果から、スタッキングコンホメーションに関しては、常に必要はなく、安定コンホメーションの一つとしてとり得れば、十分な受容体との親和性が得られると考えられ、活性向上には、むしろ反対側に位置するヘテロ原子がより重要な要素であることが考えられた。以上のことから、化学的性質に優れた**71**に対して、**80**の*in vivo*活性に重要な10位の窒素原子を導入したハイブリッド化合物である pyrimido-oxazocine **81**を新たにデザインした。²⁷⁾ Pyrimido-oxazocine 骨格は、新規なリングシステムであり、合成的にも興味深いものである。

著者は、pyrimido-oxazocine **81**のリード化合物としての可能性を検証すると共に、より優れた薬理活性並びに化学的性質を有する化合物の探索を目的として、化合物**81**の構造最適化を検討することとした。

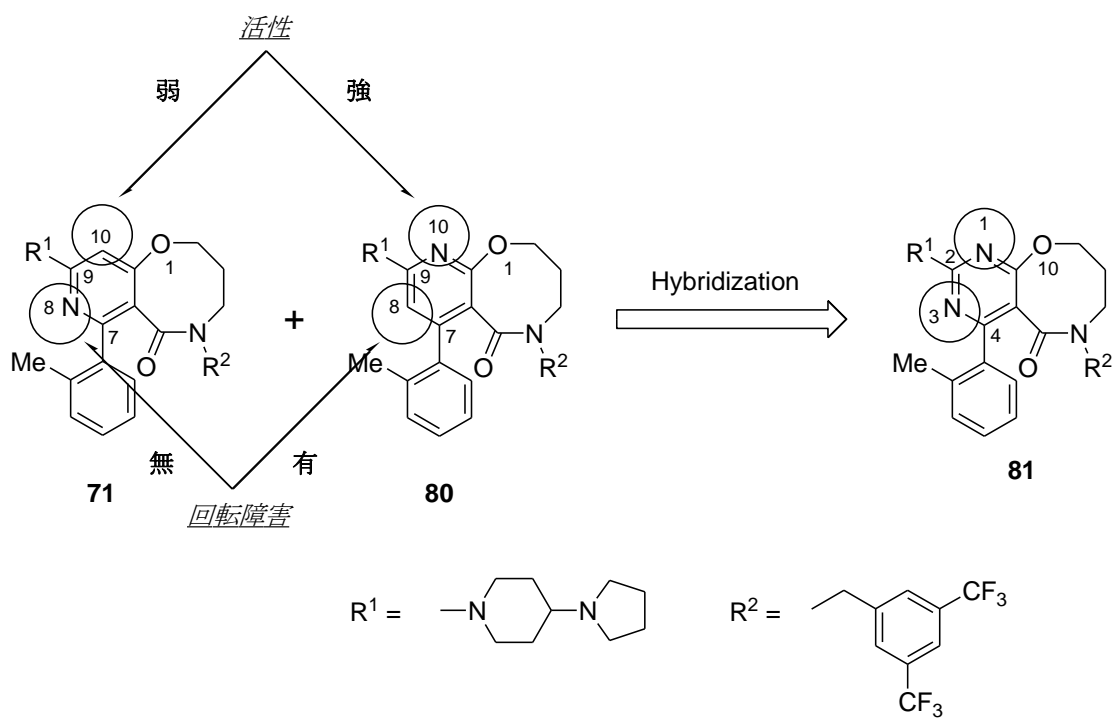


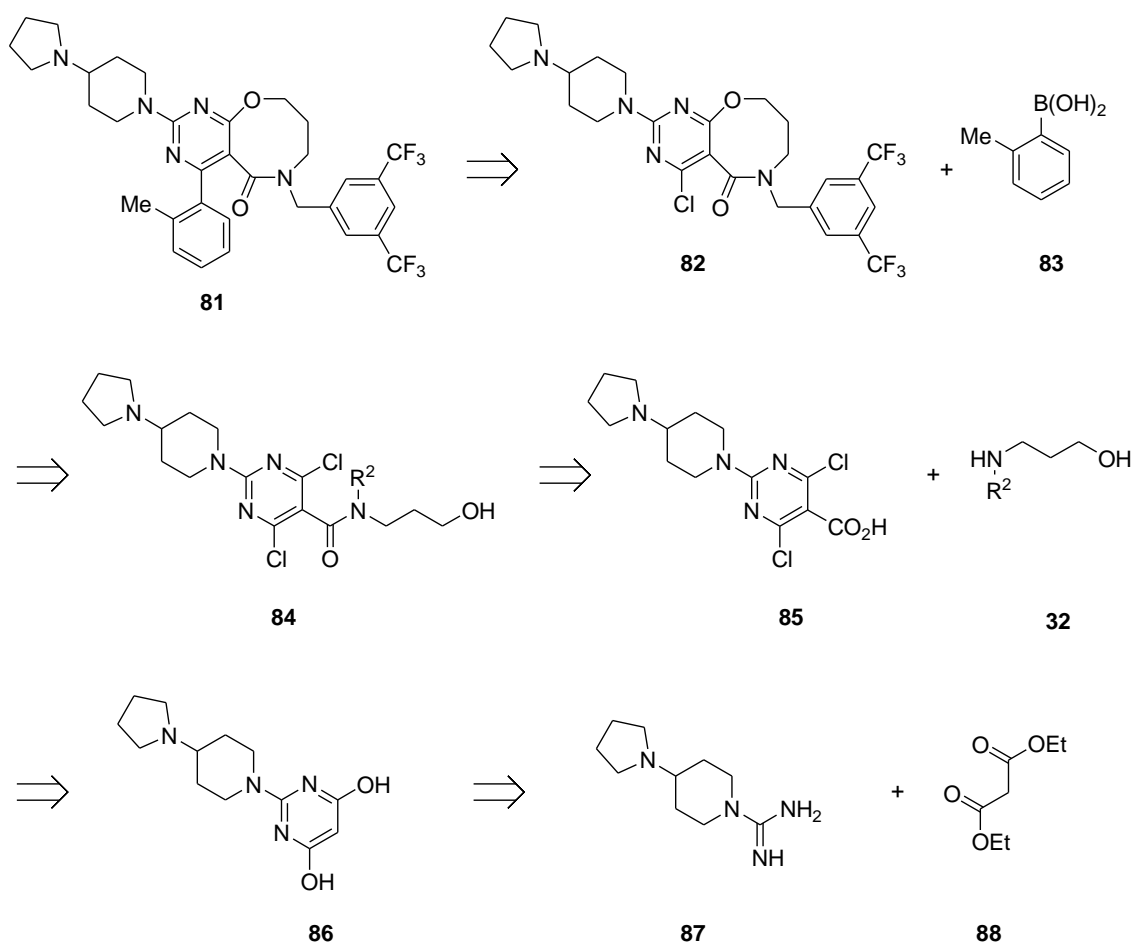
Figure 3-1. ピリミジン環の設計

3-2. 4-(ピロリジニル)ピペリジノ基を有する pyrimido-oxazocine の合成

3-2-1. 合成計画

はじめに、pyrimido-oxazocine **81** を合成し、その薬理効果及び軸性キラリティーについて検討することとした。

目的とする pyrimido-oxazocine **81** の逆合成解析をスキーム 3-1 に示した。ビアリール結合は、pyrimido-oxazocine の合成と同様に、構造変換が容易な鈴木カップリング反応を用いることを計画した。化合物 **82** のオキサゾシン環は、シンメトリーなジクロロピリミジン **84** の環化反応により構築することを計画した。2-置換-4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボン酸 **85** は、グアニジン **87** から構築することを計画した。



Scheme 3-1. ピリミド-オキサゾシン**81**の逆合成解析

3-2-2. モルホリン誘導体の合成

著者が計画した **81** の合成ルートは、極性基（塩基性の 3 級アミン）を有する中間体 (**82,84,85,86,87**) を経路するため、単離精製が困難であることが予想された。そこで、予備試験として、pyrimido-oxazocine 環 2 位がモルホリノ基である **89** を合成することを計画し、合成ルートの確認及び鍵中間体 **90** の合成法を検討した。

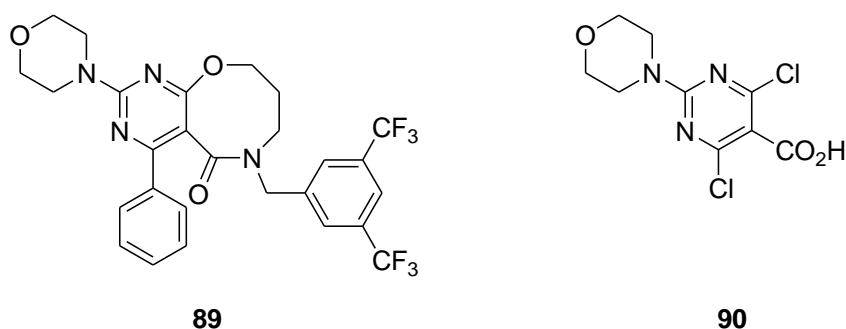
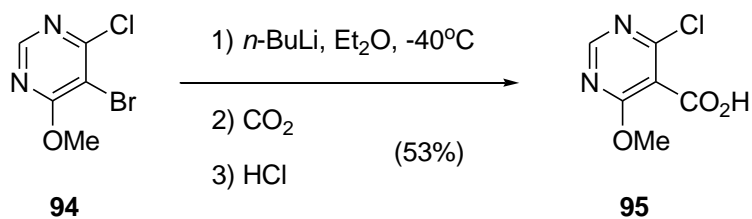
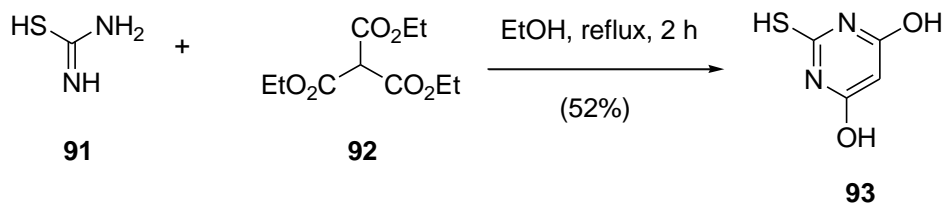
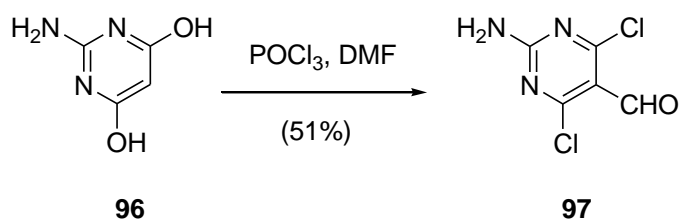


Fig. 3-2. モルホリン誘導体とその鍵中間体

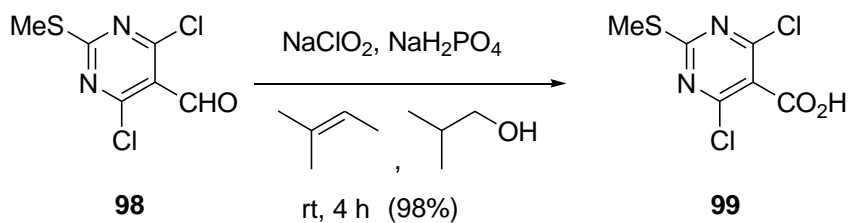
鍵中間体 **90** は新規化合物であり、その周辺化合物の合成例も、あまり報告されていない。Mehta ら²⁸⁾ は、アミジン **91** とメタントリカルボン酸トリエチル (**92**) との反応において、5 位が脱炭酸した **93** が得られてくることを報告している。彼らは 5 位にブromo原子を導入した **94** をリチウム塩にした後、CO₂ を反応させて 5-カルボン酸体 **95** を得ることに成功している (スキーム 3-2)。また、Bell ら²⁹⁾ は、4,6-ジヒドロキシピリミジン **96** に対して DMF、オキシ塩化リンを用いた Vilsmeier 反応により、4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボキシアルデヒド **97** を合成している (スキーム 3-3)。Suzuki ら³⁰⁾ は、この方法を利用して得られたアルデヒドの酸化反応により、所望の 2-置換-4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボン酸 **99** が得られてくることを報告している (スキーム 3-4)。また、Yamada ら³¹⁾ は、更に直接的にピリミジン環 5 位へカルボキシル基の導入反応、すなわち、4,6-ジクロロピリミジン **100** の 5 位のプロトン LDA で引き抜いた後、二酸化炭素と反応させ、酸で処理することにより目的物 **99** を得ることに成功している (スキーム 3-5)。



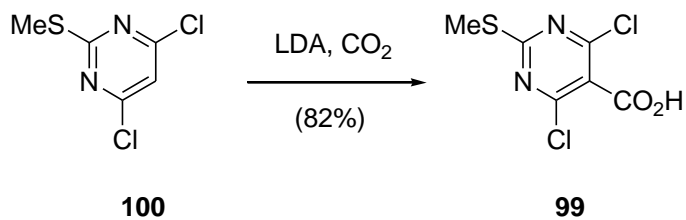
Scheme 3-2. Mehtaらによる報告



Scheme 3-3. Bellらによる報告

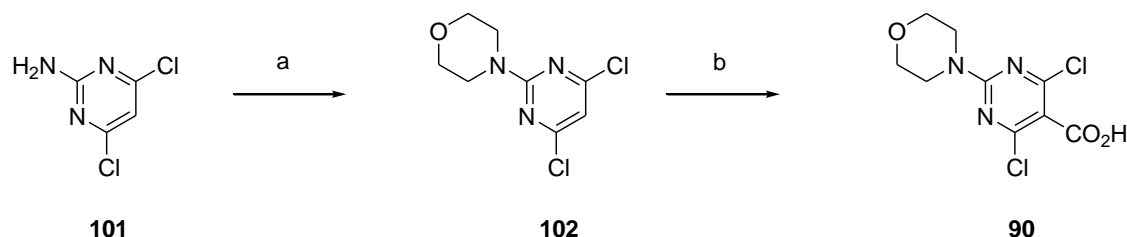


Scheme 3-4. Suzukiらによる報告



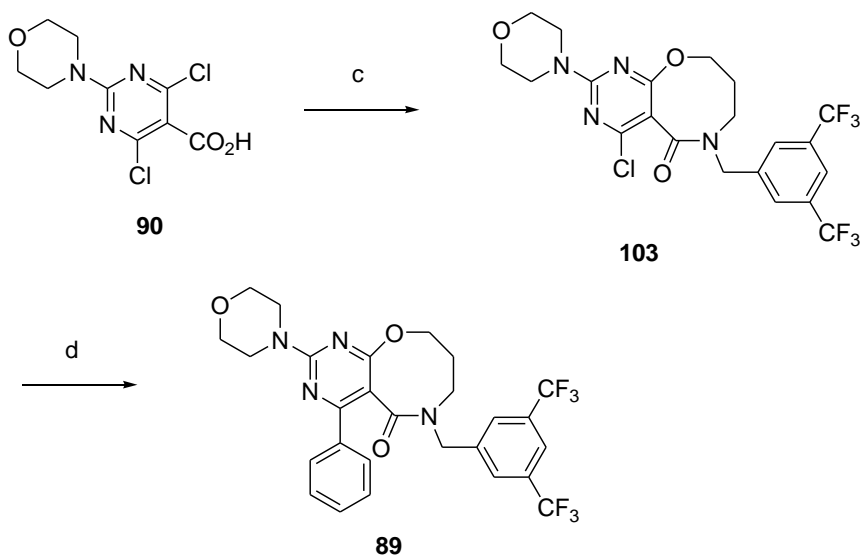
Scheme 3-5. Yamadaらによる報告

著者は、Yamada らの方法を応用して、ピリミジン環 5 位のカルボキシル基の導入を検討した (スキーム 3-6)。はじめに、市販の 2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(**101**)に対して 2-ブロモエチルエーテルと反応させることにより、4,6-ジクロロ-2-モルホリノピリミジン(**102**)へと導いた。³²⁾次に **102** を -78°C にて LDA で処理後、次いで CO_2 ガスを導入し、酸で反応終結することにより、目的とする 2-置換-4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボン酸 **90** を合成することに成功した。



Scheme 3-6. Reagents and conditions: (a) (1) $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br})_2$, K_2CO_3 , DMF, reflux, 28%; (b) (1) LDA, THF, -78°C , 5 h (2) CO_2 , 1 h (3) HCl, rt, 1 h, 100%.

次に、得られた **90** を酸クロリドへと変換した後、アミノプロパノール **34** と縮合して得られたジハロゲン体に対して、水素化ナトリウムを用いた環化反応により、オキサゾシン **103** に導くことができた。続いてクロル体 **103** とフェニルボロン酸との鈴木カップリング反応により、目的とするビアリアル体 **89** を合成することに成功した。

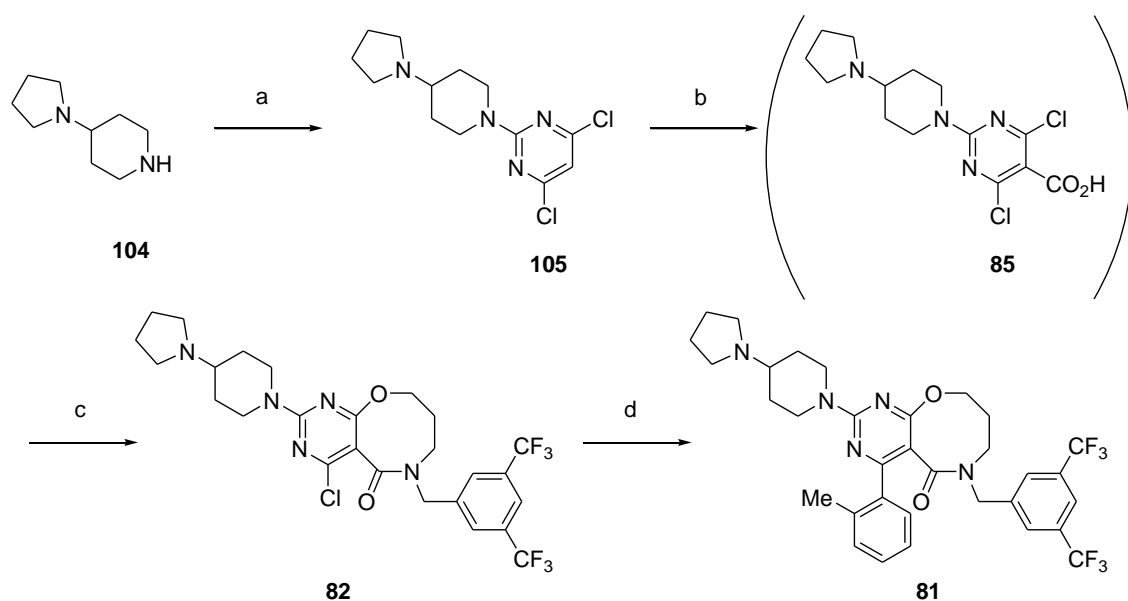


Scheme 3-7. Reagents and conditions: (c) (1) SOCl_2 , DMF, reflux, 2 h (2) 3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]-1-propanol, THF, 0°C , 1 h then rt, 3 h, 82%; (3) NaH, DMF, 0°C , 1 h, 71%; (d) phenylboronic acid, 10 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2 M Na_2CO_3 , toluene, dioxane, reflux, 6 h, 95%.

3-2-3. 4-(ピロリジニル)ピペリジン誘導体の合成

以上の結果から、合成ルートの妥当性が判断できたため、目的とする 4-(ピロリジニル)ピペリジン体 **81** の合成を検討した。

4-(ピロリジニル)ピペリジン(**104**)とシアナミド³³⁾との反応によって生成するグアニジン体とマロン酸ジエチルとの縮合反応によって得られた 4,6-ジヒドロキシ体を単離することなくオキシ塩化リンでクロル化することにより、ジクロロ体 **105** へ導いた。得られた **105** を LDA を用いてリチウム塩とした後、二酸化炭素で処理することにより、5-カルボン酸体 **85** へと導いた。しかしながら、**85** は極性の高い物質であり、精製が困難であったため、**85** を単離せずに続く酸クロリド法によるアミノアルコールとの縮合反応及び NaH を塩基として用いた環化反応により、pyrimido-oxazocine 環を構築した。最後にクロル体 **82** とアリールボロン酸との鈴木カップリング反応により、ビアリアル結合を構築し、目的とする **81** を合成することに成功した。



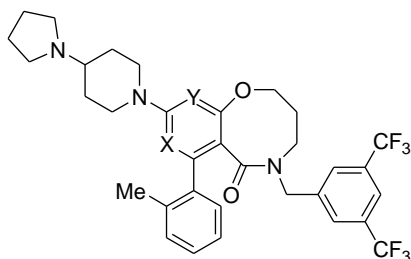
Scheme 3-8. Reagents and conditions: (a) (1) HCl-dioxane (2) H₂NCN (3) CH₂(CO₂Et)₂, NaOEt, EtOH, reflux (4) POCl₃, reflux, 22%; (b) (1) LDA, THF, -78°C, 5 h (2) CO₂, 1 h (3) HCl, rt, 1 h; (c) (1) SOCl₂, DMF, reflux, 2 h (2) 3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]-1-propanol, THF, 0°C, 1 h then rt, 3 h; (3) NaH, DMF, 0°C, 1 h, 13%; (d) 2-methylphenylboronic acid, 10 mol% Pd(PPh₃)₄, 2 M Na₂CO₃, toluene, dioxane, reflux, 6 h, 51%.

3-2-4. Pyrimido-oxazocine **81** のビアリール由来軸性キラリティー並びに薬理活性

Pyrido-oxazocine **71**, **80** 並びに pyrimido-oxazocine **81** の $^1\text{H-NMR}$ の特徴的なピークを表 3-1 に示した。第 2 章で述べたとおり、**80** の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいては、ビアリール部分の回転障害により、ベンジル位メチレンプロトンが 2 組のダブレットとして現れた。一方で、**71** と **80** ハイブリッド体である pyrimido-oxazocine **81** の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは、pyrido-oxazocine **71** と同様に、ベンジル位メチレンプロトンが 1 組しか現れなかった。これらの結果から、pyrimido-oxazocine **81** のビアリール部分は、室温に於いて自由回転をしていると考えられる。

次に、NK₁ アンタゴニスト活性 (in vitro) 及び有効膀胱容量増大作用 (in vivo) について検討した。NK₁ アンタゴニスト活性は、3 化合物 (**71**, **80**, **81**) 共に非常に強力であった ($K_B = 0.166\text{—}0.339\text{ nM}$)。有効膀胱容量増大作用については、化合物 **81** は、**80** と同様に優れた活性を示した。

以上のことから、pyrimido-oxazocine **81** は、pyrido-oxazocine **71**, **80** の両方の性質、すなわち、ビアリール部分の回転が自由であること (**71** に由来) 及び強力な in vivo 活性を示すこと (**80** に由来) を併せ持つ化合物であることが判明した。従って、pyrimido-oxazocine 骨格を有する **81** は、新たなリード化合物としてふさわしいと判断した。

Table 3-1. ¹H-NMR properties and NK₁ antagonist activities of **71**, **80** and **81**

Compd	X	Y	¹ H-NMR ^{a)} ppm, δ (Hz) (benzylic methylene protons)	NK ₁ antagonist activity ^{b)} K _B (nM)	Effective bladder capacity increasing ratio (%) (0.3 mg/kg iv) ^{c)}
71	N	CH	3.93, 5.34 (each 1H, d, J=15.3Hz)	0.339	3.97
80	CH	N	3.94, 3.95, 5.36, 5.39 (each 0.5H, d, J=15.3Hz)	0.210	24.2
81	N	N	3.84, 5.32 (each 1H, d, J=15.3Hz)	0.166	33.4
TAK-637				0.270	12.0

^{a)} In CDCl₃; d=doublet.

^{b)} Compounds were screened for antagonist activity on guinea pig ileum as described in the text

^{c)} Effective bladder capacity was measured as the volume of saline injected into spinalized guinea pigs. The increasing effects of the test compounds were expressed as the ratio of the increase in effective bladder capacity compared with the predrug values.

3-3. 種々のピリミジン誘導体の合成

3-3-1. はじめに

更なる薬理活性向上を目指して **pyrimido-oxazocine** 誘導体の構造最適化を検討した (図 3-3)。図 3-3 に示す構造の中で、3,5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル基は、他社先行化合物の構造活性相関から必須部位であると考えられるため固定することとし、他の 3 点 ((A) 2 位のアミノ基、(B) 4 位フェニル基の置換基、(C) 中央の二環) について構造活性相関を検討することにした。³⁴⁾ここで、C 部分については、第 2 章での検討結果から単環より薬理活性及び代謝安定性で優れていると考えられる二環式縮合環についての検討を計画した。

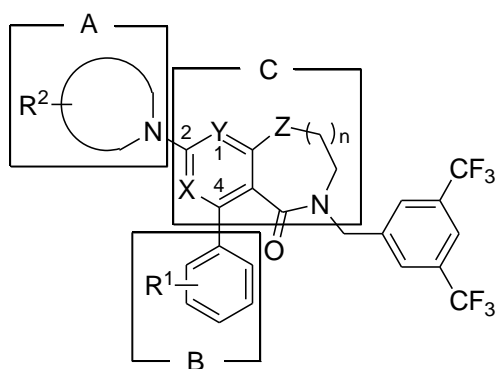
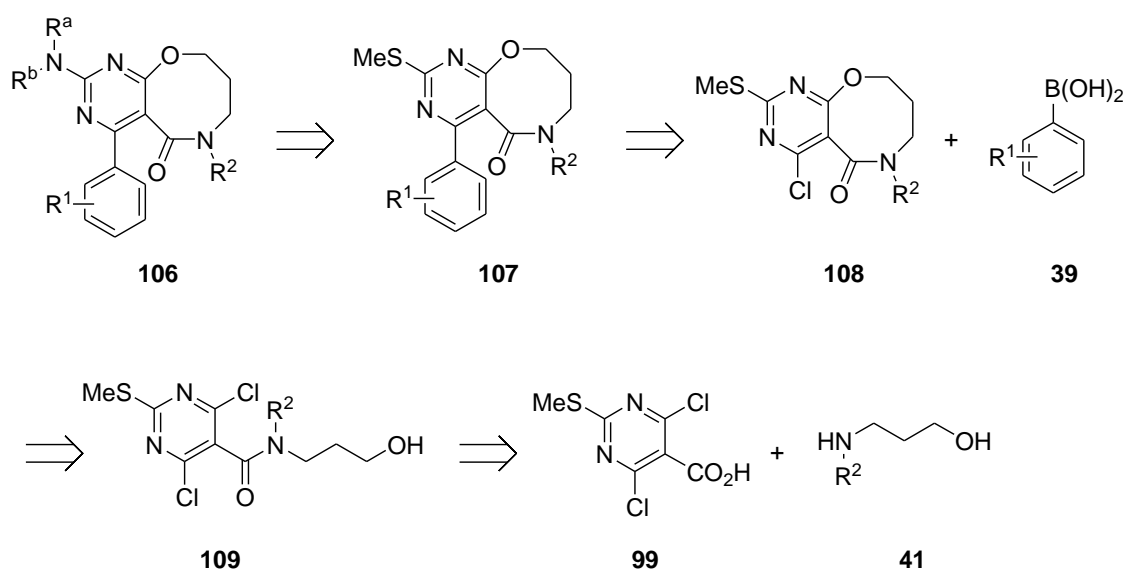


Figure 3-3. General formula for target compounds.

3-3-2. ピリミジン誘導体合成計画

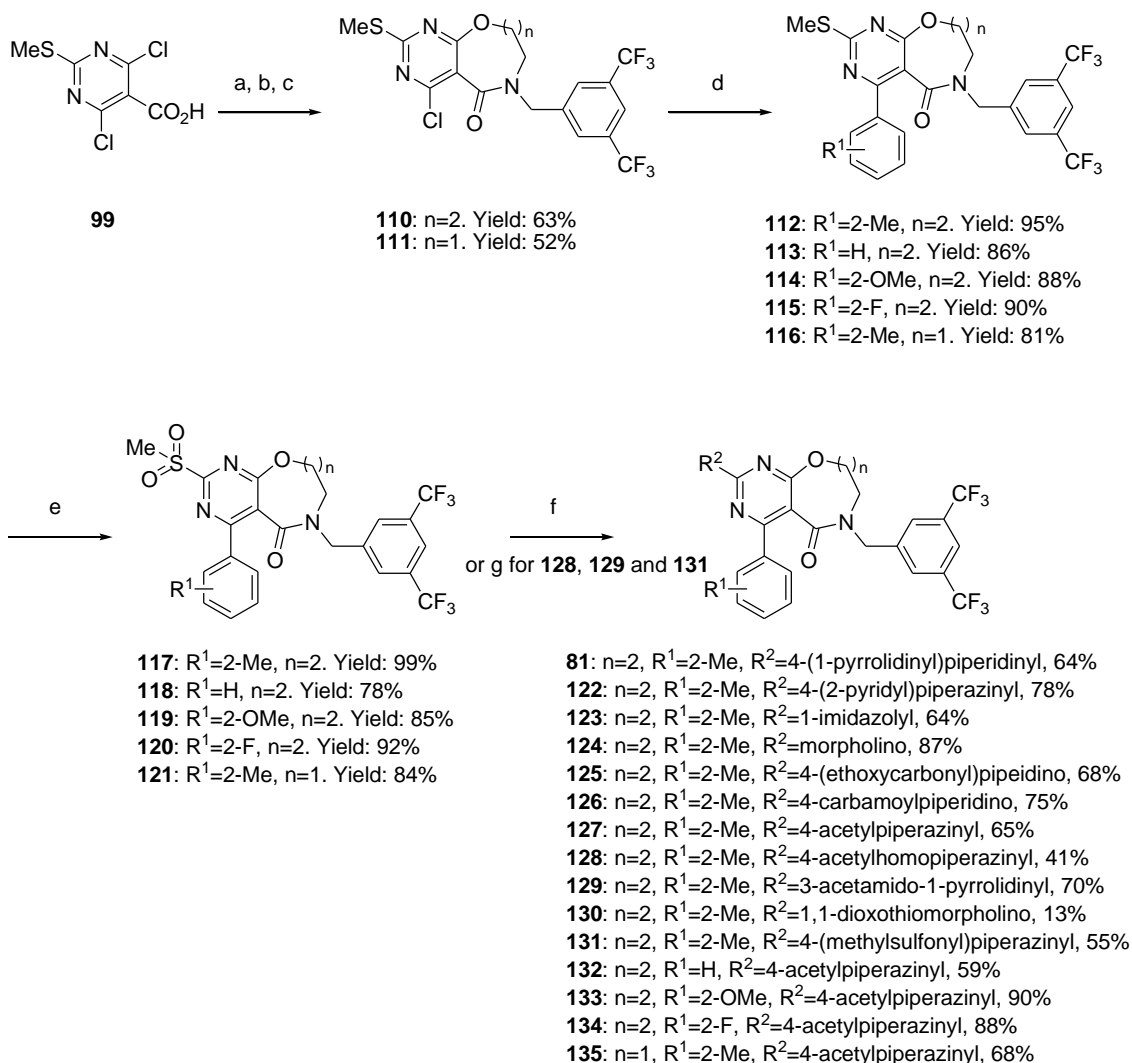
前記 3-2 で確立した pyrimido-oxazocine の合成方法は、ビアリール部位の変換には適したルートであるが、2 位アミノ基の変換には、多くの合成工程を必要とするため、効率が悪いルートである。そこで、新たな合成ルート確立を目的として、スキーム 3-9 に示す逆合成解析を行った。目的とする化合物 **106** は、スルフィド体 **107** の酸化反応によって導かれるスルホン体を種々のアミン求核体を用いて置換反応を行うことにより合成することを計画した。化合物 **107** のビアリール結合は、多様な置換基を有するものが市販されているアリールボロン酸との鈴木カップリング反応によって構築することを計画した。化合物 **108** の pyrimido-oxazocine 環は、カルボン酸体 **99** とアミノプロパノール **41** を縮合して得られるジクロロ体 **109** の環化反応により構築することを計画した。



Scheme 3-9. ピリミジン誘導体の逆合成解析

3-3-3. ピリミジン誘導体の合成

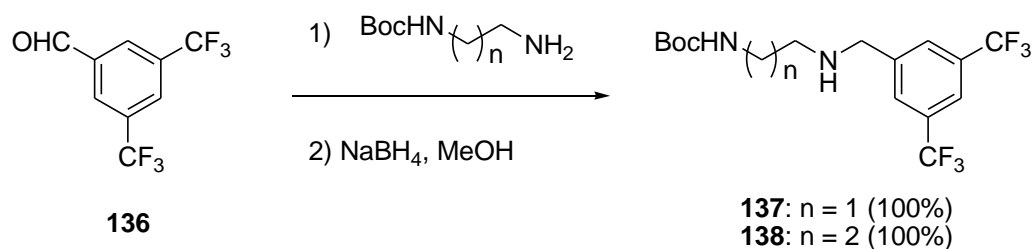
前記逆合成解析に従って、pyrimido-oxazocine **81**, **122—134** 並びに pyrimido-oxazepine **135** の合成を検討した (スキーム 3-10)。はじめに、Yamada らの方法により合成したカルボン酸体 **99** を、塩化チオニルで処理して酸クロリドとした後、3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]-1-propanol 又は 2-[[3,5-bis-(trifluoromethyl)benzyl]amino]-1-ethanol と縮合した。本反応においては、環化体 **110** 或いは **111** も一部副生し、ジクロロ体との生成比は反応時間を長くしても一定であったためジクロロ体を単離せず、未精製の状態で炭酸カリウム処理することにより、環化体 **110** 及び **111** に導いた。次に、クロロ体 **110** 及び **111** と各種フェニルボロン酸との鈴木カップリング反応は、好収率で進行し、ビアリアル体 **112—116** へ導くことができた。続いて、**112—116** について *m*CPBA を用いてスルホン体に導いた後、種々のアミンを求核置換することにより目的とする pyrimido-oxazocine **81**, **122—134** 並びに pyrimido-oxazepine **135** を合成することに成功した。また、化合物 **128**, **129**, **131** については、酸処理により Boc 基を除去した後、生成したアミンに無水酢酸或いはメシルクロリドを用いたアシル化反応により、目的化合物へと導いた。



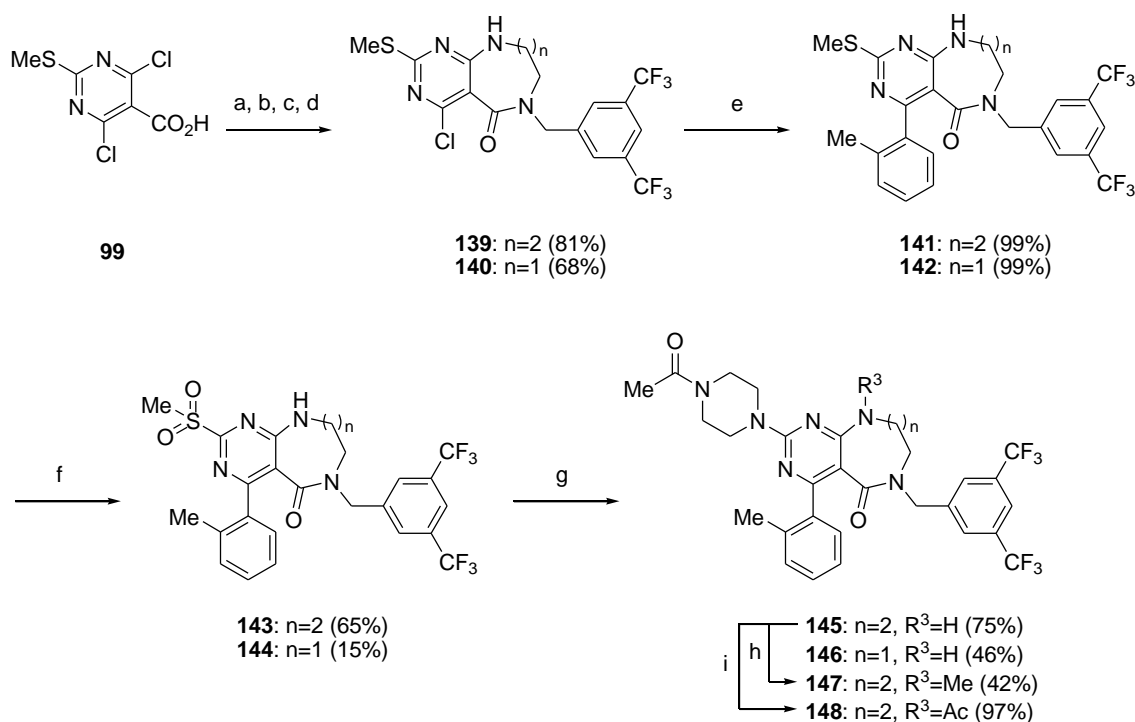
Scheme 3-10. Reagents and conditions: (a) SOCl₂, DMF, reflux, 2 h; (b) 3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]-1-propanol or 2-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]ethanol, THF, 0°C, 1 h then rt, 3 h; (c) K₂CO₃, DMF, 80°C, 1 h; (d) 2-methylphenylboronic acid, 10 mol% Pd(PPh₃)₄, 2 M Na₂CO₃, toluene, dioxane, reflux, 6 h; (e) *m*CPBA, THF, 0°C, 0.5 h then rt, 3 h; (f) R²H, 1,4-dioxane, diisopropylethylamine, reflux, 5 h; (g) (1) 4-(Boc-amino)piperidine or *N*-Boc-homopiperazine or *N*-Boc-piperazine (2) 3 M HCl-AcOEt, 0°C, 0.5 h then rt, 1 h (3) acetic anhydride or methylsulfonyl chloride 0°C then rt, 1 h .

次に、pyrimido[4,5-*b*][1,5]diazocine 誘導体及び pyrimido[4,5-*e*][1,4]diazepine 誘導体の合成検討の結果をスキーム 3-12 に示す。また、原料として用いるジアミン体 **137** 及び **138** は、スキーム 3-11 に示す方法で合成した。

カルボン酸体 **99** を SOCl_2 で処理して得られた酸クロリドに対して、*N*-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]-*N'*-Boc-1,3-propanediamine を縮合した。引き続き、酸で処理して脱 Boc 化した後、炭酸カリウムを用いて環化反応を行うことにより **139** へ導いた。得られたクロル体 **139** は鈴木カップリング反応によりビアール体 **141** へと導いた後、*m*CPBA を用いた酸化反応によりスルホン体 **143** へ導いた。最後に 1-アセチルピペラジンをを用いた求核置換反応により、目的とする **145** を合成した。また、pyrimido[4,5-*e*][1,4]diazepine 誘導体 **146** も同様の方法により合成した。また、メチル体 **147** 及びアセチル体 **148** は、それぞれ **145** に対してヨウ化メチルを用いたアルキル化反応及び無水酢酸を用いたアセチル化反応を行うことにより合成した。

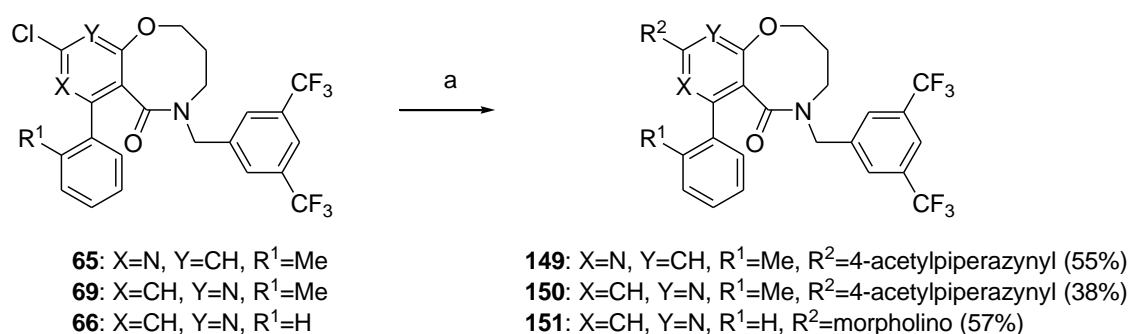


Scheme 3-11.



Scheme 3-12. Reagents and conditions: (a) SOCl₂, DMF; (b) *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-*N'*-Boc-1,3-diaminopropane or *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-*N'*-Boc-1,2-diaminoethane; (c) 3 M HCl-AcOEt; (d) K₂CO₃, DMF; (e) 2-methylphenylboronic acid, 10 mol% Pd(PPh₃)₄, 2 M Na₂CO₃, toluene, dioxane; (f) *m*CPBA, THF; (g) acetylpiperazine, 1,4-dioxane; (h) NaH, MeI; (i) acetic anhydride, pyridine.

次に、pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocine 誘導体 **149** 及び pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocine 誘導体 **150** 及び **151** を、前記第 2 章と同様の方法で合成した (スキーム 3-13)。



Scheme 3-13. Reagents and conditions: (a) acetylpiperazine or morpholine, 1,4-dioxane.

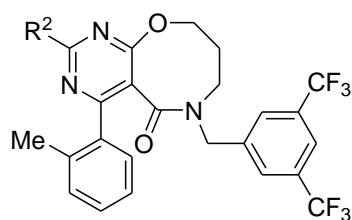
3-4. ピリミジン誘導体の活性評価

3-4-1. Pyrimido-oxazocine 環 2 位アミノ基の置換基効果

Pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocine 環 2 位の置換基効果について検討するため、**81** 及び新たに合成した **122—131** の NK₁ アンタゴニスト活性について検討した (表 3-2)。

芳香族アミンを有する **122** 及びエステルを有する **125** は **81** に比べて 7—10 倍弱い活性を示した ($K_B = 1.13—1.82$ nM)。イミダゾリル基を有する **123**、モルホリノ基を有する **124** 及び 4-カルバモイルピペリジノ基を有する **126** は **81** に比べて 2—3 倍弱い活性を示した ($K_B = 0.341—0.459$ nM)。4-アセチルピペラジノ基を有する **127** は、**81** と同等の良好な活性を示した ($K_B = 0.105$ nM)。また、**127** と同様のアセトアミド基を有する **128** 及び **129** においては、その置換位置が変わることによって活性が低くなる傾向が見られた (**128**, $K_B = 0.308$ nM ; **129**, $K_B = 0.440$ nM)。スルホン体 **130** 及びスルホンアミド体 **131** は、**81** と同等以上の強い活性を示した (**130**, $K_B = 0.0794$ nM ; **131**, $K_B = 0.0794$ nM)。これらの結果から、pyrimido-oxazocine 環の 2 位の置換基としては、4-(ピロリジニル)ピペリジノ基、4-アセチルピペラジノ基、ジオキソチオモルホリノ基、メチルスルホニルピペラジニル基が好ましいことが判明し (それぞれ **81,127,130,131**)、pyrimido-oxazocine 環の 2 位の置換基は、NK₁ アンタゴニスト活性に大きく影響することが明らかとなった。

Table 3-2. NK₁ antagonist activity of pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocine derivatives



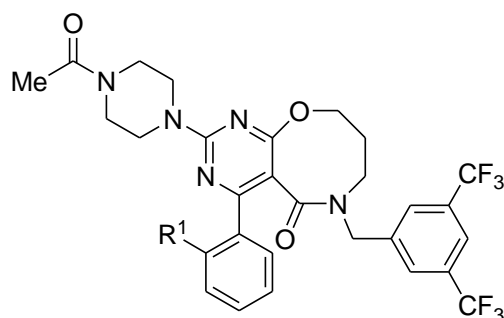
Compd	R ²	NK ₁ antagonist activity ^{a)} K _B (nM)
81		0.166
122		1.13
123		0.459 ^{b)}
124		0.354
125		1.82
126		0.341
127		0.105
128		0.308
129		0.440
130		0.0794
131		0.0501

^{a)} Data present the mean of K_B value of guinea pig ileum contraction assay (n = 3–5). The values of schild plot slope exhibited in 0.81–1.20. ^{b)} The value of schild plot slope exhibited in 0.44.

3-4-2. Pyrimido-oxazocine 環 4 位フェニル基の置換基効果

次に、2 位の置換基を前記の表 3-2 の結果から良好な活性を示す置換基の一つとして挙げられる 4-アセチルピペラジノ基に固定して、4 位フェニル基の置換基を変換した化合物 (**127**, **132—134**) の NK₁ アンタゴニスト活性について検討した結果を表 3-3 に示した。これらの置換基は、 π - π スタッキング構造に影響すると考えられるが、置換基導入による NK₁ アンタゴニスト活性への影響はほとんど見られず、一様に強力な活性を示した ($K_B = 0.0584—0.236$)。従って、第 2 章での検討結果と同様に、スタッキング構造は安定コンホメーションの一つとしてとり得れば良いことが考えられた。

Table 3-3. NK₁ antagonist activity of pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocine derivatives



Compd	R ¹	NK ₁ antagonist activity ^{a)} K _B (nM)
132	H	0.236
127	Me	0.105
133	OMe	0.100
134	F	0.0584 ^{b)}

^{a)} See footnote in Table 1. ^{b)} The value of schild plot slope exhibited in 0.58.

3-4-3. 二環式ヘテロ縮合環の影響

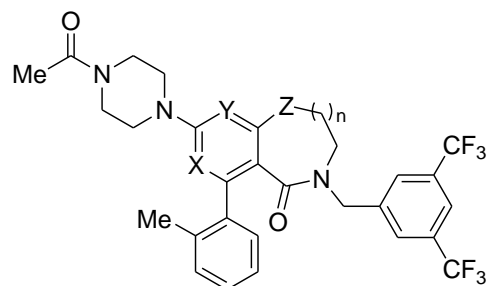
次に、二環式ヘテロ縮合環（二環式ピリミジン誘導体及び二環式ピリジン誘導体）について、NK₁ アンタゴニスト活性を指標にした構造活性相関を検討した（表 3-4）。

8員環のメチレン鎖を短くすることにより（ $n = 2 \Rightarrow 1$ ）NK₁アンタゴニスト活性はわずかに弱くなった。従って、7員環を有する母核に比べて、8員環を有するものの方が、好ましいことが判明した（**127 vs 135**; **145 vs 146**）。環の大きさの違いによる活性の差を考察するため、化合物 **127** 及び **135** について CAChe を用いた安定コンホメーション解析を行い、さらにこの 2 つの化合物について構造の重ね合わせを行った（図 3-4）。その結果、8員環構造を有する **127** の場合には、安定コンホメーションの一つとして、2つのアリール基（2-メチルフェニル基及び 3,5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基）が平行に面と面を合わせた形をとり得るのに対して、7員環構造を有する **135** の場合には、2つのアリール基がこのような配置の安定コンホメーションをとり得ないことが分かった。これらの結果から、高活性を有するためには、2つのフェニル基の面と面が平行に向き合うコンホメーションをとり得ることが好ましいことが考えられた。

次に、8員環上の Z で示した原子について検討した。メチルアミノ基を有する **147** は、酸素原子を有する **127** に比べて低活性であった。一方、アミノ体 **145** 並びにアセトアミド体 **148** については、**127** の活性を保持していることが分かった。

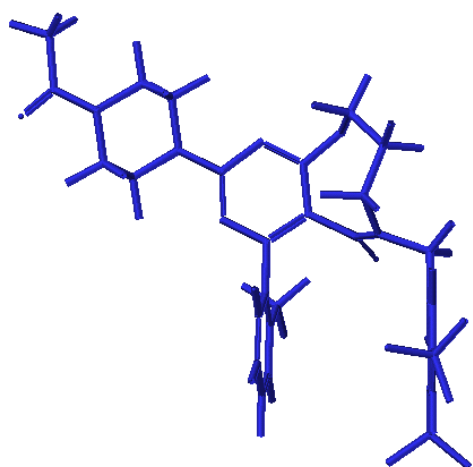
次に、中央二環部分の 6員ヘテロ環について検討した。その結果、Y で示される位置の窒素原子が、NK₁ アンタゴニスト活性に重要であることが判明した（**127, 149** 及び **150**）。

以上のことから、二環式ヘテロ縮合環としては、pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocine 環（**127**）、pyrimido[4,5-*b*][1,5]diazocine 環（**145,148**）、pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocine 環（**150**）が好ましいことが分かった。

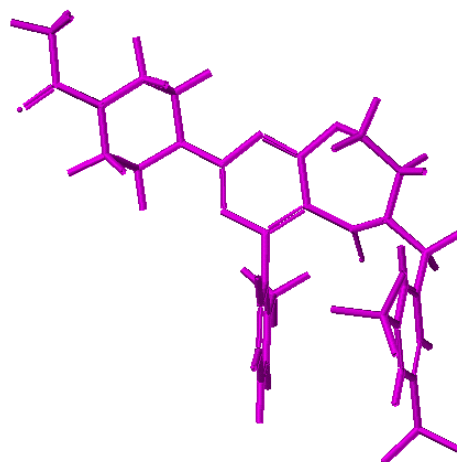
Table 3-4. NK₁ antagonist activity of bicyclic derivatives bearing 4-acetylpiperazinyl moiety

Compd	X	Y	Z	n	NK ₁ antagonist activity ^{a)} K _B (nM)
127	N	N	O	2	0.105
135	N	N	O	1	0.465
145	N	N	NH	2	0.148
146	N	N	NH	1	0.480
147	N	N	NMe	2	0.324
148	N	N	NAc	2	0.0794
149	N	CH	O	2	0.275
150	CH	N	O	2	0.0888

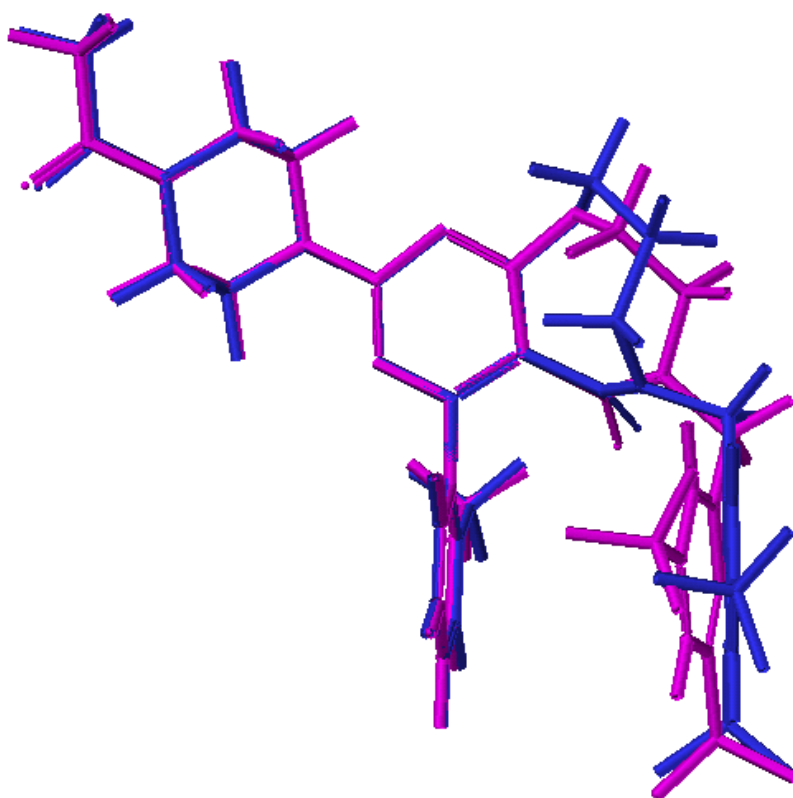
^{a)} see footnote in Table 1.



化合物 **127** (8員環構造)



化合物 **135** (7員環構造)



化合物 **127** と **135** の重ね合わせ

Fig. 3-4. CAChe による計算結果

3-4-4. ピリミジン誘導体の有効膀胱容量増大作用

以上の検討から、特に良好な NK₁ アンタゴニスト活性を示した化合物について、モルモットに於ける有効膀胱容量増大作用を検討した。また、NK₁ アンタゴニスト作用に基づく頻尿・尿失禁治療薬として開発が先行している TAK-637 を比較対照化合物とした。

有効膀胱容量増大作用は、NK₁ アンタゴニスト活性と、よく相関することが確認された。また、理由は明らかではないが、**131, 133, 148** は、NK₁ アンタゴニスト活性に比較して、顕著に弱い有効膀胱容量増大作用を示した。

スクリーニング結果から、高い有効膀胱容量増大作用が認められた 3 化合物 (**127, 130, 145**) について、予備的な体内動態試験を行った。体内動態試験には、ラットを用い、10 mg/kg iv (PET solution) 及び 10 mg/kg id (CMC Na suspension) で行った。その結果、**130** のバイオアベラビリティ (BA) は極めて低く、0% であった。その理由の一つとして、**130** は水に対する溶解性が極めて低く、消化管からの吸収が低いためであることが考えられた。一方、**127** 及び **145** は良好な BA (41%、**127** ; 38%、**145**) を示したため、十二指腸内投与 (id) における有効膀胱容量増大効果を検討した。その結果、iv での結果と同様に、**127** が **145** より強力な増大効果を示した (62.8% vs 29.0%)。以上の結果から、高い薬理活性を有し、且つ優れた経口吸収性を示す **127 (KRP-103)** を精査化合物として選定した。

Table 3-5. Water solubility, effective bladder capacity and bioavailability of selected compounds

Compd	NK ₁ antagonist activity ^{a)} K _B (nM)	Water solubility ^{b)} (µg / mL)	Effective bladder capacity ^{c)} increasing ratio (%)		Bioavailability (%) ^{d)}
			iv	id	
150	0.0888	0	32.3 ± 13.5		
36	43.3	0	16 ^{e)}		
151	2.21	0	11.9 ± 10.8		
81	0.166	1453	33.4 ± 11.0		
124	0.354	0	21.3 ± 3.47		
127 (KRP-103)	0.105	6.42	59.4 ± 12.3	62.8 ± 12.0	41
128	0.308	8.70	36.8 ± 11.6		
129	0.440	28.3	25.6 ± 3.73		
130	0.0794	0	40.4 ± 6.65		0
131	0.0501	0	24.3 ± 12.4		
133	0.100	25.4	25.3 ± 11.6		
145	0.148	3.04	43.0 ± 15.4	29.0 ± 0.343	38
147	0.324	0	34.3 ± 5.46		
148	0.0794	4.53	24.2 ± 9.41		

TAK-637	0.270		12.0 ± 5.86		

^{a)} Data present the mean of K_B value of guinea pig ileum contraction assay (n = 3–5). Compounds were screened for antagonist activity on guinea pig ileum as described in the text. ^{b)} Water solubility value determined by a single experiment run in duplicate. ^{c)} Data present the mean of increasing ratio (%) of effective bladder capacity measured as the volume of saline injected into spinalized guinea pigs at 0.3 mg/kg (iv) (n = 4–5) and 3 mg/kg (id) (n = 5–6). ^{d)} An average of 4–5 independent experiments. ^{e)} The value determined by a single experiment at 1 mg/kg (iv).

3-5. ピリミジン誘導体構造活性相関まとめ

第3章では新規な二環性ピリミジン誘導体の構造最適化について検討してきた。その結果、ピリミジン誘導体はビアリアル結合由来の軸性キラリティーを回避しつつ、高いNK₁受容体拮抗作用（特に *in vivo*）を有することが判明した。また、図3-5に示す構造活性相関が得られた。

これらの構造活性相関から、最も優れた化合物として KRP-103 を選定し、薬理効果、アトロプ異性、受容体との相互作用についてさらに詳細な検討を加えることとした。

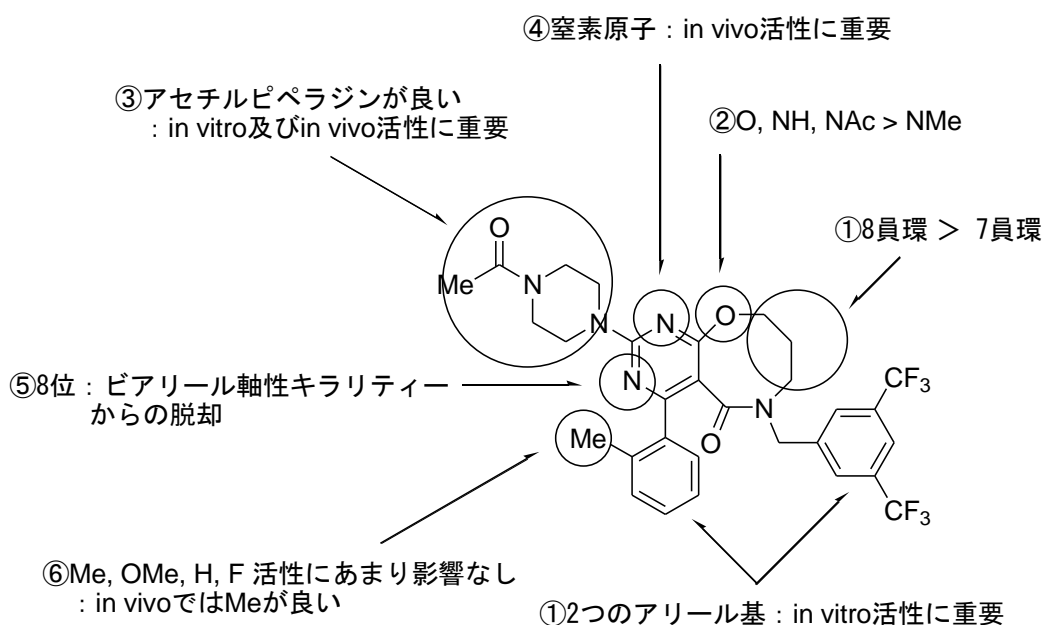


Fig. 3-5. ピリミジン誘導体まとめ

第4章 KRP-103 の評価

4-1. 膀胱機能への影響

精査化合物として選定した **KRP-103** の膀胱機能への効果を検討した。また、比較対照として、抗コリン作用に基づく代表的な排尿障害治療薬である **tolterodine** を用いた。

ウレタン麻酔下のモルモットを用いた律動的膀胱収縮測定試験における **KRP-103** の収縮頻度と収縮圧の変化を薬物投与前と比較した値を図 4-1 に示した。比較対照として **tolterodine** を用いた。このアッセイ系において、**KRP-103** は 0.03, 0.1, 0.3 mg/kg の各濃度において、収縮圧に影響することなく、用量依存的に膀胱の収縮頻度を減少させた。一方、**tolterodine** は、膀胱収縮頻度に影響することなく、収縮圧を用量依存的に減少させた。従って、**KRP-103** と **tolterodine** は、異なるメカニズムで膀胱に作用することが分かった。

次に、有効膀胱容量に対する **KRP-103** の効果を検討するため、脊髓切断処置を施したモルモットに生理食塩水を注入し、その容量を測定することにより尿量を測定した。図 4-2 は、**KRP-103** による有効膀胱容量の増大を薬物処置前と比較した値を示した。**KRP-103** は、0.03, 0.1, 0.3 mg/kg の各濃度において用量依存的に有効膀胱容量を増大させた。一方、**tolterodine** は、0.1, 0.2, 0.3 mg/kg の各濃度において、影響しなかった。この試験系は、排尿量を測定している系であり、膀胱の収縮圧を落とす作用を有する **tolterodine** は、残尿を引き起こしていることが考えられた。

これらの結果は、**KRP-103** は、**tolterodine** などの抗コリン薬のように排尿期に作用するのではなく、蓄尿期に作用する薬物であることを示唆するものである。このような作用メカニズムは、 NK_1 受容体拮抗薬が、膀胱の収縮を司る知覚神経系に作用すること由来するものと考えられる。従って、**KRP-103** は、抗コリン剤の副作用の一つとして考えられている排尿困難のリスクを軽減できると予想される。

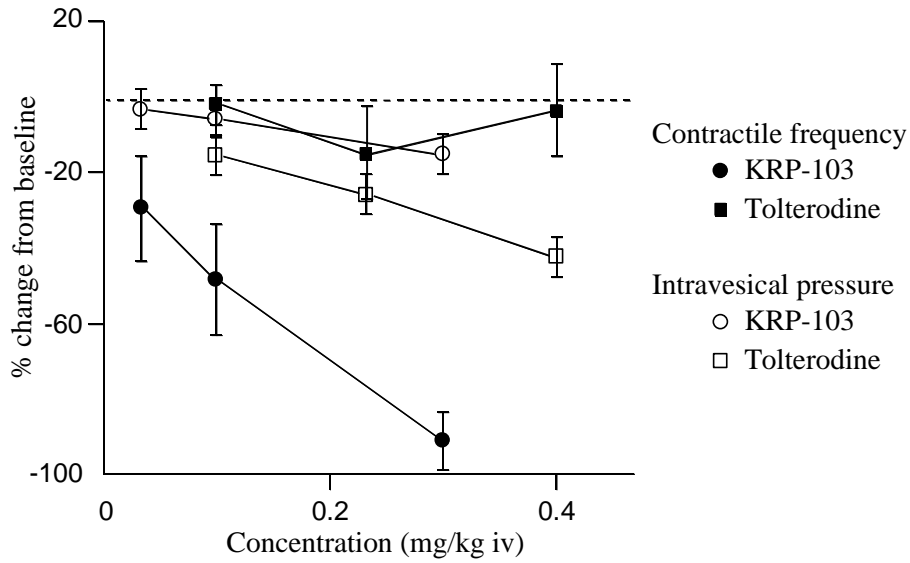


Figure 4-1. Reductions in contractile frequency and intravesical pressure on distention-induced rhythmic bladder contractions in urethane-anesthetized guinea pigs with ascending concentrations. KRP-103 (doses: 0.03, 0.1 and 0.3 mg/kg iv); tolterodine (doses: 0.1, 0.2 and 0.4 mg/kg iv).

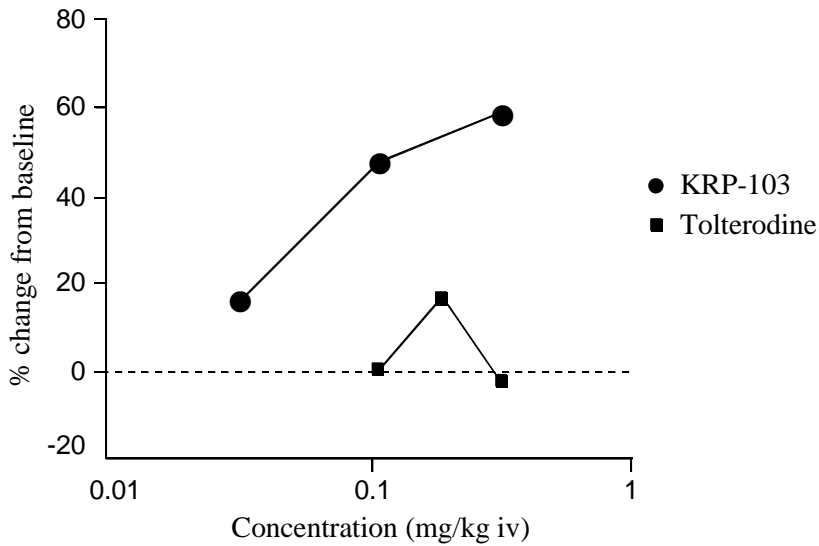


Figure 4-2. Increasing effect of the effective bladder capacity in spinalized guinea pigs with ascending concentrations. KRP-103 (doses: 0.03, 0.1 and 0.3 mg/kg iv); tolterodine (doses: 0.1, 0.2 and 0.3 mg/kg iv).

次に、CHO細胞を用いた評価系におけるヒトNK₁受容体親和性について、検討した。その結果、KRP-103はモルモットの回腸を用いた試験だけでなく、ヒトのNK₁受容体結合試験³⁵⁾においても強力な親和性を示した(Ki = 0.0657 nM)。また、その作用は、タキキニンが有する3つのサブタイプの中で、NK₁受容体のみを選択的に阻害していることが判明した。従って、膀胱機能への作用は、NK₂ 或いは NK₃ 受容体ではなく、NK₁ 受容体を介して発現しているものと考えられる。

Table 4-1. Neurokinin receptor selectivity

Compd	Binding affinity Ki (nM)		
	hNK ₁	hNK ₂	hNK ₃
KRP-103	0.0657	>1000	>1000

4-2. KRP-103 の軸性キラリティーに関する検討

KRP-103 における回転障害の可能性について考察した。

KRP-103 の 2 種類の可能な軸性キラリティーについて示したモデル化合物を図 4-3 に示す。この図に示すように、KRP-103 には、2 種の回転障害 (①ビアリール結合部位での回転障害及び、②平面性を有するカルバモイル基とピリミジン環との結合部位での回転障害) が存在する可能性が考えられる。

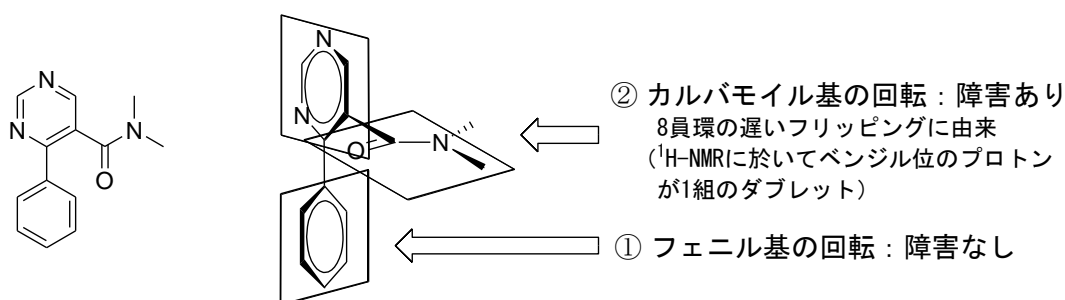


Fig. 4-3. モデル化合物を用いた2種の軸性キラリティー

はじめに、①に示すビアリール結合部位については、第 3 章での検討結果から自由回転していると考えられることから、問題は生じないと考えられる。仮にビアリール部分の回転障害があるとした場合、化合物 **71** のように ¹H-NMR において、ベンジル位のメチレンプロトンが 2 組のダブルットとして観測されたり、4 位メチルフェニル基のアリールプロトンがブロードなピークとして観測されたりすることが予想される。しかしながら KRP-103 は、ベンジル位のメチレンプロトンは 1 組のダブルットとして観測され、また、4 位メチルフェニル基のアリールプロトンはシャープなピークとして観測されることから、ビアリール部分が自由回転していると考えられる。

次に、②に示すカルバモイル基の回転について考察した。KRP-103 は、¹H-NMR において、ベンジル位メチレンプロトンが 1 組のダブルットに、また、オキサゾシン環メチレンプロトンが非等価に現れている。KRP-103 におけるこれらの NMR 的特徴は、前述のとおりビアリール部分が自由回転していること、第 3 章に記載のビアリール部分構築前の KRP-103 合成中間体 **110** においてもベンジル位及び環上のメチレンプロトンが非等価に観測されること、同じく第 3 章に記載の二環式ヘテロ環として 7 員環を有する誘導体 **135** の場合には、これらのメチレンプロトンが等価に現れること等を考慮すると、カルバモイル基を含む 8 員環のフリッピングが遅いことが原因と考えられる (図 4-4)。図 4-4 に示すように、安定な 2 つのコンホメーション (ビアリール部分は自由回転しているため

に省略した) はエナンチオマーの関係にあり、これらは、室温での $^1\text{H-NMR}$ においてベンジル位メチレンプロトンが 1 組のダブルットで観測される程度に遅い相互変換をしていることが考えられる。KRP-103 を医薬品として開発するためには、常に安定した規格の化合物が得られなければならないことから、異性体の相互変換が室温で分離不可能である程度にすばやいことが必要である。そこで、これらについて検討することにした。

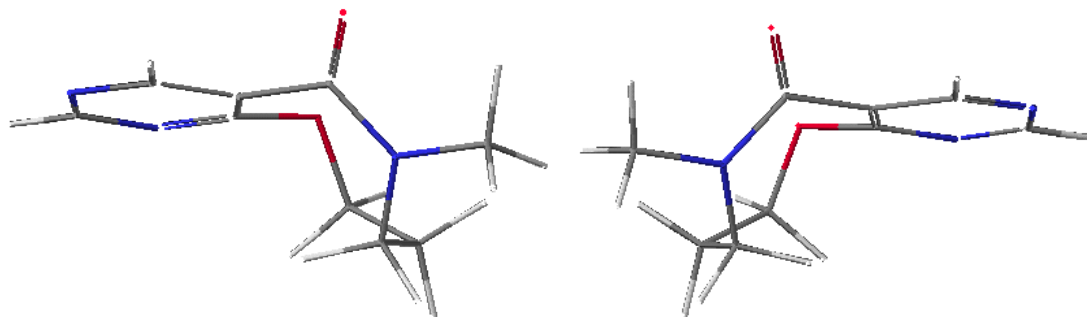
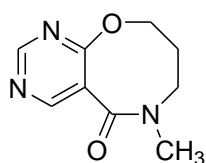


Fig. 4-4. モデル化合物における 8 員環のフリッピング

アミド由来軸不斉については、武田薬品工業のグループの研究から、TAK-637 の周辺化合物について、観測されることが知られている。²²⁾これは、アミド結合のカルボニル基の回転が、隣接するフェニル基の高さによって束縛されていることから生じるものと考えられている。8 員環の場合、*inversion* が妨げられ、 $^1\text{H-NMR}$ で 8 員環のメチレンプロトンはそれぞれ非等価になり、その影響でベンジル位のメチレンプロトンもそれぞれ非等価に観測される。更に、TAK-637 の *atropisomer* は、室温において HPLC を用いた分離が可能であり、 50°C において 2 日間でラセミ化することが判明している。これらの化学的性質は、医薬品の開発過程において、規格面などの問題が生じる可能性が考えられる。そこで、TAK-637 に於いては、8 員環部分に不斉炭素を導入することによって、*inversion* を固定し、これらの物性的な問題を回避することに成功している。

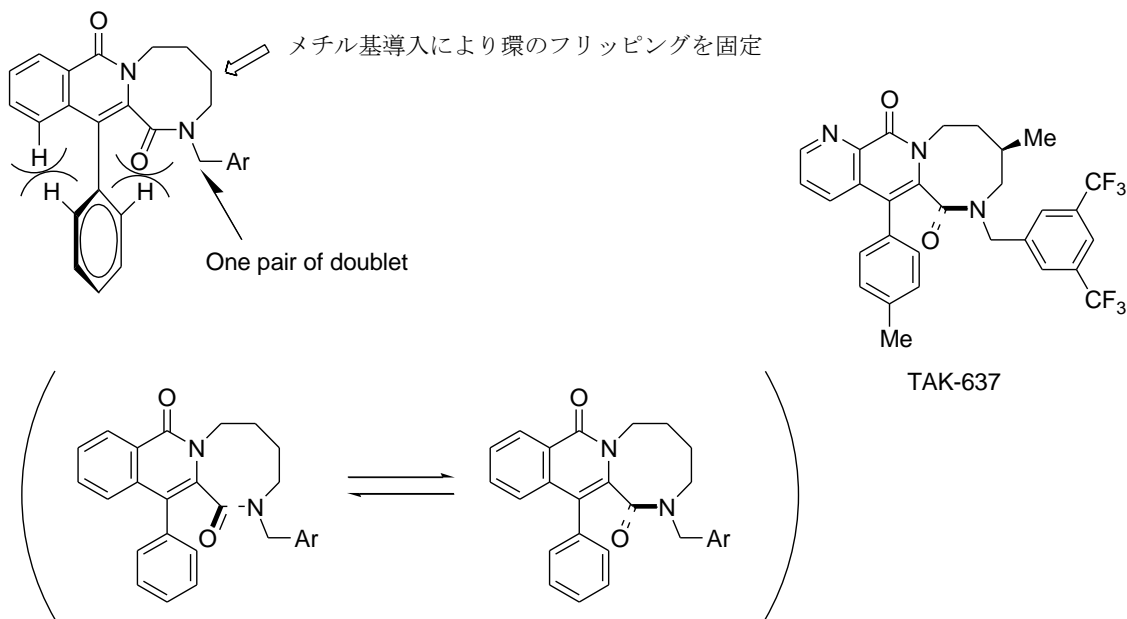


Fig. 4-5. TAK-637モデル化合物の軸不斉

また、同じく武田薬品工業のグループらによって化合物 **36** について、オキサゾシン環及びベンジル位のメチレンプロトンは、 $^1\text{H-NMR}$ 上非等価に観測されることが報告されている。また、ピリジン環にメチル基を導入した化合物 **36-Me** については、更に、ビアリール結合の回転障害から、フェニル基のプロトンがブロードピークとして観測されることが分かっている。これらのアトロプ異性体は、HPLC での分離が可能であるかどうかについては検討されていない。

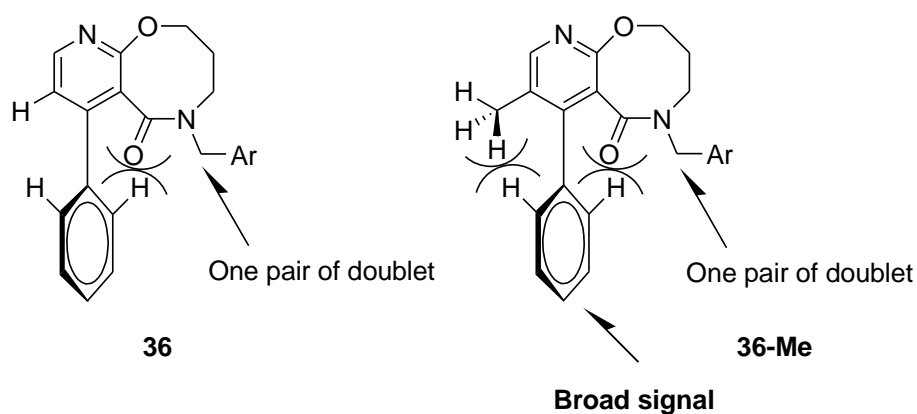


Fig. 4-6. 化合物**36**及び**36-Me**の軸性キラリティー

次に、著者は KRP-103 の 8 員環由来軸性キラリティーの分離の可能性につい

て検討した。KRP-103はベンジル位及びオキサゾシン環のメチレンプロトンが、非等価に現れることが分かっている。このことは、オキサゾシン環が室温でのNMRタイムスケールにおいて、遅い相互変換をしていることを示していると考えられる。上記のように、いくつかの研究グループは、アミドに起因する分離可能なアトロプ異性について報告しているが、NMRで検出可能なすべてのアトロプ異性体が実際に分離できるとは限らない。著者は、キラルカラムを使ったHPLCを用いてKRP-103のアトロプ異性体の分離を試みたが、いずれも分離することができなかった。そこで、これらの異性体の分離の可能性を検討するため、Gilmanら³⁶⁾が報告している高温におけるNMRについて検討した。

Gilmanらは、ベンゾジアゼピンの環の反転に関する研究において、7員環の遅いフリッピングによって環上のメチレンプロトンが¹H-NMRで非等価に観測される場合であっても、200°Cでそれらが合体して一つになれば、両異性体は室温で分離することができない可能性が高いという報告をしている。

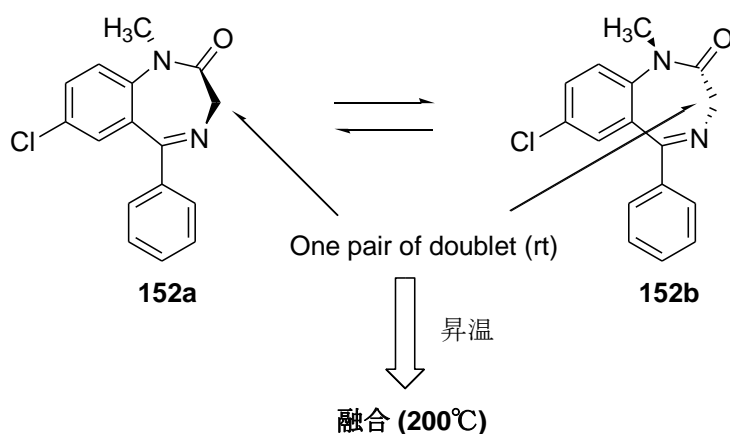


Fig. 4-7. Gilmanらによる1,4-Benzodiazepineのアトロプ異性に関する報告

著者は、KRP-103をDMSO-*d*₆を溶媒として室温、50°C、100°C、150°Cそれぞれの温度で¹H-NMRを観測し、測定温度変化によるベンジル位メチレンプロトンの融合度合いを調べた。その結果、KRP-103のベンジル位メチレンプロトンを表す1組のダブルットは、100°Cでブロードピークに、150°Cで完全に融合した(図4-8、4-9)。これらの結果から、オキサゾシン環のフリッピングに要するバリアーは、エナンチオマーが室温で単離できるほど高くはないことが示された。

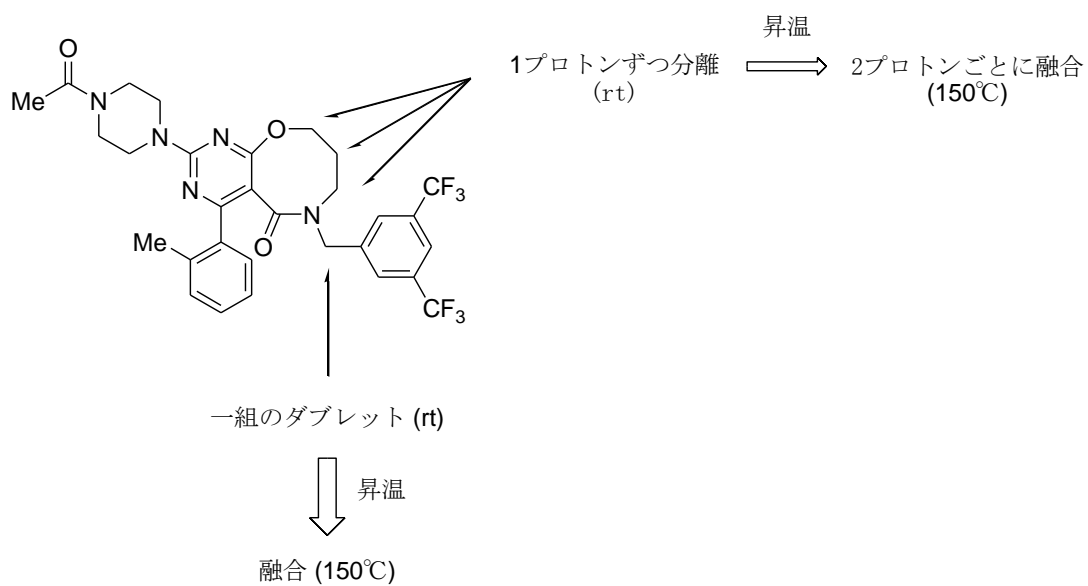
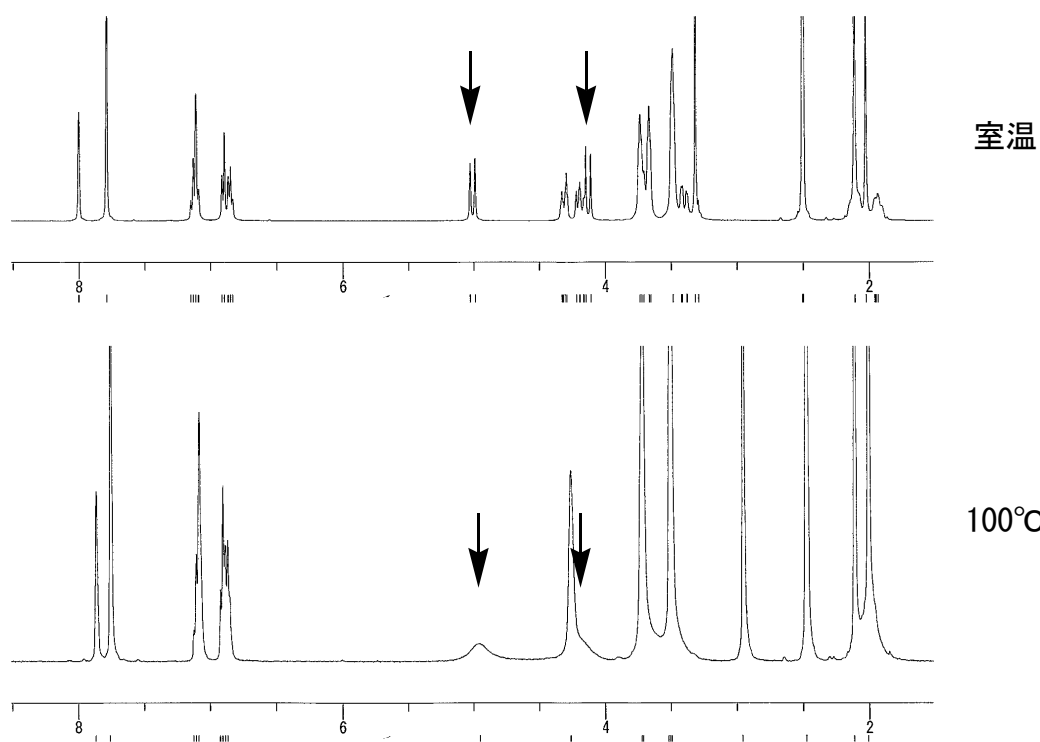


Fig.4-8. KRP-103の¹H-NMR



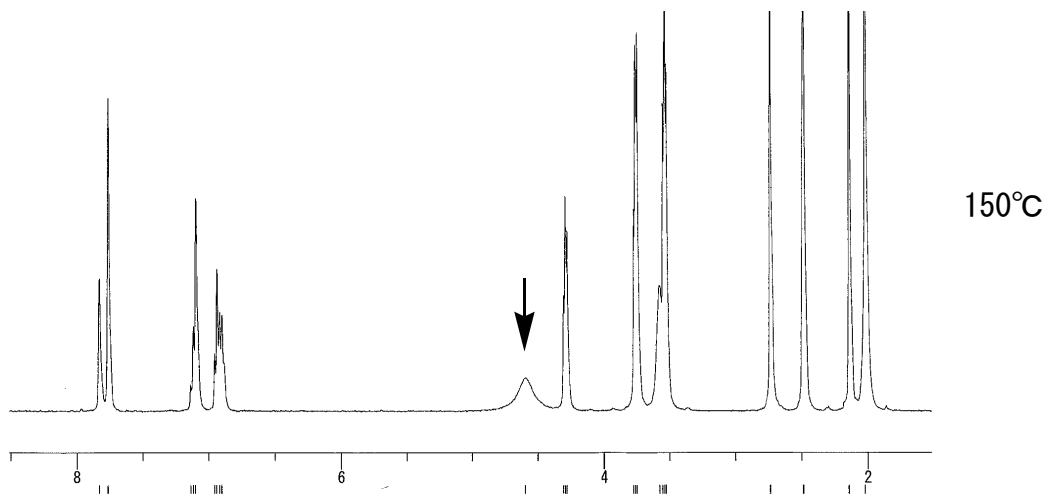


Fig. 4-9. KRP-103 の加温による $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの変化

以上の結果から、KRP-103 の構造から予測される 2 種の軸性キラリティー (①ビアリアル由来、②オキサゾシン由来) に関連する化学的性質は、薬としての開発に支障ないと考えられた。

4-3. KRP-103 と NK₁ 受容体との相互作用

KRP-103 と NK₁ 受容体との相互作用について検討した。これまでにいくつかの研究グループによって非ペプチド性 NK₁ アンタゴニストと受容体との相互作用について、ヒト NK₁ 受容体のミュータントを用いた実験³⁷⁾が報告されている。L-732138 のインドールユニットは、ヘリックス 5 のヒスチジン 197 と、また、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルユニットは、ヘリックス 6 のヒスチジン 265 と、エステル結合部位とヘリックス 4 のグルタミン 165 とそれぞれ相互作用していることが明らかとなっている (図 4-10)。同様の研究が CP-96345 や L-709210 についても行われている。

また、3次元モデルを使った L-732138 と NK₁ 受容体との相互作用の解析結果から、L-732138 のアセトアミド部分は、細胞膜外の位置で相互作用していると考えられている (図 4-11)。しかしながら NK₁ 受容体のミュータントを用いた実験に於いては、プロトドナー性を示す部分が多数存在することから、どの部分と相互作用しているか確認されていない。

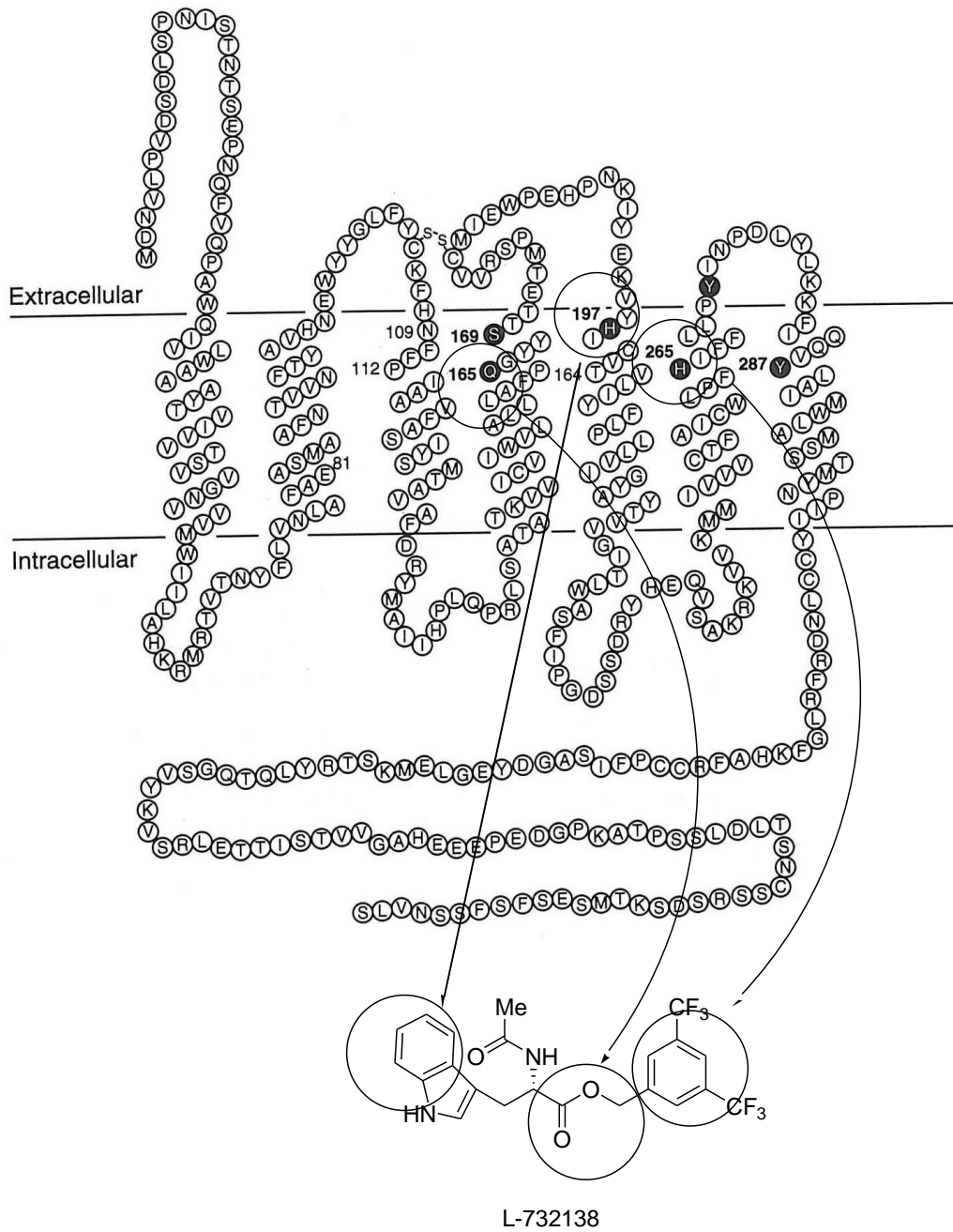


Fig. 4-10. 二次元モデルにおける L-732138 と NK₁ 受容体との相互作用

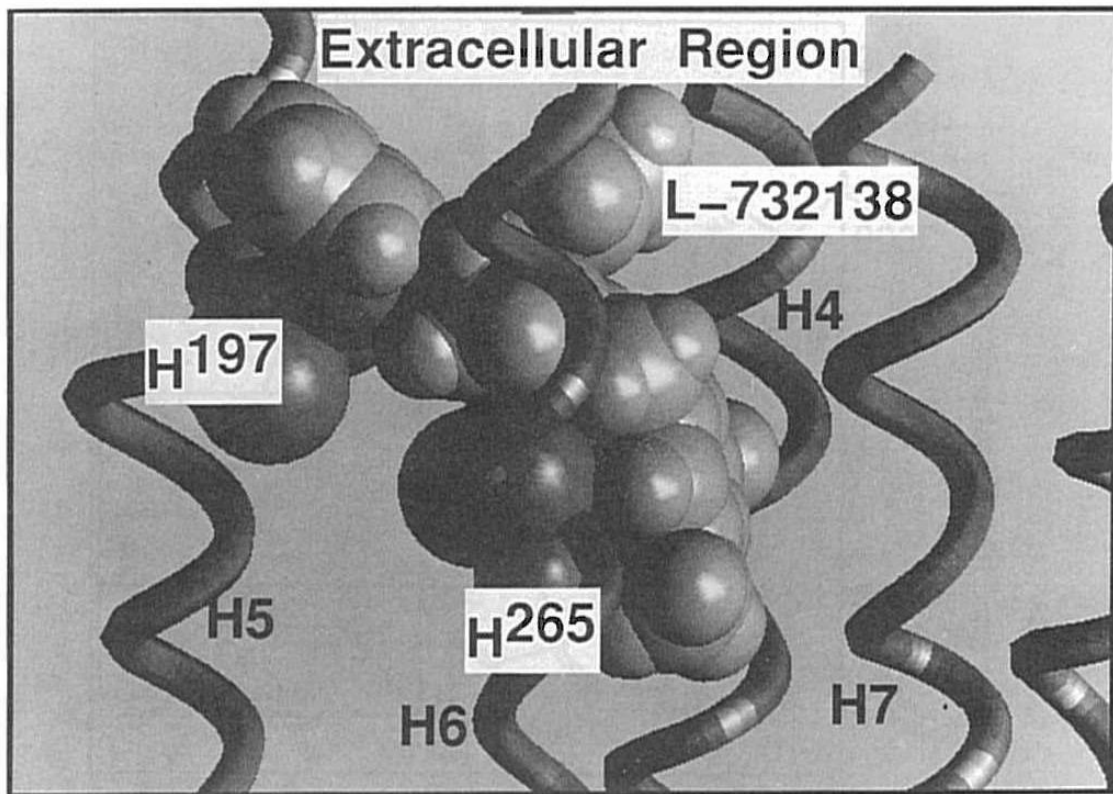


Fig. 4-11. 3次元モデルにおける L-732138 と NK₁ 受容体の相互作用

次に、KRP-103 について、CACHe 用いて安定コンホメーションを計算した (図 4-12)。その結果、KRP-103 は、6 位 3,5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル基と 4 位 2-メチルフェニル基とが π - π スタッキングしたコンホメーションを取り、また、その反対側の位置には、ピリミジン環の窒素原子、オキサゾシン環の酸素原子、ピペラジン環の窒素原子及びアセタミド部位等のプロトンアクセプターが存在することが分かった。

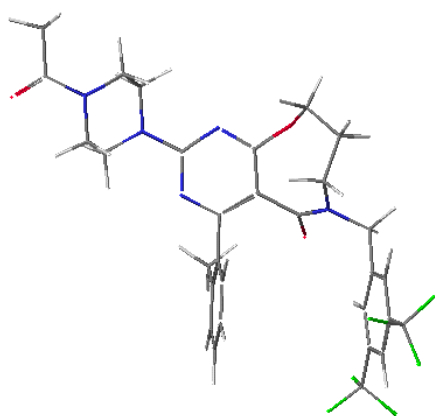


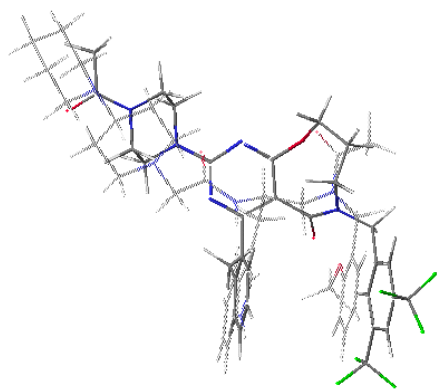
Fig. 4-12. KRP-103 の 3 次元モデル

そこで著者は、KRP-103 と他社先行化合物との共通するコンホメーションであるスタッキング構造部分を重ね合わせて、NK₁ アンタゴニスト活性に必須な部分について考察した。その結果を図 4-13 に示す。LY-303870 との重ね合わせでは、KRP-103 の pyrimido-oxazocine 環 2 位のアセチルピペラジン部位と、LY-303870 の 4-ピペラジノピペリジン部位が同じ空間に位置していることが分かる。

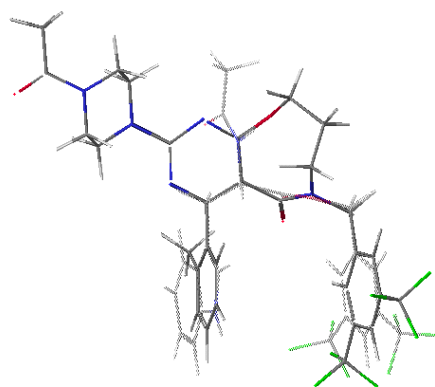
L-732138 との重ね合わせでは、KRP-103 の pyrimido-oxazocine 環 1 位窒素原子及び 10 位酸素原子と、L-732138 のアセタミド部分とが同じ空間に位置していることが分かる。L-732138 は、KRP-103 と比べて小さい分子であることから、KRP-103 のアセチルピペラジン部位に相当する部分は、L-732138 のアセトアミド部分よりも更に先のドメインで受容体と相互作用していると考えられる。

MK-869 との重ね合わせにおいても、LY-303870 と同様に、KRP-103 の pyrimido-oxazocine 環 2 位のアセチルピペラジン部位と、MK-869 のトリアゾール環部分が、ほぼ同じ方向に伸びていることが分かる。

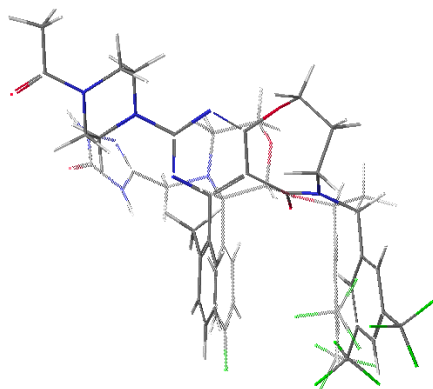
TAK-637 との重ね合わせでは、KRP-103 のアセチルピペラジン部位に相当する部分は、TAK-637 に存在しないことが分かり、このことが TAK-637 を凌駕する薬理活性が得られた要因の一つであると考えられる。



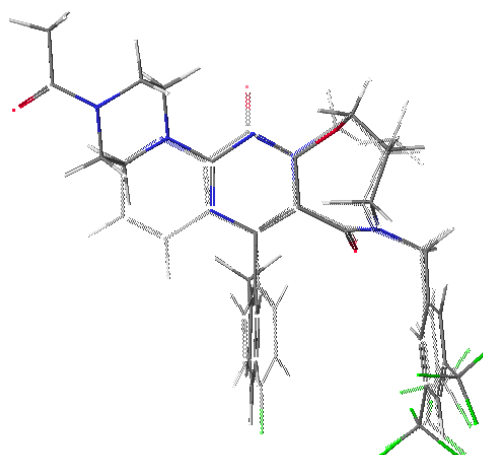
LY-303870 + KRP-103



L-732138 + KRP-103



MK-869 + KRP-103



TAK-637 + KRP-103

Fig. 4-13. KRP-103 との重ね合わせ

以上の結果から、KRP-103がNK₁受容体に結合するにあたり、図4-14に示す相互作用が推定される。2-メチルフェニル基はヘリックス5のヒスチジン197と、また、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基は、ヘリックス6のヒスチジン265とそれぞれ amino-aromatic 相互作用をしていると考えられる。また、オキサゾシン環に存在するアミド部分は、ヘリックス4に存在するグルタミンと水素結合していることが考えられる。さらに、pyrimido-oxazocine環1位の窒素及び10位の酸素、並びにアセチルピペラジノ基に存在する窒素及び酸素は、細胞膜外或いは細胞膜上に存在すると考えられる。これらの親水性置換基は、細胞膜外の水分子と相互作用している可能性も考えられるが、これまで検討してきた構造活性相関を踏まえると、細胞膜外の受容体のアミノ酸残基と相互作用していると考えられる。以上のように、KRP-103はNK₁受容体と上記の相互作用をすることにより、非常に強力なNK₁受容体拮抗作用を発揮しているものと考えられる。

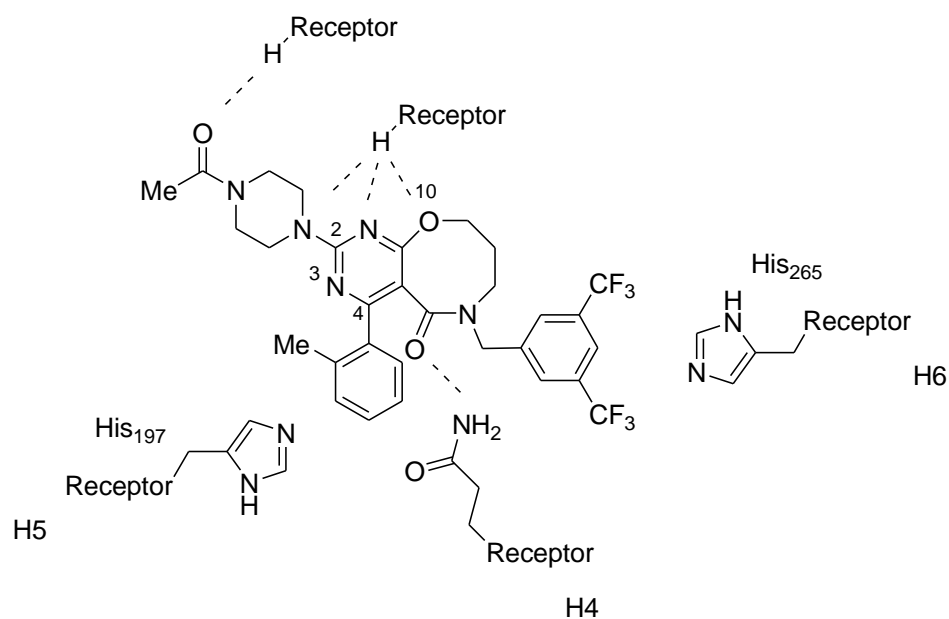


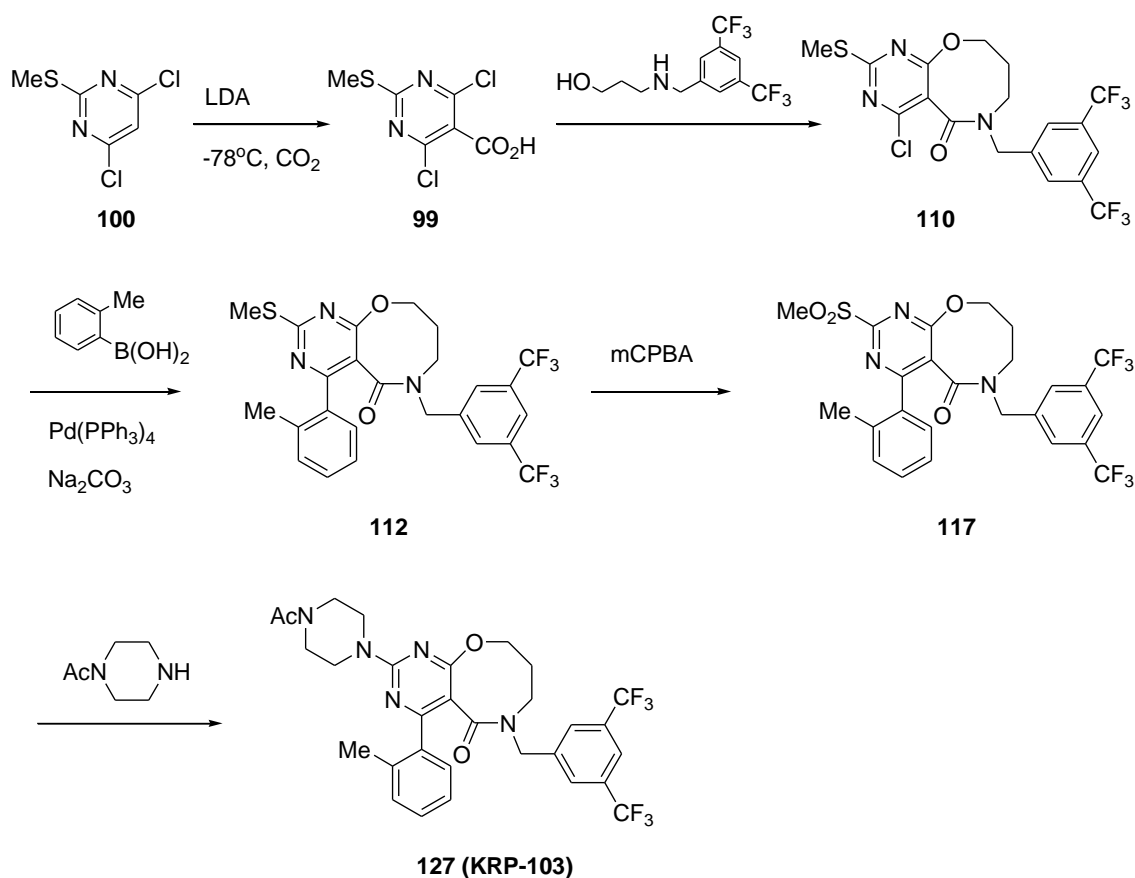
Fig. 4-14. Proposed pharmacophoric receptor interaction of KRP-103.

4-4. 追補

4-4-1. KRP-103 工業的製造方法の検討

KRP-103 を工業的規模での合成ルートを検討した。製薬企業の合成研究において、スクリーニングサンプルを合成する段階の「探索合成」と工業的スケールで合成する「プロセス合成」とは、目的、考え方が異なる。探索合成においては、スクリーニングサンプルの提供を目的とするため、多様な化合物を如何に多く作れるかに重点が置かれた合成ルートを用いる必要がある。この場合、合成コスト、スケールアップの可能性などはあまり考慮に入れないことが多い。一方、プロセス合成においては、工業的に生産することを目的とするため、実験の操作性、再現性、生産コストに重点が置かれる。

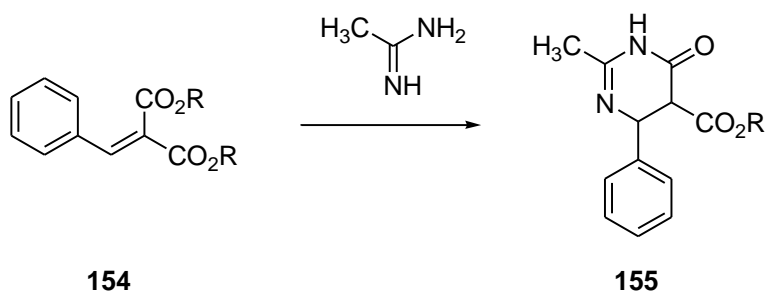
精査化合物として選定された KRP-103 を工業的規模で生産することを考慮した場合、スキーム 4-1 に示す探索合成ルートには、2つの大きな改善すべき課題点が考えられた。すなわち、①ピリミジン環 5 位へのカルボキシル基導入反応において、 -78°C の温度を必要とするため、大容量の反応には適さないこと、②鈴木カップリング反応において、比較的高価なパラジウム試薬、アールボロン酸試薬を用いること、更にパラジウムは、精製を繰り返しても、ごく微量であるが不純物として残留してくる可能性があることが主な課題点として挙げられる。これらの課題点を克服すべく、新規合成ルートの確立を検討した。



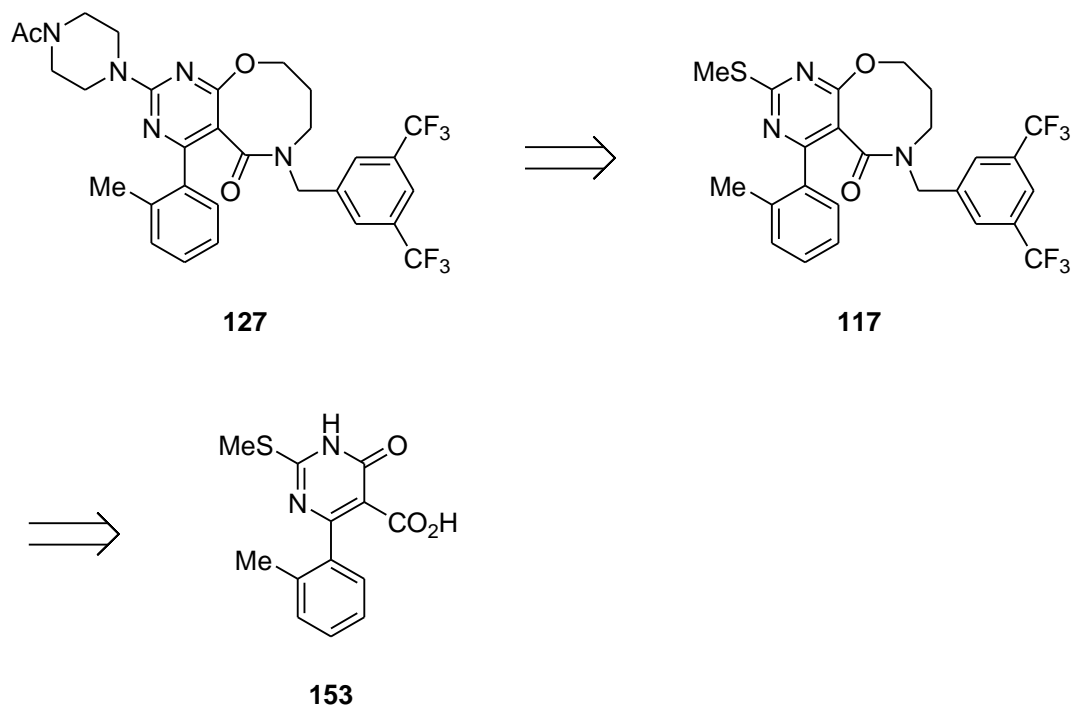
Scheme 4-1. KRP-103探索合成ルート

Cho ら³⁸⁾ はフェニルプロピオン酸誘導体 **154** とアミジンとの反応で、5 位にエステル基、6 位にフェニル基を有する 4 置換テトラヒドロピリミジン **155** の合成を報告している。

この報告に着目して、スキーム 4-3 に示す逆合成解析を行った。鍵中間体として、**153** を経由することにより、問題点である上記 2 点 (①カルボキシル基導入反応、②鈴木カップリング反応) を回避することができると考えられる。最終工程であるアセチルピペラジンの求核置換反応、及びオキサゾシン環の構築は、探索合成ルートと同様の方法を計画した。



Scheme 4-2. Choらによる報告



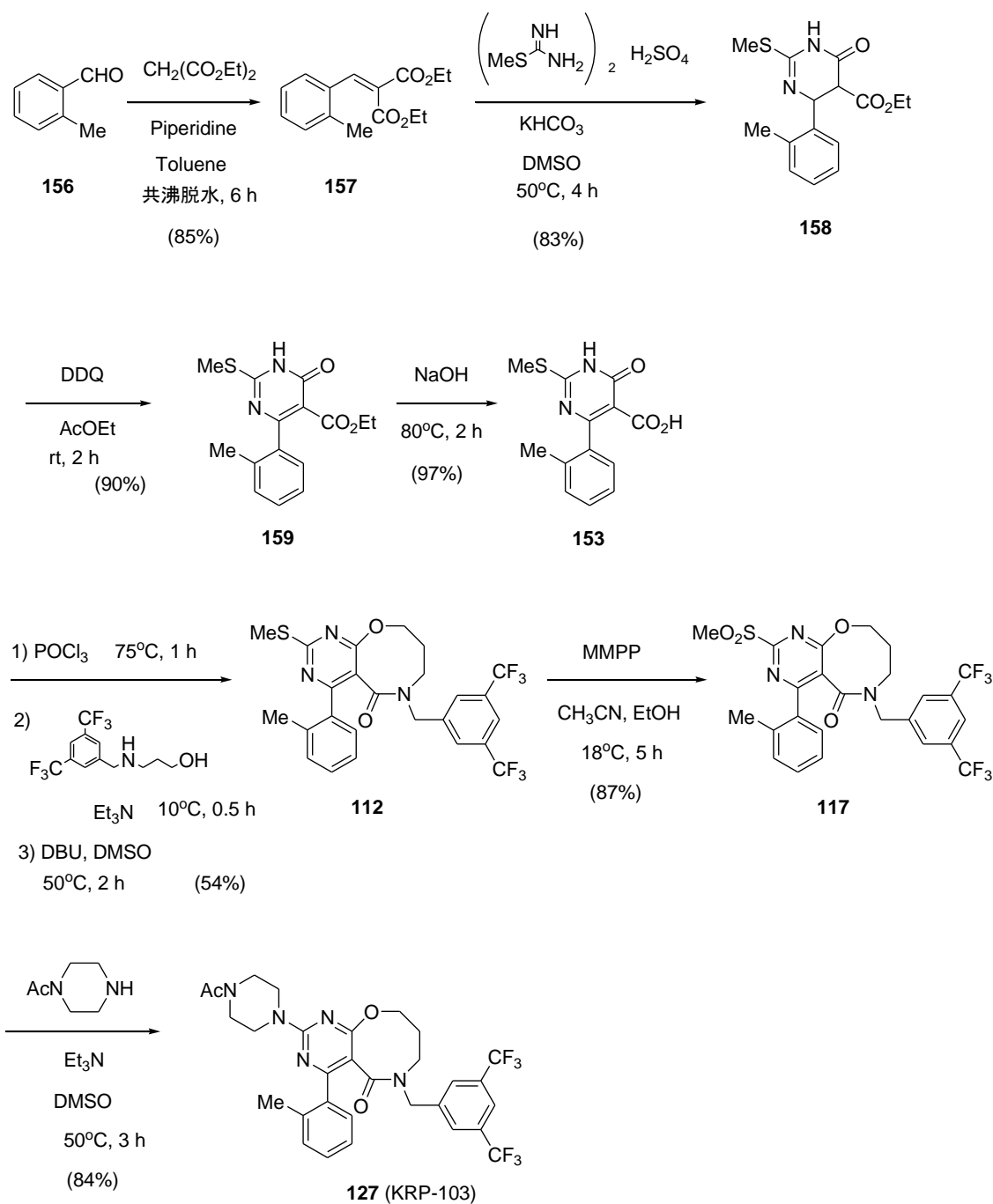
Scheme 4-3. KRP-103逆合成解析

4-4-2. KRP-103 スケールアップ合成

KRP-103 のスケールアップ合成法について前記逆合成解析を基に検討した(スキーム 4-4)。³⁹⁾

はじめに、*o*-トルアルデヒドとマロン酸ジエチルとの脱水縮合反応により得られた 2-(2-メチルベンジリデン)マロン酸ジエチル(**157**)と過剰量の *S*-メチルチオ尿素を KHCO_3 存在下で DMSO 溶媒中、 50°C にて 4 時間攪拌することにより、テトラヒドロピリミジン **158** へ導いた。得られたテトラヒドロ体 **158** に対して酢酸エチル中、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)を用いた酸化反応を行うことにより、ジヒドロ体 **159** とした後、NaOH を用いたエステルの加水分解反応により、鍵中間体である **153** を得ることができた。更に、4-オキソ-5-カルボン酸体 **153** をオキシ塩化リンで処理することにより得られる 4-クロロ-5-カルボン酸クロリドに対して、アミノプロパノールと縮合反応を行った後、DBU を用いて閉環反応を行うことにより、pyrimido-oxazocine 体 **112** へ導くことができた。得られた **112** は、前記探索合成ルートの部分的な変更により KRP-103 へ導いた。

これらの反応は、中間体がすべて結晶で得られるため、化合物の分離精製が容易であり、また各工程の収率も良好である。本合成ルートの確立により、KRP-103 の工業的なスケールでの合成が可能となった。



Scheme 4-4. KRP-103スケールアップ合成ルート

第5章 総括

著者は、抗コリン薬に代わる新しいタイプの頻尿・尿失禁治療薬の創製を目的として、タキキニン (NK₁) 受容体の泌尿器における作用に着目し、本研究に着手した。

その結果、5 種の新規骨格 (pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocine、pyrimido[4,5-*b*][1,5]-oxazocine、pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazepine、pyrimido[4,5-*b*][1,5]diazocine、pyrimido[4,5-*b*][1,5]diazepine) の合成に成功した。また、ピリジン誘導体の環化反応においては、2 種の異性体 (pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocine 及び pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocine) の位置選択的な求核置換反応による合成法を見出し、pyrido-oxazocine 環 7 位及び 9 位に多様な置換基を導入可能な合成ルートを確立することができた。

合成した化合物について、NK₁ 受容体拮抗作用 (in vitro)、有効膀胱容量増大作用 (in vivo) を指標とした構造活性相関を検討した結果、優れた薬効を示す pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocine 誘導体を見出した。さらに、pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocine との薬効及びピアリアル由来軸性キラリティーについて考察し、それらのハイブリッドとして新たにデザインした pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocine をリード化合物として構造最適化を行った。その結果、in vitro において強力な NK₁ 受容体拮抗作用を示し (K_B = 0.105 nM)、in vivo でも有効膀胱容量増大作用に対して高い増大率を示し、かつ良好な経口吸収性を有する KRP-103 を見出すことに成功した。本化合物は、膀胱の収縮圧に影響することなく、収縮間隔のみを延長することで蓄尿量を増大させることにより、抗コリン薬の副作用である残尿を引き起こさない新しいタイプの頻尿・尿失禁治療薬として現在臨床準備中である。

この研究過程で得られた構造活性相関は、この分野における化合物デザインに有用な情報を与えるものであり、更なる発展の基礎となることが期待される。また、ピリジン並びにピリミジンを含む新規骨格数種とその合成法は、さまざまな置換基の導入が可能であることから、他の創薬ターゲットへの応用の可能性も考えられる。

最後に、本研究が頻尿・尿失禁で QOL を害している人々の苦しみを救うことに役立つ薬を提供することの基礎となり、その成果として得られた化合物を通して、今後、医療現場において社会に貢献できることになれば、大きな喜びである。

実験の部

<合成>

融点(mp)、核磁気共鳴スペクトル(NMR)、質量分析スペクトル(MS)、元素分析(Anal)は、下記の機種を用いて測定した。

mp : Yamato MP-500 melting point apparatus

NMR : JEOL ECA-400 (400 MHz)

NMR スペクトルにおいて各資料の化学シフトは、テトラメチルシランを内部標準としたときの δ 値(ppm)で示し、スピン結合定数は、 J 値(Hz)で示した。

MS : Hitachi M-2000 mass spectrometer

値は、 m/z で示した。

Anal : Yanaco CHN corder MT-5.

元素分析値は、理論値の $\pm 0.4\%$ 以内とした。

分析用薄層クロマトグラフィーは、Merck precoated silica gel 60F254 plates を使用した。シリカゲルクロマトグラフィーは、充填剤として Merck silica gel 60 (230-400 mesh ASTM) を使用した。

3-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyloxy]-2-bromopyridine (7). To a solution of 2-bromo-3-hydroxypyridine (2.61 g, 15.0 mmol) in DMF (15 mL), K₂CO₃ (2.28 g, 16.5 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylbromide (4.61 g, 15.0 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, and was washed with H₂O, brine, and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated to give compound **7** (6.09 g, 99%). Mp: 197–200°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.26 (2H, s), 7.21 (1H, dd, *J* = 8.3 and 2.0 Hz), 7.24–7.29 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.99 (2H, s), 8.09 (1H dd, *J* = 4.9 and 2.0 Hz).

3-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylamino]-2-chloropyridine (8). To a solution of 3-amino-2-chloropyridine (1.29 g, 1.00 mmol) in EtOH (10 mL), 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (2.43 g, 10.0 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then the mixture was concentrated in vacuo, then MeOH (10 mL) and NaBH₄ (380 mg, 10.0 mmol) was added, and the resulting mixture was diluted with ethyl acetate, and was washed with brine, and dried over Na₂SO₄, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (AcOEt:Hexane = 2:1) of residue gave **8** (3.14 g, 89%). MS (EI) 354 (M⁺).

***N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-chloro-*N*-methyl-3-pyridinecarboxamide (9).** To a solution of 2-chloronicotinic acid (1.58 g, 10.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-*N*-methylamine (2.57 g, 9.99 mmol) and EDCI (1.92 g, 10.0 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, and was washed with sat. aq. NaHCO₃, and dried over Na₂SO₄, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (AcOEt:Hexane = 3:1) of residue gave **9** (1.04 g, 26%). HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₁ClF₆N₂O (M⁺) 396.0464, found 396.0449.

3-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyloxy]-2-phenylpyridine (10). To a solution of compound **7** (100 mg, 0.250 mmol) and phenylboronic acid (45.7 mg, 0.375 mmol) in toluene (1 mL) and 1,4-dioxane (1 mL), 2 M Na₂CO₃ (1 mL) and Pd(PPh₃)₄ (14.5 mg, 12.5 μmol) was added, and then the mixture was stirred under reflux for 3 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, and diluted with ethyl acetate, then washed with 2 M Na₂CO₃ and brine, and dried over Na₂SO₄, filtered, then concentrated in vacuo. Flash chromatography (AcOEt:Hexane = 2:1) of residue gave **10** (80.0 mg, 81 %). HRMS (EI) calcd for C₂₀H₁₃F₆NO (M⁺) 397.0901, found 397.0901.

3-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylamino]-2-phenylpyridine (11). The compound **11** (89.1 mg, 74%) was prepared from **8** (107 mg, 0.302 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. HRMS (EI) calcd for C₂₀H₁₄F₆N₂ (M⁺) 396.1061, found 396.1094.

N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-2-phenyl-3-pyridinecarboxamide (12). The compound **12** (191 mg, 90%) was prepared from **9** (192 mg, 0.484 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. HRMS (EI) calcd for C₂₂H₁₆F₆N₂O (M⁺) 438.1167, found 438.1172.

N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-1-oxo-2-phenyl-3-pyridinecarboxamide (13). To a solution of **12** (254 mg, 0.579 mmol) in dichloromethane (5 mL), *m*CPBA (150 mg, 0.869 mmol) was added portionwise under ice cooling. The mixture was stirred for 30 min at 0°C and then for 24 h at room temperature. Flashchromatography (AcOEt: MeOH = 5: 1 v/v) of the mixture gave **13** (233 mg, 89%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.57 (2.5H, s), 2.71 (0.5H, s), 3.75–4.80 (2H, m), 7.25–7.37 (5H, m), 7.47–7.53 (4H, m), 7.80 (1H, s), 8.35–8.40 (1H, m).

N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-6-chloro-N-methyl-2-phenyl-3-pyridinecarboxamide (14). The compound **13** (200 mg, 0.440 mmol) was added to phosphorus oxychloride (2 mL), and the mixture was refluxed for 2 h. After concentrated in vacuo, the residue was poured into H₂O, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined extracts dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and then concentrated in vacuo. Flashchromatography (Hexane: AcOEt = 5: 1 v/v) of the mixture gave **14** (128 mg, 62%). HRMS (EI) calcd for C₂₂H₁₅ClF₆N₂O (M⁺) 472.0777, found 472.0775.

N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-6-morpholino-2-phenyl-3-pyridinecarboxamide (15). The compound **13** (64.5 mg, 0.142 mmol) was added to phosphorus oxychloride (1 mL), and the mixture was refluxed for 2 h. After concentrated in vacuo, the residue was poured into H₂O, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined extracts dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and then concentrated in vacuo. The residue was heated with morpholine (2.0 mg, 23 mmol) at 140°C for 5 h. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, then concentrated in vacuo. Flashchromatography (AcOEt:Hexane = 2:1) of residue gave **15** as a colorless

foam (49.0 mg, 66 %). HRMS (EI) calcd for C₂₆H₂₃F₆N₃O₂ (M⁺) 523.1694, found 523.1702.

2-Chloro-4-iodo-3-pyridinecarboxylic acid (18). To a solution of LDA (prepared by reaction of diisopropylamine (14.6 mL, 0.104 mol) in THF (200 mL) and *n*-butyllithium (69.5 mL, 1.5 M, 0.104 mol) at -20°C for 30 min.), a solution of 2-chloro-3-iodopyridine (23.8 g, 99.3 mmol) in THF (100 mL) was added at -78°C. The mixture was stirred at the same temperature for 5 h, and then introduced CO₂ gas for 1 h. After the reaction was quenched by the addition of water (10 mL) and 2 N HCl (200 mL), the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined extracts dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and then concentrated in vacuo. The residue was recrystallized from ethyl acetate to afford **18** as a pale yellow crystals (22.7 g, 81 %). Mp: 159–161°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 5.4 Hz). HRMS (EI) calcd for C₆H₃ClINO₂ (M⁺) 282.8897, found 282.8896. Anal. Calcd for C₆H₃ClINO₂: C 25.42, H 1.07, N 4.94; Found: C 25.36, H 0.97, N 4.71.

***N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-chloro-4-iodo-*N*-methyl-3-pyridinecarboxamide (19).** To a mixture of **18** (142 mg, 0.501 mmol) and thionyl chloride (1 mL), one drop of DMF was added and the mixture was refluxed for 2 h. The mixture was concentrated. The solution of the residue in THF (1 mL) was added dropwise to a solution of *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-*N*-methylamine (154 g, 0.599 mmol) and triethylamine (0.5 mL) in THF (5 mL) at 0°C. The mixture was stirred for 1 h at 0°C and then for 3 h at room temperature. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, then concentrated in vacuo. Flash chromatography (AcOEt:Hexane = 1:1) of residue gave **19** (273 g, 99%). HRMS (FAB⁺) calcd for C₁₆H₁₁ClIF₆N₂O (M⁺+1) 522.9509, found 522.9510.

***N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-chloro-4-methoxy-*N*-methyl-3-pyridinecarboxamide (20) and *N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-methoxy-4-iodo-*N*-methyl-3-pyridinecarboxamide (21).** To a solution of compound **19** (160 mg, 0.306 mmol) in THF (1 mL), MeOK (85.8 mg, 1.22 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was cooled at 0°C, and water was added. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, then concentrated in vacuo. Flash chromatography (AcOEt:Hexane = 2:1) of residue gave **20**

(62.0 g, 47%) and **21** (25.0 g, 16%).

HRMS (FAB⁺) calcd for C₁₇H₁₄ClF₆N₂O₂ (M⁺+1) 427.0648, found 427.0692.

HRMS (FAB⁺) calcd for C₁₇H₁₄IF₆N₂O₂ (M⁺+1) 519.0004, found 519.9962.

N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-methoxy-N-methyl-2-phenyl-3-pyridinecarboxamide (22). The compound **22** (136 mg, 96%) was prepared from **20** (129 mg, 0.302 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. HRMS (EI) calcd for C₂₃H₁₈F₆N₂O₂ (M⁺) 468.1272, found 468.1255.

N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-methoxy-N-methyl-1-oxo-2-phenyl-3-pyridinecarboxamide (23). The compound **23** (134 mg, 99%) was prepared from **22** (130 mg, 0.278 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **13**. HRMS (EI) calcd for C₂₃H₁₈F₆N₂O₃ (M⁺) 484.1222, found 484.1212.

N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-methoxy-N-methyl-6-morpholino-2-phenyl-3-pyridinecarboxamide (25). The compound **25** (42.0 mg, 27%) was prepared from **23** (134 mg, 0.277 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **15**. HRMS (FAB⁺) calcd for C₂₇H₂₆F₆N₃O₃ (M⁺+1) 554.1878, found 554.1855.

N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-chloro-N-(3-hydroxypropyl)-4-iodo-3-pyridinecarboxamide (43). To a mixture of **18** (8.40 g, 29.6 mmol) and thionyl chloride (20 mL), three drops of DMF was added and the mixture was refluxed for 2 h. The mixture was concentrated. The solution of the residue in THF (150 mL) was added dropwise to a solution of 3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]-1-propanol (10.7 g, 35.5 mmol) and triethylamine (20 mL) in THF (50 mL) at 0°C. The mixture was stirred for 1 h at 0°C and then for 2 h at room temperature. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, then concentrated in vacuo. Flash chromatography (AcOEt:Hexane = 3:1) of residue gave **43** as a colorless solid (15.4 g, 92%). Mp: 99–102°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ. HRMS (EI) calcd for C₁₈H₁₄ClIF₆N₂O₂ (M⁺) 565.9693, found 565.9731. Anal. Calcd for C₁₈H₁₄ClIF₆N₂O₂: C 38.15, H 2.49, N 4.94; Found: C 37.95, H 2.35, N 5.01.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-b]-1,5-oxazocin-6-one (44). To a solution of compound **43** (1.74 g, 3.07 mmol) in EtOH (30 mL), K₂CO₃ (2.12 g, 15.3 mmol) was added, and the mixture was stirred under

reflux for 6 h. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate, and the extract was washed with brine, and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated, and the residue was purified by silica gel chromatography (AcOEt: Hexane = 2: 1 v/v) to give compound **44** (950 mg, 71%). Mp: 197–200°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.97–2.18 (2H, m), 3.23–3.32 (1H, m), 3.63–3.74 (1H, m), 4.06 (1H, d, *J* = 15 Hz), 4.22–4.30 (1H, m), 4.44–4.53 (1H, m), 5.64 (1H, d, *J* = 15 Hz), 6.80 (1H, d, *J* = 5.5 Hz), 7.84 (1H, s), 7.88 (2H, s), 8.17 (1H, d, *J* = 5.5 Hz). HRMS (EI) calcd for C₁₈H₁₃ClF₆N₂O₂ (M⁺) 438.0570, found 438.0571. Anal. Calcd for C₁₈H₁₃ClF₆N₂O₂ H₂O: C 47.33, H 2.87, N 6.13; Found: C 47.17, H 2.88, N 6.33.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-iodo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (45). To a solution of compound **43** (6.86 g, 12.1 mmol) in THF (60 mL) NaH (581 mg, 14.5 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred at 0°C for 0.5 h and then at room temperature for 1 h. The reaction mixture was cooled at 0°C, and water was added. Following the work-up procedure as described above afforded compound **45** (2.69 g, 42%). Mp: 203–206°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.73–1.81 (1H, m), 2.21–2.34 (1H, m), 3.18–3.27 (1H, m), 3.40–3.50 (1H, m), 4.14 (1H, d, *J* = 16 Hz), 4.22–4.30 (1H, m), 4.46–4.68 (1H, m), 5.71 (1H, d, *J* = 16 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 5.3 Hz), 7.83 (1H, s), 7.94 (2H, s), 8.01 (1H, d, *J* = 5.3 Hz). HRMS (EI) calcd for C₁₈H₁₃F₆IN₂O₂ (M⁺) 529.9926, found 529.9907. Anal. Calcd for C₁₈H₁₃IF₆N₂O₂: C 40.78, H 2.47, N 5.28; Found: C 40.88, H 2.30, N 5.19.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-*b*]-[1,5]oxazocin-6-one (50). The compound **50** (427 mg, 60 %) was prepared from **44** (650 mg, 1.48 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 148–151°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.97–2.18 (2H, m), 3.39–3.47 (1H, m), 3.38–3.98 (1H, m), 4.12 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.13–4.22 (1H, m), 4.43–4.50 (1H, m), 5.38 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 5.5 Hz), 7.25–7.43 (5H, m), 7.76 (2H, s), 7.86 (1H, s), 8.49 (1H, d, *J* = 5.5 Hz). HRMS (EI) calcd for C₂₄H₁₈F₆N₂O₂ (M⁺) 480.1272, found 480.1261. Anal. Calcd for C₂₄H₁₈F₆N₂O₂ ¹/₅ H₂O: C 59.56, H 3.75, N 5.79; Found: C 59.40, H 3.75, N 5.66.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-methylphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (55). The compound **55** (330 mg, 98%) was prepared from **44** (300 mg, 0.684 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 151–154°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.95–2.12 (2H, m), 2.18 (3H, s),

3.24–3.32 (1H, m), 3.75–3.85 (1H, m), 3.91 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.19–4.27 (1H, m), 4.38–4.46 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.92–7.09 (2H, m), 7.18–7.25 (2H, m), 7.57 (2H, s), 7.81 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J = 5.5$ Hz). □ HRMS (EI) calcd for $C_{25}H_{20}F_6N_2O_2$ (M^+) 494.1429, found 494.1443. Anal. Calcd for $C_{25}H_{20}F_6N_2O_2 \cdot \frac{1}{5}H_2O$: C 60.29, H 4.05, N 5.62; Found: C 60.01, H 4.07, N 5.40.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-fluorophenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyridido[4,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (51). The compound **51** (305 mg, 87 %) was prepared from **44** (300 mg, 0.684 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 149–153°C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ □ 1.83–2.02 (1H, m), 2.04–2.17 (1H, m), 3.35 (1H, ddd, $J = 15.9, 3.7$ and 3.7 Hz), 3.81–3.93 (1H, m), 4.08 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.18 (1H, ddd, $J = 12.8, 4.3$ and 4.3 Hz), 5.38 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.92–6.98 (1H, m), 7.20 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.29–7.36 (1H, m), 7.51 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.73 (2H, s), 7.83 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J = 5.5$ Hz). □ HRMS (EI) calcd for $C_{24}H_{17}F_7N_2O_2$ (M^+) 498.1178, found 498.1173. Anal. Calcd for $C_{24}H_{17}F_7N_2O_2$: C 57.84, H 3.44, N 5.62; Found: C 57.70, H 3.41, N 5.44.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-chlorophenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyridido[4,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (53). The compound **53** (291 mg, 83 %) was prepared from **44** (300 mg, 0.684 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 165–168°C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ □ 2.00–2.08 (2H, m), 3.24–3.32 (1H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.23 (1H, ddd, $J = 13.4, 4.3$ and 4.3 Hz), 4.40–4.50 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.22–7.57 (4H, m), 7.62 (2H, s), 7.80 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 5.5$ Hz). □ HRMS (FAB $^+$) calcd for $C_{24}H_{18}ClF_6N_2O_2$ (M^{+1}) 515.0961, found 515.0988. Anal. Calcd for $C_{24}H_{17}ClF_6N_2O_2$: C 55.99, H 3.33, N 5.44; Found: C 55.67, H 3.25, N 5.28.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (36). The compound **36** (729 mg, 80 %) was prepared from **45** (1.00 g, 1.89 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 185–186°C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ □ 1.73–1.82 (1H, m), 2.26–2.39 (1H, m), 3.32–3.40 (1H, m), 3.69–3.78 (1H, m), 4.17 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.27–4.37 (1H, m), 4.63–4.70 (1H, m), 5.51 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.25–7.70 (5H, m), 7.71 (2H, s), 7.83 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J = 5.5$ Hz). □ HRMS (EI) calcd for $C_{24}H_{18}F_6N_2O_2$ (M^+) 480.1272, found 480.1286. Anal. Calcd for $C_{24}H_{18}F_6N_2O_2$: C 60.00, H 3.78, N 5.83; Found: C 59.83, H 3.71, N 5.76.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-methylphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (56). The compound **56** (278 mg, 99%) was prepared from **45** (300 mg, 0.566 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 138–142°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ □ 1.75–1.97 (2H, m), 2.17–2.34 (3H, brs), 3.17–3.32 (1H, m), 3.50–3.73 (1H, m), 4.02 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.31–4.41 (1H, m), 4.60–4.68 (1H, m), 5.44 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 6.73–7.70 (5H, m), 7.02 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 7.78 (1H, s), 8.40 (1H, d, *J* = 4.9 Hz). □ HRMS (FAB) calcd for C₂₅H₂₀F₆N₂O₂ (M⁺⁺) 494.1429, found 494.1441. Anal. Calcd for C₂₅H₂₀F₆N₂O₂: C 60.73, H 4.08, N 5.67; Found: C 60.88, H 4.01, N 5.32.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-fluorophenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (52). The compound **52** (218 mg, 77 %) was prepared from **45** (300 mg, 0.566 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 182–183°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ □ 1.68–1.77 (1H, m), 2.26–2.40 (1H, m), 3.31 (1H, dd, *J* = 15.3 and 3.7 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 15.3 and 11.6 Hz), 4.17 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.35 (1H, ddd, *J* = 11.6, 11.6 and 3.7 Hz), 4.46–4.73 (1H, m), 5.48 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.14 (1H, t, *J* = 4.9 Hz), 7.22 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 7.33–7.42 (2H, m), 7.74 (2H, s), 7.82 (1H, s), 8.47 (1H, d, *J* = 4.9 Hz). □ HRMS (EI) calcd for C₂₄H₁₇F₇N₂O₂ (M⁺) 498.1178, found 498.1168. Anal. Calcd for C₂₄H₁₇F₇N₂O₂: C 57.84, H 3.44, N 5.62; Found: C 57.78, H 3.40, N 5.49.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-chlorophenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (54). The compound **54** (254 mg, 87 %) was prepared from **45** (300 mg, 0.566 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 175–178°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.69–1.80 (1H, m), 2.22–2.36 (1H, m), 3.17–3.28 (1H, m), 3.63–3.73 (1H, m), 4.07 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.32–4.42 (1H, m), 4.63–4.72 (1H, m), 5.44 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.01–7.08 (1H, m), 7.05 (1H, brd, *J* = 4.9 Hz), 7.62 (2H, s), 7.78 (1H, s), 8.46 (1H, d, *J* = 4.9 Hz). □ HRMS (FAB⁺) calcd for C₂₄H₁₈ClF₆N₂O₂ (M⁺⁺) 515.0961, found 515.0932. Anal. Calcd for C₂₄H₁₇ClF₆N₂O₂: C 55.99, H 3.33, N 5.44; Found: C 55.88, H 3.27, N 5.28.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-methoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (57). The compound **57** (1.65 g, 86 %) was prepared from **45** (2.00 g, 3.77 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 172–176°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ □ 1.67–1.76 (1H, m), 2.25–2.38

(1H, m), 3.31 (1H, dd, $J = 15.3$ and 3.7 Hz), 3.77 (1H, dd, $J = 15.9$ and 12.2 Hz), 4.21 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.32 (1H, ddd, $J = 12.2$, 12.2 and 3.7 Hz), 4.69 (1H, dd, $J = 12.8$ and 4.3 Hz), 5.30 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.03 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.09 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.20–7.25 (1H, m), 7.37 (1H, ddd, $J = 7.9$, 7.9 and 1.8 Hz), 7.74 (2H, s), 7.81 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J = 4.9$ Hz). \square HRMS (EI) calcd for $C_{25}H_{20}F_6N_2O_3$ (M^+) 510.1378, found 510.1397. Anal. Calcd for $C_{25}H_{20}F_6N_2O_3$: C 58.83, H 3.95, N 5.49; Found: C 58.55, H 3.88, N 5.32.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-8-oxo-7-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (58). To a solution of **50** (327 mg, 0.681 mmol) in dichloromethane (5 mL), *m*CPBA (235 mg, 1.36 mmol) was added portionwise under ice cooling. The mixture was stirred for 30 min at 0°C and then for 24 h at room temperature. Flashchromatography (CH_2Cl_2 : MeOH = 3: 1 v/v) of the mixture gave **58** (148 mg, 44%). Mp: 237–239°C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.92–2.02 (1H, m), 2.07–2.20 (1H, m), 3.37 (1H, ddd, $J = 15.3$, 3.7 and 3.7 Hz), 3.78–3.88 (1H, m), 4.00 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.11 (1H, ddd, $J = 12.8$, 6.7 and 3.7 Hz), 4.51 (1H, ddd, $J = 12.8$, 6.7 and 4.3 Hz), 5.28 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.28–7.43 (5H, m), 7.56 (2H, s), 7.82 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J = 7.3$ Hz). HRMS (FAB $^+$) calcd for $C_{24}H_{19}F_6N_2O_3$ (M^{+1}) 497.1300, found 497.1303. Anal. Calcd for $C_{24}H_{18}F_6N_2O_3 \cdot \frac{1}{5} H_2O$: C 57.65, H 3.63, N 5.60; Found: C 57.48, H 3.63, N 5.44.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-methylphenyl)-8-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (59). The compound **59** (259 mg, 70%) was prepared from **55** (360 mg, 0.728 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **63**. Mp: 175–177°C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.95–2.15 (2H, m), 2.36 (3H, s), 1.31–3.38 (1H, m), 3.77–3.86 (1H, m), 3.94 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.12–4.20 (1H, m), 4.44–4.51 (1H, m), 5.25 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.01–7.07 (1H, m), 7.24–7.37 (3H, m), 7.53 (2H, s), 7.82 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 7.3$ Hz). HRMS (EI) calcd for $C_{25}H_{20}F_6N_2O_3$ (M^+) 510.1378, found 510.1413. Anal. Calcd for $C_{25}H_{20}F_6N_2O_3 \cdot H_2O$: C 56.82, H 3.81, N 5.30; Found: C 57.00, H 3.83, N 5.27.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-10-oxo-7-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (60). The compound **60** (411 mg, 54 %) was prepared from **36** (729 mg, 1.52 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **63**. Mp: 207–210°C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ \square 1.77–1.84 (1H, m), 2.35–2.48

(1H, m), 3.46 (1H, dd, $J = 15.9$ and 6.1 Hz), 3.79 (1H, dd, $J = 15.9$ and 11.6 Hz), 4.19 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.30 (1H, ddd, $J = 12.8, 12.8$ and 3.7 Hz), 4.79 (1H, dd, $J = 12.8$ and 5.5 Hz), 5.51 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.24–7.69 (5H, m), 7.71 (2H, s), 7.85 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J = 6.7$ Hz). □ HRMS (FAB⁺) calcd for C₂₄H₁₉F₆N₂O₃ (M⁺¹) 497.1300, found 497.1291. Anal. Calcd for C₂₄H₁₈F₆N₂O₃ 1/2 H₂O: C 57.03, H 3.59, N 5.54; Found: C 57.43, H 3.54, N 5.39.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-methylphenyl)-10-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (63). The compound **63** (231 mg, 83%) was prepared from **56** (270 mg, 0.546 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **63**. Mp: 188–191°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.75–1.84 (1H, m), 1.90–2.44 (4H, m), 3.27–3.38 (1H, m), 3.57–3.75 (1H, m), 4.06 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.28–4.39 (1H, m), 4.73–4.81 (1H, m), 5.45 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.68–7.33 (4H, m), 7.01 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.52 (2H, s), 7.79 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 6.7$ Hz). □ HRMS (EI) calcd for C₂₅H₂₁F₆N₂O₃ (M⁺) 511.1456, found 511.1469. Anal. Calcd for C₂₅H₂₀F₆N₂O₃ 1/5 H₂O: C 58.41, H 3.92, N 5.45; Found: C 58.03, H 3.79, N 5.38.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-fluorophenyl)-10-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (62). The compound **62** (178 mg, 72 %) was prepared from **52** (238 mg, 0.478 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **63**. Mp: 201–204°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.72–1.80 (1H, m), 2.34–2.48 (1H, m), 3.39 (1H, dd, $J = 15.9$ and 6.1 Hz), 3.76 (1H, dd, $J = 15.9$ and 12.2 Hz), 4.20 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.28 (1H, ddd, $J = 12.8, 12.8$ and 3.7 Hz), 4.81 (1H, dd, $J = 12.8$ and 6.1 Hz), 5.48 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.00–7.08 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 7.3$ and 1.2 Hz), 7.33–7.44 (2H, m), 7.75 (2H, s), 7.84 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J = 6.7$ Hz). □ HRMS (FAB⁺) calcd for C₂₄H₁₈F₇N₂O₃ (M⁺¹) 515.1206, found 515.1189. Anal. Calcd for C₂₄H₁₇F₇N₂O₃ 1/2 H₂O: C 55.07, H 3.27, N 5.35; Found: C 55.13, H 3.21, N 5.37.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-chlorophenyl)-10-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (61). The compound **61** (207 mg, 80 %) was prepared from **54** (250 mg, 0.486 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **63**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.72–1.82 (1H, m), 2.32–2.45 (1H, m), 3.26–3.37 (1H, m), 3.72 (1H, dd, $J = 15.9$ and 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.34 (1H, ddd, $J = 12.8, 12.8$ and 3.7 Hz), 4.80 (1H, dd, $J = 12.8$ and 5.5 Hz), 5.45 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.99–7.07 (1H, m), 7.30–7.45 (3H, m), 7.61 (2H, s), 7.80 (1H, s),

8.37 (1H, d, $J = 6.8$ Hz). \square HRMS (FAB⁺) calcd for C₂₄H₁₈ClF₆N₂O₃ (M⁺+1) 531.0910, found 531.0877. Anal. Calcd for C₂₄H₁₇ClF₆N₂O₃ ⁴/₃ H₂O: C 51.95, H 3.09, N 5.05; Found: C 52.17, H 3.09, N 4.65.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-9-chloro-7-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (64). The compound **58** (143 mg, 0.288 mmol) was added to phosphorus oxychloride (2 mL), and the mixture was refluxed for 1 h. Concentration of the mixture gave **64** (147 mg, 99%). Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ \square 2.00–2.16 (2H, m), 3.44 (1H, ddd, $J = 15.3, 3.7$ and 3.7 Hz), 3.90 (1H, ddd, $J = 15.3, 11.0$ and 4.9 Hz), 4.09 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.20 (1H, ddd, $J = 12.4, 4.3$ and 4.3 Hz), 4.41–4.50 (1H, m), 5.35 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.22–7.43 (5H, m), 7.74 (2H, s), 7.86 (1H, s). \square HRMS (EI) calcd for C₂₄H₁₇ClF₆N₂O₂ (M⁺) 514.0883, found 514.0920. Anal. Calcd for C₂₄H₁₇ClF₆N₂O₂ ¹/₁₀ H₂O: C 55.60, H 3.31, N 5.40; Found: C 55.37, H 3.24, N 5.20.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-9-chloro-7-(2-methylphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (65). The compound **65** (252 mg, 99%) was prepared from **58** (243 mg, 0.476 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **64**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.94–2.31 (2H, m), 2.20 (3H, s), 3.28–3.36 (1H, m), 3.72–3.83 (1H, m), 3.89 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.27–4.33 (1H, m), 4.39–4.48 (1H, m), 5.27 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.92–6.99 (2H, m), 6.99–7.07 (1H, m), 7.17–7.25 (2H, m), 7.54 (2H, s), 7.81 (1H, s). HRMS (EI) calcd for C₂₅H₁₉ClF₆N₂O₂ (M⁺) 528.1039, found 528.1013. Anal. Calcd for C₂₅H₁₉ClF₆N₂O₂ 7H₂O: C 45.84, H 2.92, N 4.28; Found: C 46.17, H 3.28, N 4.14.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-9-chloro-7-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (66). The compound **66** (440 mg, 99 %) was prepared from **60** (400 mg, 0.806 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **64**. Mp: 177–178°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ \square 1.78–1.88 (1H, m), 2.23–2.36 (1H, m), 3.33–3.42 (1H, m), 3.69–3.79 (1H, m), 4.12 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.28–4.37 (1H, m), 4.60–4.68 (1H, m), 5.46 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.23–7.47 (5H, m), 7.69 (2H, s), 7.83 (1H, s). \square HRMS (EI) calcd for C₂₄H₁₇ClF₆N₂O₂ (M⁺) 514.0883, found 514.0865. Anal. Calcd for C₂₄H₁₇ClF₆N₂O₂: C 55.99, H 3.33, N 5.44; Found: C 55.98, H 3.24, N 5.25.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-9-chloro-7-(2-methylphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-

dro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (69). The compound **69** (1.80 g, 98%) was prepared from **63** (1.77 g, 3.47 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **64**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.81–1.94 (1H, m), 2.14–2.34 (4H, m), 3.20–3.33 (1H, m), 3.40–3.73 (1H, m), 3.98 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.32–4.42 (1H, m), 4.56–4.65 (1H, m), 5.40 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 6.68–7.38 (5H, m), 7.52 (2H, s), 7.78 (1H, s). □ HRMS (EI) calcd for C₂₅H₁₉ClF₆N₂O₂ (M⁺) 528.1039, found 528.1063. Anal. Calcd for C₂₅H₁₉ClF₆N₂O₂ · 3H₂O: C 51.51, H 3.29, N 4.81; Found: C 51.38, H 3.43, N 4.74.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-9-chloro-7-(2-fluorophenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (68). The compound **68** (176 mg, 99 %) was prepared from **62** (170 mg, 0.330 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **64**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.74–1.83 (1H, m), 2.24–2.38 (1H, m), 3.29–3.37 (1H, m), 3.67–3.77 (1H, m), 4.13 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.30–4.40 (1H, m), 4.64–4.72 (1H, m), 5.45 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.02–7.07 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.21–7.26 (1H, m), 7.32–7.44 (2H, m), 7.72 (2H, s), 7.82 (1H, s). □ HRMS (EI) calcd for C₂₄H₁₆ClF₇N₂O₂ (M⁺) 532.0789, found 532.0824. Anal. Calcd for C₂₄H₁₇ClF₆N₂O₂: C 54.10, H 3.03, N 5.26; Found: C 53.86, H 2.98, N 4.91.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-9-chloro-7-(2-chlorophenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (67). The compound **67** (203 mg, 99 %) was prepared from **61** (196 mg, 0.370 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **64**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.76–1.86 (1H, m), 2.18–2.34 (1H, m), 3.20–3.30 (1H, m), 3.63–3.73 (1H, m), 4.03 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.33–4.42 (1H, m), 4.60–4.70 (1H, m), 5.40 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.08 (1H, s), 7.29–7.50 (4H, m), 7.61 (2H, s), 7.79 (1H, s). □ HRMS (FAB⁺) calcd for C₂₄H₁₇Cl₂F₆N₂O₂ (M⁺+1) 549.0571, found 549.0605. Anal. Calcd for C₂₄H₁₆Cl₂F₆N₂O₂: C 52.48, H 2.94, N 5.10; Found: C 52.42, H 2.87, N 4.72.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-9-morpholino-7-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (70). The mixture of compound **64** (75.0 mg, 0.146 mmol) and morpholine (2.0 mL, 23 mmol) was heated at 150°C for 5 h. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, then concentrated in vacuo. Flashchromatography (AcOEt:Hexane = 2:1) of residue gave **70** as a colorless foam (47.3 mg, 57 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.84–1.93 (1H, m), 2.07–2.20 (1H,

m), 3.35–3.43 (1H, m), 3.50–3.63 (4H, m), 3.76–3.83 (4H, m), 3.92–4.01 (1H, m), 4.03–4.10 (1H, m), 4.13 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.40–4.52 (1H, m), 5.40 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.14 (1H, s), 7.24–7.37 (3H, m), 7.41–7.47 (2H, m), 7.78 (2H, s), 7.84 (1H, s). HRMS (EI) calcd for $C_{28}H_{25}F_6N_3O_3$ (M^+) 565.1800, found 565.1761. Anal. Calcd for $C_{28}H_{25}F_6N_3O_3$: C 59.47, H 4.46, N 7.43; Found: C 59.45, H 4.50, N 7.19.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-methylphenyl)-9-[4-(pyrrolidinyl)piperidino]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (71). The compound **71** (48.0 m g, 39%) was prepared from **65** (100 mg, 0.189 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **70**. Foam. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45–1.85 (6H, m), 1.85–2.08 (5H, m), 2.24 (3H, s), 2.52–2.65 (3H, m), 2.82–2.97 (2H, m), 3.18–3.28 (1H, m), 3.78–3.88 (1H, m), 3.93 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.06–4.16 (1H, m), 4.16–4.45 (2H, m), 5.34 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.13 (1H, s), 6.92–7.01 (1H, m), 7.01–7.09 (1H, m), 7.16–7.24 (2H, m), 7.58 (2H, s), 7.78 (1H, s). HRMS (EI): calcd for $C_{34}H_{36}F_6N_4O_2$ (M^+) 646.2742, found 646.2723. Anal. Calcd for $C_{34}H_{36}F_6N_4O_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ C 62.28, H 5.53, N 8.54; Found: C 62.05, H 5.73, N 8.18.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-9-morpholino-7-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (72). The compound **72** (35.0 m g, 27%) was prepared from **66** (112 mg, 0.226 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **70**. Mp: 186–188°C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.78–1.87 (1H, m), 2.13–2.26 (1H, m), 3.27–3.36 (1H, m), 3.52–3.65 (4H, m), 3.75–3.83 (4H, m), 3.83–3.92 (1H, m), 4.09 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.25–4.33 (1H, m), 4.50 (1H, ddd, $J = 12.8, 4.3$ and 4.3 Hz), 5.42 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.34 (1H, s), 7.22–7.38 (5H, m), 7.69 (2H, s), 7.81 (1H, s). HRMS (EI) calcd for $C_{28}H_{25}F_6N_3O_3$ (M^+) 565.1800, found 565.1773. Anal. Calcd for $C_{28}H_{25}F_6N_3O_3$: C 59.47, H 4.46, N 7.43; Found: C 59.34, H 4.37, N 7.37.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-phenyl-9-pyrrolidinyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (73). The compound **73** (20.0 m g, 47%) was prepared from **66** (40.0 mg, 77.7 μ mol) in a manner similar to that described for the preparation of **70**. Mp: 201–202°C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.75–1.85 (1H, m), 1.95–2.06 (4H, m), 2.12–2.26 (1H, m), 3.30 (1H, ddd, $J = 15.3, 3.1$ and 3.1 Hz), 3.84–3.95 (1H, m), 4.09 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.30 (1H, ddd, $J = 12.8, 9.7$ and 3.7 Hz), 4.50 (1H, ddd, $J = 12.8, 4.9$ and 4.9 Hz), 5.42 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.10 (1H, s), 7.20–7.38 (5H, m), 7.70 (2H, s), 7.80 (1H, s). HRMS (FAB $^+$) calcd for $C_{28}H_{26}F_6N_3O_2$

(M+1⁺) 550.1929, found 550.1932. Anal. Calcd for C₂₈H₂₅F₆N₃O₂: C 61.20, H 4.59, N 7.65; Found: C 61.08, H 4.60, N 7.48.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-phenyl-9-piperidino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (74). The compound **74** (5.0 m g, 11%) was prepared from **66** (40.0 mg, 77.7 μmol) in a manner similar to that described for the preparation of **70**. Mp: 186–188°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ□ 1.57–1.72 (6H, m), 1.77–1.86 (1H, m), 2.10–2.25 (1H, m), 3.25–3.33 (1H, m), 3.55–3.66 (4H, m), 3.85–3.95 (1H, m), 4.09 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.24–4.33 (1H, m), 4.48 (1H, ddd, *J* = 12.8, 4.3 and 4.3 Hz), 5.42 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 6.35 (1H, s), 7.22–7.37 (5H, m), 7.70 (2H, s), 7.80 (1H, s). HRMS (EI) calcd for C₂₉H₂₇F₆N₃O₂ (M⁺) 563.2007, found 563.2015. Anal. Calcd for C₂₉H₂₇F₆N₃O₂: C 61.81, H 4.83, N 7.46; Found: C 61.71, H 4.77, N 7.36.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-9-(4-methylpiperazinyl)-7-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (75). The compound **75** (55.4 m g, 48%) was prepared from **66** (100 mg, 0.201 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **70**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ□ 1.77–1.87 (1H, m), 2.11–2.25 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.46–2.53 (4H, m), 3.27–3.29 (1H, m), 3.57–3.71 (4H, m), 3.83–3.93 (1H, m), 4.09 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.25–4.33 (1H, m), 4.49 (1H, ddd, *J* = 12.8, 4.3 and 4.3 Hz), 5.42 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 6.36 (1H, s), 7.22–7.40 (5H, m), 7.69 (2H, s), 7.80 (1H, s). HRMS (EI) calcd for C₂₉H₂₈F₆N₄O₂ (M⁺) 578.2116, found 573.2139. Anal. Calcd for C₂₉H₂₈F₆N₄O₂ H₂O: C 58.39, H 4.73, N 9.39; Found: C 58.65, H 4.81, N 9.48.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-phenyl-9-[4-(pyrrolidinyl)piperidino]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (76). The compound **76** (25.0 m g, 51%) was prepared from **66** (40.0 mg, 77.7 μmol) in a manner similar to that described for the preparation of **70**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ□ 1.50–1.90 (8H, m), 1.92–2.03 (2H, m), 2.11–2.36 (2H, m), 2.52–2.70 (3H, m), 2.88–3.03 (2H, m), 3.25–3.35 (1H, m), 3.82–3.93 (1H, m), 4.09 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.23–4.33 (2H, m), 4.36–4.44 (1H, m), 4.49 (1H, ddd, *J* = 12.8, 4.3 and 4.3 Hz), 5.42 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 6.37 (1H, s), 7.20–7.28 (2H, m), 7.28–7.38 (3H, m), 7.69 (2H, s), 7.80 (1H, s). HRMS (FAB⁺) calcd for C₃₃H₃₅F₆N₄O₂ (M⁺+1) 633.2664, found 633.2638. Anal. Calcd for C₃₃H₃₄F₆N₄O₂ H₂O: C 60.92, H 5.27, N 8.61; Found: C 60.93, H 5.27, N 8.50.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-phenyl-9-[4-(piperidino)piperidino]-3,4,5,6-

tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (77). The compound **77** (24.0 m g, 48%) was prepared from **66** (40.0 mg, 77.7 μ mol) in a manner similar to that described for the preparation of **70**. Foam. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ \square 1.40–1.98 (15H, m), 2.11–2.25 (1H, m), 2.47–2.64 (3H, m), 2.82–2.92 (1H, m), 3.26–3.35 (1H, m), 3.84–3.93 (1H, m), 4.09 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.23–4.33 (1H, m), 4.38–4.53 (2H, m), 5.42 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.37 (1H, s), 7.20–7.38 (5H, m), 7.69 (2H, s), 7.80 (1H, s). HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ (M^+) 646.2742, found 646.2731. Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C 62.28, H 5.53, N 8.54; Found: C 62.21, H 5.56, N 8.35.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-fluorophenyl)-9-[4-(pyrrolidinyl)piperidino]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (79). The compound **79** (63.4 m g, 52%) was prepared from **68** (100 mg, 0.187 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **70**. Foam. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ \square 1.50–1.87 (8H, m), 1.93–2.04 (2H, m), 2.13–2.34 (2H, m), 2.53–2.69 (3H, m), 2.91–3.05 (2H, m), 3.20–3.30 (1H, m), 3.77–3.88 (1H, m), 4.10 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.23–4.35 (2H, m), 4.35–4.44 (1H, m), 4.48–4.56 (1H, m), 5.42 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.37 (1H, s), 6.98–7.05 (1H, m), 7.14–7.20 (1H, m), 7.27–7.37 (2H, m), 7.71 (2H, s), 7.79 (1H, s). HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_2$ (M^+) 650.2492, found 650.2451. Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 59.28, H 4.97, N 8.38; Found: C 59.25, H 4.83, N 8.24.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-chlorophenyl)-9-[4-(pyrrolidinyl)piperidino]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (78). The compound **78** (57.7 m g, 48%) was prepared from **67** (100 mg, 0.182 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **70**. Foam. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ \square 1.49–1.86 (9H, m), 1.92–2.03 (2H, m), 2.10–2.32 (2H, m), 2.51–2.66 (3H, m), 2.91–3.04 (2H, m), 3.12–3.23 (1H, m), 3.74–3.85 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.21–4.42 (2H, m), 4.45–4.56 (1H, m), 5.37 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.28 (1H, s), 7.20–7.36 (3H, m), 7.38–7.44 (1H, m), 7.64 (2H, s), 7.76 (1H, s). HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{ClF}_6\text{N}_4\text{O}_2$ (M^+) 666.2196, found 666.2206. Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{ClF}_6\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C 58.62, H 4.92, N 8.29; Found: C 58.22, H 4.89, N 8.09.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-methylphenyl)-9-[4-(pyrrolidinyl)piperidino]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (80). The compound **80** (58.2 m g, 48%) was prepared from **69** (100 mg, 0.190 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **70**. Foam. This compound exists as a mixture of slowly interconverting conformational isomers (atropisomers). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

CDCl₃): δ 1.50–2.01 (10H, m), 2.04–2.20 (1H, m), 2.20–2.36 (3H, m), 2.54–2.67 (4H, m), 2.88–3.02 (2H, m), 3.11–3.23 (1H, m), 3.63–3.83 (1H, m), 3.94 (0.5H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.95 (0.5H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.20–4.51 (4H, m), 5.36 (0.5H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.39 (0.5H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.26 (1H, s), 6.79 (0.5H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.02–7.09 (0.5H, br), 7.10–7.16 (0.5H, br), 7.18–7.28 (2H, m), 7.28–7.33 (0.5H, br), 7.53 (2H, s), 7.76 (1H, s). HRMS (EI): calcd for C₃₄H₃₆F₆N₄O₂ (M⁺) 646.2742, found 646.2704. Anal. Calcd for C₃₄H₃₆F₆N₄O₂ H₂O: C 61.44, H 5.46, N 8.43; Found: C 61.57, H 5.33, N 8.37.

4,6-Dichloro-2-morpholinopyrimidine (102). To a solution of 2-amino-4,6-dichloropyrimidine (2.46 g, 15.0 mmol) in DMF (75 mL), 2-bromoethylether (3.65 g, 15.7 mmol) and K₂CO₃ (8.29 g, 60.0 mmol) was added, and the mixture was stirred under reflux for 3 h. Then the mixture was diluted with AcOEt, and was washed with brine, and dried over Na₂SO₄, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (Hexane : AcOEt = 5:1) of residue gave **102** (985 mg, 28%). HRMS (EI) calcd for C₈H₉Cl₂N₃O (M⁺) 233.0123, found 233.0152.

4,6-Dichloro-2-morpholinopyrimidine-5-carboxylic acid (90). To a solution of LDA (prepared by reaction of diisopropylamine (0.70 mL, 5.0 mmol) in THF (25 mL) and *n*-butyllithium (3.1 mL, 1.60 M, 5.0 mmol) at –20°C for 30 min.) was added a solution of **102** (953 mg, 4.07 mmol) in THF (5 mL) at –78°C. The mixture was stirred at the same temperature for 4 h, and then introduced CO₂ gas for 10 min. After the reaction was quenched by the addition of water and 2N HCl (8 mL), the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined extracts dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and then concentrated in vacuo. The residue was recrystallized from toluene to afford **90** as a pale yellow solid (1.93 g, 58 %). HRMS (EI) calcd for C₉H₉Cl₂N₃O₃ (M⁺) 277.0021, found 277.0038.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-chloro-2-morpholino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (103). To a mixture of **90** (1.10 g, 3.96 mmol) and thionyl chloride (3 mL) was added three drops of DMF and the mixture was refluxed for 2 h. The mixture was concentrated. The solution of the residue in THF (40 mL) was added dropwise to a solution of 3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]-1-propanol (1.25 g, 4.15 mmol) and triethylamine (1.7 mL) in THF (40 mL) at 0°C. The mixture was stirred for 1 h at 0°C and then for 3 h at room temperature. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, then concentrated in vacuo.

Flashchromatography (AcOEt:Hexane = 1:1) of residue gave foam (1.83 g, 82%). To a solution of the residue (1.77 g, 3.15 mmol) in THF (30 mL) was added sodium hydride (150 mg, 3.75 mmol, 60% oil suspension) and the mixture was refluxed for 3 h. The resulting mixture was added H₂O, and diluted with ethyl acetate, then washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, then concentrated in vacuo. Flashchromatography (AcOEt:Hexane = 2:1) of residue gave **103** (1.17 g, 71%). HRMS (EI) calcd for C₂₁H₁₉ClF₆N₄O₃ (M⁺) 524.1050, found 524.1030.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-morpholino-4-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (89). The compound **89** (80.9 mg, 95%) was prepared from **103** (78.8 mg, .015 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. HRMS (EI) calcd for C₂₇H₂₄F₆N₄O₃ (M⁺) 566.1753, found 566.1760.

4,6-Dichloro-2-[4-(pyrrolidinyl)piperinino]pyrimidine (105). To a solution of 4-(pyrrolidinyl)piperinine (2.01 g, 13.0 mmol) in 4 mol/L HCl-dioxane (3.3 mL), cyanamide (1.10 g, 26.2 mmol), butanol (20 mL) was added, and the mixture was stirred at 120°C for 3 h. Then the mixture was evaporated in vacuo. To a solution of Na (550 mg, 23.9 mmol) in EtOH (30 mL), the residue and ethyl malonate (1.93 g, 12.0 mmol) was added and stirred under reflux for 5 h. The mixture was evaporated in vacuo. The residue was added POCl₃ (70 mL, 0.75 mol), and the mixture was stirred under reflux for 2 h. The mixture was evaporated in vacuo, the residue was dissolved in H₂O and NaHCO₃ was added, and adjusted to pH = 10. The mixture was extracted with AcOEt and dried over Na₂SO₄ and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (AcOEt : MeOH = 3:1) of residue gave **105** (787 mg, 22%). HRMS (EI) calcd for C₁₃H₁₈Cl₂N₄ (M⁺) 300.0909, found 300.0923.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-chloro-2-[4-(pyrrolidinyl)piperinino]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (82). To a solution of LDA (prepared by reaction of diisopropylamine (0.50 mL, 3.6 mmol) in THF (8 mL) and *n*-butyllithium (2.0 mL, 1.60 M, 3.2 mmol) at -20°C for 30 min.) was added a solution of **105** (787 mg, 2.61 mmol) in THF (5 mL) at -78°C. The mixture was stirred at the same temperature for 5 h, and then introduced CO₂ gas for 10 min. After the reaction was quenched by the addition of water and 2N HCl, then concentrated in vacuo. To a mixture of the residue and thionyl chloride (10 mL) was added five drops of DMF and the mixture was refluxed for 3 h. The mixture was concentrated. The solution of the

residue in THF (5 mL) was added dropwise to a solution of 3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]-1-propanol (787 mg, 2.61 mmol) and triethylamine (1.2 mL) in THF (20 mL) at 0°C. The mixture was stirred for 0.5 h at 0°C and then for 1 h at room temperature. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with sat. aq. NaHCO₃ and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, then concentrated in vacuo. Flashchromatography (AcOEt:MeOH = 2:1) of residue gave foam (1.30 g, 79%). To a solution of the residue (1.23 g, 1.96 mmol) in THF (30 mL) was added sodium hydride (100 mg, 2.50 mmol, 60% oil suspension) and the mixture was refluxed for 24 h. The resulting mixture was added H₂O, and diluted with ethyl acetate, then washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, then concentrated in vacuo. Flashchromatography (AcOEt:MeOH = 1:1) of residue gave **82** (180 mg, 16%). HRMS (EI) calcd for C₂₆H₂₈ClF₆N₅O₂ (M⁺) 591.1836, found 591.1826.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-(4-methylphenyl)-2-[4-(pyrrolidinyl)piperidino]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (81). The compound **81** (45.0 mg, 51%) was prepared from **82** (80.0 mg, .0.140 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **70**. HRMS (EI) calcd for C₃₃H₃₅F₆N₅O₂ (M⁺) 647.2695, found 647.2707.

4,6-Dichloro-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylic acid (99). The compound **99** (1.93 g, 58 %) was prepared from 4,6-Dichloro-2-(methylthio)pyrimidine (2.70 g, 13.8 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **90**. Mp: 160–163°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.61 (1H, s). HRMS (EI) for C₆H₄Cl₂N₂O₂S (M⁺): calcd, 237.9371; found, 237.9383. Anal. calcd for C₆H₄Cl₂N₂O₂S: C, 30.14; H, 1.69; N, 11.72. Found: C, 30.07; H, 1.57; N, 11.60.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-chloro-2-methylthio-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (110). To a mixture of **99** (14.0 g, 58.6 mmol) and thionyl chloride (40 mL) was added three drops of DMF and the mixture was refluxed for 2 h. The mixture was concentrated. The solution of the residue in THF (80 mL) was added dropwise to a solution of 3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]-1-propanol (18.5 g, 61.4 mmol) and triethylamine (40 mL) in THF (100 mL) at 0°C. The mixture was stirred for 1 h at 0°C and then for 2 h at room temperature. After concentration in vacuo, to a solution of the residue in DMF (60 mL) was added potassium carbonate (24.3 g, 0.176 mol) and the mixture stirred for 1 h at 80°C. The resulting mixture was

diluted with ethyl acetate, then washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, then concentrated in vacuo. Flashchromatography (AcOEt:Hexane = 1:1) of residue gave **110** as a pale yellow solid (17.8 g, 63%). Mp: 140–143°C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.00–2.12 (1H, m), 2.20–2.30 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.35 (1H, dd, $J = 15.3$ and 4.3 Hz), 3.63–3.74 (1H, m), 4.08 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.46–4.58 (2H, m), 5.63 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.88 (3H, s). HRMS (EI) for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_6\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (M^+): calcd, 485.0399; found, 485.0358. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_6\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 44.50; H, 2.90; N, 8.65. Found: C, 44.44; H, 2.79; N, 8.54.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-chloro-2-methylthio-5,6,7,8-tetrahydro-pyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5-one (111). The compound **111** (5.15 g, 52%) was prepared from **99** (5.00 g, 20.9 mmol) and 2-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]-1-ethanol (6.30 g, 21.9 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **110**. Mp: 135–137°C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.58 (3H, s), 3.64 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.50 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.92 (2H, s), 7.81 (2H, s), 7.86 (1H, s). HRMS (EI) for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_6\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (M^+): calcd, 471.0243; found, 471.0236. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_6\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 43.28; H, 2.56; N, 8.91. Found: C, 43.14; H, 2.48; N, 8.68.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-chloro-2-methylthio-5,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrimido[4,5-*b*][1,5]diazocin-5-one (139). To a mixture of **99** (15.0 g, 62.7 mmol) and thionyl chloride (45 mL) was added DMF (0.50 mL) and the mixture was refluxed for 2 h. The mixture was concentrated. The solution of the residue in THF (100 mL) was added dropwise to a solution of 3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]-1-(Boc-amino)propane (25.6 g, 63.9 mmol) and triethylamine (40.0 mL, 0.287 mol) in THF (100 mL) at 0°C. The mixture was stirred for 1 h at 0°C and then for 2 h at room temperature. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, then concentrated in vacuo. Flashchromatography (Hexane: AcOEt = 3:1) of residue was dissolved in 20% (w/w) HCl-EtOH (50mL) and stand for 2 h at room temperature. After concentration in vacuo, to a solution of the residue in DMF (60 mL) was added potassium carbonate (16.5 g, 0.119 mol) and the mixture stirred for 1 h at 80°C. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, then concentrated in vacuo. Flashchromatography (AcOEt:Hexane = 1:1) of residue gave **139** as a pale yellow foam (23.4 g, 81 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.80–2.02 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.23–3.36 (2H, m), 3.38–3.49 (1H, m), 3.67–3.78 (1H, m), 3.92 (1H, d, $J = 15.3$ Hz),

5.59 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.84 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.84 (2H, s). HRMS (EI) for $C_{18}H_{15}ClF_6N_4OS$ (M^+): calcd, 484.0559; found, 484.0598. Anal. calcd for $C_{18}H_{15}ClF_6N_4OS$: C, 44.59; H, 3.12; N, 11.56. Found: C, 44.56; H, 3.04; N, 11.46.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-chloro-2-methylthio-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-one (140). The compound **140** (6.22 g, 68%) was prepared from **99** (5.00 g, 20.9 mmol) and 2-[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino]-1-(Boc-amino)ethane (8.24 g, 21.3 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **63**. Foam. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.54 (3H, s), 3.59–3.68 (4H, *m*), 4.90 (2H, *s*), 5.66 (1H, br), 7.84 (2H, *s*), 7.88 (1H, *s*). HRMS (EI) for $C_{17}H_{13}ClF_6N_4OS$ (M^+): calcd, 470.0403; found, 470.0385. Anal. calcd for $C_{17}H_{13}ClF_6N_4OS$: C, 43.37; H, 2.78; N, 11.90. Found: C, 43.29; H, 2.69; N, 11.84.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-methylthio-4-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (113). The compound **113** (2.28 g, 86%) was prepared from **110** (2.43 g, 5.00 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 143–146°C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.02–2.22 (2H, *m*), 2.58 (3H, *s*), 3.43–3.52 (1H, *m*), 3.84–3.94 (1H, *m*), 4.24 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.39–4.46 (2H, *m*), 5.36 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.25–7.32 (2H, *m*), 7.37–7.46 (3H, *m*), 7.76 (2H, *s*), 7.87 (1H, *s*). HRMS (EI) for $C_{24}H_{19}F_6N_3O_2S$ (M^+): calcd, 527.1102; found, 527.1130. Anal. calcd for $C_{24}H_{19}F_6N_3O_2S$: C, 54.65; H, 3.63; N, 7.97. Found: C, 54.64; H, 3.64; N, 7.70.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-2-methylthio-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (112). The compound **112** (5.12 g, 95%) was prepared from **110** (4.86 g, 10.0 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 144–145°C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.95–2.07 (1H, *m*), 2.14–2.26 (1H, *m*), 2.23 (3H, *s*), 2.56 (3H, *s*), 3.33 (1H, dd, $J = 15.3$ and 4.9 Hz), 3.71–3.81 (1H, *m*), 3.87 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.37–4.48 (2H, *m*), 5.31 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 7.3$ and 7.3 Hz), 7.20–7.25 (2H, *m*), 7.56 (2H, *s*), 7.82 (1H, *s*). HRMS (EI) for $C_{25}H_{21}F_6N_3O_2S$ (M^+): calcd, 541.1259; found, 541.1241. Anal. calcd for $C_{25}H_{21}F_6N_3O_2S$: C, 55.45; H, 3.91; N, 7.76. Found: C, 55.39; H, 3.78; N, 7.56.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methoxyphenyl)-2-methylthio-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (114). The compound **114** (1.96 g,

88%) was prepared from **110** (1.95 g, 4.01 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 164–165°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.97–2.14 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.32–3.43 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.77–3.88 (1H, m), 4.05 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 4.34–4.49 (2H, m), 5.19 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 6.74 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 7.9 and 7.9 Hz), 7.34 (2H, dd, *J* = 7.9 and 7.9 Hz), 7.69 (2H, s), 7.83 (1H, s). HRMS (EI) for C₂₅H₂₁F₆N₃O₃S (M⁺): calcd, 557.1208; found, 557.1216. Anal. calcd for C₂₅H₂₁F₆N₃O₃S: C, 53.86; H, 3.80; N, 7.54. Found: C, 53.49; H, 3.63; N, 7.28.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-fluorophenyl)-2-methylthio-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (115). The compound **115** (245 mg, 90%) was prepared from **110** (243 mg, 0.501 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 154–156°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.01–2.17 (2H, m), 2.58 (3H, s), 3.33–3.43 (1H, m), 3.75–3.86 (1H, m), 4.02 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.38–4.52 (2H, m), 5.37 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 6.90–6.97 (1H, m), 7.22 (1H, ddd, *J* = 7.3, 7.3 and 1.2 Hz), 7.33–7.41 (1H, m), 7.51 (1H, ddd, *J* = 7.3, 7.3 and 1.8 Hz), 7.74 (2H, s), 7.84 (1H, s). HRMS (FAB⁺) for C₂₄H₁₉F₇N₃O₂S (M⁺¹): calcd, 546.1086; found, 546.1108. Anal. calcd for C₂₄H₁₈F₇N₃O₂S: C, 52.85; H, 3.33; N, 7.70. Found: C, 52.87; H, 3.29; N, 7.39.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-2-methylthio-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5-one (116). The compound **116** (2.13 g, 81%) was prepared from **111** (2.36 g, 5.00 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 209–211°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.69 (2H, t, *J* = 4.9 Hz), 4.60 (2H, t, *J* = 4.9 Hz), 4.76 (2H, s), 7.08 (1H, dd, *J* = 7.3 and 1.2 Hz), 7.21 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.27–7.37 (2H, m), 7.66 (2H, s), 7.84 (1H, s). HRMS (EI) for C₂₄H₁₉F₆N₃O₂S (M⁺): calcd, 527.1102; found, 527.1130. Anal. calcd for C₂₄H₁₉F₆N₃O₂S ¹/₃H₂O: C, 54.28; H, 3.61; N, 7.91. Found: C, 54.23; H, 3.64; N, 7.54.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-methylthio-5,6,7,8,9,10-haxahydropyrimido[4,5-*b*][1,5]diazocin-5-one (141). The compound **141** (540 mg, 99 %) was prepared from **139** (485 mg, 1.00 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.77–2.00 (2H, m), 2.15–2.36 (3H, m), 2.48 (3H, s), 3.23–3.42 (3H, m), 3.74 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 3.77–3.88 (1H, m), 5.34 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 5.77 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 6.85–7.08 (2H, m), 7.15–7.24 (2H, m), 7.55 (2H, s), 7.80 (1H, s). HRMS (EI) for C₂₅H₂₂F₆N₄OS (M⁺): calcd, 540.1419; found, 540.1390. Anal. calcd for C₂₅H₂₂F₆N₄OS: C, 55.55; H, 4.10; N,

10.37. Found: C, 55.28; H, 4.06; N, 10.19.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-2-methylthio-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-one (142). The compound **142** (2.63 g, 99 %) was prepared from **140** (2.36 g, 5.01 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **10**. Mp: 248–250°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.64 (4H, brs), 4.69 (2H, brs), 5.59 (1H, brs), 7.11 (1H, dd, *J* = 7.3 and 1.2 Hz), 7.19 (1H, ddd, *J* = 7.3, 7.3 and 1.2 Hz), 7.23–7.32 (2H, m), 7.63 (2H, s), 7.81 (1H, s). HRMS (EI) for C₂₄H₂₀F₆N₄OS (M⁺): calcd, 526.1262; found, 526.1232. Anal. calcd for C₂₄H₂₀F₆N₄OS: C, 54.75; H, 3.83; N, 10.64. Found: C, 54.57; H, 3.68; N, 10.46.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-methylsulfonyl-4-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (118). To a solution of **113** (2.15 g, 4.08 mmol) in THF (8 mL) was added *m*CPBA (2.12 g, 12.3 mmol) portionwise under ice cooling. The mixture was stirred for 30 min at 0°C and then for 3 h at room temperature. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with saturated sodium hydrogen carbonate. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, then concentrated in vacuo. Flashchromatography (AcOEt) of residue gave **118** as a pale colorless solid (17.8 g, 63%). Mp: 239–241°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.10–2.32 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.52–3.61 (1H, m), 3.78–3.88 (1H, m), 4.10 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.48–4.59 (2H, m), 5.36 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.29 (2H, dd, *J* = 7.9 and 7.9 Hz), 7.42–7.50 (3H, m), 7.77 (2H, s), 7.90 (1H, s). HRMS (EI) for C₂₄H₁₉F₆N₃O₄S (M⁺): calcd, 559.1000; found, 559.0974. Anal. calcd for C₂₄H₁₉F₆N₃O₄S: C, 51.52; H, 3.42; N, 7.51. Found: C, 51.39; H, 3.32; N, 7.29.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-methylsulfonyl-4-(2-methylphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (117). The compound **117** (4.98 g, 100%) was prepared from **112** (4.50 g, 8.31 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **118**. Mp: 211–212°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.03–2.14 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.17–2.33 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.44 (1H, dd, *J* = 15.3 and 5.5 Hz), 3.66–3.77 (1H, m), 3.91 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 4.48–4.60 (2H, m), 5.29 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.02 (1H, dd, *J* = 7.3 and 7.3 Hz), 7.22–7.32 (2H, m), 7.57 (2H, s), 7.84 (1H, s). HRMS (EI) for C₂₅H₂₁F₆N₃O₄S (M⁺): calcd, 573.1157; found, 573.1144. Anal. calcd for C₂₅H₂₁F₆N₃O₄S: C, 52.36; H, 3.69; N, 7.33. Found: C, 52.40; H, 3.52; N, 7.05.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methoxyphenyl)-2-methylsulfonyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (119). The compound **119** (1.75 g, 85%) was prepared from **114** (1.80 g, 3.23 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **118**. Mp: 202–206°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.06–2.23 (2H, m), 3.35 (6H, s), 3.41–3.48 (1H, m), 3.72–3.82 (2H, m), 4.05 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 4.45–4.60 (2H, m), 5.52 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 6.73 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.04 (1H, dd, *J* = 7.3 and 7.3 Hz), 7.35–7.43 (2H, m), 7.69 (2H, s), 7.86 (1H, s). HRMS (EI) for C₂₅H₂₁F₆N₃O₅S (M⁺): calcd, 589.1106; found, 589.1082. Anal. calcd for C₂₅H₂₁F₆N₃O₅S: C, 50.94; H, 3.59; N, 7.13. Found: C, 50.77; H, 3.43; N, 6.90.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-fluorophenyl)-2-methylsulfonyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (120). The compound **120** (215 mg, 92%) was prepared from **115** (221 mg, 0.405 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **118**. Mp: 202–205°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.07–2.26 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.43–3.53 (1H, m), 3.71–3.82 (1H, m), 4.06 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 4.50–4.62 (2H, m), 5.36 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 6.90–6.97 (1H, m), 7.25 (1H, ddd, *J* = 7.3, 7.3 and 1.2 Hz), 7.39–7.47 (1H, m), 7.55 (1H, ddd, *J* = 7.3, 7.3 and 1.8 Hz), 7.75 (2H, s), 7.87 (1H, s). HRMS (FAB⁺) for C₂₄H₁₉F₇N₃O₄S (M⁺+1): calcd, 578.0985; found, 578.1015. Anal. calcd for C₂₄H₁₈F₇N₃O₄S: C, 49.92; H, 3.14; N, 7.28. Found: C, 49.91; H, 3.07; N, 7.17.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-2-methylsulfonyl-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5-one (121). The compound **121** (1.73 g, 84%) was prepared from **116** (1.95 g, 3.70 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **118**. Mp: 197–200°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.77 (2H, t, *J* = 4.9 Hz), 4.71 (2H, t, *J* = 4.9 Hz), 4.79 (2H, s), 7.05 (1H, brd, *J* = 7.3 Hz), 7.23 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.40 (1H, ddd, *J* = 7.3, 7.3 and 1.2 Hz), 7.68 (2H, s), 7.88 (1H, s). HRMS (EI) for C₂₄H₁₉F₆N₃O₄S (M⁺): calcd, 559.1000; found, 559.1016. Anal. calcd for C₂₄H₁₉F₆N₃O₄S ¹/₁₀H₂O: C, 51.36; H, 3.41; N, 7.49. Found: C, 51.02; H, 3.39; N, 7.19.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-2-methylsulfonyl-5,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[4,5-*b*][1,5]diazocin-5-one (143). The compound **143** (335 mg, 65%) was prepared from **141** (490 mg, 0.907 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **118**. Mp: 276–279°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.87–2.07 (2H, m), 2.24 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.33–3.46 (3H, m), 3.71–3.83 (1H, m),

3.78 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.41 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.85–6.94 (1H, br), 7.02 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.20–7.28 (2H, m), 7.55 (2H, s), 7.82 (1H, s). HRMS (EI) for $C_{25}H_{22}F_6N_4O_3S$ (M^+): calcd, 572.1317; found, 572.1290. Anal. calcd for $C_{25}H_{22}F_6N_4O_3S \cdot \frac{1}{20}H_2O$: C, 52.36; H, 3.87; N, 9.77. Found: C, 52.73; H, 3.85; N, 9.37.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-2-methylsulfonyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-one (144). The compound **144** (410 mg, 15%) was prepared from **142** (2.50 g, 4.75 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **118**. Mp: 307–310°C. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.23 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.51–3.58 (2H, m), 3.76–3.87 (2H, br), 4.62–4.74 (2H, br), 7.05 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.17–7.24 (2H, m), 7.27 (1H, ddd, $J = 7.3, 7.3$ and 1.2 Hz), 7.84 (2H, s), 8.06 (1H, s), 8.68–8.73 (1H, br). HRMS (EI) for $C_{24}H_{20}F_6N_4O_3S$ (M^+): calcd, 558.1160; found, 558.1156. Anal. calcd for $C_{24}H_{20}F_6N_4O_3S$: C, 51.61; H, 3.61; N, 10.03. Found: C, 51.38; H, 3.45; N, 9.95.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-2-[4-(1-pyrrolodiny)l]piperidino]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (81). To a solution of **117** (1.50 g, 2.62 mmol) in 1,4-dioxane (10 mL) was added diisopropylethylamine (1 mL) and 4-(pyrrolidiny)l)piperidine (485 mg, 3.14 mmol) at room temperature and the mixture was refluxed for 3 h. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, then concentrated in vacuo. Flashchromatography (AcOEt:MeOH = 3:1) of residue gave **81** as a colorless foam (1.08 g, 64 %). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45–1.58 (2H, m), 1.75–1.87 (4H, m), 1.87–2.05 (4H, m), 2.05–2.18 (2H, m), 2.18–2.37 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.57–2.69 (3H, m), 2.90–3.01 (2H, m), 3.23–3.32 (1H, m), 3.76–3.89 (1H, m), 3.84 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.27–4.41 (2H, m), 4.67–4.80 (1H, m), 5.32 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.92–6.98 (1H, m), 7.02–7.08 (1H, m), 7.18–7.25 (2H, m), 7.57 (2H, s), 7.80 (1H, s). HRMS (EI) for $C_{33}H_{35}F_6N_5O_2$ (M^+): calcd, 647.2695; found, 647.2707. Anal. calcd for $C_{33}H_{35}F_6N_5O_2 \cdot \frac{1}{5}H_2O$: C, 60.86; H, 5.42; N, 10.75. Found: C, 60.47; H, 5.40; N, 10.47.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-2-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (122). The compound **122** (77.1 mg, 88%) was prepared from **117** (86.0 mg, 0.150 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **81**. Foam. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.92–2.03 (1H, m), 2.08–2.20 (1H, m), 2.27 (3H, s), 3.29 (1H, dd, $J = 15.3$

and 4.3 Hz), 3.53–3.66 (4H, m), 3.78–3.89 (1H, m), 3.85 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.92–4.03 (4H, m), 4.30–4.43 (2H, m), 5.33 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.63–6.69 (2H, m), 6.93–6.99 (1H, m), 7.02–7.08 (1H, m), 7.20–7.28 (2H, m), 7.46–7.53 (1H, m), 7.57 (2H, s), 7.80 (1H, s), 8.20 (1H, dd, $J = 4.9$ and 1.2 Hz). HRMS (EI) for $C_{33}H_{30}F_6N_6O_2$ (M^+): calcd, 656.2334; found, 656.2310. Anal. calcd for $C_{33}H_{30}F_6N_6O_2$: C, 60.36; H, 4.61; N, 12.80. Found: C, 60.25; H, 4.63; N, 12.92.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-(1-imidazolyl)-4-(2-methylphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (123). The compound **123** (53.8 mg, 64%) was prepared from **117** (86.0 mg, 0.150 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **81**. Foam. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.01–2.12 (1H, m), 2.21–2.32 (4H, m), 3.41 (1H, dd, $J = 15.6$ and 4.9 Hz), 3.74–3.85 (1H, m), 3.91 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.45–4.57 (2H, m), 5.32 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 7.8$ and 7.8 Hz), 7.14 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.27–7.33 (2H, m), 7.59 (2H, s), 7.84 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.58 (1H, s). HRMS (EI) for $C_{27}H_{21}F_6N_5O_2$ (M^+): calcd, 561.1599; found, 561.1597. Anal. calcd for $C_{27}H_{21}F_6N_5O_2$: C, 57.76; H, 3.77; N, 12.47. Found: C, 57.53; H, 3.69; N, 12.31.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-2-morpholino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (124). The compound **124** (50.4 mg, 87%) was prepared from **117** (57.4 mg, 0.100 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **81**. Foam. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.91–2.03 (1H, m), 2.08–2.19 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.28 (1H, dd, $J = 15.3$ and 4.3 Hz), 3.68–3.76 (4H, m), 3.76–3.89 (6H, m), 4.30–4.42 (2H, m), 5.32 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.92–6.97 (1H, m), 7.01–7.08 (1H, m), 7.19–7.27 (2H, m), 7.57 (2H, s), 7.80 (1H, s). HRMS (EI) for $C_{28}H_{26}F_6N_4O_3$ (M^+): calcd, 580.1909; found, 580.1948. Anal. calcd for $C_{28}H_{26}F_6N_4O_3$: C, 57.93; H, 4.51; N, 9.65. Found: C, 57.80; H, 4.41; N, 9.52.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-[4-(ethoxycarbonyl)piperidino]-4-(2-methylphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (125). The compound **125** (64.6 mg, 68%) was prepared from **117** (86.0 mg, 0.150 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **81**. Foam. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.62–1.75 (2H, m), 1.87–2.01 (4H, m), 2.07–2.17 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.50–2.60 (1H, m), 3.00–3.11 (2H, m), 3.27 (1H, dd, $J = 14.7$ and 4.3 Hz), 3.77–3.88 (1H, m), 3.84 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.28–4.40 (2H, m), 4.60–4.72 (2H, m), 5.32 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.93–6.98 (1H, m),

7.02–7.08 (1H, m), 7.18–7.28 (1H, m), 7.57 (2H, s), 7.80 (1H, s). HRMS (EI) for C₃₂H₃₂F₆N₄O₄ (M⁺): calcd, 650.2328; found, 650.2351. Anal. calcd for C₃₂H₃₂F₆N₄O₄: C, 59.07; H, 4.96; N, 8.61. Found: C, 58.82; H, 5.00; N, 8.55.

2-(4-Carbamoylpiperidino)-6-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (126). The compound **126** (70.0 mg, 75%) was prepared from **117** (86.0 mg, 0.150 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **81**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.62–1.77 (2H, m), 1.86–2.02 (3H, m), 2.07–2.18 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.37–2.47 (1H, m), 2.90–3.02 (2H, m), 3.28 (1H, dd, *J* = 15.3 and 4.9 Hz), 3.77–3.89 (1H, m), 3.85 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.28–4.42 (2H, m), 4.77–4.88 (2H, m), 5.32 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 5.38–5.49 (2H, brs), 6.92–6.99 (1H, m), 7.01–7.09 (1H, m), 7.19–7.25 (2H, m), 7.57 (2H, s), 7.80 (1H, s). HRMS (EI) for C₃₀H₂₉F₆N₅O₃ (M⁺): calcd, 621.2175; found, 621.2142. Anal. calcd for C₃₀H₂₉F₆N₅O₃ · 1/2H₂O: C, 57.14; H, 4.64; N, 11.11. Found: C, 57.18; H, 4.61; N, 11.02.

2-(4-Acetyl-1-piperazinyl)-6-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (127). The compound **127** (60.7 mg, 65%) was prepared from **117** (86.0 mg, 0.150 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **81**. Mp: 162–164°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92–2.04 (1H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.30 (1H, dd, *J* = 15.1 and 4.4 Hz), 3.50 (2H, dd, *J* = 4.4 and 4.4 Hz), 3.63–3.70 (2H, m), 3.76–3.95 (6H, m), 4.30–4.43 (2H, m), 5.32 (1H, d, *J* = 15.1 Hz), 6.95 (1H, br d, *J* = 7.3 Hz), 7.05 (1H, br dd, *J* = 7.3 and 7.3 Hz), 7.20–7.25 (2H, m), 7.57 (2H, s), 7.81 (1H, s). HRMS (EI) for C₃₀H₂₉F₆N₅O₃ (M⁺): calcd, 621.217500; found, 621.2192. Anal. calcd for C₃₀H₂₉F₆N₅O₃: C, 57.97; H, 4.70; N, 11.27. Found: C, 57.90; H, 4.70; N, 11.33.

2-(4-Acetamido-1-homopiperazinyl)-6-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (128). To a solution of **117** (86.0 mg, 0.150 mmol) in 1,4-dioxane (1 mL) was added diisopropylethylamine (0.1 mL) and 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)homopiperazine (36.1 mg, 0.180 mmol) at room temperature and the mixture was refluxed for 5 h. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, then concentrated in vacuo. To the resulting residue was added 3M HCl-AcOEt (1 mL) under ice cooling. The mixture was stirred for 30 min at 0°C and then for 1 h at room temperature. The resulting

mixture was concentrated in vacuo. To a solution of the residue in THF (1 mL) was added triethylamine (0.1 mL) and acetic anhydride (0.05 mL) portionwise under ice cooling. The mixture was stirred for 30 min at 0°C. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with water. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, then concentrated in vacuo. Flashchromatography (AcOEt) of residue gave **128** as a pale yellow foam (39.5 mg, 41 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.83–2.06 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.25 (3H, d, *J* = 3.9 Hz), 3.29 (1H, dd, *J* = 15.1 and 4.4 Hz), 3.33–4.15 (10H, m), 4.29–4.42 (2H, m), 5.31 (1H, d, *J* = 15.1 Hz), 6.91–6.98 (1H, m), 7.01–7.08 (1H, m), 7.19–7.25 (2H, m), 7.57 (2H, s), 7.80 (1H, s). HRMS (EI) for C₃₁H₃₁F₆N₅O₃ (M⁺): calcd, 635.2331; found, 635.2313. Anal. calcd for C₃₁H₃₁F₆N₅O₃: C, 58.58; H, 4.92; N, 11.02. Found: C, 58.25; H, 4.81; N, 10.72.

2-(3-Acetamido-1-pyrrolidinyl)-6-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (129). The compound **129** (65.0 mg, 70%) was prepared from **117** (86.0 mg, 0.150 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **128**. Mp: 134–137°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.90–2.03 (5H, m), 2.07–2.19 (1H, m), 2.19–2.32 (4H, m), 3.28 (1H, dd, *J* = 15.1 and 4.9 Hz), 3.49 (1H, dd, *J* = 11.7 and 4.4 Hz), 3.69 (2H, dd, *J* = 6.8 and 6.8 Hz), 3.74–3.91 (3H, m), 4.29–4.42 (2H, m), 4.52–4.62 (1H, m), 5.32 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 5.63 (1H, br s), 6.91–6.98 (1H, m), 7.01–7.08 (1H, m), 7.18–7.26 (2H, m), 7.57 (2H, s), 7.80 (1H, s). HRMS (EI) for C₃₀H₂₉F₆N₅O₃ (M⁺): calcd, 621.2175; found, 621.2173. Anal. calcd for C₃₀H₂₉F₆N₅O₃ H₂O: C, 56.34; H, 4.57; N, 10.95. Found: C, 56.64; H, 4.62; N, 10.96.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-(1,1-dioxomorpholino)-4-(2-methylphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (130). The compound **130** (12.5 mg, 13%) was prepared from **117** (86.0 mg, 0.150 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **81**. Mp: 227–230°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.94–2.05 (1H, m), 2.11–2.21 (1H, m), 2.23 (3H, s), 3.00–3.09 (4H, m), 3.29–3.37 (1H, m), 3.75–3.83 (1H, m), 3.86 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 4.33–4.44 (6H, m), 5.31 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.06 (1H, dd, *J* = 6.8 and 6.8 Hz), 7.21–7.30 (2H, m), 7.57 (2H, s), 7.81 (1H, s). HRMS (EI) for C₂₈H₂₆F₆N₄O₄S (M⁺): calcd, 628.1579; found, 628.1523. Anal. calcd for C₂₈H₂₆F₆N₄O₄S H₂O: C, 52.01; H, 4.05; N, 8.66. Found: C, 52.34; H, 4.11; N, 8.80.

6-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-2-[4-(methylsulfonyl)-1-

piperazinyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (131). The compound **131** (54.6 mg, 55%) was prepared from **117** (86.0 mg, 0.150 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **128**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.92–2.04 (1H, m), 2.07–2.20 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.20–3.33 (5H, m), 3.73–3.84 (1H, m), 3.85 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 3.96–4.03 (4H, m), 4.31–4.43 (2H, m), 5.31 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 6.92–6.97 (1H, m), 7.03–7.08 (1H, m), 7.19–7.25 (2H, m), 7.56 (2H, s), 7.80 (1H, s). HRMS (EI) for C₂₉H₂₉F₆N₅O₄S (M⁺): calcd, 657.1844; found, 657.1843. Anal. calcd for C₂₉H₂₉F₆N₅O₄S: C, 52.96; H, 4.44; N, 10.65. Found: C, 52.77; H, 4.32; N, 10.46.

2-(4-Acetyl-1-piperazinyl)-6-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (132). The compound **132** (53.7 mg, 59%) was prepared from **118** (84.0 mg, 0.150 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **81**. Mp: 215–218°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.97–2.20 (2H, m), 2.14 (3H, s), 3.40–3.48 (1H, m), 3.48–3.54 (2H, m), 3.65–3.71 (2H, m), 3.84–4.00 (5H, m), 4.03 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.33–4.40 (2H, m), 5.36 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 7.24–7.31 (2H, m), 7.35–7.43 (3H, m), 7.76 (2H, s), 7.86 (1H, s). HRMS (EI) for C₂₉H₂₇F₆N₅O₃ (M⁺): calcd, 607.2018; found, 607.2049. Anal. calcd for C₂₉H₂₇F₆N₅O₃: C, 57.33; H, 4.48; N, 11.53. Found: C, 56.99; H, 4.36; N, 11.49.

2-(4-Acetyl-1-piperazinyl)-6-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methoxyphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (133). The compound **133** (86.2 mg, 90%) was prepared from **119** (88.5 mg, 0.150 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **81**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.93–2.12 (2H, m), 2.13 (3H, s), 3.28–3.37 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.48–3.53 (2H, m), 3.63–3.70 (2H, m), 3.82–3.94 (5H, m), 4.04 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 4.28–4.43 (2H, m), 5.17 (1H, d, *J* = 14.7 Hz), 6.76 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 7.3 and 7.3 Hz), 7.27–7.37 (2H, m), 7.69 (2H, s), 7.82 (1H, s). HRMS (EI) for C₃₀H₂₉F₆N₅O₄ (M⁺): calcd, 637.2124; found, 637.2085. Anal. calcd for C₃₀H₂₉F₆N₅O₄ ½H₂O: C, 55.73; H, 4.52; N, 10.83. Found: C, 55.49; H, 4.47; N, 10.87.

2-(4-Acetyl-1-piperazinyl)-6-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-fluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-*b*][1,5]oxazocin-5-one (134). The compound **134** (65.7 mg, 88%) was prepared from **120** (68.5 mg, 0.119 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **81**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.97–2.12 (2H, m), 2.14 (3H, s), 3.30–3.38 (1H, m), 3.52 (2H, t, *J* = 5.5 Hz),

3.65–3.72 (2H, m), 3.80–3.94 (5H, m), 3.99 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.33–4.45 (2H, m), 5.36 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.92–6.98 (1H, m), 7.19 (1H, ddd, $J = 7.3$ 7.3 and 1.2 Hz), 7.32–7.38 (1H, m), 7.46 (1H, ddd, $J = 7.3$ 7.3 and 1.8 Hz), 7.73 (2H, s), 7.82 (1H, s). HRMS (FAB⁺) for C₂₉H₂₇F₇N₅O₃ (M⁺¹): calcd, 626.2002; found, 626.2012. Anal. calcd for C₂₉H₂₆F₇N₅O₃ · 1/5H₂O: C, 55.36; H, 4.17; N, 11.13. Found: C, 54.96; H, 4.11; N, 10.88.

2-(4-Acetyl-1-piperazinyl)-6-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5-one (135). The compound **135** (62.2 mg, 68%) was prepared from **121** (84.0 mg, 0.150 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **81**. Mp: 231–234°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.15 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.52 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.64–3.73 (4H, m), 3.86–3.98 (4H, m), 4.54 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.73 (2H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 7.3$ and 1.2 Hz), 7.22 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.32 (1H, ddd, $J = 7.3$, 7.3 and 1.2 Hz), 7.65 (2H, s), 7.82 (1H, s). HRMS (EI) for C₂₉H₂₇F₆N₅O₃ (M⁺): calcd, 607.2018; found, 607.2026. Anal. calcd for C₂₉H₂₇F₆N₅O₃: C, 57.33; H, 4.48; N, 11.53. Found: C, 57.13; H, 4.38; N, 11.41.

2-(4-Acetyl-1-piperazinyl)-6-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[4,5-*b*][1,5]diazocin-5-one (145). The compound **145** (70.0 mg, 75 %) was prepared from **143** (85.9 mg, 0.150 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **81**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.73–1.85 (1H, m), 1.85–1.97 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.18–2.38 (3H, br), 3.18–3.38 (3H, m), 3.42–3.49 (2H, m), 3.59–3.68 (2H, m), 3.69–3.94 (6H, m), 5.36 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.47 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.85–7.10 (2H, m), 7.16–7.24 (2H, m), 7.79 (2H, s), 8.02 (1H, s). HRMS (EI) for C₃₀H₃₀F₆N₆O₂ (M⁺): calcd, 620.2334; found, 620.2319. Anal. calcd for C₃₀H₃₀F₆N₆O₂ · 1/5H₂O: C, 57.73; H, 4.84; N, 13.46. Found: C, 57.40; H, 4.82; N, 13.22.

2-(4-Acetyl-1-piperazinyl)-6-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-one (146). The compound **146** (43.8 mg, 46%) was prepared from **144** (83.8 mg, 0.150 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **81**. Mp: 171–173°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.14 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.48 (2H, dd, $J = 5.5$ and 5.5 Hz), 3.61 (4H, s), 3.65 (2H, dd, $J = 5.5$ and 5.5 Hz), 3.82 (2H, dd, $J = 5.5$ and 5.5 Hz), 3.88 (2H, dd, $J = 5.5$ and 5.5 Hz), 4.68 (2H, br), 5.29 (1H, s), 7.14 (1H, dd, $J = 7.3$ and 1.2 Hz), 7.20 (1H,

ddd, $J = 7.3$, 7.3 and 1.2 Hz), 7.23 – 7.31 (2H, m), 7.63 (2H, s), 7.80 (1H, s). HRMS (EI) for $C_{29}H_{28}F_6N_6O_2$ (M^+): calcd, 606.2178 ; found, 606.2166 . Anal. calcd for $C_{29}H_{28}F_6N_6O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 56.58 ; H, 4.58 ; N, 13.65 . Found: C, 56.28 ; H, 4.53 ; N, 13.26 .

2-(4-Acetyl-1-piperazinyl)-6-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-10-methyl-4-(2-methylphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[4,5-*b*][1,5]diazocin-5-one (147). To a solution of **145** (25.0 mg, $40.3 \mu\text{mol}$) in DMF (0.5 mL) was added sodium hydride (2.5 mg, $63 \mu\text{mol}$, 60% oil suspension) portionwise under ice cooling. The mixture was stirred for 30 min at room temperature, and then iodomethane ($4.0 \mu\text{l}$, $64 \mu\text{mol}$) was added and stirred for 1 h at room temperature. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with water. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, then concentrated in vacuo. Flashchromatography (AcOEt) of residue gave **147** as a colorless foam (10.8 mg, 42 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74 – 1.90 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.35 (3H, brs), 3.13 – 3.24 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.58 (2H, dd, $J = 4.9$ and 4.9 Hz), 3.53 – 3.92 (9H, m), 5.25 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.75 – 7.00 (2H, br), 7.14 – 7.25 (2H, m), 7.58 (2H, brs), 7.78 (1H, s). HRMS (EI) for $C_{31}H_{32}F_6N_6O_2$ (M^+): calcd, 634.2491 ; found, 634.2451 . Anal. calcd for $C_{31}H_{32}F_6N_6O_2 \cdot \frac{1}{10}H_2O$: C, 58.50 ; H, 5.07 ; N, 13.21 . Found: C, 58.17 ; H, 5.02 ; N, 13.01 .

10-Acetyl-2-(4-acetyl-1-piperazinyl)-6-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-4-(2-methylphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[4,5-*b*][1,5]diazocin-5-one (148). To a solution of **145** (25.0 mg, $40.3 \mu\text{mol}$) in 1,4-dioxane (0.5 mL) was added pyridine (0.1 mL) and acetic anhydride (0.2 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 3 h at 100°C . The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, then washed with water. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, then concentrated in vacuo. Flashchromatography (AcOEt) of residue gave **148** as a colorless foam (26.0 mg, 97 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51 – 1.64 (1H, m), 1.93 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.22 – 2.33 (1H, m), 2.28 (3H, s), 3.02 – 3.12 (1H, m), 3.24 – 3.33 (1H, m), 3.53 – 3.66 (3H, m), 3.68 – 3.78 (2H, m), 3.86 – 4.00 (5H, m), 4.61 – 4.69 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.11 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.27 – 7.35 (2H, m), 7.49 (2H, s), 7.78 (1H, s). HRMS (EI) for $C_{32}H_{32}F_6N_6O_3$ (M^+): calcd, 662.2440 ; found, 662.2435 . Anal. calcd for $C_{32}H_{32}F_6N_6O_3 \cdot H_2O$: C, 56.47 ; H, 4.74 ; N, 12.35 . Found: C, 56.76 ; H, 4.79 ; N, 12.55 .

9-(4-Acetylpiperazinyl)-5-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-methylphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (149). The compound **149**

(51.4 mg, 55 %) was prepared from **65** (79.4 mg, 0.150 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **70**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.90–2.10 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.21–3.29 (1H, m), 3.45–3.62 (4H, m), 3.62–3.78 (4H, m), 3.78–3.89 (1H, m), 3.92 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.10–4.18 (1H, m), 4.36–4.44 (1H, m), 5.34 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 6.11 (1H, s), 6.92–7.01 (1H, m), 7.01–7.08 (1H, m), 7.17–7.24 (2H, m), 7.57 (2H, s), 7.79 (1H, s). HRMS (EI) for C₃₁H₃₀F₆N₄O₃ (M⁺): calcd, 620.2222; found, 620.2244. Anal. calcd for C₃₁H₃₀F₆N₄O₃ · 1/5H₂O: C, 59.65; H, 4.84; N, 8.98. Found: C, 59.27; H, 4.72; N, 8.76.

9-(4-Acetylpiperazinyl)-5-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-7-(2-methylphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[2,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (150). The compound **150** (44.6 m g, 38%) was prepared from **69** (100 m g, 0.189 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **70**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.81–1.95 (2H, m), 2.05–2.20 (4H, m), 2.27–2.35 (2H, m), 3.15–3.23 (1H, m), 3.52–3.62 (4H, m), 3.62–3.82 (5H, m), 3.93 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.28–4.36 (1H, m), 4.42–4.52 (1H, m), 5.31–5.43 (1H, m), 6.24 (1H, s), 6.75–7.33 (4H, m), 7.52 (2H, s), 7.77 (1H, s). HRMS (EI) for C₃₁H₃₀F₆N₄O₃ (M⁺): calcd, 620.2222; found, 620.2224. Anal. calcd for C₃₁H₃₀F₆N₄O₃: C, 60.00; H, 4.87; N, 9.03. Found: C, 59.69; H, 4.73; N, 8.90.

5-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-9-morpholino-7-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-*b*]-1,5-oxazocin-6-one (151). The compound **151** (47.3 mg, 57 %) was prepared from **66** (75.0 mg, 0.146 mmol) in a manner similar to that described for the preparation of **70**. Foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.84–1.93 (1H, m), 2.07–2.20 (1H, m), 3.35–3.43 (1H, m), 3.50–3.63 (4H, m), 3.76–3.83 (4H, m), 3.92–4.01 (1H, m), 4.03–4.10 (1H, m), 4.13 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.40–4.52 (1H, m), 5.40 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 6.14 (1H, s), 7.24–7.37 (3H, m), 7.41–7.47 (2H, m), 7.78 (2H, s), 7.84 (1H, s). HRMS (EI) calcd for C₂₈H₂₅F₆N₃O₃ (M⁺) 565.1800, found 565.1761. Anal. Calcd for C₂₈H₂₅F₆N₃O₃: C 59.47, H 4.46, N 7.43; Found: C 59.45, H 4.50, N 7.19.

<薬理評価>

NK₁ receptor antagonist test⁴⁰

Guinea pigs were stunned by a blow on the head and then exsanguinated from the carotid artery and the ileum was isolated. The ileum was mounted in an organ bath containing Tyrode's solution, which was maintained at 32°C and gased with 95% O₂ and 5% CO₂. The ileum was subjected to a resting tension of 1 gram and allowed to equilibrate for 20 min before the experiment was started. As a control, a concentration-response curve for substance P obtained in the absence of test compounds was used. The NK₁ receptor antagonist activity of each test compound was determined from a concentration-response curve obtained by pretreatment with at least three concentrations of a test compound in DMSO solution for 10 min and subsequently applying substance P in a cumulative manner. The activity was expressed as a K_B value determined by the Schild method.⁴¹

Water solubility test

A sample solution of test compound (10 g/mL) was prepared by adding a test compound (2.0–4.0 mg) in dimethylsulfoxide (0.2–0.4 mL). The solution was added to aqueous buffer solution, pH 6.8, and the mixture was shaken vigorously for 15 min at room temperature, followed by filtering off the precipitate using a 96-well filterplate. An HPLC equipped with a photodiode array detector was used to measure the concentration of the sample solution.

Cystometry test⁴²

Guinea pigs were anesthetized with halothane and the spinal cord was cut at the tenth cervical vertebra level in each animal. After restriction in a Ballman cage for more than 2 h, room-temperature saline was injected through a bladder catheter into the bladder at a rate of 6 mL/h to conduct a cystometry test. After the effective bladder capacity had stabilized, a DMSO solution of a test compound was administered intravenously from the jugular vein. The effective bladder capacity was defined as the volume of saline injected from the time of one micturition to the next. The effect of each test compound was regarded as the increase in the average bladder volume, determined by taking the difference between the average bladder volume measured 30 min prior to administration of the test compound and that measured every 30 min after administration of the test compound.

Rhythmic bladder contraction test

Rhythmic bladder contraction was observed when saline (1–2 mL) was injected into a balloon placed in the bladder of urethane-anesthetized guinea pigs. After rhythmic bladder contraction had stabilized, a DMSO solution of a test compound was administered by iv injection. The effect on rhythmic bladder contraction was evaluated in terms of frequency and amplitude of contraction.

参考文献

- 1) 2002 年の ICS (国際禁制学会) で英国のブリストル研究所のポール・アブラムス博士らによって定義された新しい疾患概念である。
- 2) 日本排尿機能学会(10 回)90(2003.9).
- 3) Pharmacia and Upjohn Company. US 5382600.
- 4) Nakanishi, S. *Ann. Rev. Neurosci.* **1991**, *14*, 123.
- 5) Maggi, C. A. *Eur. Respir. J.* **1993**, *6*, 735.
- 6) a) Regoli, D.; Boudon, A.; Fauchere, J.-L. *Pharmacol. Rev.*, **1994**, *46*, 551. b) Longmore, J.; Swain, C. J.; Hill, R. G. *Drug News Perspect.*, **1995**, *8*, 5. c) Kucharczyk, N.; *Exp. Opin. Invest. Drugs*, **1995**, *4*, 299. d) Elliott, J.; Seward, E. M.; *Exp. Opin. Ther. Patents*, **1997**, *7*, 43. e) Giardina, G. A. M.; Raveglia, L. F.; Grugni, M. *Drugs of the Future*, **1997**, *22*, 1235.
- 7) (a) Maggi, C. A. *Gen. Pharmacol.* **1991**, *22*, 1. (b) Lecci, A; Giuliani, S.; Garret, C.; Maggi, C. A. *Neuroscience* **1993**, *54*, 827.
- 8) (a) Desai, M. C.; Lefkowitz, S. L.; Thadeio, P. F.; Longo, K. P.; Snider, R. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4911. (b) McLean, S.; Ganong, A.; Seymoir, P. A.; Snider, R. M.; Desai, M. C.; Rosen, T.; Bryce, D. K.; Longo, K. P.; Reynolds, L. S.; Robinson, G.; Schmidt, A. W.; Siok, C.; Heym, J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, *267*, 472. (c) Desai, M. C.; Vincent, L. A.; Rizzi, J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4263.
- 9) Harrison, T.; Williams, B. J.; Swain, C. J.; Ball, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *31*, 2545.
- 10) (a) Kramer, M. S.; Cutler, N.; Feighner, J.; Shrivastava, R.; Carman, J.; Sramek, J. J.; Reines, S. A.; Liu, G.; Snavely, D.; W.-Knowles, E.; Hale, J. J.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Swain, C. J.; Harrison, T.; Hill, R. G.; Hefti, F.; Scolnick, E. M.; Cascieri, M. A.; Chicchi, G. G.; Sadowski, S.; Williams, A. R.; Hewson, L.; Smith, D.; Carlson, E. J.; Hargreaves, R. J.; Rupniak, N. M. *J. Science* **1998**, *281*, 1640. (b) Hale, J. J.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Finke, P. E.; Cascieri, M. A.; Sadowski, S.; Ber, E.; Chicchi, G. G.; Kurts, M.; Metzger, J.; Eiermann, G.; Tsou, N. N.; Tattersall, F. D.; Rupniak, N. M. J.; Williams, A. R.; Rycroft, Wayne; Hargreaves, R.; MacIntyre, D. E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4607.
- 11) (a) Natsugari, H.; Ikeura, Y.; Kiyota, Y.; Ishichi, Y.; Ishimaru, T.; Saga, O.; Shirafuji, H.; Tanaka, T.; Kamo, I.; Doi, T.; Otsuka, M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3106. (b) Ikeura, Y.; Tanaka, T.; Kiyota, Y.; Morimoto, S.; Ogino, M.; Ishimaru, T.; Kamo, I.; Doi, T.; Natsugari, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1642. (c) Ikeura, Y.; Ishichi, Y.; Tanaka, T.; Fujishima, A.; Murabayashi, M.; Kawada, M.; Ishimaru, T.; Kamo, I.;

- Doi, T.; Natsugari, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4232. (d) Natsugari, H.; Ikeura, Y.; Kamo, I.; Ishimaru, T.; Ishichi, Y.; Fujishima, A.; Tanaka, T.; Kasahara, F.; Kawada, M.; Doi, T. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3982. (e) Ishichi, Y.; Ikeura, Y.; Natsugari, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4481.
- 12) (a) Tabart, M.; Peyronel, J.-F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 673. (b) Fardin, V.; Carruette, A.; Menager, J.; Bock, M.; Tabart, M.; Peyronel, J.-F.; Garret, C. *Neuropeptides* **1994**, *26*, 34. (c) Moussaoui, S.; Montier, F.; Carruette, A.; Fardin, V.; Floch, A.; Garret, C. *Neuropeptides* **1994**, *26*, 35.
- 13) MacLeod, A. M.; Merchant, K. J.; Brookfield, F.; Kellecher, F.; Stevenson, G.; Ber, E.; MacIntyre, D. E.; Metzger, J.; Ball, R. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1269.
- 14) Goldstein, D. J.; Wang, O.; Todd, L. E.; Gitter, B. D.; DeBrotta, D. J.; Iyengar, S. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2000**, *67*, 419.
- 15) Swain, C. J.; Seward, E. M.; Cascieri, M. A.; Fong, T. M.; Herbert, R.; MacIntyre, D. E.; Merchant, K. J.; Owen, S. N.; Owens, A. P.; Sabin, V.; Teall, M.; VanNiel, M. B.; Williams, B. J.; Sadowski, S.; Strader, C.; Ball, R. G.; Baker, R. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4793.
- 16) Lowe, J. A., III; Drozda, S. E.; Snider, R. M.; Longo, K. P.; Zorn, S. H.; Morrone, J.; Jackson, E. R.; McLean, S.; Bryce, D. K.; Borner, J.; Nagahisa, A.; Kanai, Y.; Suga, O.; Tsuchiya, M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2591.
- 17) Swain, C. J.; Cascieri, M. A.; Owens, A. P.; Saari, W.; Sadowski, S.; Strader, C. D.; Teall, M.; Van Niel, M. B.; Williams, B. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2161.
- 18) Seto, S.; Tanioka, A.; Ikeda, M.; Izawa, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1479.
- 19) Meisenheimer, J. *Ber.* **1926**, *59*, 1848.
- 20) Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4746.
- 21) Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 49.
- 22) Rocca, P.; Cochenec, C.; Marsais, F.; Thomas-dit-Dumont, L.; Mallet, M.; Godard, A.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7832.
- 23) Seto, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8475.
- 24) Ishichi, Y.; Ikeura, Y.; Natsugari, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4481.
- 25) (a) Bunnett, J. F., Garbisch, E. W., Pruitt, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 385. (b) Ross, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2113. (c) Reinheimer, J. D., Taylor, R. C., Rohrbaugh, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 835. (d) Saitton, S., Kihlberg, J., Luthman, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6113.
- 26) Kondo, Y.; Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *122*, 3539.
- 27) Seto, S.; Tanioka, A.; Ikeda, M.; Izawa, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1485.

- 28) Mehta, M. D.; Miller, D.; Mooney, E. F. *J. Chem. Soc.* **1965**, 6695.
- 29) Bell, L.; McGuire, H. M.; Freeman, G. A. *J. Heterocyclic Chem.*, **1983**, 20, 41.
- 30) Suzuki, T.; Onda, K.; Murakami, T.; Negoro, K.; Yahiro, K.; Maruyama, T.; Shimaya, A.; Ohta, M. WO2000076980; *Chem. Abstr.* **2000**, 134, 56683.
- 31) Yamada, K.; Matsuki, K.; Omori, K.; Kikkawa, K. WO 2001083460; *Chem. Abstr.* **2001**, 135, 357948.
- 32) Vergne, F.; Partogyan, K.; Aitken, D.; Husson, H. P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2421.
- 33) Solodin, I.; Heath, T. D. *Synlett*, **1996**, 617.
- 34) Seto, S.; Tanioka, A.; Ikeda, M.; Izawa, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5717.
- 35) The study was carried out by Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.
- 36) Gilman, N. W.; Rosen, P.; Earley, J. V.; Cook, C.; Todaro, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3969.
- 37) Cascieri, M. A.; Fong, T. M.; Strader, C. D. *Drugs of the Future*, **1996**, 21, 521.
- 38) Cho, H.; Ohnaka, Y.; Hayashimatsu, M.; Ueda, M.; Shima, K. *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27, 6377.
- 39) Araya, I.; Kanazawa, S. WO 2005/019225.
- 40) Dion, S.; D'Orleans-Juste, P.; Drapeau, G.; Rhaleb, N.-E.; Rouissi, N.; Tousignant, C.; Regoli, D. *Life Sci.* **1987**, 41, 2269.
- 41) Arunlakshana, O.; Schild, H. O. *Brit. J. Pharmacol.* **1959**, 14, 48.
- 42) Peterson, J. S.; Hanson, R. C.; Noronha-Blob, L. *J. Pharmacol. Methods* **1989**, 21, 231.