

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015 年 9 月 3 日(03.09.2015)



(10) 国際公開番号

WO 2015/129755 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 213/30 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A23L 1/226 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/055432
- (22) 国際出願日: 2015 年 2 月 25 日(25.02.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-034047 2014 年 2 月 25 日(25.02.2014) JP
- (71) 出願人: 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)
[JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋 1 丁目 1 5
番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 網野 裕右(AMINO Yusuke); 〒2108681 神
奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式
会社内 Kanagawa (JP). 田原 優樹(TAHARA Yuki);
〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1
味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 石渡 裕(ISHI-

WATARI Yutaka); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎
区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa
(JP). 江藤 譲(ETO Yuzuru); 〒2108681 神奈川県
川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内
Kanagawa (JP). 阿部 祐子(ABE Yuko); 〒2108681
神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株
式会社内 Kanagawa (JP). 中沢 正和(NAKAZAWA
Masakazu); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木
町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 鈴木
裕美子(SUZUKI Yumiko); 〒2108681 神奈川県川崎
市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内
Kanagawa (JP). 山田 恵(YAMADA Megumi); 〒
2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1
味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 河戸 弥生
(KAWATO Yayoi); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎
区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa
(JP). 田島 高穂(TAJIMA Takaho); 〒2108681 神奈
川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会
社内 Kanagawa (JP). 松本 佳代(MATSUMOTO
Kayo); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1
-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 山田 慧
(YAMADA Kei); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区

[続葉有]

(54) Title: NOVEL COMPOUND AND TEXTURE IMPROVER CONTAINING SAID COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規化合物及び該化合物を含有する食感改善剤

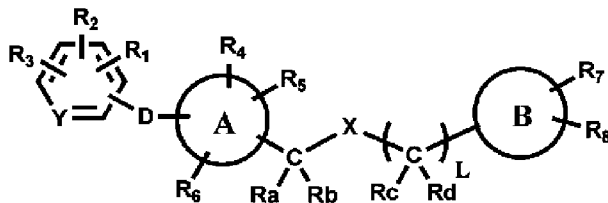
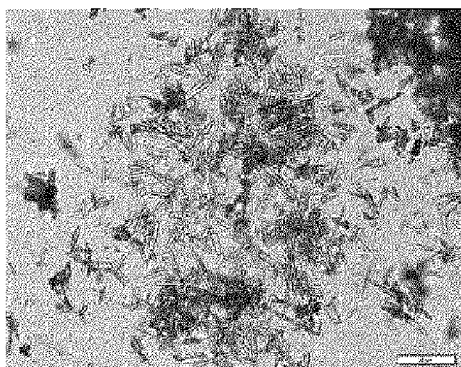


FIG.1



AA Form A (200倍)

AA Form A (200x)

(57) Abstract: Provided are: a compound having a chemical structure that was not known in the past, wherein the compound is a low-molecular-weight organic compound that is capable of imparting a tongue-coating feeling and/or a mouth-coating feeling to a food; and a food composition containing this novel compound. Provided are a low-molecular-weight organic compound such as is represented by the following formula, or a salt thereof, and a food composition containing this compound or salt thereof. (In the formula, R₁-R₈, Ra-Rd, A, B, D, X, and Y are as defined in the specification)

(57) 要約: これまでにその化学構造が知られていない化合物であって、食品に舌へのコーティング感及び又は口腔内のコーティング感を付与できる低分子量有機化合物を提供すること、及び該新規化合物を含有する食品組成物を提供する。下記式で表される化合物などの低分子量有機化合物又はその塩、及び該化合物又はその塩を含有する食品組成物を提供する。(式中、R₁~R₈、Ra~Rd、A、B、D、X及びYは、明細書中で定義される通りである)



鈴木町 1 - 1 味の素株式会社内 Kanagawa
(JP).

(74) 代理人: 辻居 幸一, 外(TSUJII Koichi et al.); 〒
1008355 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号
新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo
(JP).

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

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

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

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：新規化合物及び該化合物を含有する食感改善剤

技術分野

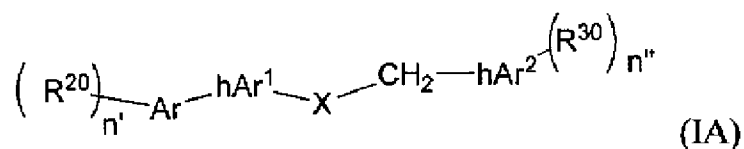
[0001] 本発明は、特定の構造を有する低分子量有機化合物、該化合物を含有する食品組成物、該化合物を含有する食感改善剤、及び該化合物を含有する飲食品又は飲食品の製造中間品並びに飲食品又は飲食品の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 近年、食生活の多様化等により味覚に対する消費者の要求が高まってきており、これに伴い、甘味、塩味、酸味、苦味、うま味で表される5基本味だけでなく、食感や舌への感覚などといった特性についても関心が高まっている。

同時に、健康への関心の高まりを受け、脂肪含有食品において、脂肪の含有量を低減した低脂肪マヨネーズなどの低脂肪食品が開発されているが、このような低脂肪食品は、上記味覚への関心に対して十分対応できていないのが現状である。

一方、特許文献1には、式(IA)で表される連結ヘテロアリール部分を含む化合物、及び該化合物を食用組成物のためのうまみフレーバー改変剤、味物質および味覚増強剤として使用することが開示されている。



又、特許文献2には、後味型高力価うま味物質を原料に添加する工程を含み、かつ、低脂肪スナック菓子の脂肪含量が10%～33%である、呈風味の改善された低脂肪スナック菓子（ポテトチップスなど）の製造方法が開示されている。この製造方法によると、後味型高力価うま味物質を添加していない低脂肪スナック菓子と比較して、「後味の強さ」、「後味の好ましさ」、「油脂感の強さ」、「油脂様のコクの強さ」、「満足感の強さ」、および

「味全体の好ましさ」から選択される1またはそれ以上のパラメータが増大することが記載されている。

これに対して、上記特許文献に記載の化合物とは異なる化学構造を有し、かつ食品に対して、「舌へのコーティング感（Tongue-coating）」（油などが舌の上を覆い、まとわりつく感覚）や「口腔内のコーティング感（Mouth-coating）」（油などが口腔内を覆い、まとわりつく感覚）といった新しい味覚を付与できる新規化合物の開発が望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特許第4734346号公報

特許文献2：特開2013-198423号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は、これまでにその化学構造が知られていない化合物であって、食品に舌へのコーティング感及び/又は口腔内のコーティング感を付与できる低分子量有機化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する食品組成物を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する食感改善剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する飲食品又は飲食品の製造方法、また、飲食品への舌へのコーティング感及び/又は口腔内のコーティング感の付与方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

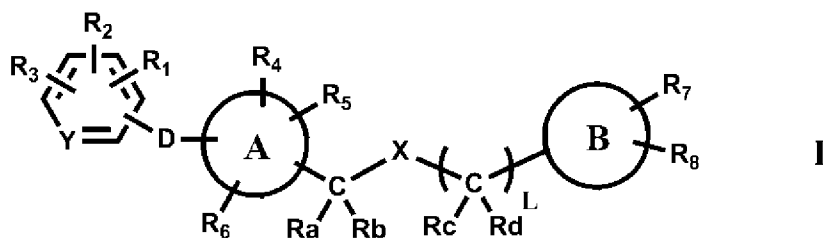
[0005] 本発明は、特許文献1及び2に開示の化合物とは異なり、特定の構造を有する新規な低分子量有機化合物が上記課題を解決できるとの知見に基づいて

なされたものである。

すなわち、本発明は、下記一般式（I）で表される化合物又はその塩を提供する。

[1] 下記一般式（I）で表される化合物又はその塩。

一般式（I）：



[0006]（式中、

Aは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1つ以上環構造に含む5員又は6員のヘテロアリーレン基を表し、

Bは、アリール基又はピリジニル基、チアゾリル基及びイミダゾリル基から選ばれるヘテロアリール基を表し、

Dは、結合、ビニレン基又は炭素数1～3のアルキル基1又は2個で置換されたビニレン基を表し、

Xは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

Yは、炭素原子又は窒素原子を表し、

Lは、0～3の整数を表し、

R1～R3は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、アリールアミノ基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、カルボキシ基、スルホ基、ホスホノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルチオ基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はアルキルカルバモイル基を表すが、R1～R3のいずれか2つは一緒になって、置換基を有しても良い、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個含んでも良い環を形成してもよく、

R 4 ~ R 6 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、アミノ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、アリールアミノ基、アリールカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルチオ基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシアルキル基、カルバモイル基又はアルキルカルバモイル基を表すが、R 4 ~ R 6 のいずれか 2 つは一緒になって、置換基を有しても良い、酸素原子、窒素原子、硫黄原子から選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個含んでも良い環を形成してもよく、

R 7 及び R 8 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基を表すが、ジアルキルアミノ基のアルキル基は一緒になって炭素数 2 ~ 5 のアルキレン基を形成しても良く、又は、オキシ低級アルキレンオキシ基であって、オキシ基の両端が環 B に結合して縮合環構造を形成してもよい、

R a ~ R d は、水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

但し、式中、D が結合、X が酸素原子かつ A が硫黄原子を 1 つ及び窒素原子を 1 つ環構造に含む 5 員又は 6 員のヘテロアリーレン基を表す時は、L は 2 又は 3 を表し、

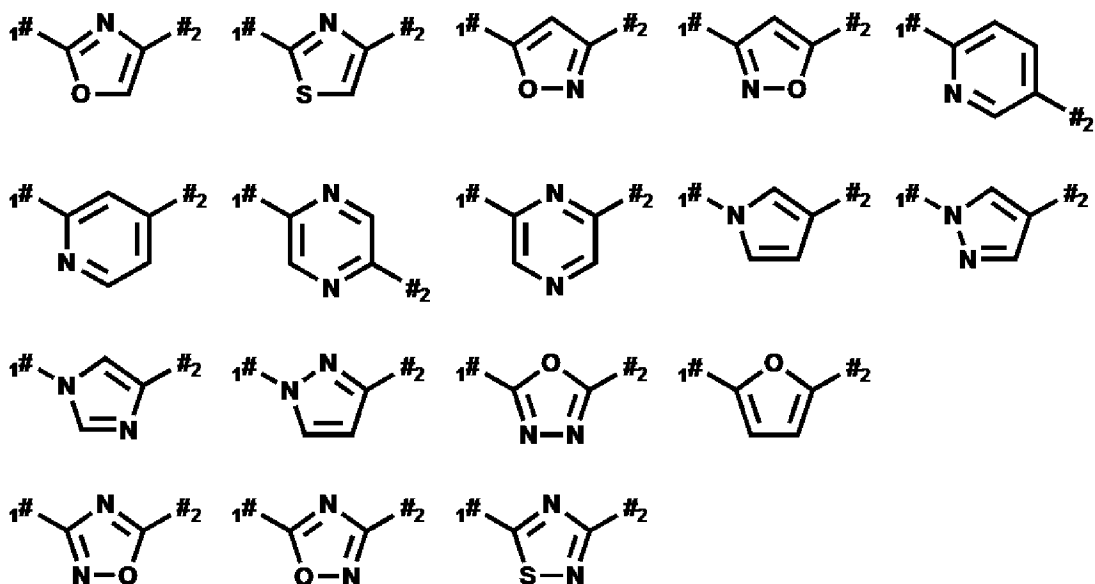
D が結合、X が硫黄原子かつ B がピリジニル基を表す時は、R 1、R 2 および R 3 は同時に水素原子ではない。)

[2] 式中、D が結合であり、X が酸素原子かつ A が硫黄原子を 1 つ以上環構造に含む 5 員又は 6 員のヘテロアリーレン基を表す時は、L は 3 を表す [1] に記載の化合物又はその塩。

[3] 式中、A が、窒素原子を 1 つ、若しくは酸素原子を 1 つ、若しくは窒素原子及び酸素原子を 1 つずつ、若しくは窒素原子及び硫黄原子を 1 つずつ、若しくは窒素原子を 2 つ、若しくは窒素原子を 2 つと酸素原子を 1 つ、若

しくは窒素原子を2つと硫黄原子を1つを有する5員のヘテロアリーレン基又は窒素原子を1つ、若しくは窒素原子を2つ有する6員のヘテロアリーレン基である〔1〕又は〔2〕に記載の化合物又はその塩。

[0007] 〔4〕式中、Aが、下記式で表されるヘテロアリーレン基である〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。



(式中、 $_1\#$ は、Dへの結合部位を表し、

$\#_2$ は、R a及びR bが結合した炭素原子への結合部位を表す)

[0008] 〔5〕式中、Xが、酸素原子である〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔6〕式中、Bが、ピリジニル基である〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔7〕式中、Xが、硫黄原子であり、Bが、チアゾリル基又はイミダゾリル基である〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔8〕式中、R a及びR bの少なくとも1つが水素原子を表し、R c及びR dの少なくとも1つが水素原子を表す〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔9〕式中、Lが、1、2又は3の整数を表すか、又はXが硫黄原子のとき

、Lが、Oを表す〔1〕～〔8〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔10〕式中、R₁～R₃が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～3のアルキル基、又は炭素数1～3のアルコキシ基を表すか、又はR₁～R₃のいずれか2つが一緒になって、酸素原子を1個又は2個含む5員環又は6員環を形成する〔1〕～〔9〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0009] 〔11〕式中、R₁～R₃のいずれか1つが、水素原子で、残りが、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～3のアルキル基、又は炭素数1～3のアルコキシ基を表すか、又はR₁～R₃の残りの2つが一緒になって、酸素原子を1個又は2個含む5員環又は6員環を形成する〔1〕～〔9〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔12〕式中、R₁～R₃のいずれか2つが、水素原子で、残りが、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、アミノ基、アリーロキシ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～3のアルキルチオ基、又は炭素数1～3のアルコキシ基を表す〔1〕～〔9〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔13〕前記塩が、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酪酸塩、ヒベンズ酸塩、パモ酸塩、エナント酸塩、デカン酸塩、テオクル酸塩、サリチル酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、マンデル酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、及びp-ートルエンスルホン酸塩からなる群から選ばれる〔1〕～〔12〕のいずれかに記載の化合物の塩。

〔14〕〔1〕～〔13〕のいずれかに記載の化合物又はその塩を含有する食品組成物。

〔15〕〔1〕～〔13〕のいずれかに記載の化合物又はその塩を含有する食感改善剤。

〔16〕〔1〕～〔13〕のいずれかに記載の化合物又はその塩を飲食品原料に添加混合する工程を含むことを特徴とする飲食品の製造方法。

[17] [1] ~ [13] のいずれかに記載の化合物又はその塩を飲食品原料又は飲食品に添加混合する工程を含むことを特徴とする飲食品の舌へのコーティング感及び/又は口腔内のコーティング感を飲食品に付与する方法。

発明の効果

[0010] 本発明の化合物又はその塩を、飲食品原料又は飲食品に添加混合できる。特に、油脂が粒状に分散又は乳化されてなる食品、醤油ラーメンスープやノンオイルドレッシングなどの液状食品に添加混合すると、この食品を喫食した時に、舌へのコーティング感や口腔内のコーティング感が得られ、リッチな感じ(高級感)を受けることができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1は、実施例80化合物のA晶の光学顕微鏡写真を示す図である。
[図2]図2は、実施例80化合物のB晶の光学顕微鏡写真を示す図である。
[図3]図3は、実施例80化合物のA晶およびB晶の粉末X線を示す図である。
[図4]図4は、実施例80化合物のA晶およびB晶のDSCを示す図である。
[図5]図5は、実施例85化合物結晶の光学顕微鏡写真を示す図である。
[図6]図6は、実施例85化合物結晶の粉末X線を示す図である。
[図7]図7は、実施例85化合物結晶のDSCを示す図である。

発明を実施するための形態

[0012] 上記一般式(1)において、「アルキル基」としては、直鎖状および分枝鎖状の炭素数1~12のアルキル基が好ましく、より好ましくは炭素数1~6のアルキル基である。具体的には、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2,3-ジメチルプロピル、ヘキシルなどの基が挙げられる。特に好ましくは低級アルキル基、具体的には炭素数1~4のアルキル基、更に好ましくは炭素数1~3のアルキル基である。

「アルキレン基」としては、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキレン基が好ましく、より好ましくは炭素数1~3のアルキレン基である。例

例えば、メチレン基、エチレン基、 n -プロピレン基 ($-(CH_2)_3-$)、 n -ブチレン基 ($-(CH_2)_4-$)、 n -ペンチレン基 ($-(CH_2)_5-$)、 n -ヘキシレン基 ($-(CH_2)_6-$)、イソプロピレン基、イソブチレン基、イソペンチレン基等が挙げられる。

「アルケニル基」としては、各異性体を含む炭素数 2～6 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルケニル基を示す。例えば、ビニル基、アリル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基及びヘキセニル基等が挙げられる。

「アルキニル基」としては、各異性体を含む炭素数 2～6 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキニル基を示す。例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基及びペンチニル基等が挙げられる。

「アシル基」、「アシルアミノ基」、「アシルオキシ基」における「アシル基」としては、炭素数 1～6 の直鎖もしくは分岐鎖または環状のアルキル基またはアルケニル基を有するアシル基が好ましい。好ましくは低級アシル基、すなわち炭素数 1～4 のアシル基が挙げられる。例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基、シクロプロパノイル基、シクロブタノイル基、シクロペンタノイル基及びシクロヘキサノイル基等が挙げられる。

[0013] 「アシルアミノ基」とは前述のアシル基におけるカルボニル基部分の炭素原子に窒素原子が結合した基であり、好ましくはアシル基部分は低級アシル基である。たとえば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基等が挙げられる。

「アシルオキシ基」とは前述のアシル基におけるカルボニル基部分の炭素原子に酸素原子が結合した基であり、好ましくはアシル基部分は低級アシル基である。たとえば、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基等が挙げられる。

「アルキルアミノ基」としては、前述のアルキル基で一置換されたアミノ基を示す。たとえば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、等が挙げられる。

「ジアルキルアミノ基」としては前述のアルキル基で二置換されたアミノ基を示す。例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基及びエチルメチルアミノ基などが挙げられ、或いは2つのアルキル基が一緒になって炭素数2～5のアルキレン基を形成した環基であってもよい。

「アルキルチオ基」とは、炭素数1～6のアルキル基を有するアルキルチオ基を示す。たとえば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基等があげられる。好ましくは、炭素数1～3のアルキルチオ基である。

「アルキルカルバモイル基」としては、前述のアルキル基で置換されたカルバモイル基を示す。

[0014] 「シクロアルキル基」としては、炭素数3～8が好ましく、より好ましくは炭素数4～6の環状アルキル基である。具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルである。

「アルコキシ基」としては、炭素数1～6のアルコキシ基が好ましい。具体的には、メトキシ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、1-ペンチルオキシ、2-ペンチルオキシ、3-ペンチルオキシ、2-メチルー1-ブチルオキシ、3-メチルー1-ブチルオキシ、2-メチルー2-ブチルオキシ、3-メチルー2-ブチルオキシ、2,2-ジメチルー1-プロピルオキシ、1-ヘキシルオキシ、2-ヘキシルオキシ、3-ヘキシルオキシなどの基があげられる。好ましくは炭素数1～3のアルコキシ基である。

「アルコキシカルボニル基」とは前述のアルコキシ基で置換されたカルボニル基を示す。

「アルコキシアルキル基」とは前述のアルコキシ基で置換されたアルキル

基を示し、炭素数1～3のアルコキシ基で置換された炭素数1～3のアルキル基であることが好ましい。具体的にはメトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基等があげられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子などがあげられる。これらのうち、フッ素と塩素が好ましい。

[0015] アリール、アリールカルボニル、アリールオキシ、アリールチオ、アリールアミノ及びアリールカルボニルにおける「アリール基」としては、炭素数6～14のアリール基が好ましく、より好ましくは炭素数6～10のアリール基であり、フェニル基、ナフチル基、2,3-ジヒドロキシインデニル基などが挙げられる。

「ヘテロアリール基」及び「ヘテロアリーレン基」としては、環を構成する原子として、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選ばれる少なくとも1種のヘテロ原子を有する炭素数3～14のヘテロアリール基及びヘテロアリーレン基が好ましく、より好ましくは炭素数4～10のヘテロアリール基及びヘテロアリーレン基、特に好ましくは炭素数4～9のヘテロアリール基及びヘテロアリーレン基である。具体的には、ヘテロアリール基及びヘテロアリーレン基を構成するヘテロアリール基としては、フラニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラニル基、インデンニル基、チオフェニル基、ピリジニル基、インドリル基、キノリニル基、チアゾリル基などがあげられる。

[0016] 本発明において、一般式(1)で表される化合物の塩としては、食品添加物として許容しうるものであればよく、式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸などの無機酸との塩、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、タンニン酸、酪酸、ヒベンズ酸、パモ酸、エナント酸、デカン酸、テオクル酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩が挙げられるが、中で

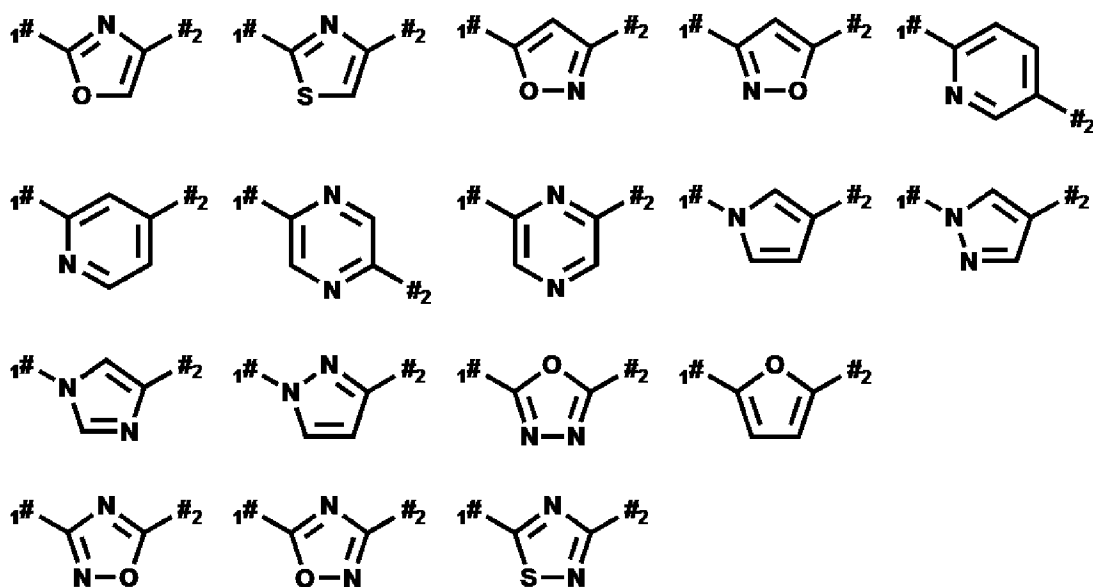
も塩酸、酢酸、シュウ酸を用いるのが好ましい。

塩を形成する方法としては、一般式（I）で表される化合物と必要な酸とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することなどにより得ることができる。

[0017] 本発明の化合物には、一般式（I）で表される化合物の溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含まれる。

一般式（I）において、Aは上記定義した通りであるが、窒素原子を1つ、若しくは酸素原子を1つ、若しくは窒素原子及び酸素原子を1つずつ、若しくは窒素原子及び硫黄原子を1つずつ、若しくは窒素原子を2つ、若しくは窒素原子を2つと酸素原子を1つ、若しくは窒素原子を2つと硫黄原子を1つ有する5員のヘテロアリーレン基又は窒素原子を1つ、若しくは窒素原子を2つ有する6員のヘテロアリーレン基であるのが好ましい。

これらのうち、特に、Aが、下記式のいずれか1つのヘテロアリーレン基であるのが好ましい。



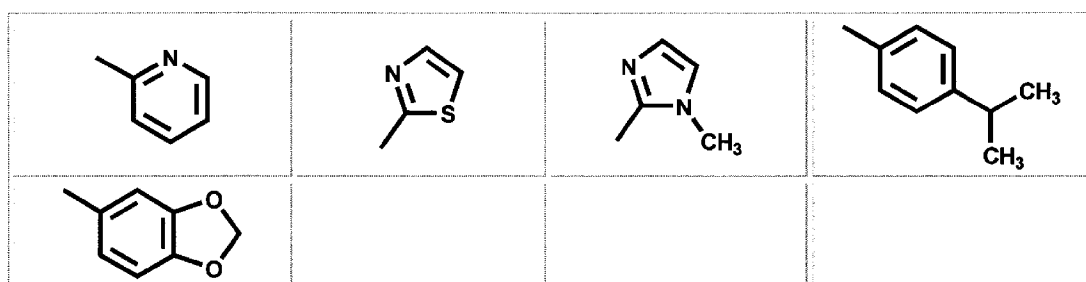
（式中、 $_1\#$ は、Dへの結合部位を表し、

$\#_2$ は、R a 及び R b が結合した炭素原子への結合部位を表す）

[0018] 一般式（I）において、R 4 ～ R 6 は上記定義した通りであるが、水素原

子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1～3 のアルキル基、又は炭素数 1～3 のアルコキシ基を表すのが好ましい。尚、環 A の構造により、置換基を取り得る位置が 3 つある場合には、R 4～R 6 が存在するが、置換基を取り得る位置が 2 つ又は 1 つある場合には、それぞれ R 4 と R 5、及び R 4 のみが存在することになる。

一般式 (I) において、B は上記定義した通りである。B、R 7、及び R 8 により形成される基は、下記のいずれか 1 つの基であるのが好ましい。



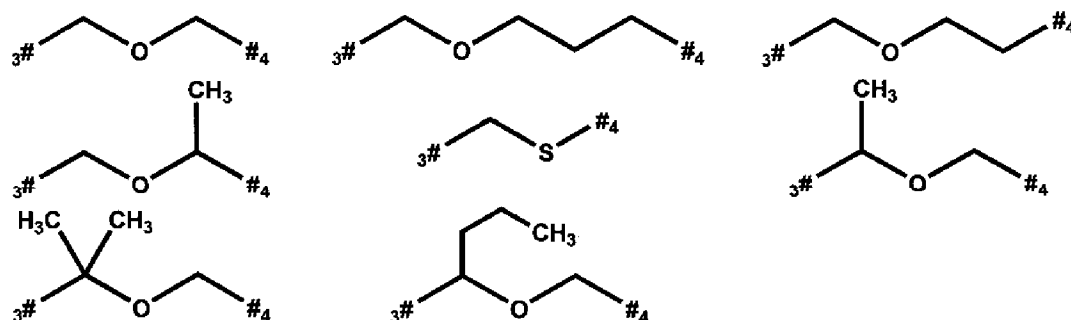
このうち、B が、ピリジニル基であるのがさらに好ましく、又、X が、硫黄原子の場合、B が、チアゾリル基及びイミダゾリル基であるのが好ましい。

尚、環 B に結合する置換基 R 7 と R 8 としては、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルキル基又はアルケニル基であるのが好ましく、特に、R 7 と R 8 のいずれか一方又は両方が水素原子であるのが好ましい。

一般式 (I) において、D は上記定義した通りであるが、D は結合又はビニレン基が好ましい。ビニレン基の場合はトランス体が好ましい。

[0019] 一般式 (I) において、X、Y、L 及び R a～R d は上記定義した通りであるが、X が、酸素原子であるのが好ましく、R a 及び R b の少なくとも 1 つが水素原子を表し、R c 及び R d の少なくとも 1 つが水素原子を表わすのが好ましい。又、L が、1、2 又は 3 の整数を表すか、又は X が硫黄原子のとき、L が、0 を表すのも好ましい。尚、Y が炭素原子を表す場合、Y を含む環はベンゼン環を表し、Y が窒素原子を表す場合、Y を含む環はピリジン環を表わす。

さらに、一般式 (I) 中の $-C(Ra)(Rb)-X-(C(Rc)(Rd))$ が、下記式のいずれか 1 つであるのが好ましい。



(式中、 $_3\#$ は、A への結合部位を表し、
 $\#_4$ は、B への結合部位を表す)

[0020] 一般式 (I) において、 $R_1 \sim R_3$ は、上記定義した通りであるが、 $R_1 \sim R_3$ が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、アミノ基、アリールオキシ基、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～3 のアルキルチオ基、又は炭素数 1～3 のアルコキシ基を表すか、又は $R_1 \sim R_3$ のいずれか 2 つが一緒になって、酸素原子を 2 個含む 5 員環又は 6 員環を形成するのが好ましい。又、 $R_1 \sim R_3$ のいずれか 1 つが、水素原子で、残りが、炭素数 1～3 のアルキル基、又は炭素数 1～3 のアルコキシ基を表すか、又は $R_1 \sim R_3$ のいずれか 2 つが一緒になって、酸素原子を 1 個又は 2 個含む 5 員環又は 6 員環を形成するのが好ましい。又、 $R_1 \sim R_3$ のいずれか 2 つが、水素原子で、残りが、アリールオキシ基、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～3 のアルキルチオ基、又は炭素数 1～3 のアルコキシ基を表すのが好ましい。又、 $R_1 \sim R_3$ のいずれか 1 つが、炭素数 1～3 のアルキル基、又は炭素数 1～3 のアルコキシ基を表し、 $R_1 \sim R_3$ の残りの 2 つが一緒になって、酸素原子を 2 個含む 5 員環又は 6 員環を形成するのが好ましい。尚、Y が窒素原子を表す場合、 $R_1 \sim R_3$ のいずれか 1 つが窒素原子に結合していてもよい。

又、 $R_1 \sim R_3$ を有するフェニル基及びピリジニル基としては、下記の構造のものが好ましい。

員のヘテロアリーレン基を表わすのが好ましい。又、式（I）中、Xが硫黄原子を表すとき、Bは、アリール基、チアゾリル基及びイミダゾリル基から選ばれるヘテロアリール基を表すのが好ましい。

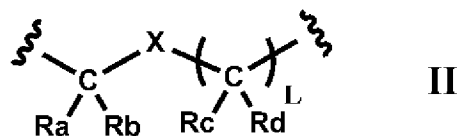
本発明の一般式（I）で表される化合物は、例えば、下記に示す方法により、容易に製造することができる。

式（I）で表される化合物またはその塩の製造方法は、特に限定されるものではなく、既知の方法を組み合わせることにより製造することができる。また、既知の方法と併せて、以下に述べる製法或いはこれらの製法のいくつかを適宜組み合わせた方法により製造することができる。

一般式（I）で表される化合物を製造するのに使用される開始物質である各種芳香族カルボン酸、アルコール、チオールなどは、既知の化合物の場合があり、文献に記載の方法で合成するか、または各種試薬のサプライヤーから市販されているものを購入して用いることができる。

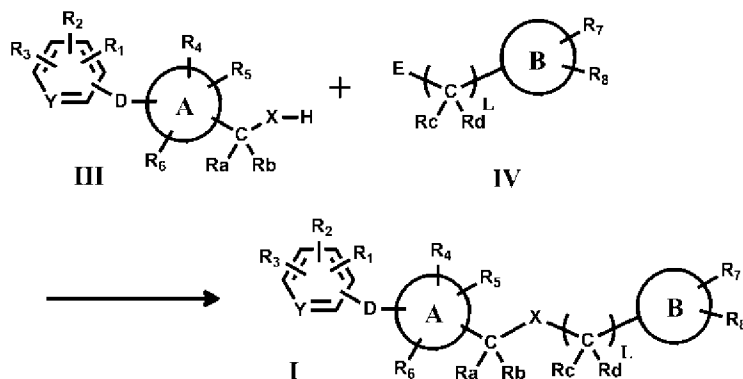
一般式（I）で表される化合物は式（I I）で示される構造を有することが特徴であるが、この構造を有する化合物（I）は以下の製法1、製法2の方法で合成することができる。

[0022]



（式中、各記号は上記と同意義を示す。）

製法 1



[0023] （式中、各記号は上記と同意義を示す。式（I I I）、（I）中、XはOあ

るいはSを示す。式(ⅠⅤ)中、Eは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基などを示す。)

化合物(Ⅰ)は、ヘテロ環Aを含み活性水素を有する成分(ⅠⅠⅠ)とヘテロ環Bを含む成分(ⅠⅤ)とを結合形成反応に付することによって製造することができる。

ここで用いる成分(ⅠⅠⅠ)は、アルコール($X=O$)およびチオール($X=S$)であるが、後の実施例で述べる方法あるいは公知の方法で製造することができる。成分(ⅠⅤ)は市販試薬として購入するか、公知の方法で製造することができる。

結合形成反応としては、エーテルおよびチオエーテルなどの製造法として使用される一般的な方法を用いればよく、例えば、成分(ⅠⅠⅠ)に水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基を反応させて、アルコキシドおよびチオアルコキシドを形成させた後に成分(ⅠⅤ)と反応させる方法、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどの塩基の存在下に成分(ⅠⅠⅠ)と成分(ⅠⅤ)とを反応させる方法などを用いることができる。

塩基の使用量は成分(ⅠⅠⅠ)に対して1.0~3.0当量、好ましくは1.05~1.20当量である。

使用する成分(ⅠⅠⅠ)と成分(ⅠⅤ)との比率に制限はないが、収率良く反応させるためには、成分(ⅠⅠⅠ)1当量に対して成分(ⅠⅤ)を0.8~1.2当量用いればよい。

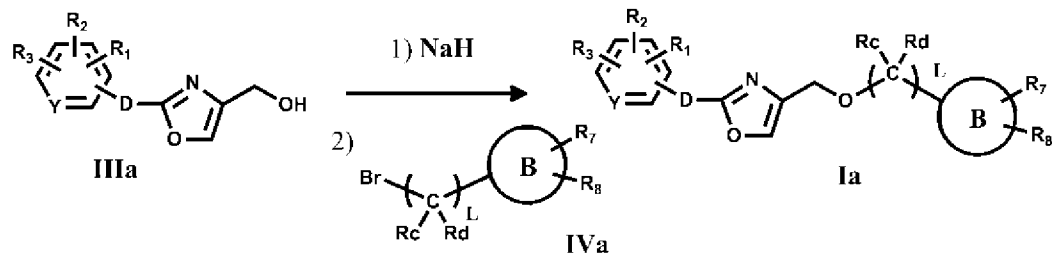
[0024] 使用する溶媒としては、成分(ⅠⅠⅠ)、成分(ⅠⅤ)および、前述の塩基と反応するものでなければ特に限定はなく、例えばジクロロメタン(DCM)、N,N'-ジメチルホルムアミド(DMF)、クロロホルム、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリドン(NMP)、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン(THF)、および酢酸エチルまたはこれらの混合溶媒を用いることができる。中でもジクロロメタン、N,N'-ジメチルホルムアミド、THFが好ましい。溶媒量は成分(ⅠⅠⅠ)に

対して10～500倍重量、好ましくは15～100倍重量である。

反応時間は約3～24時間が好ましく、これは反応温度に依存し、その範囲は－80～35℃が好ましい。

製法1のより具体的な例としては以下の例を示すことができる。

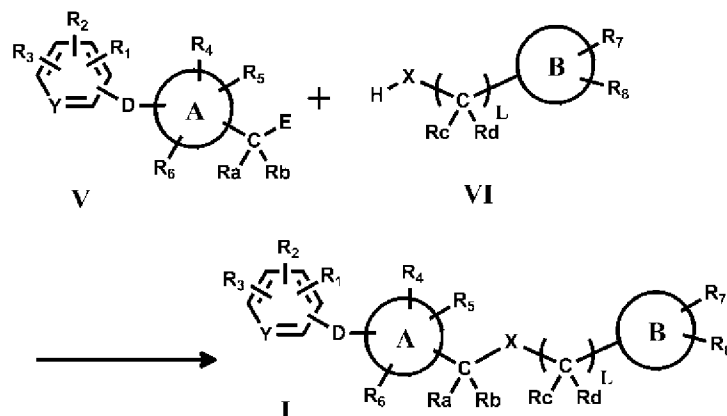
[0025]



(式中、各記号は上記と同意義を示す。)

化合物(Ia)は、成分(IIIa)をナトリウムアルコキシドに変換した後に、成分(IVa)と反応することによって得ることができる。

製法2



[0026] (式中、各記号は上記と同意義を示す。式(VI)、(I)中、XはOあるいはSを示す。式(V)中、Eは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基などを示す。)

化合物(I)は、ヘテロ環Aを含む成分(V)とヘテロ環Bを含み活性水素を有する成分(VI)とを結合形成反応に付すことによって製造することができる。

ここで用いる成分(V)は後の実施例で述べる方法あるいは公知の方法で製造することができる。成分(VI)は、アルコール(X=O)およびチオール(X=S)であるが、市販試薬として購入するか、公知の方法で製造す

ることができる。

結合形成反応としては、エーテルおよびチオエーテルなどの製造法として使用される一般的な方法を用いればよく、例えば、成分（V I）に水素化ナトリウム、水素化カリウム、*t*-ブトキシカリウム、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基を反応させて、アルコキシドやチオアルコキシドを形成した後に成分（V）と反応させる方法、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどの塩基の存在下に成分（V）と成分（V I）とを反応させる方法などがある。

塩基の使用量は成分（V I）に対して1.0～3.0当量、好ましくは1.05～1.20当量である。

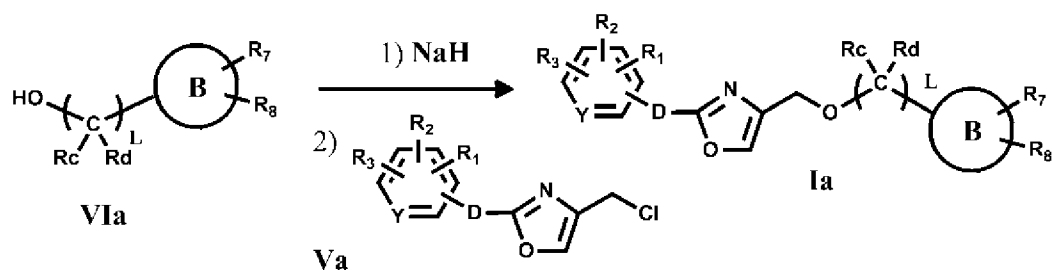
使用する成分（V）と成分（V I）との比率に制限はないが、収率良く反応させるためには、成分（V）1当量に対して成分（V I）を0.8～1.2当量用いればよい。

[0027] 使用する溶媒としては、成分（V）、成分（V I）および、前述の塩基と反応するものでなければ特に限定はなく、例えばジクロロメタン（DCM）、*N,N'*-ジメチルホルムアミド（DMF）、クロロホルム、ジメチルスルホキシド（DMSO）、*N*-メチルピロリドン（NMP）、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン（THF）、および酢酸エチルまたはこれらの混合溶媒を用いることができる。中でもジクロロメタン、*N,N'*-ジメチルホルムアミド、THFが好ましい。溶媒量は成分（V）に対して10～500倍重量、好ましくは15～100倍重量である。

反応時間は約3～24時間が好ましく、これは反応温度に依存し、その範囲は-80～35℃が好ましい。

製法2のより具体的な例としては以下の例を示すことができる。

[0028]



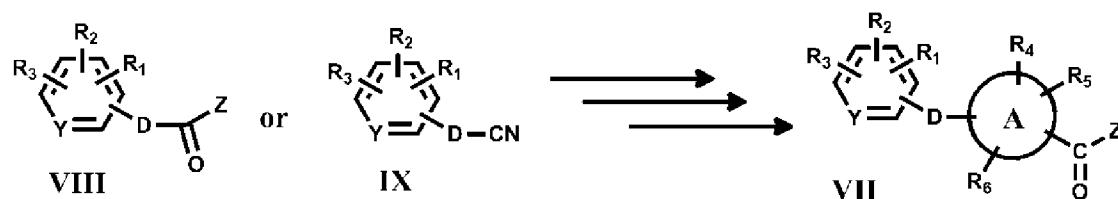
(式中、各記号は上記と同意義を示す。)

化合物 (I a) は、成分 (V I a) をナトリウムアルコキシドに変換した後に、成分 (V a) と反応することによって得ることができる。

[0029] 一般式 (I) で示される化合物の製造原料となる、一般式 (I I I)、(V)、(V I I) で表される化合物は文献記載の公知の方法で製造することができる。より具体的には以下の製法 3～7 の方法で合成することができるが、製造方法はこれらに限られるものではない。

製法 3

成分 (V I I) の製造方法：芳香族カルボニル化合物を出発原料とする製造方法

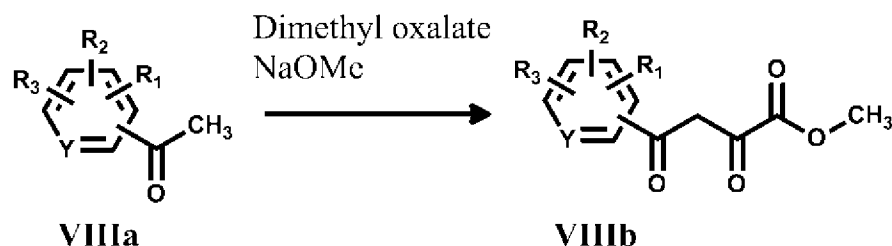


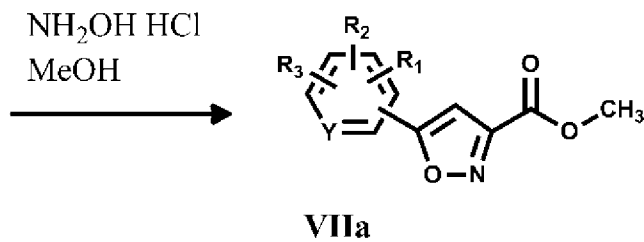
(式中、各記号は上記と同意義を示す。式 (V I I I) 中、Z はメチル基、OH、アルコキシ基、NH₂などを示す。)

各種芳香族カルボニル化合物 (V I I I) あるいは芳香族ニトリル (I X) をヘテロ環カルボニル化合物 (V I I) (Z = OH など) に変換する種々の方法が公知であり、それらに従ってヘテロ環カルボニル化合物 (V I I) を製造することができる。

より具体的な製造方法の例としてイソキサゾール誘導体 (V I I a) の製造方法を次式に示す (上記化合物 (V I I I)、化合物 (V I I) において、D = 結合の場合)。

[0030]



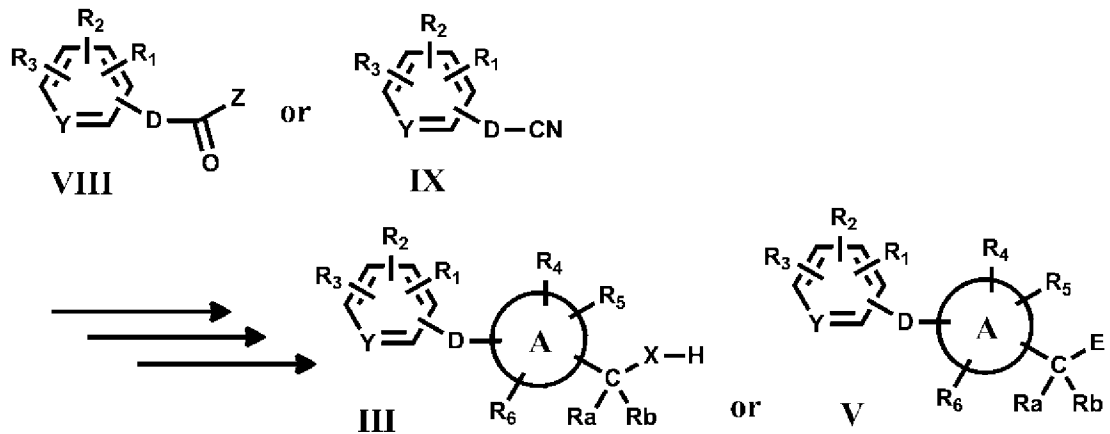


(式中、各記号は上記と同意義を示す。)

製法4

成分(III)、成分(V)の製造方法：芳香族カルボニル化合物を出発原料とする製造方法

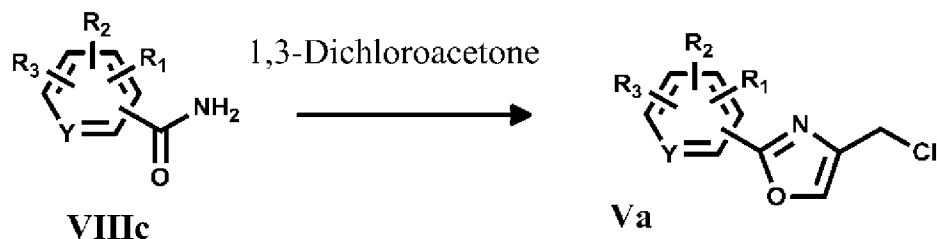
[0031]

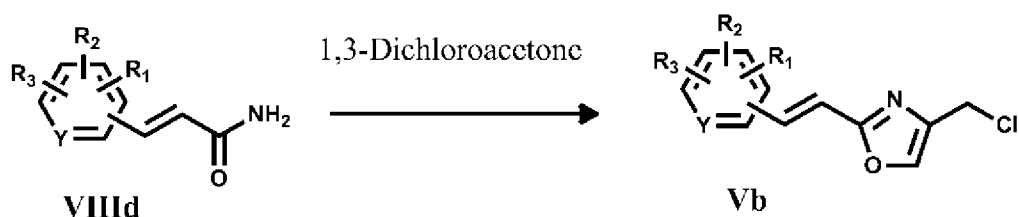


(式中、各記号は上記と同意義を示す。式(VIII)中、ZはOH、NH₂などを示す。式(IX)中、XはOなどを示す。式(V)中、Eは塩素、臭素、ヨウ素、OHなどを示す。)

芳香族カルボニル化合物(VIII)あるいは芳香族ニトリル(IX)をヘテロ環化合物(III)や(V)に変換する種々の方も公知であり、それらに従ってヘテロ環化合物(III)や(V)を製造することができる。より具体的な製造方法の例としてオキサゾール誘導体(Va)および(Vb)の製造方法を次式に示す(上記化合物(VIII)、化合物(V)において、D=結合の場合とD=ビニル基の場合)。

[0032]



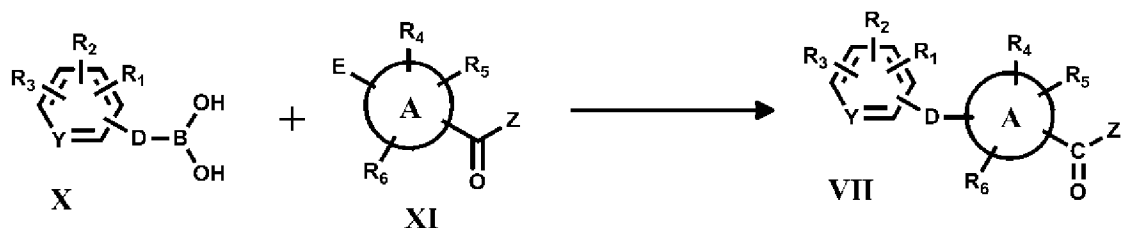


(式中、各記号は上記と同意義を示す。)

製法5

成分(V I I)の製造方法：クロスカップリング反応を用いる製造方法

[0033]

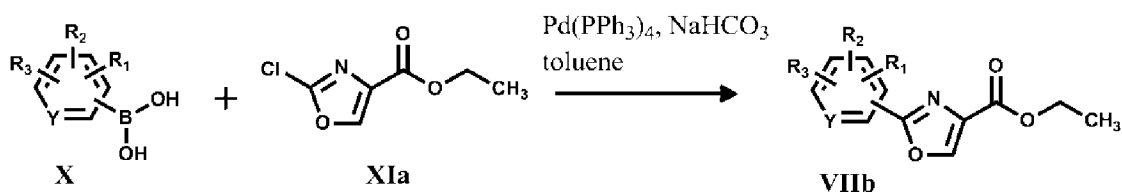


(式中、各記号は上記と同意義を示す。式(X I)中Eは、塩素、臭素、ヨウ素などを示す。式(V)中、はZ、OH、アルコキシ基などを示す。)

ヘテロ環カルボニル化合物を製造する方法として芳香族ボロン酸化合物(X)を用いる鈴木-宮浦カップリング反応が知られており、その方法でヘテロ環カルボニル化合物(V I I)を製造することができる。

より具体的な製造方法の例としてオキサゾール誘導体(V I I b)の製造方法を次式に示す(上記化合物(X)、化合物(V I I)において、D=結合の場合)。

[0034]

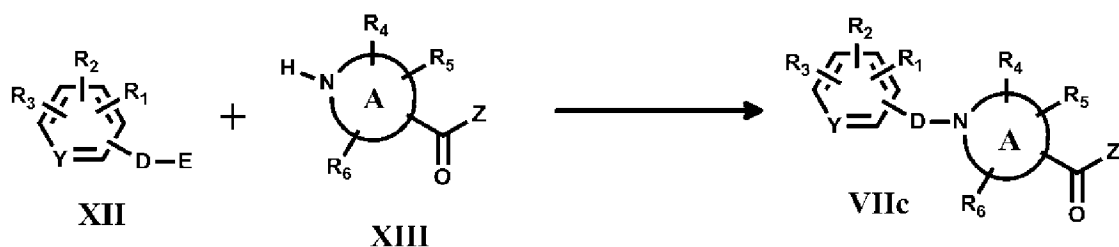


(式中、各記号は上記と同意義を示す。)

製法6

成分(V I I)の製造方法：カップリング反応を用いてヘテロ環Aの窒素原子に芳香環を導入する製造方法

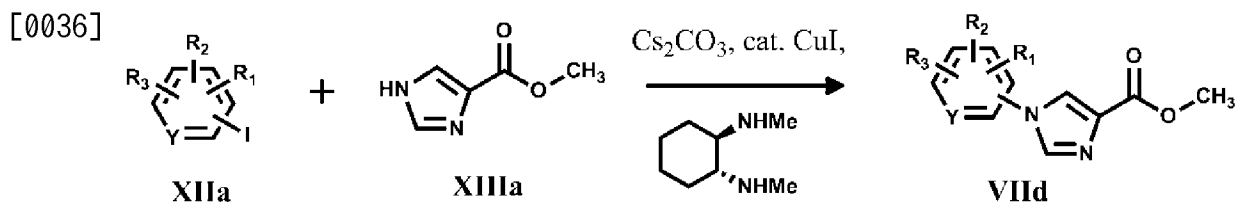
[0035]



(式中、各記号は上記と同意義を示す。式(XII)中、Dは結合、Eは塩素、臭素、ヨウ素、 $-B(OH)_2$ などを示す。式(XIII)中、H-Nはヘテロ環Aを構成する窒素原子に水素原子が結合していることを表す。式(VIIc)中、Dは結合を表す。すなわち、式(VIIc)は、ヘテロ環Aの窒素原子に芳香環が直接結合していることを表す。)

ヘテロ環カルボニル化合物を製造する方法としてヘテロ環の窒素原子に芳香環を導入する方法が知られており、その方法でヘテロ環カルボニル化合物(VII)を製造することができる。

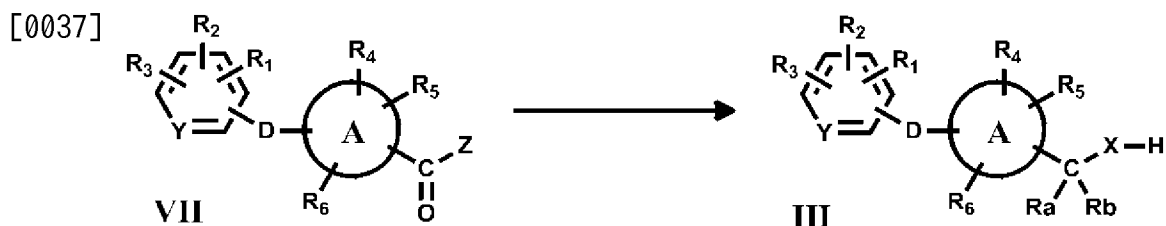
より具体的な製造方法の例としてイミダゾール誘導体(VIIId)の製造方法を次式に示す(上記化合物(XII)、化合物(VIIc)において、D=結合の場合)。



(式中、各記号は上記と同意義を示す。)

製法7

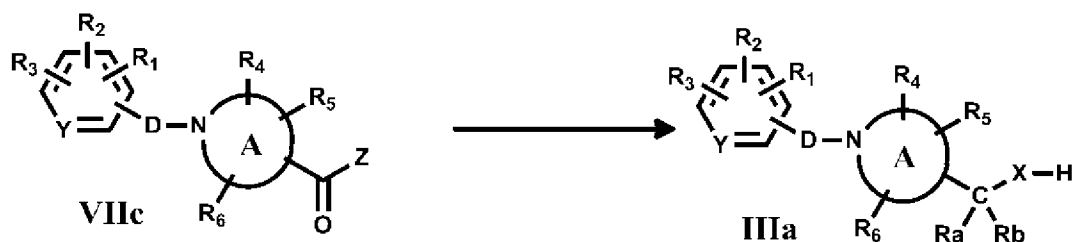
成分(III, X=O)の製造方法: 成分(VII) (Z=アルコキシ基)を出発原料とする製造方法



(式中、各記号は上記と同意義を示す。式(VII)中、Zは水酸基または

炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基などを示す。)

[0038]



(式中、各記号は上記と同意義を示す。式 (VIIc) 中、D は結合を、Z は水酸基または炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基などを示す。式 (IIIa) 中、D は結合を表す。すなわち、式 (VIIc) または (IIIa) は、ヘテロ環 A の窒素原子に芳香環が直接結合していることを表す。)

上記製法 3、5、および 6 で製造した化合物 (VII) または (VIIc) は、還元反応、グリニャール反応などを用いる公知の方法によって、成分 (III) または (IIIa) に変換することができる。

成分 (VII) または (VIIc) の還元反応としては、カルボニル化合物の還元反応に用いられる一般的な方法を用いればよく、例えば、リチウムアルミニウムヒドリド (水素化アルミニウムリチウム、 LiAlH_4)、ソディウムボロヒドリド (水素化ホウ素ナトリウム、 NaBH_4)、リチウムボロヒドリド (LiBH_4)、ソディウムシアノボロヒドリド (NaBH_3CN)、ソディウムトリアセトキシボロヒドリド ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) などのヒドリド還元剤で還元する方法などを用いることができる。成分 (VII) または (VIIc) から成分 (III) または (IIIa) を製造するには、一旦、成分 (VII) または (VIIc) を、アルデヒドや混合酸無水物などの誘導体に変換した後に上記の還元剤で還元反応に付すこともできる。

還元剤の使用量は成分 (VII) または (VIIc) あるいはそれらの誘導体に対して 1.0 ～ 5.0 当量、好ましくは 1.05 ～ 2.00 当量である。

[0039]

使用する溶媒としては、成分 (VII) または (VIIc) および、前述の還元剤と反応するものでなければ特に限定はなく、例えばジクロロメタン (DCM)、クロロホルム、テトラヒドロフラン (THF)、エチルエーテ

ルまたはこれらの混合溶媒を用いることができる。中でもTHFやエチルエーテルが好ましい。溶媒量は成分(V11)または(V11c)に対して10～500倍重量、好ましくは15～100倍重量である。

反応時間は約5分～24時間が好ましく、これは反応温度に依存し、その範囲は-30～35℃が好ましい。

成分(V11)または(V11c)からグリニャール反応で成分(111)または(111a)を得る方法としては、グリニャール反応でアルコールを製造する際に使用される一般的な方法を用いればよく、例えば、成分(V11)あるいは成分(V11c)から変換されるアルデヒド、アミドなどの誘導体にグリニャール試薬を反応させればよい。

グリニャール試薬の使用量は目的とする成分(V11)または(V11c)の構造によるが、成分(V11)または(V11c)に対して1.0～5.0当量、好ましくは1.05～3.00当量である。

[0040] 使用する溶媒としては、成分(V11)または(V11c)およびグリニャール試薬と反応するものでなければ特に限定はなく、例えばジクロロメタン(DCM)、クロロホルム、テトラヒドロフラン(THF)、エチルエーテルまたはこれらの混合溶媒を用いることができる。中でもTHFやエチルエーテルが好ましい。溶媒量は成分(V11)または(V11c)に対して10～500倍重量、好ましくは15～100倍重量である。

反応時間は約5分～24時間が好ましく、これは反応温度に依存し、その範囲は-30～35℃が好ましい。

前記の各反応ならびに各反応成分の合成において、所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応または置換基交換反応を、単独あるいはその二つ以上を組み合わせる行うことにより、各置換基を変換することができる。

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基またはカルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応

後に必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

上記した保護基の除去方法は、公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0041] 得られる式 (1) で表される化合物またはその塩は、常法により単離精製することができる。例えば、結晶化によって精製する場合は、溶媒として、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、エタノール、メタノール、アセトニトリル、アセトン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタンなど、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。クロマトグラフによる精製法として、分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) またはシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いることができる。その際の展開溶媒としては、先に結晶化の溶媒として挙げた溶媒を用いることができる。

[0042] 本発明の一般式 (1) で表される化合物又はその塩 (以下、本発明の化合物と略称する) は、乾燥粉末、ペースト、溶液などの物性に制限なしにあらゆる形態で用いることができる。

本発明の化合物は、食品、飲料、調味料等の各種飲食品に配合して用いることができる。

本発明の化合物を食品、飲料、調味料等の各種飲食品に配合して用いる場合の最終的な本発明の化合物の量は所望の効果が得られる量であれば特に制限されないが、食品、飲料あるいは調味料等の全質量を基準として、それぞれについて 0.1 ppb ~ 99.9 質量%、好ましくは 1 ppb ~ 10 質量%、より好ましくは 0.01 ppm ~ 1 質量%程度である。

本発明の化合物が配合された食品、飲料、調味料等の各種飲食品には、飲食品的に許容しうるあらゆる固体又は液体の担体、適当な調味原料等をさらに配合させてもよい。

上記担体としては、例えば、グルコース、乳糖、ショ糖、澱粉、マンニトール、デキストリン、脂肪酸グリセリド、ポリエチレングリコール、ヒドロキシエチルデンプン、エチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ゼラチン、アルブミン、アミノ酸、水、生理食塩水等が挙げられる。

上記の調味原料は、当業界で用いられるいずれの調味原料であってもよく特に制限されないが、より具体的には既に上述のものが挙げられる。

上記の担体、他の調味原料等はいずれもその含有量は特に制限されない。

上記調味原料のうち、酵母エキ스는、由来となる菌体・その培養条件・抽出処理方法のいずれも特に限定されず任意の酵母エキスをを用いることができ、更に加熱処理、酵素処理、濃縮、粉末化処理等が施されたものでも良い。

[0043] 本発明は、又、本発明の化合物を飲食品原料又は飲食品に添加混合する工程を含むことを特徴とする飲食品の舌へのコーティング感や口腔内のコーティング感を飲食品に付与する方法。

本発明の化合物を用いる飲食品の製造方法については、本発明の化合物を飲食品原料（例えば、うま味原料、たん白加水分解物等）に添加混合する工程、および、必要に応じて、得られる飲食品原料混合物をさらに調理する工程を含む、飲食品の製造方法が好ましい。

又、本発明の化合物を飲食品原料に添加混合する工程が、飲食品中の化合物濃度を0.005～30重量ppm、好ましくは、0.05～10ppmとする工程を含むのが好ましい。

本発明は、又、本発明の化合物を飲食品原料に添加混合する工程を含むことを特徴とする飲食品の製造方法を提供する。この際、本発明の化合物を飲食品に、好ましくは、0.01重量～50重量%添加するのがよい。

本発明では、本発明の化合物を添加混合する対象になる食品としては、全ての食品があげられるが、油脂が粒状に分散又は乳化されてなる食品、例えば、マヨネーズ、ドレッシング、カレールーやシチュー用などの各種ルー、ソーセージやハム類、牛乳やヨーグルトやアイスクリームなどの乳製品など

が好ましい。又、油脂が粒状に分散又は乳化されていない形態で含有する醤油ラーメンスープなどの液状食品やノンオイルドレッシングなどの液状食品が好ましい食品としてあげられる。

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

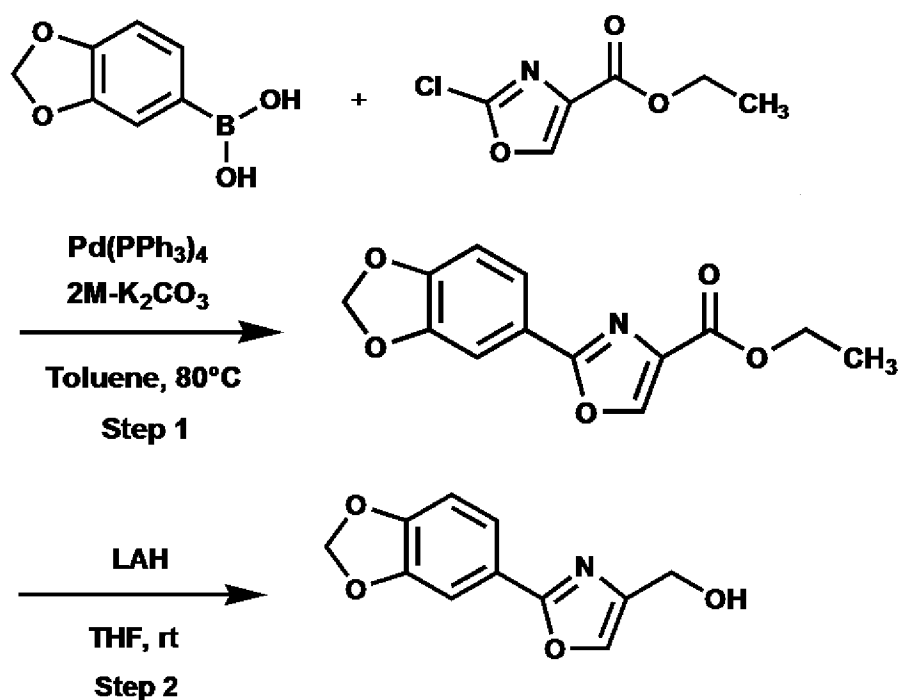
実施例

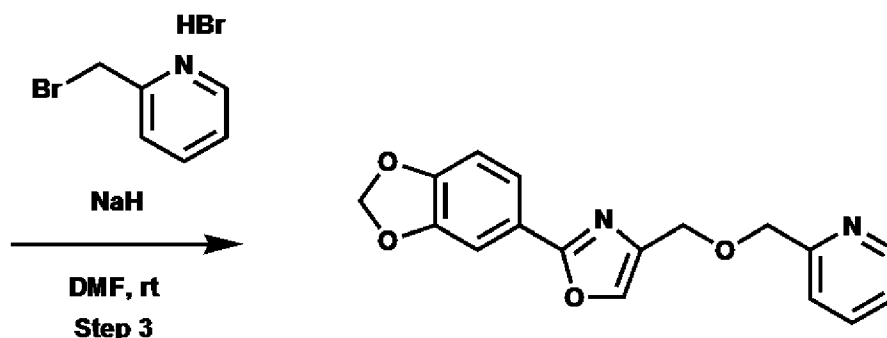
[0044] 以下、実施例および試験例を挙げて、本発明の有用性を具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。後述の代表的な合成例に記載の方法に準じて、実施例化合物 1 から 101 の化合物を製造した。すなわち、実施例化合物 1 ～ 101 を以下に記載した合成法 A ～ Y およびこれらに準じる方法で合成した。なお、以下の製造例において、合成された化合物の構造は核磁気共鳴スペクトル (Bruker AVANCE 400)、並びに ESI-MS スペクトルによって同定した。

[実験項]

合成法 A

オキサゾール誘導体の合成法 1 (実施例 1)





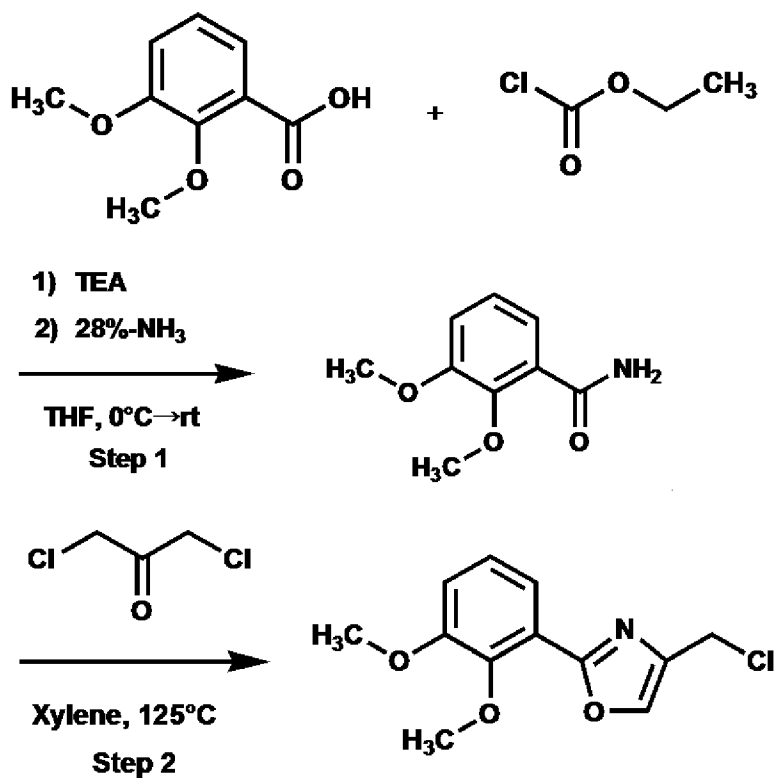
[0045] Step 1: 3, 4-メチレンジオキシフェニルボロン酸 (498.5 mg、3.00 mmol)、2-クロロオキサゾール-4-カルボキシエチル (539.1 mg、3.07 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、370.8 mg、0.32 mmol) に対し、アルゴン (Ar) ガスを吹き込んで飽和したトルエン (Toluene、30 mL)、2M-炭酸カリウム水溶液 (K_2CO_3 、3 mL) を加え、80℃で3時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸エチル (648.8 mg、2.48 mmol) を得た。

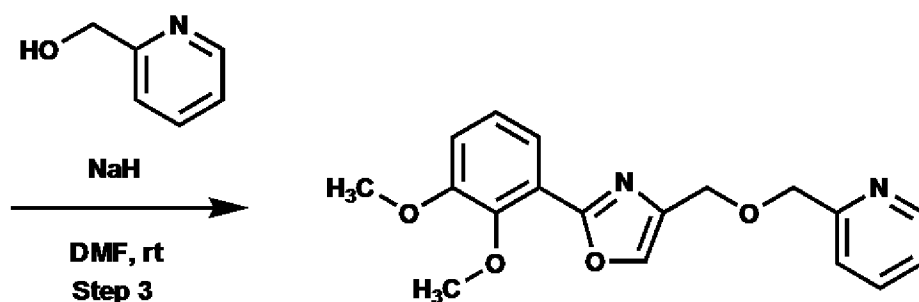
Step 2: 2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸エチル (313 mg、1.20 mmol) をテトラヒドロフラン (THF、10 mL) に溶解し、フラスコを氷水浴に浸した後、水素化アルミニウムリチウム (LiAlH_4 、68.3 mg、1.90 mmol) を加え、氷浴を外して30分間攪拌した。反応終了後、2M-塩酸水溶液でクエンチを行い、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、酢酸エチルおよびヘキサンで再沈澱することで(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)オキサゾール-4-イル)メタノール (64.4 mg、0.29 mmol) を得た。

[0046] Step 3: (2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)オキサゾール-4-イル)メタノール(55.2mg、0.25mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド(DMF、5mL)に溶解し、水素化ナトリウム(NaH、純度55%、58.0mg、0.13mmol)を加え室温にて10分間攪拌した。その後、2-(ブロモメチル)ピリジン臭素酸塩(82.4mg、0.33mmol)を加え終夜攪拌した。反応終了後、フラスコを氷水に浸し蒸留水でクエンチを行った後、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-(((2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン(49.7mg、0.16mmol)を得た。

[0047] 合成法B

オキサゾール誘導体の合成法2(実施例2)





Step 1: 2, 3-ジメトキシ安息香酸 (0.91 g、5.00 mmol) を THF (50 mL) に溶解し、トリエチルアミン (TEA、1.4 mL、10.00 mmol) を加え 10 分間攪拌した。その後、フラスコを氷浴に浸し、クロロギ酸エチル (1.34 mL、14.10 mmol) を加え、氷浴を外して 1 時間攪拌した。フラスコを氷浴に浸して 28% アンモニア水 (35 mL) を加え、氷浴を外して 1 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄を行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで 2, 3-ジメトキシベンズアミド (746.0 mg、4.12 mmol) を得た。

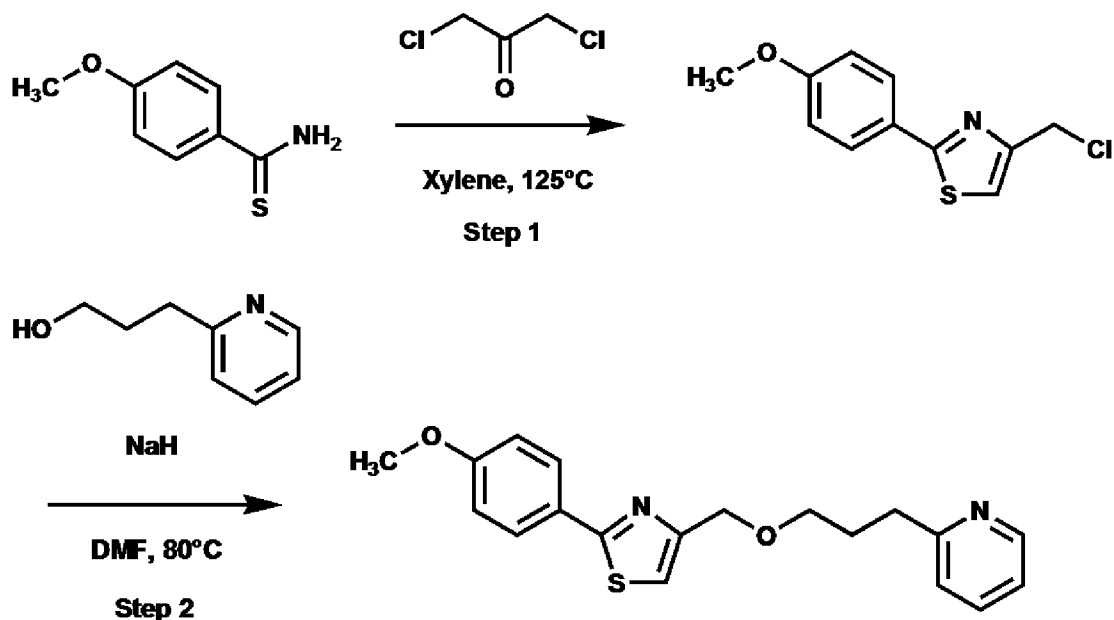
[0048] Step 2: 2, 3-ジメトキシベンズアミド全量に対しキシレン (Xylene、10 mL) を加え、1, 3-ジクロロ-2-プロパン (723.9 mg、5.70 mmol) を加え 125℃ で 3 時間攪拌した。反応終了後、放冷し、酢酸エチルで希釈し、濾過することで沈殿物を除去し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで 4-(クロロメチル)-2-(2, 3-ジメトキシフェニル) オキサゾール (439.2 mg、1.73 mmol) を得た。

Step 3: 水素化ナトリウム (純度 55%、183 mg、4.19 mmol) に対し DMF 5 mL を加え、2-ピリジンメタノール (152.8 mg、1.40 mmol) を加え 10 分間攪拌した。その後、4-(クロロメチル)-2-(2, 3-ジメトキシフェニル) オキサゾール (438.9 mg、1.73 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応終了後、フラスコを氷水に浸し蒸留水でクエンチを行い、酢酸エチルで希釈し、5% 炭酸水素ナ

トリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-((2-(2,3-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン(283.6mg、0.87mmol)を得た。

[0049] 合成法C

チアゾール誘導体の合成法(実施例3)



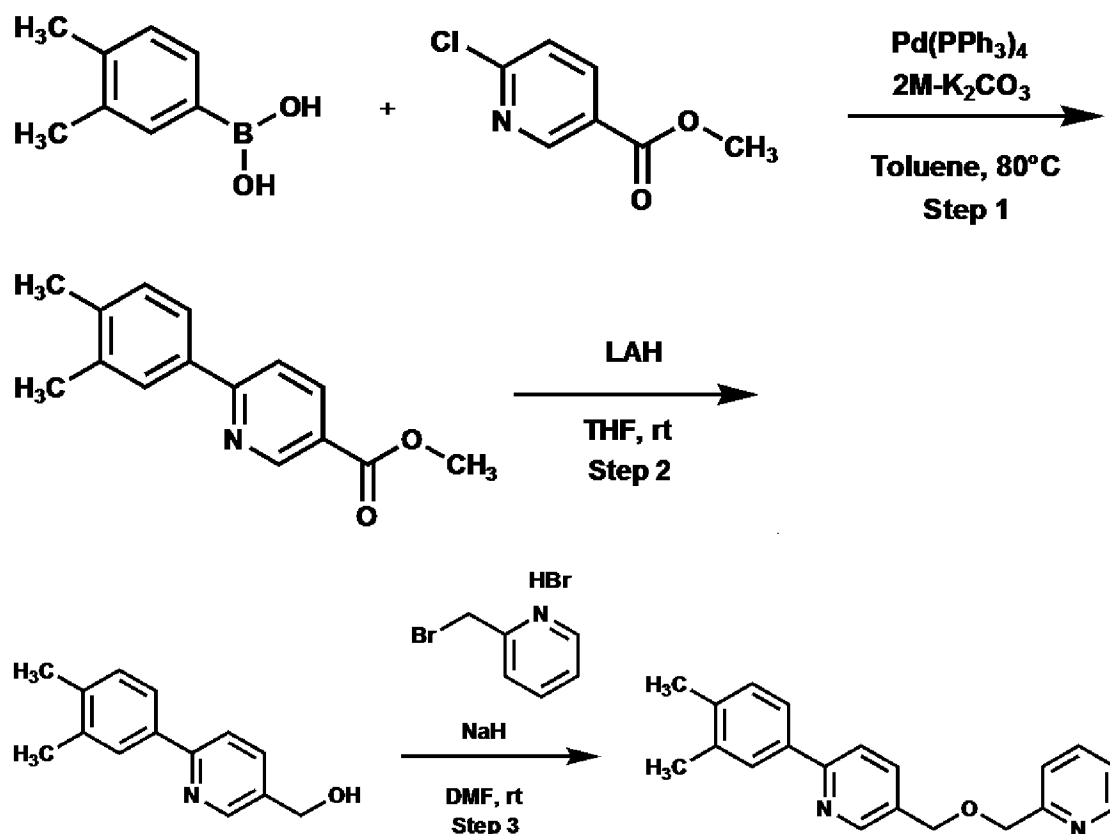
[0050] Step 1: 4-メトキシフェニルチオアミド(1.678g、10.03mmol)および1,3-ジクロロ-2-プロパン(3.061g、24.10mmol)に対し、キシレン(20mL)を加え、125℃で3時間攪拌した。室温まで放冷した後、エバポレータで溶媒を除去し、酢酸エチルで希釈し、濾過することで沈殿物を除去した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで4-(クロロメチル)-2-(4-メトキシフェニル)チアゾール(1.870g、7.80mmol)を得た。

Step 2: 水素化ナトリウム(純度55%、93.9mg、2.15mmol)に対しDMF(5mL)を加え、2-ピリジンプロパノール(130μL、1.00mmol)を加え10分間攪拌した。その後、DMF(5mL)に溶解した4-(クロロメチル)-2-(4-メトキシフェニル)チ

アゾール（331.8 mg、1.38 mmol）を加え80℃で終夜攪拌した。フラスコを氷水に浸し1 M-塩酸でクエンチを行った後、2 M-水酸化ナトリウムで塩基性とし、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-（3-（（2-（4-メトキシフェニル）チアゾール-4-イル）メトキシ）プロピル）ピリジン（105.2 mg、0.31 mmol）を得た。

[0051] 合成法D

ピリジン誘導体の合成法1（実施例4）



[0052] Step 1: 3,4-ジメチルフェニルボロン酸（749.9 mg、5.03 mmol）、6-クロロニコチン酸メチル（943.7 mg、5.50 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（598.7 mg、0.52 mmol）に対し、Arガスを吹き込んで飽和したトルエン（50 mL）、2 M-炭酸カリウム水溶液（5 mL）を加え、80℃で4時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水

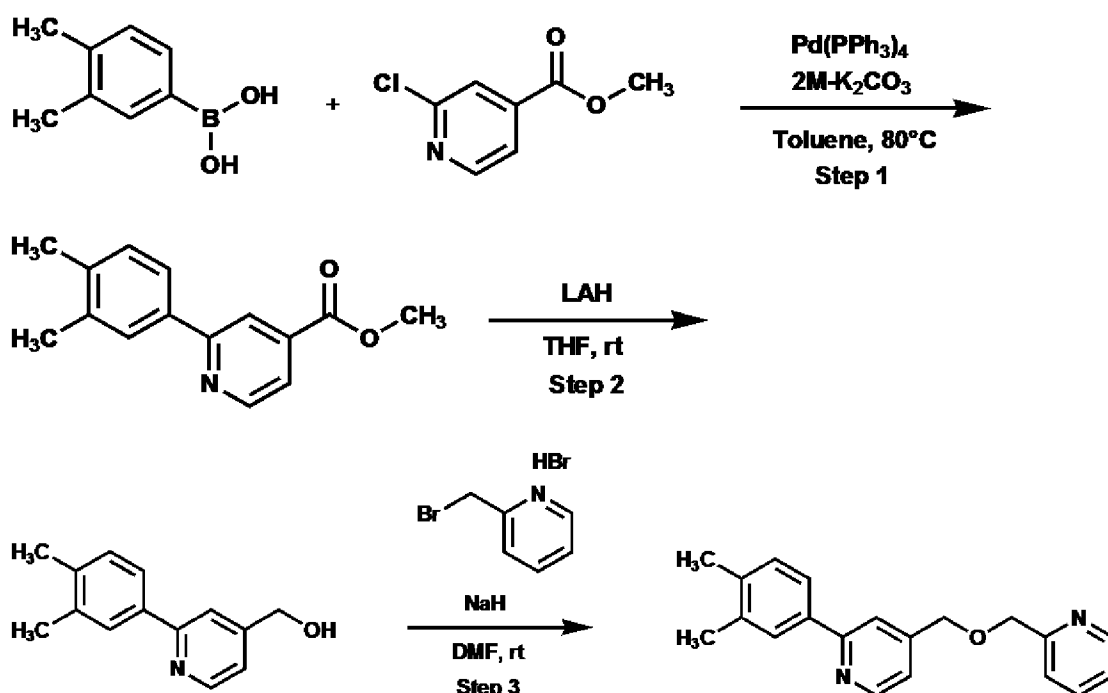
素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行った。しかし、6-クロロニコチン酸メチルを十分に取り除くことができなかったため、混合物として6-(3,4-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボン酸メチル(1.021 g)を得た。

Step 2: 6-(3,4-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボン酸メチルの混合物(353.9 mg)をTHF(7 mL)に溶解し、フラスコを氷水浴に浸した後、水素化アルミニウムリチウム(92.2 mg、2.43 mmol)を加え、氷浴を外して室温で90分間攪拌した。反応終了後、フラスコを氷浴に浸し蒸留水でクエンチを行い、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーを行うことで(6-(3,4-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)メタノール(253.2 mg、1.19 mmol)を得た。

[0053] Step 3: (6-(3,4-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)メタノール(253.2 mg、1.19 mmol)をDMF(5 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(純度55%、113.3 mg、2.60 mmol)を加え室温にて20分間攪拌した。その後、2-(ブロモメチル)ピリジン臭素酸塩(269.6 mg、1.07 mmol)を加え終夜攪拌した。反応終了後、フラスコを氷浴に浸し蒸留水でクエンチを行った後、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで5-(((ピリジン-2-イル)メトキシ)メチル)-2-(3,4-ジメチルフェニル)ピリジン(153.9 mg、0.51 mmol)を得た。

[0054] 合成法E

ピリジン誘導体の合成法2(実施例5)



[0055] Step 1: 3,4-ジメチルフェニルボロン酸 (760.8 mg、5.07 mmol)、2-クロロイソニコチン酸メチル (944.0 mg、5.44 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (599.9 mg、0.52 mmol) に対し、Arガスを吹き込んで飽和したトルエン (50 mL)、2M-炭酸カリウム水溶液 (5 mL) を加え、80℃で4時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行った。しかし、2-クロロイソニコチン酸メチルを十分に取り除くことができなかったため、混合物として2-(3,4-ジメチルフェニル)ピリジン-4-カルボン酸メチル (1.047 g) を得た。

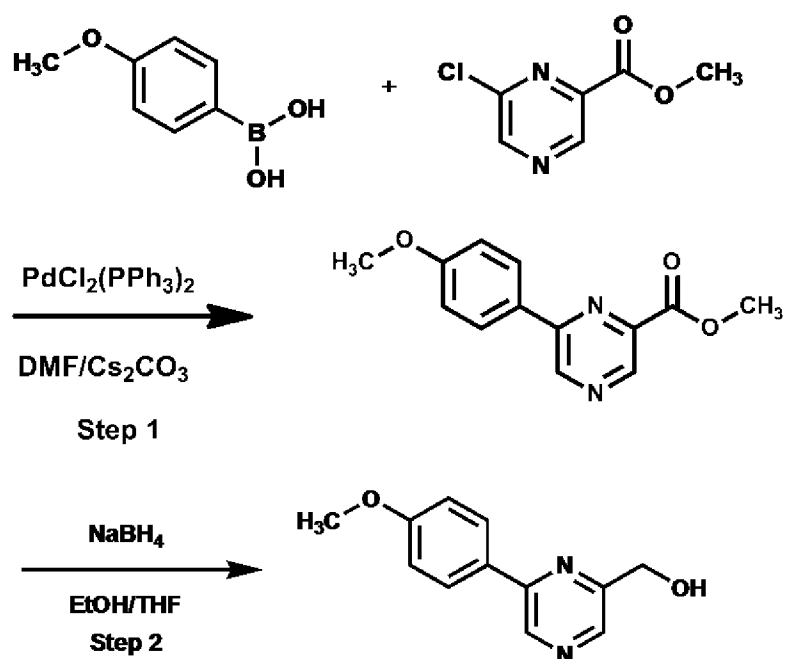
Step 2: 2-(3,4-ジメチルフェニル)ピリジン-4-カルボン酸メチルの混合物 (382.6 g) をTHF (5 mL) に溶解し、フラスコを氷水浴に浸した後、水素化アルミニウムリチウム (92.2 mg、2.43 mmol) を加え、氷浴を外して室温で90分間攪拌した。反応終了後、フラスコを氷浴に浸し、蒸留水でクエンチを行い、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機

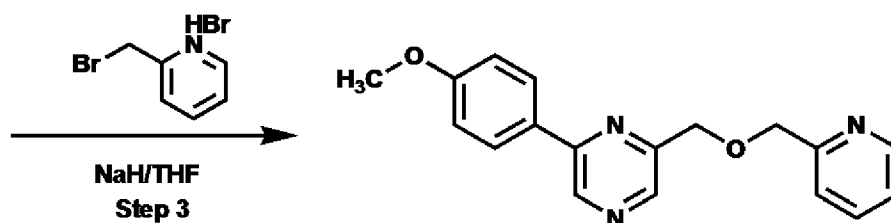
層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーを行うことで（２－（３，４－ジメチルフェニル）ピリジン－４－イル）メタノール（２６２．９ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を得た。

[0056] Step 3: （２－（３，４－ジメチルフェニル）ピリジン－４－イル）メタノール（２６２．９ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）をDMF（５ｍＬ）に溶解し、水素化ナトリウム（純度５５％、１２３．５ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）を加え室温にて２０分間攪拌した。その後、２－（ブロモメチル）ピリジン臭素酸塩（２７２．８ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を加え終夜攪拌した。反応終了後、フラスコを氷浴に浸し蒸留水でクエンチを行った後、酢酸エチルで希釈し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで２－（（２－（３，４－ジメチルフェニル）ピリジン－４－イル）メトキシ）メチル）ピリジン（１１４．５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を得た。

[0057] 合成法F

ピラジン誘導体の合成法（実施例６）





[0058] Step 1: 6-クロロピラジン-2-カルボン酸メチル (0.43 g、2.50 mmol) に DMF (10 mL)、3-メトキシフェニルボロン酸 (0.55 g、3.65 mmol)、ビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロライド ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 88 mg、0.13 mmol)、炭酸セシウム (Cs_2CO_3 , 1.88 g、5.75 mmol) を加えて 65℃で一晩撹拌した。反応液を水 (100 mL) に加え、酢酸エチル (50 mL) で3回抽出した。酢酸エチル層を併せて水 (50 mL)、5%塩化ナトリウム水溶液 (25 mL) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して6-(4-メトキシフェニル)ピラジン-2-カルボン酸メチル (0.31 g、1.27 mmol) を得た。

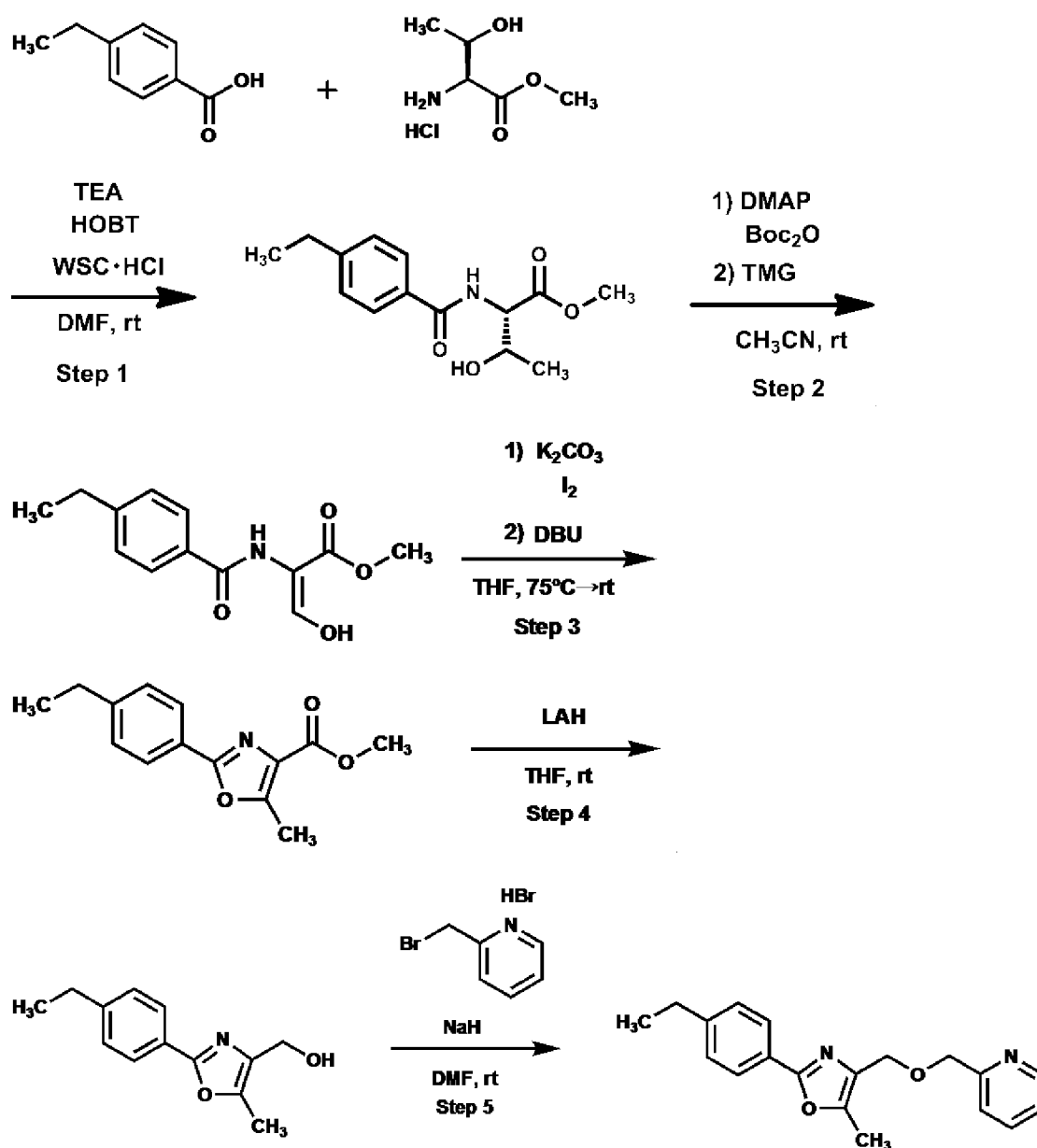
Step 2: 水素化ホウ素ナトリウム (NaBH_4 , 93.5 mg、2.46 mmol) にエタノール (EtOH, 8 mL) を加えて懸濁し、そこへ6-(4-メトキシフェニル)ピラジン-2-カルボン酸メチル (0.30 g、1.23 mmol) を THF (4 mL) に溶解して加え、室温で一晩撹拌した。水 (5 mL) を加えて、2 M 塩酸で pH 5 に調整した。有機溶媒を減圧下留去し、酢酸エチル (25 mL)、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (6 mL) を加えて抽出した。水 (6 mL) で洗浄し、溶媒を留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して6-(4-メトキシフェニル)ピラジン-2-イル)メタノール (52.0 mg、0.22 mmol) を得た。

[0059] Step 3: 6-(4-メトキシフェニル)ピラジン-2-イル)メタノール (48.0 mg、0.20 mmol) を THF (4 mL) に溶解し、60%水素化ナトリウム (17.0 mg、0.42 mmol)、2-ブロ

モメチルピリジン臭化水素酸塩（51.0 mg、0.20 mmol）を加えて室温で一晩攪拌した。氷（1 g）、酢酸エチル（20 mL）、5%炭酸水素ナトリウム水溶液（6 mL）を加えて抽出した。不溶物をろ過により除き、溶媒を留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して2-（4-メトキシフェニル）-6-（ピリジン-2-イルメトキシメチル）ピラジン（35.0 mg、0.11 mmol）を得た。

[0060] 合成法G

メチルオキサゾール誘導体の合成法（実施例7）



[0061] Step 1: 4-エチル安息香酸 (3.027 g、20.16 mmol)、セレオニンメチルエステル塩酸塩 (3.803 g、22.42 mmol)、1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール (HOBT、3.114 g、23.05 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (WSC·HCl、WSC 塩酸塩、4.452 g、23.23 mmol) を DMF (80 mL) に溶解し、トリエチルアミン (10.0 mL、72.10 mmol) を加え終夜攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、5%-クエン酸水溶液、5%-炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去することで (2S, 3R)-2-(4-エチルベンズアミド)-3-ヒドロキシブタン酸メチル (4.929 g、18.58 mmol) を得た。

Step 2: (2S, 3R)-2-(4-エチルベンズアミド)-3-ヒドロキシブタン酸メチル (4.929 g、18.58 mmol) をアセトニトリル (100 mL) に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン (DMAPI、273.4 mg、2.24 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボン酸 (Boc₂O、4.934 g、22.61 mmol) を加え1時間攪拌した。TLCで反応終了を確認後、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (TMG、4 mL、2 容量%) を加え終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、1M-硫酸水素カリウム、5%-炭酸水素ナトリウム、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去することで (E)-2-(4-エチルベンズアミド)-3-ヒドロキシアクリル酸メチル (4.287 g、17.33 mmol) を得た。

[0062] Step 3: (E)-2-(4-エチルベンズアミド)-3-ヒドロキシアクリル酸メチル (4.287 g、17.33 mmol)、炭酸カリウム (4.907 g、35.51 mmol) に対し THF (70 mL) を加え、フラスコを氷浴に浸した後、THF (30 mL) に溶解したヨウ素 (I₂、5

、309 g、20.92 mmol)を加え、氷浴を外し75℃で3時間攪拌した。反応終了後室温に戻し、THF (30 mL)を加え、1,8-ジアザビスクロー [5.4.0]-7-ウンデセン (DBU、7.5 mL、50.20 mmol)を加え、75℃で3時間攪拌した後、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、チオ硫酸ナトリウム、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーを行うことで2-(4-エチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸メチル (1.79 g、7.30 mmol)を得た

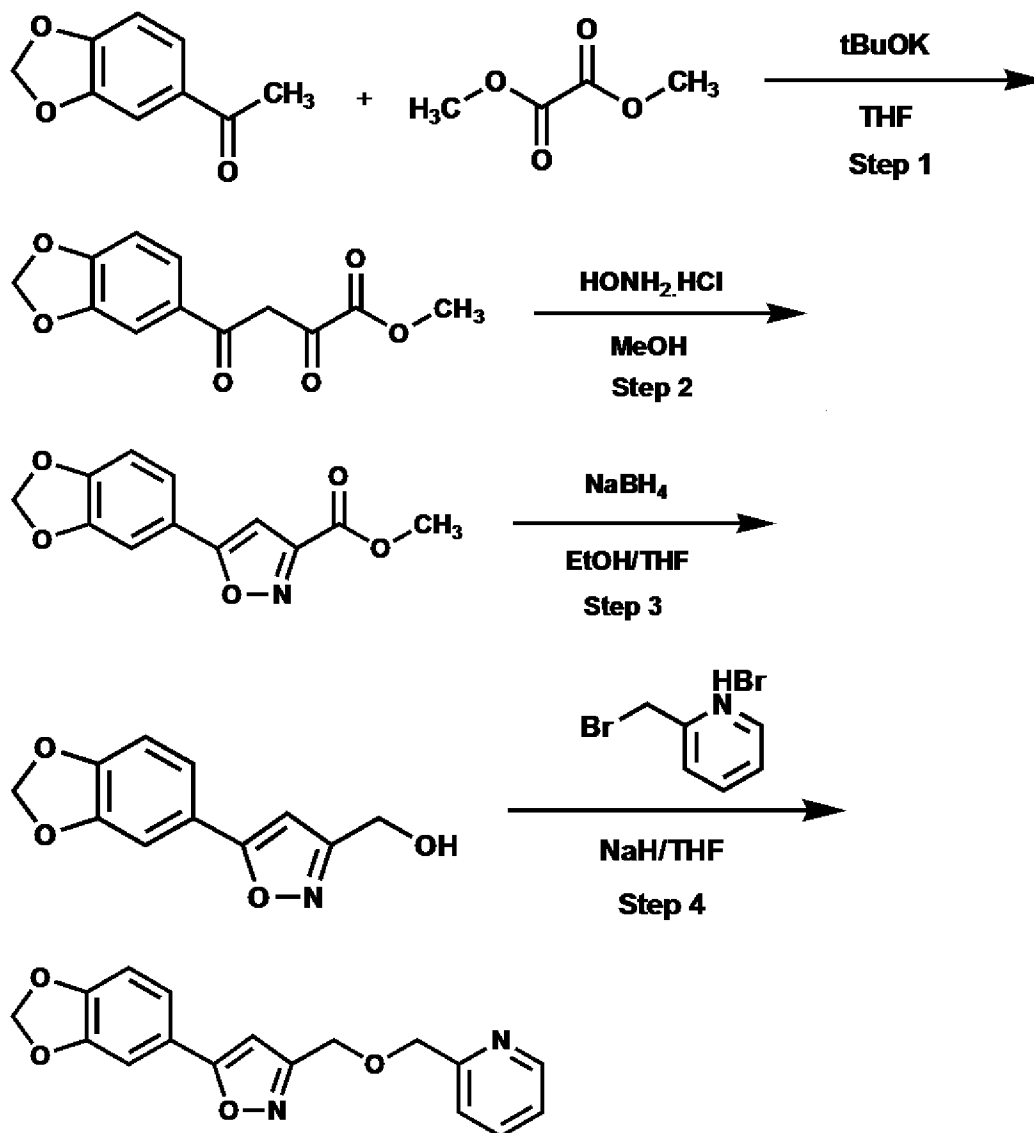
Step 4: 2-(4-エチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸メチル (504.7 mg、2.06 mmol)をTHF (5 mL)に溶解し、フラスコを氷水浴に浸した後、水素化アルミニウムリチウム (115.9 mg、3.05 mmol)を加え、氷浴を外して室温で30分間攪拌した。反応終了後、氷浴に浸し、2M-塩酸でクエンチを行い、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーを行うことで(2-(4-エチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メタノール (372.2 mg、1.71 mmol)を得た。

[0063] Step 5: (2-(4-エチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メタノール (106.9 mg、0.49 mmol)をDMF (5 mL)に溶解し、水素化ナトリウム (純度55%、91.5 mg、2.10 mmol)を加え室温にて15分間攪拌した。その後、2-(ブロモメチル)ピリジン臭素酸塩 (160.1 mg、0.62 mmol)を加え終夜攪拌した。反応終了後、フラスコを氷水に浸し蒸留水でクエンチを行った後、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-(((2-(4-エチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メトキシ)メチ

ル) ピリジン (20.1 mg、0.07 mmol) を得た。

[0064] 合成法H

イソオキサゾール誘導体の合成法 (実施例8)



[0065] Step 1: 3,4-メチレンジオキシアセトフェノン (1.64 g、10.00 mmol) を THF (55 mL) に溶解し、シュウ酸ジメチル (1.30 g、11.00 mmol) を加えて、 t -ブトキシカリウム ($t\text{BuOK}$ 、1.27 g、11.30 mmol) を THF (11 mL) に溶解して滴下した。室温で2時間攪拌し1 M塩酸 (11.5 mL、11.50 mmol) を加えて、分層、水層を除いた。有機層を濃縮し酢酸エチル (70 mL)、20%塩化ナトリウム水溶液 (18 mL) を加えて抽出した。水 (1

8 mL) で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、溶媒を留去して 4- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル)-2, 4-ジオキソブタン酸メチル (2. 52 g、10. 00 mmol) を得た。

Step 2: メタノール (MeOH、60 mL) に 4- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル)-2, 4-ジオキソブタン酸メチル (2. 52 g、10. 00 mmol)、ヒドロキアミン塩酸塩 ($\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ 、2. 08 g、30. 00 mmol) を加えて 80°C で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮、酢酸エチル (120 mL)、水 (30 mL) を加えて抽出した。有機溶媒を濃縮留去し、乾燥して、5- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) イソオキサゾール-3-カルボン酸メチル (2. 33 g、9. 40 mmol) を得た。

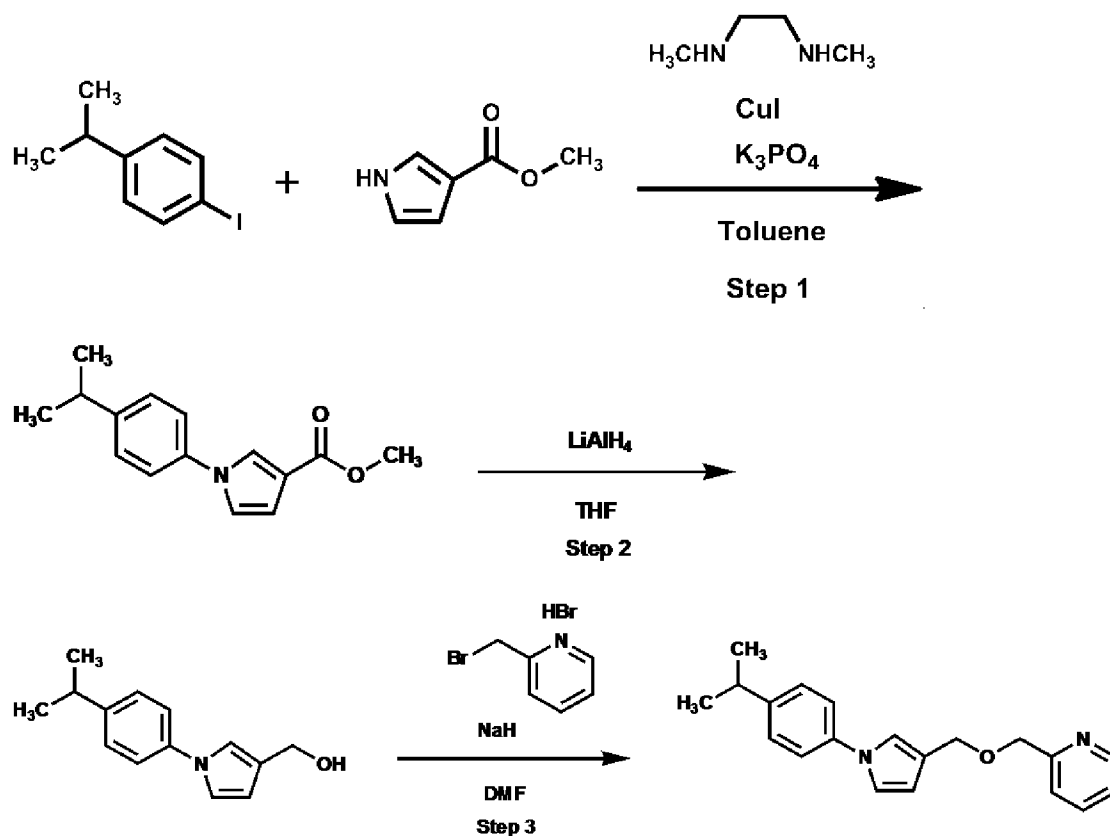
[0066] Step 3: 水素化ホウ素ナトリウム (713 mg、18. 80 mmol) にエタノール (30 mL) を加えて懸濁し、そこへ 5- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) イソオキサゾール-3-カルボン酸メチル (2. 33 g、9. 40 mmol) を THF (30 mL) に溶解して加え、室温で一晩攪拌した。氷 (40 g) を加えて、有機溶媒を減圧下留去し、酢酸エチル (120 mL)、水 (40 mL) を加えて 1 M 塩酸 (15. 3 g) で pH 6. 3 に調整し、抽出した。5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (60 mL)、水 (60 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶媒を留去して (5- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) イソオキサゾール-3-イル) メタノール (1. 99 g、9. 10 mmol) を得た。

[0067] Step 4: 60% 水素化ナトリウム (17 mg、0. 42 mmol) を THF (8 mL) に懸濁し、(5- (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) イソオキサゾール-3-イル) メタノール (1. 99 g、9. 10 mmol) を THF (32 mL) に溶解して加え、さらに 2-ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩 (2. 30 g、9. 10 mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。氷水 (20 mL) を加えて、溶媒を留去し、酢酸エチル

(60 mL) で抽出した。5%炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL) で洗浄し、溶媒を留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して2-(5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)イソオキサゾール-3-イルメトキシメチル)ピリジン(1.66 g、5.30 mmol)を得た。

[0068] 合成法 I

ピロール誘導体の合成法 1 (実施例 9)



[0069] Step 1: 1H-ピロール-3-カルボン酸メチル(480.5 mg、3.84 mmol)、ヨウ化銅(CuI 、36.6 mg、0.19 mmol)、リン酸三カリウム(K_3PO_4 、1.63 g、7.68 mmol)をトルエン(5 mL)に溶解し、p-ヨードイソプロピルベンゼン(1.30 g、11.00 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(67.7 mg、0.77 mmol)を加え、100℃に昇温し、反応させた。反応終了後、セライトろ過を行い、酢酸エチルで希釈後、飽和塩化アンモニア水、飽和食塩水を加え有機層を洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、有機溶媒を濃縮することで、1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-ピ

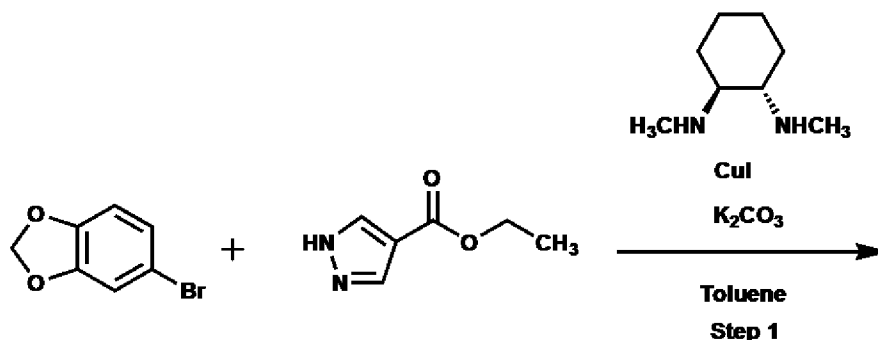
ロールー 3-カルボン酸メチル (882.5 mg、3.63 mmol) を得た。

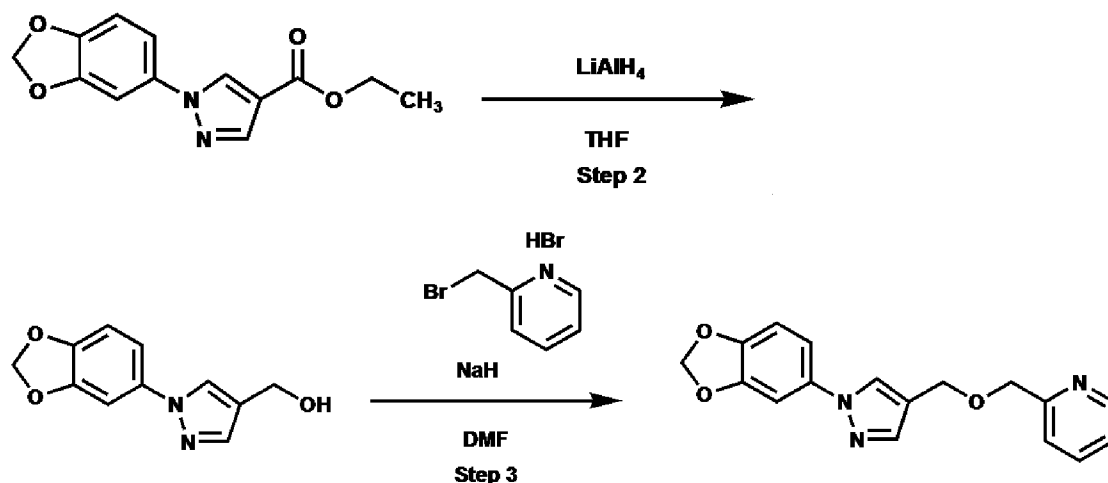
Step 2: 1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-ピロールー 3-カルボン酸メチル (882.5 mg、3.63 mmol) を THF (30 mL) に溶解し、フラスコを氷水浴に浸した後、水素化アルミニウムリチウム (221.9 mg、5.45 mmol) を加え、氷浴を外して 30 分間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、(1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-ピロールー 3-イル) メタノールを定量的に得た。

[0070] Step 3: (1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-ピロールー 3-イル) メタノール (215.3 mg、1.00 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (純度 55%、130.9 mg、3.00 mmol) を加え室温にて 10 分間攪拌した。その後、2-(ブロモメチル) ピリジン臭素酸塩 (379.4 mg、1.50 mmol) を加え終夜攪拌した。反応終了後、フラスコを氷水に浸し蒸留水でクエンチを行った後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで 2-((1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-ピロールー 3-イル) メトキシ) メチル) ピリジン (242.2 mg、0.79 mmol) を得た。

[0071] 合成法 J

ピラゾール誘導体の合成法 1 (実施例 10)





[0072] Step 1: 4-ピラゾールカルボン酸エチル (717.8 mg、4.42 mmol)、ヨウ化銅 (51.6 mg、0.27 mmol)、炭酸カリウム (1.41 g、10.19 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、4-ブromo-1,2-メチレンジオキシベンゼン (718 μL 、6.00 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン1,2-ジアミン (158 μL 、1.20 mmol) を加え、100℃に昇温し、反応させた。反応終了後、セライトろ過を行い、酢酸エチルで希釈後、飽和塩化アンモニア水、飽和食塩水を加え有機層を洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、有機溶媒を濃縮することで、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (193.9 mg、0.79 mmol) を得た。

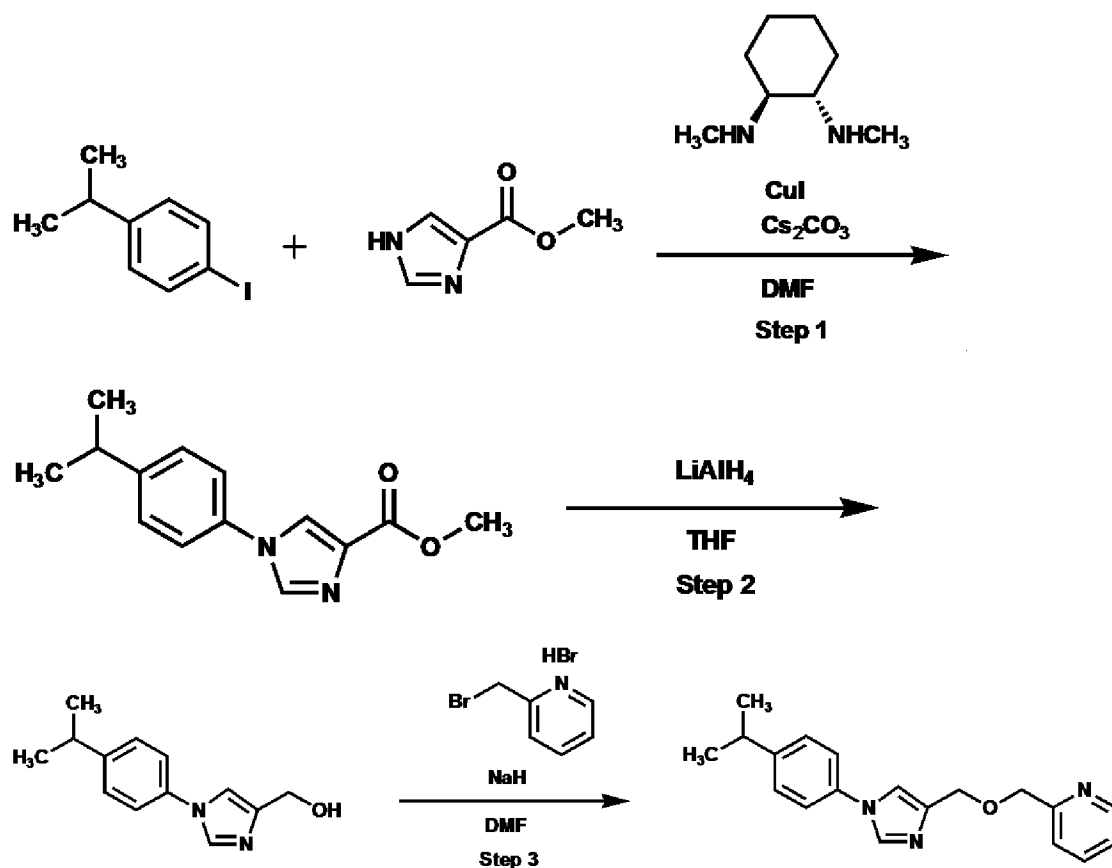
Step 2: 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (193.9 mg、0.79 mmol) をTHF (10 mL) に溶解し、フラスコを氷水浴に浸した後、水素化アルミニウムリチウム (49.9 mg、1.31 mmol) を加え、氷浴を外して30分間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで (1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (146.7 mg、0.67 mmol) を得た。

o l) を得た。

[0073] Step 3: (1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール(146.7mg、0.67mmol)をDMF(5mL)に溶解し、水素化ナトリウム(純度55%、88.0mg、2.00mmol)を加え室温にて10分間攪拌した。その後、2-(ブロモメチル)ピリジン臭素酸塩(254.9mg、1.00mmol)を加え終夜攪拌した。反応終了後、フラスコを氷水に浸し蒸留水でクエンチを行った後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-(((1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン(101.6mg、0.33mmol)を得た。

[0074] 合成法K

イミダゾール誘導体の合成法(実施例11)



[0075] Step 1: 1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (634.6 mg、5.03 mmol)、ヨウ化銅 (55.2 mg、0.29 mmol)、炭酸セシウム (3.31 g、10.15 mmol) をDMF (20 mL) に溶解し、p-ヨードイソプロピルベンゼン (1.52 g、6.16 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン1, 2-ジアミン (158 μ L、1.20 mmol) を加え、100°Cに昇温し、反応させた。反応終了後、セライトろ過を行い、酢酸エチルで希釈後、飽和塩化アンモニア水、飽和食塩水を加え有機層を洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、有機溶媒を濃縮することで、1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル (565.3 mg、2.31 mmol) を得た。

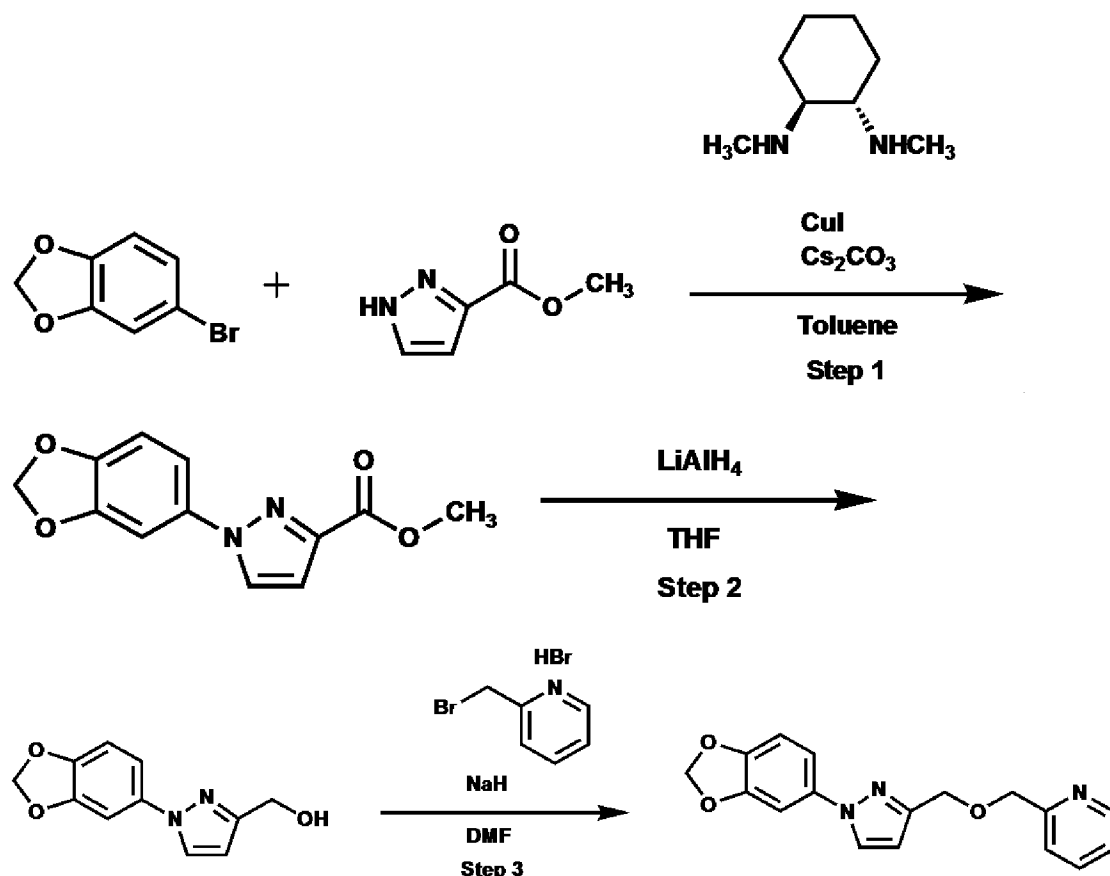
[0076] Step 2: 1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル (565.3 mg、2.31 mmol) をTHF (20 mL) に溶解し、フラスコを氷水浴に浸した後、水素化アルミニウムリチウム (144.7 mg、3.47 mmol) を加え、氷浴を外して30分間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで (1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル) メタノール (354.7 mg、1.64 mmol) を得た。

Step 3: (1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル) メタノール (354.7 mg、1.64 mmol) をDMF (10 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (純度55%、215.0 mg、4.92 mmol) を加え室温にて10分間攪拌した。その後、2-(ブロモメチル) ピリジン臭素酸塩 (622.0 mg、2.46 mmol) を加え終夜攪拌した。反応終了後、フラスコを氷水に浸し蒸留水でクエンチを行った後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト

グラフィーを行うことで2-((1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン(315.6 mg、1.03 mmol)を得た。

[0077] 合成法L

ピラゾール誘導体の合成法2(実施例12)



[0078] Step 1: 1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル(629.0 mg、4.99 mmol)、ヨウ化銅(62.9 mg、0.33 mmol)、炭酸セシウム(3.26 g、10.00 mmol)をトルエン(15 ml)に溶解し、4-ブロモ-1,2-メチレンジオキシベンゼン(718 μ L、6.00 mmol)、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン1,2-ジアミン(158 μ L、1.20 mmol)を加え、100℃に昇温し、反応させた。反応終了後、セライトろ過を行い、酢酸エチルで希釈後、飽和塩化アンモニア水、飽和食塩水を加え有機層を洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、有機溶媒を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲ

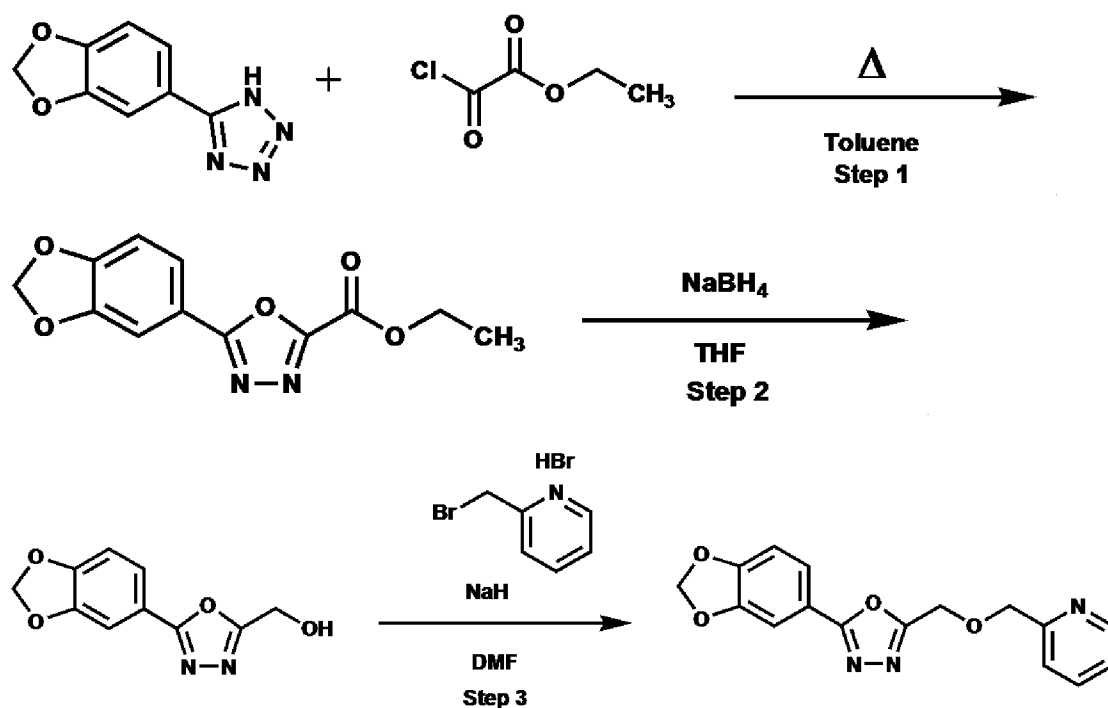
ルカラムクロマトグラフィーで精製することで、1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）-1H-ピラゾール-カルボン酸メチル（47.1mg、0.19mmol）を得た。

Step 2: 1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル（80.0mg、0.40mmol）をTHF（10mL）に溶解し、フラスコを氷水浴に浸した後、水素化アルミニウムリチウム（29.9mg、0.80mmol）を加え、氷浴を外して30分間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで（1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）-1H-ピラゾール-3-イル）メタノール（63.0mg、0.29mmol）を得た。

[0079] Step 3: （1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）-1H-ピラゾール-3-イル）メタノール（63.0mg、0.29mmol）をDMF（5mL）に溶解し、水素化ナトリウム（純度55%、19.1mg、0.44mmol）を加え室温にて10分間攪拌した。その後、2-（ブロモメチル）ピリジン臭素酸塩（111.3mg、0.44mmol）を加え終夜攪拌した。反応終了後、フラスコを氷水に浸し蒸留水でクエンチを行った後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-（（（1-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）-1H-ピラゾール-3-イル）メトキシ）メチル）ピリジン（52.6mg、0.17mmol）を得た。

[0080] 合成法M

オキサジアゾール誘導体の合成法（実施例13）



[0081] Step 1: クロログリオキシル酸エチル (2.46 g、18.00 mmol)、をトルエン (20 mL) と DMF (5 mL) に溶解し、5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2H-テトラゾール (2.85 g、15.00 mmol) を加え、加熱還流した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸及び、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、再結晶することで5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル (2.30 g、8.80 mmol) を得た。

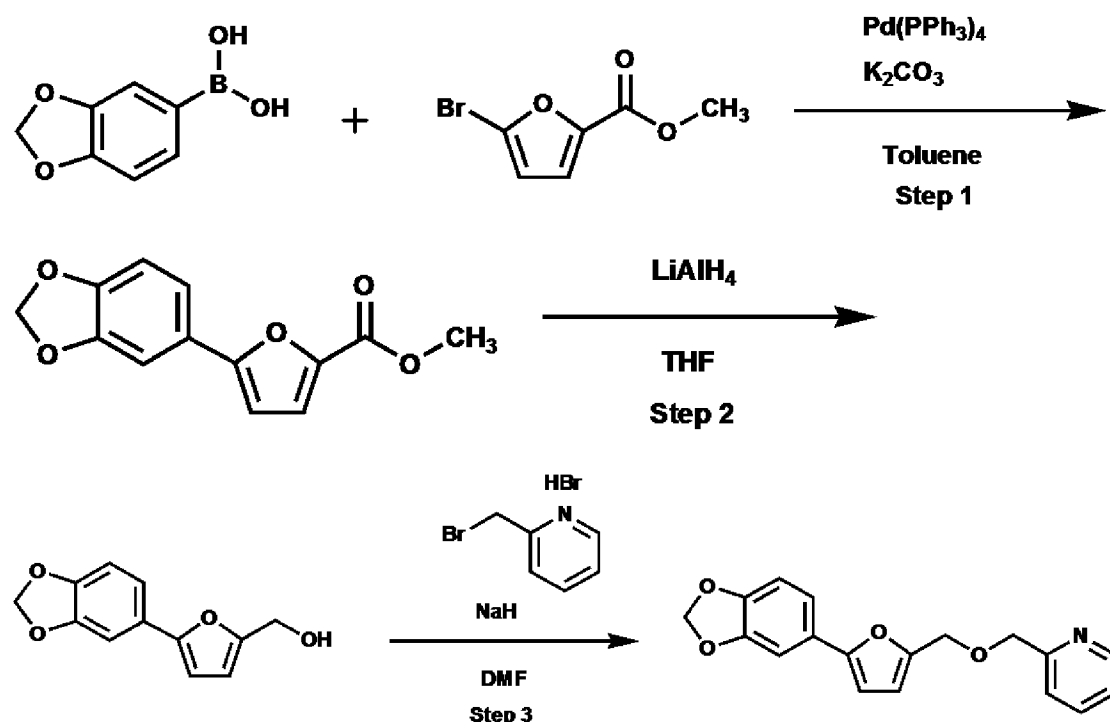
Step 2: 5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル (786.7 g、3.00 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、フラスコを氷水浴に浸した後、水素化ホウ素ナトリウム (283.7 mg、7.50 mmol) を加え、室温で攪拌した。反応終了後、蒸留水でクエンチを行い、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去した。得られた粗生成物を再結晶することで (5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) メタノール (294.6 mg、1.34 mmol)

)を得た。

Step 3: (5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール(294.6 mg、1.34 mmol)をDMF(5 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(純度55%、175.4 mg、4.02 mmol)を加え室温にて10分間攪拌した。その後、2-(ブロモメチル)ピリジン臭素酸塩(508.4 mg、2.00 mmol)を加え終夜攪拌した。反応終了後、フラスコを氷水に浸し1 N塩酸でクエンチを行った後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-((5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ)メチル)ピリジン(306.1 mg、0.98 mmol)を得た。

[0082] 合成法N

フラン誘導体の合成法(実施例14)



[0083] Step 1: 3,4-ジメチルフェニルボロン酸(496.8 g、3.

0.0 mmol)、5-ブロモフラン-2-カルボン酸メチル (620.6 mg、3.00 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (366.2 mg、0.300 mmol) に対し、脱気したトルエン (20 mL)、2M-炭酸カリウム水溶液 (3 mL) を加え、80℃で4時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)フラン-2-カルボン酸メチルの粗生成物を得た。

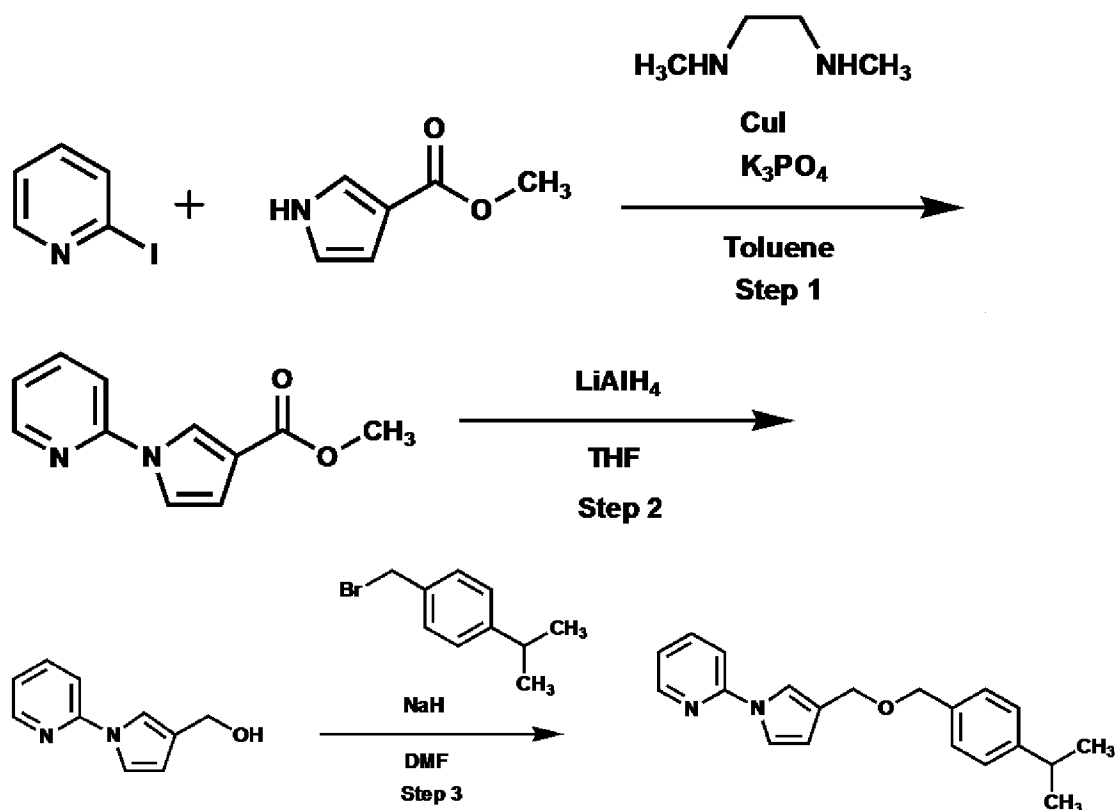
Step 2: 5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)フラン-2-カルボン酸メチルの粗生成物 (925.2 mg) をTHF (10 mL) に溶解し、フラスコを氷水浴に浸した後、水素化アルミニウムリチウム (166.9 mg、4.50 mmol) を加え、氷浴を外して30分間攪拌した。反応終了後、2M-塩酸水溶液でクエンチを行い、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製することで(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)フラン-2-イル)メタノール (268.0 mg、1.23 mmol) を得た。

Step 3: (5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)フラン-2-イル)メタノール (268.0 mg、1.23 mmol) をDMF (5 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (純度55%、65.5 mg、1.50 mmol) を加え室温にて10分間攪拌した。その後、2-(ブロモメチル)ピリジン臭素酸塩 (379.4 mg、1.50 mmol) を加え終夜攪拌した。反応終了後、フラスコを氷水に浸し1N塩酸でクエンチを行った後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-((5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)フラン-2-イル)メトキシメチル)ピリジン (27

6.9 mg、0.86 mmol)を得た。

[0084] 合成法O

ピロール誘導体の合成法2 (実施例15)



[0085] Step 1: 1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (627.8 mg、5.00 mmol)、ヨウ化銅 (71.3 mg、0.25 mmol)、リン酸三カリウム (2.15 g、10.00 mmol) をトルエン (15 mL) に溶解し、2-ヨードピリジン (622 μL 、6.00 mmol)、 N,N' -ジメチルエチレンジアミン (108 μL 、1.00 mmol) を加え、90°C に昇温し、反応させた。反応終了後、セライトろ過を行い、酢酸エチルで希釈後、飽和塩化アンモニア水、飽和食塩水を加え有機層を洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、有機溶媒を濃縮することで、1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (816.7 mg、4.04 mmol) を得た。

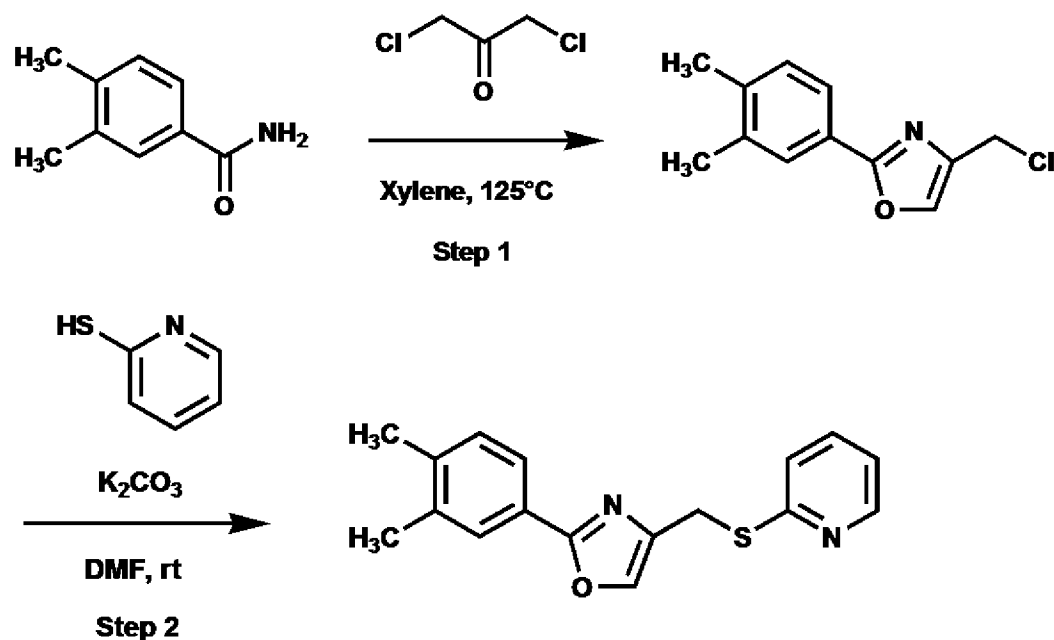
Step 2: 1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (816.7 mg、4.04 mmol) を THF (30 mL)

に溶解し、フラスコを氷水浴に浸した後、水素化アルミニウムリチウム（278.9 mg、6.06 mmol）を加え、氷浴を外して15分間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、（1-（ピリジン-2-イル）-1H-ピロール-3-イル）メタノールを定量的に得た。

Step 3: （1-（ピリジン-2-イル）-1H-ピロール-3-イル）メタノール（174.2 mg、1.00 mmol）をDMF（5 mL）に溶解し、水素化ナトリウム（純度55%、130.9 mg、3.00 mmol）を加え室温にて10分間攪拌した。その後、4-イソプロピルベンジルブロミド（319.7 mg、1.50 mmol）を加え終夜攪拌した。反応終了後、フラスコを氷水に浸し蒸留水でクエンチを行った後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-（3-（（4-イソプロピルベンジルオキシ）メチル）-1H-ピロール-1-イル）ピリジン（244.1 mg、0.80 mmol）を得た。

[0086] 合成法P

チオエーテル誘導体の合成法（実施例16）

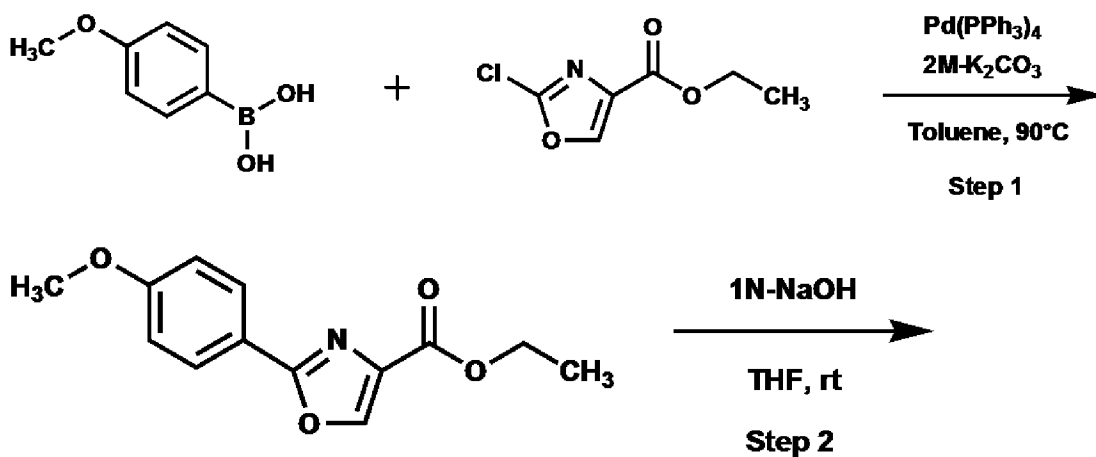


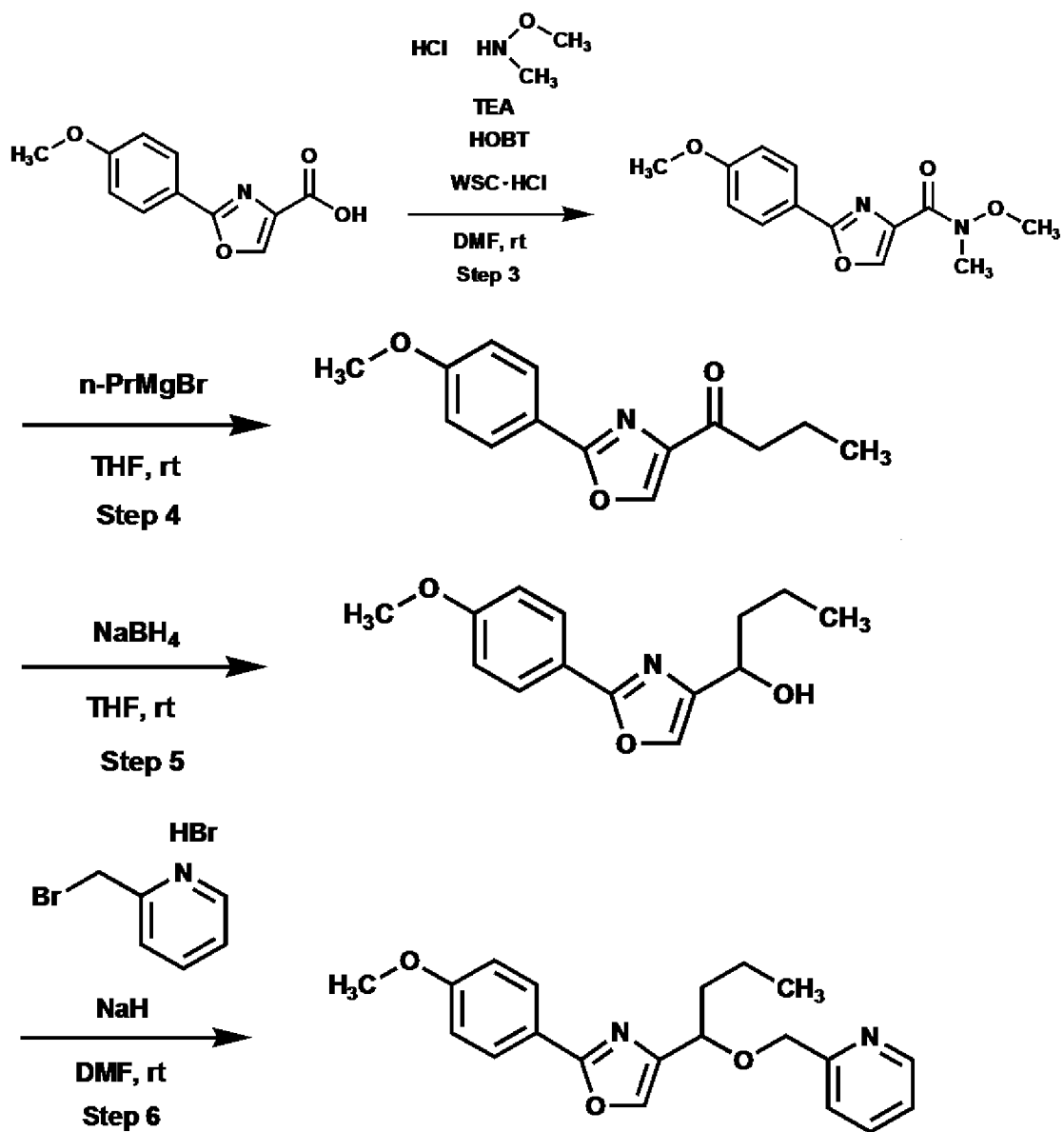
[0087] Step 1: 3, 4-ジメチルベンズアミド (746.0 mg、5.00 mmol)、1, 3-ジクロロ-2-プロパン (761.8 mg、6.00 mmol) をキシレン (10 mL) に溶解し、125℃で7時間攪拌した。反応終了後、放冷し、酢酸エチルで希釈し、濾過することで沈殿物を除去した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで4-(クロロメチル)-2-(3, 4-ジメチルフェニル) オキサゾール (769.4 mg、3.47 mmol) を得た。

Step 2: 4-(クロロメチル)-2-(3, 4-ジメチルフェニル) オキサゾール (110.8 mg、0.50 mmol)、2-メルカプトピリジン (83.4 mg、0.75 mmol)、炭酸カリウム (138.2 mg、1.00 mmol) をDMF (5 mL) に溶解し、室温で攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-((2-(3, 4-ジメチルフェニル) オキサゾール-4-イル) メチルチオ) ピリジン (123.6 mg、0.42 mmol) を得た。

[0088] 合成法Q

α -メチルオキサゾール誘導体の合成法 (実施例17)





[0089] Step 1: 4-メトキシフェニルボロン酸 (868.9 mg、5.72 mmol)、2-クロロオキサゾール-4-カルボン酸エチル (1.002 g、5.70 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (668.9 mg、0.58 mmol) に対し、Arガスで飽和したトルエン(60 mL)、2M-炭酸カリウム水溶液(5.7 mL)を加え、90℃で2時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-

4-カルボン酸エチル (557.7 mg, 2.26 mmol) を得た。

Step 2: 2-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸エチル (557.7 mg, 2.26 mmol) を THF (15 mL) に溶解し、1 M-水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加え 1 時間攪拌した。反応終了後、2 N-塩酸を加え酸性にし、酢酸エチルで希釈し水溶液を除去した後、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去することで 2-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 (467.0 g, 2.13 mmol) を得た。

[0090] Step 3: 2-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸 (464.7 g, 2.12 mmol)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.243 g, 23.00 mmol)、HOBt (885.9 mg, 6.56 mmol)、WSC 塩酸塩 (1.11 g, 5.79 mmol) を DMF (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (9.0 mL, 64.90 mmol) を加え終夜攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、5%-クエン酸水溶液、5%-炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで N-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキシアミドを得た。

Step 4: N-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキシアミド全量を THF (50 mL) に溶解し、フラスコを氷浴に浸した後 2 M-n-プロピルマグネシウムブロミド (n-PrMgBr) の THF 溶液 (20 mL) を加え室温にて終夜攪拌した。反応終了後、氷浴に浸し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチを行った後、THF を留去し、水溶液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄を行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで 1-(2-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル)ブタン-1-オン (236.6 mg, 0.

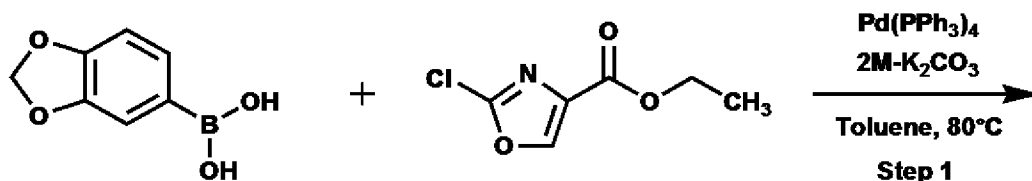
96 mmol)を得た。

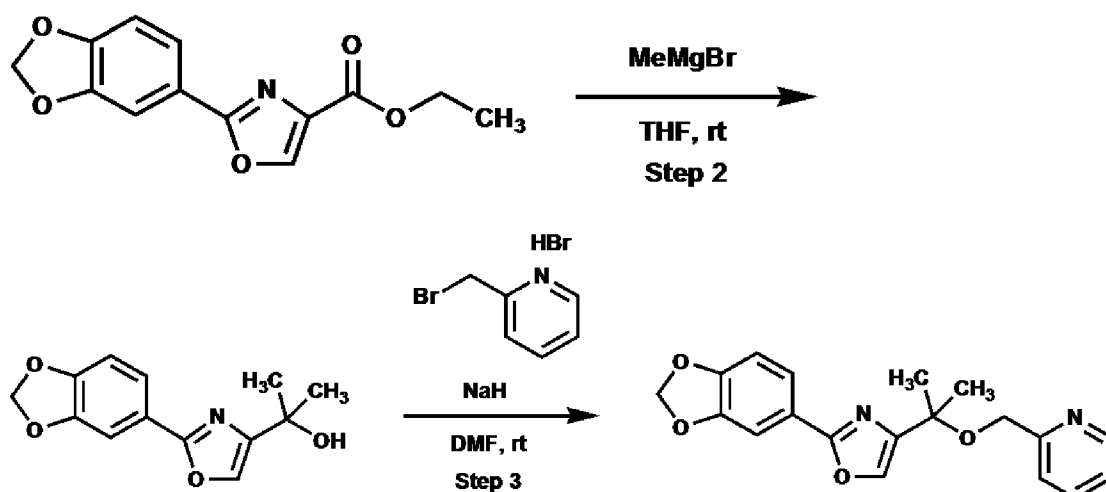
[0091] Step 5: 1-(2-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル)ブタン-1-オン(236.6 mg、0.96 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解し、フラスコを氷浴に浸した後水素化ホウ素ナトリウム(203.1 mg、5.37 mmol)を加え室温にて30分間攪拌した。反応終了後、氷浴に浸し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチを行った後、酢酸エチルで抽出を行い、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで1-(2-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル)ブタン-1-オール(233.8 mg、0.95 mmol)を得た。

Step 6: 1-(2-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル)ブタン-1-オール(77.9 mg、0.32 mmol)をDMF(5 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(純度55%、90.0 mg、2.06 mmol)を加え室温にて10分間攪拌した。その後、2-(ブロモメチル)ピリジン臭素酸塩(106.5 mg、0.42 mmol)を加え終夜攪拌した。反応終了後、フラスコを氷浴に浸し蒸留水でクエンチを行った後、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-((1-(2-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル)ブトキシ)メチル)ピリジン(76.3 mg、0.23 mmol)を得た。

[0092] 合成法R

α -ジメチルオキサゾール誘導体の合成法(実施例18)





[0093] Step 1: 3, 4-(メチレンジオキシ)フェニルボロン酸 (3. 320 g、20. 01 mmol)、2-クロロオキサゾール-4-カルボン酸エチル (3. 554 g、20. 24 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2. 443 g、2. 11 mmol) に対し、Arガスで飽和したトルエン(150 mL)、2M-炭酸カリウム水溶液(20 mL)を加え、80℃で5時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-(ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸エチル(3. 944 g、15. 10 mmol)を得た。

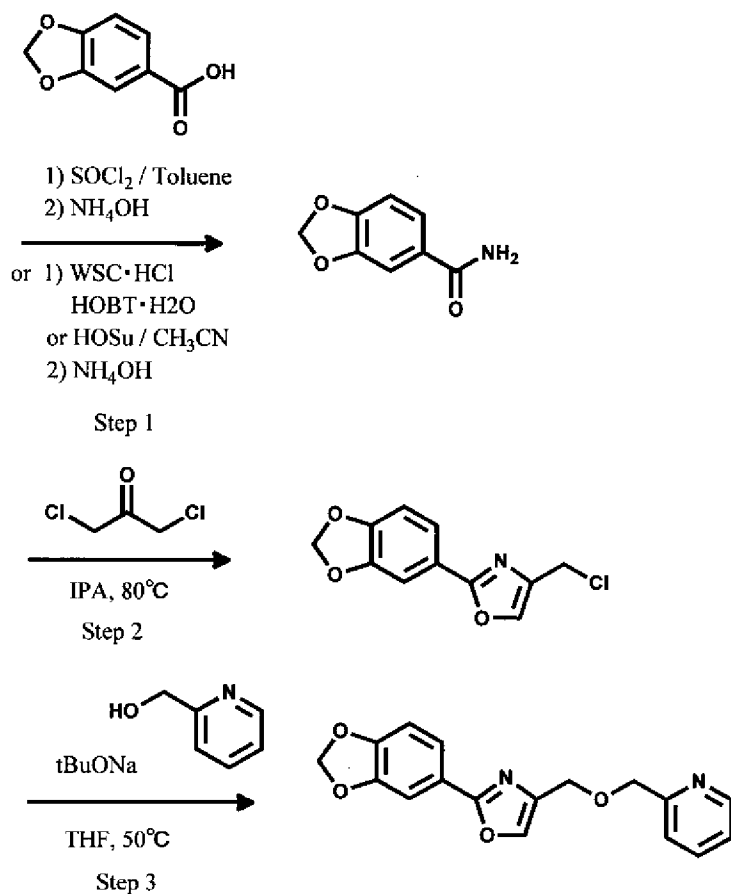
Step 2: 2-(ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸エチル(264. 3 mg、1. 07 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、氷浴に浸した後1M-メチルマグネシウムブロミド(MeMgBr)のTHF溶液20 mLを加え室温にて1時間攪拌した。反応終了後、氷浴に浸し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチを行った後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄を行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-(2-(ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)オキサゾール-4-イル)プロパン-2-オール(166.

4 mg、0.67 mmol)を得た。

[0094] Step 3: 2-(2-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)オキサゾール-4-イル)プロパン-2-オール(166.4 mg、0.67 mmol))をDMF(10 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(純度55%、174.2 mg、3.9921 mmol)を加え室温にて10分間攪拌した。その後、2-(ブロモメチル)ピリジン臭素酸塩(205.2 mg、0.81 mmol)を加え3時間攪拌した。反応終了後、フラスコを氷水に浸し蒸留水でクエンチを行った後、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことで2-(2-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)オキサゾール-4-イル)プロパン-2-イルオキシ)メチル)ピリジン(172.5 mg、0.51 mmol)を得た。

[0095] 合成法S

オキサゾール誘導体の合成法(合成法Bの別法)(実施例80)



[0096] Step 1 (塩化チオニル (SOCl_2) 法) : ピペロニル酸 (41.5 g、0.25 mol) をトルエン (325 mL) に懸濁し、N, N-ジメチルホルムアミド (96 μl 、1.25 mmol)、塩化チオニル (27.2 mL、0.375 mol) を加えて 50°C で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエン (300 mL) を加えて溶解した。水 (425 mL) に28%アンモニア水 (NH_4OH 、125 mL) を加えて 5°C に冷却し、先のトルエン溶液を加えて攪拌した。析出した結晶を分離し、水 (300 mL) でスラリー洗浄した。結晶を分離し、減圧下 50°C で乾燥し、ピペロニルアミド (39.4 g、0.24 mol) を得た。

[0097] Step 1 (1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール (HOBT) 法) : ピペロニル酸 (16.6 g、0.1 mol) にアセトニトリル (CH_3CN 、100 mL)、1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (15.3 g、0.1 mol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピ

ル)ーカルボジイミド塩酸塩 (WSC・HCl、WSC塩酸塩、21.0g、0.11mol)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液に28%アンモニア水(20mL)を加えて攪拌後、水(400mL)を加えて5℃で3時間攪拌した。析出した結晶を分離し、水(100mL)で洗浄、減圧下40℃で乾燥し、ピペロニルアミド(15.0g、0.09mol)を得た。

[0098] Step 1 (N-ヒドロキシコハク酸イミド(HOSu)法) : アセトニトリル(10.5L)にピペロニル酸(3.00Kg、17.88mol)、N-ヒドロキシコハク酸イミド(2.08Kg、17.88mol)を加えて攪拌、10℃に冷却し1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)ーカルボジイミド塩酸塩(3.81Kg、19.67mol)を加えて室温で一晩攪拌した。5℃に冷却し、28%アンモニア水(3.70L、53.64mol)を1.5時間かけて加え、同温度で2時間攪拌した。水(42L)を加えて10℃で一晩攪拌した。結晶を分離、水(12L)で洗浄、減圧下50℃で一晩乾燥してピペロニルアミド(2.54Kg、15.25mol)を得た。

[0099] Step 2 : イソプロパノール(21.2L)に1,3-ジクロロアセトン(2.91Kg、22.67mol)を加えて攪拌、ピペロニルアミド(2.5Kg、15.01mol)を加えて75℃で22時間攪拌した。水(2.13L)を加え、オキサゾール体(種晶:0.013Kg)を加えて25℃で一晩晶析した。結晶を分離、水とイソプロパノール(IPA)の混合溶媒(9:1、7.50L)で洗浄、減圧下40℃で乾燥して2-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)ー4-(クロロメチル)オキサゾール(2.58Kg、10.82mol)を得た。

[0100] Step 3 : THF(20.8L)にt-ブトキシナトリウム(tBuONa、1.27Kg、13.10mol)を加えて10℃に冷却し、2-ピリジンメタノール(1.44kg、13.10mol)を加えた。2-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)ー4-(クロロメチル)オキサゾール(2.08Kg、8.73mol)を加えて40℃で一晩攪拌した。冷水(

20.8 L)を加え、6 M塩酸(0.68 L)によりpH 6.7に調整した。減圧濃縮によりTHFを留去し、酢酸エチル(16.7 L)を加えて抽出した。分層後、酢酸エチル層を約4.4 Kgまで減圧濃縮した。45℃で加熱溶解後、30℃で種晶(B晶：粉碎品)を加えて10℃で一晩攪拌した。n-ヘプタン(11.08 L)を3時間かけて滴下し、10℃で一晩晶析した。結晶を分離、酢酸エチルとn-ヘプタンの混合溶媒(2:3、3.17 Kg)で洗浄、減圧下40℃で一晩乾燥して、2-((2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン(2.33 Kg、7.42 mol)を得た。

[0101] A晶 (Form A) 調製法：

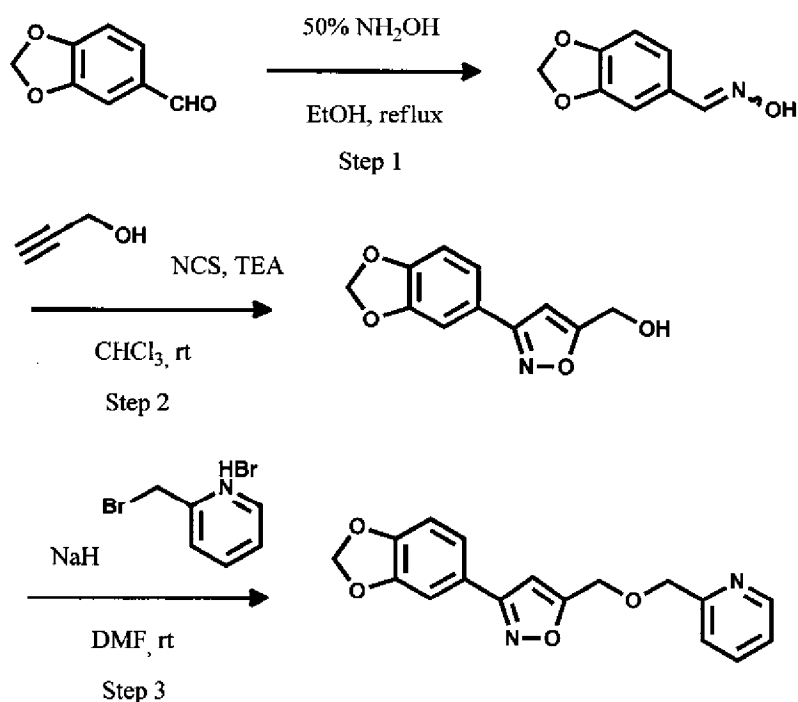
2-((2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン(0.51 g, 1.64 mmol)に酢酸エチル(0.77 mL)を加えて55℃に加温して溶解した。溶解したことを確認し、40℃まで冷却して1晩攪拌し晶析した。同温度でn-ヘプタン(1.54 mL)を添加し室温まで冷却、晶析した。結晶を分離し、減圧下40℃で乾燥させ、A晶(0.36 g、1.16 mmol)を取得した。

[0102] B晶 (Form B) 調製法：

2-((2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン(0.51 g, 1.64 mmol)に酢酸エチル(1.11 mL)を加えて55℃に加温して溶解した。溶解したことを確認し、40℃まで冷却、結晶の析出がないことを確認した。同温度でn-ヘプタン(2.22 mL)を加えて晶析した。室温まで冷却、結晶を分離し、減圧下40℃で乾燥させ、B晶(0.41 g、1.32 mmol)を取得した。

[0103] 合成法I

イソキサゾール誘導体の合成法2 (実施例81)



[0104] Step 1: ピペロナル (750 mg, 5.00 mmol) のエタノール溶液 (20 mL) に 50% ヒドロキシルアミン (2.0 mL) を加え、5 時間加熱還流した後 50% ヒドロキシルアミン (2.0 mL) を加えて一晩加熱還流した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して 1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルバルデヒド オキシム (832 mg, 5.04 mmol) を定量的に得た。

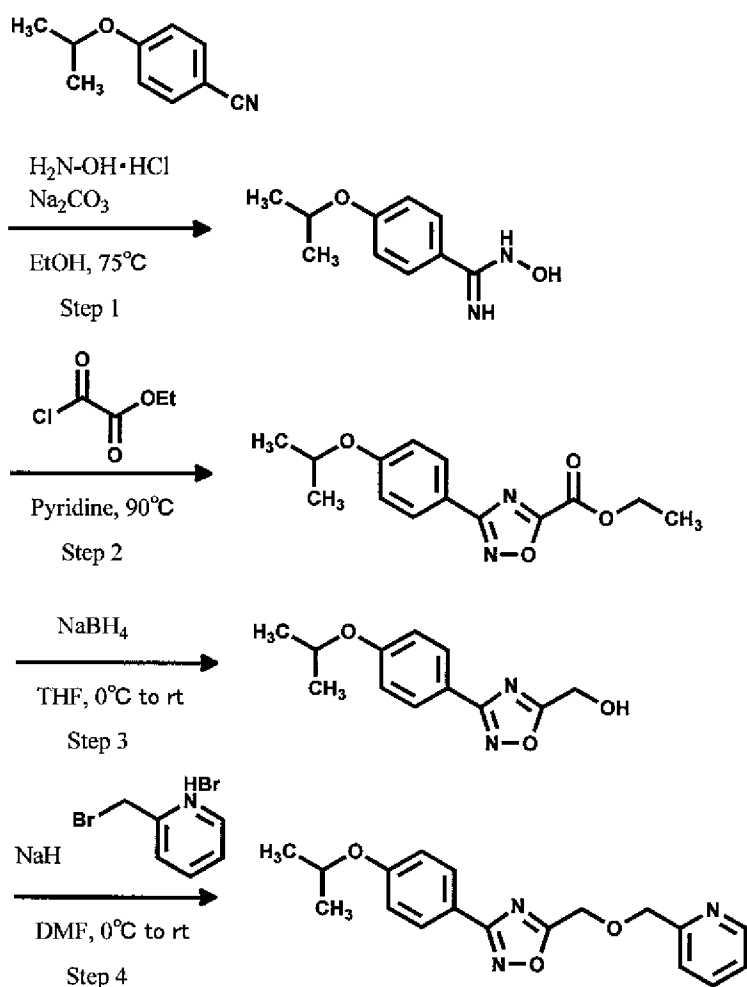
[0105] Step 2: 1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルバルデヒド オキシム (832 mg, 5.04 mmol) をクロロホルム (20 mL) に懸濁し、N-クロロコハク酸イミド (NCS、734 mg, 5.50 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した後、プロパルギルアルコール (0.380 mL, 6.44 mmol) およびトリエチルアミン (TEA、0.906 mL, 6.50 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルクロマ

トグラフィーにて精製し、[3-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)イソキサゾール-5-イル]メタノール(313mg, 1.43mmol)を得た。

[0106] Step 3: 水素化ナトリウム(NaH、純度55%、64.3mg, 1.47mmol)のDMF懸濁液(2mL)に[3-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)イソキサゾール-5-イル]メタノール(80.8mg, 0.369mmol)のDMF溶液(3mL)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液に2-(ブロモメチル)ピリジン 臭化水素酸塩(103mg, 0.406mmol)を加え室温で2時間攪拌した後、更に2-(ブロモメチル)ピリジン 臭化水素酸塩(46.7mg, 0.185mmol)を加え室温で終夜攪拌した。反応液を氷冷して水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより、2-((3-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)イソキサゾール-5-イル)メトキシメチル)ピリジン(25.8mg, 0.0831mmol)を得た。

[0107] 合成法U

オキサジアゾール誘導体の合成法1 (実施例82)



[0108] Step 1: 4-イソプロピルオキシベンゾニトリル (1.23 g、7.49 mmol) をエタノール (38 mL) に溶解しヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.06 g、15.0 mmol) を加えた。次に炭酸ナトリウム (3.98 g、37.6 mmol) を加えスラリー状の反応液を75℃に加熱し、そのまま一晩撹拌した。室温に戻して減圧濃縮した後、残渣にジクロロメタン (25 mL) を加え溶け残った塩をろ過により除いた。母液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール) で精製し目的の (4-イソプロポキシフェニル) ヒドロキシアミノイミン (1.06 g、5.44 mmol) を油状物として得た。

Step 2: (4-イソプロポキシフェニル) ヒドロキシアミノイミン (1.05 g、5.42 mmol) をピリジン (25 mL) に溶解し、エチルクロログリオキシレート (0.92 mL、8.12 mmol) を加えた。こ

れを90℃に加熱して3時間反応後、室温に戻して減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル(25 mL)と水(20 mL)を加えて抽出し、有機層を1 N塩酸(20 mL)で2回、飽和食塩水(20 mL)で洗浄後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール)で精製し目的の3-(4-イソプロポキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(1.19 g、4.31 mmol)を油状物として得た。

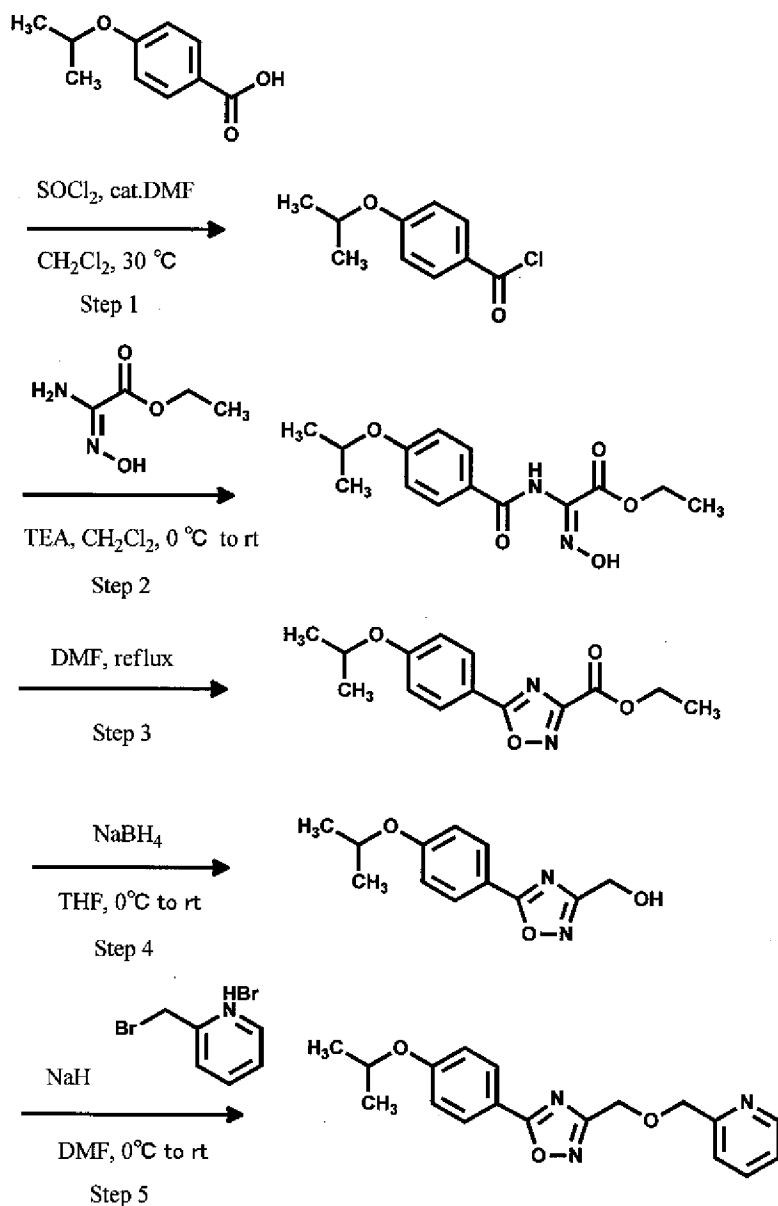
Step 3: 3-(4-イソプロポキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル(0.71 g、2.56 mmol)をテトラヒドロフラン(15 mL)に溶かして氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム(0.26 g、6.22 mmol)を加えた。室温に戻して2時間反応後、TLCで原料の消失を確認した。冷却下、水(10 mL)をゆっくり加えてクエンチした後、室温に戻して酢酸エチル(25 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(15 mL)で洗浄後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル)で精製して目的の(3-(4-イソプロポキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メタノール(0.39 g、1.66 mmol)を固体として得た。

Step 4: DMF(8 mL)に水素化ナトリウム(55%、0.16 g、3.62 mmol)を懸濁させた中へ、(3-(4-イソプロポキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メタノール(0.38 g、1.64 mmol)を数回に分けて加えた。反応液を冷却し、2-(ブROMOMETHYL)ピリジン臭素酸塩(0.47 g、1.80 mmol)を加え室温に戻して2時間攪拌した。別の容器に水(8 mL)と1 N塩酸(4 mL)合わせて冷却し、そこへ反応液を滴下した。室温に戻して1 N水酸化ナトリウム(4.4 mL)で中和した後、酢酸エチル(25 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(15 mL)で洗浄後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル)で精製して目的の2-(

((3- (4-イソプロポキシフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メトキシ) メチル) ピリジン (0.25 g、0.76 mmol) を薄桃色固体として得た。

[0109] 合成法 V

オキサジアゾールの合成法 2 (実施例 83)



[0110] Step 1: 4-イソプロポキシ安息香酸 (4.50 g、25.0 mmol) を塩化メチレン (80 mL) に懸濁させ、DMF (140 μ l、1.81 mmol) と塩化チオニル (12.1 mL、167.00 mmol) を加

えた。反応液を窒素雰囲気下、30～50℃で22時間攪拌した。反応液を放冷後、減圧濃縮し、トルエン（10 mL）で2回共沸して4-イソプロポキシ安息香酸クロリド（5.11 g）を無色液体として得た。

Step 2：4-イソプロポキシ安息香酸クロリド（5.11 g）を塩化メチレン（80 mL）に溶解させ、窒素雰囲気下とした後に反応液を氷冷した。反応液に、エチル-2-オキシミノオキサマート（3.30 g、25.00 mmol）とトリエチルアミン（4.20 mL、30.10 mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に塩化メチレン（50 mL）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）を加えて抽出を行った。水層を更に塩化メチレン（20 mL）で1回、酢酸エチル（50 mL）で2回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を減圧濃縮して2-〔（4-イソプロポキシベンゾイル）アミノ〕-2-（ヒドロキシミノ）酢酸 エチルエステル（7.05 g、24.00 mmol）を白色粉末として得た。

Step 3：2-〔（4-イソプロポキシベンゾイル）アミノ〕-2-（ヒドロキシミノ）酢酸 エチルエステル（7.05 g、24.00 mmol）をDMF（40 mL）に溶かし4時間加熱還流した。反応液を放冷し酢酸エチル（100 mL）と水（50 mL）で抽出した。有機層を飽和食塩水（50 mL）で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過し、濾液減圧濃縮して5-（4-イソプロポキシフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボン酸 エチルエステルの組成物（6.29 g）を得た。この組成物を中間クロマトグラフィー（シリカゲル200 g、ヘキサン：酢酸エチル=95：5～85：15で溶出）で精製し、5-（4-イソプロポキシフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル（5.53 g、20.00 mmol）を白色固体として得た。

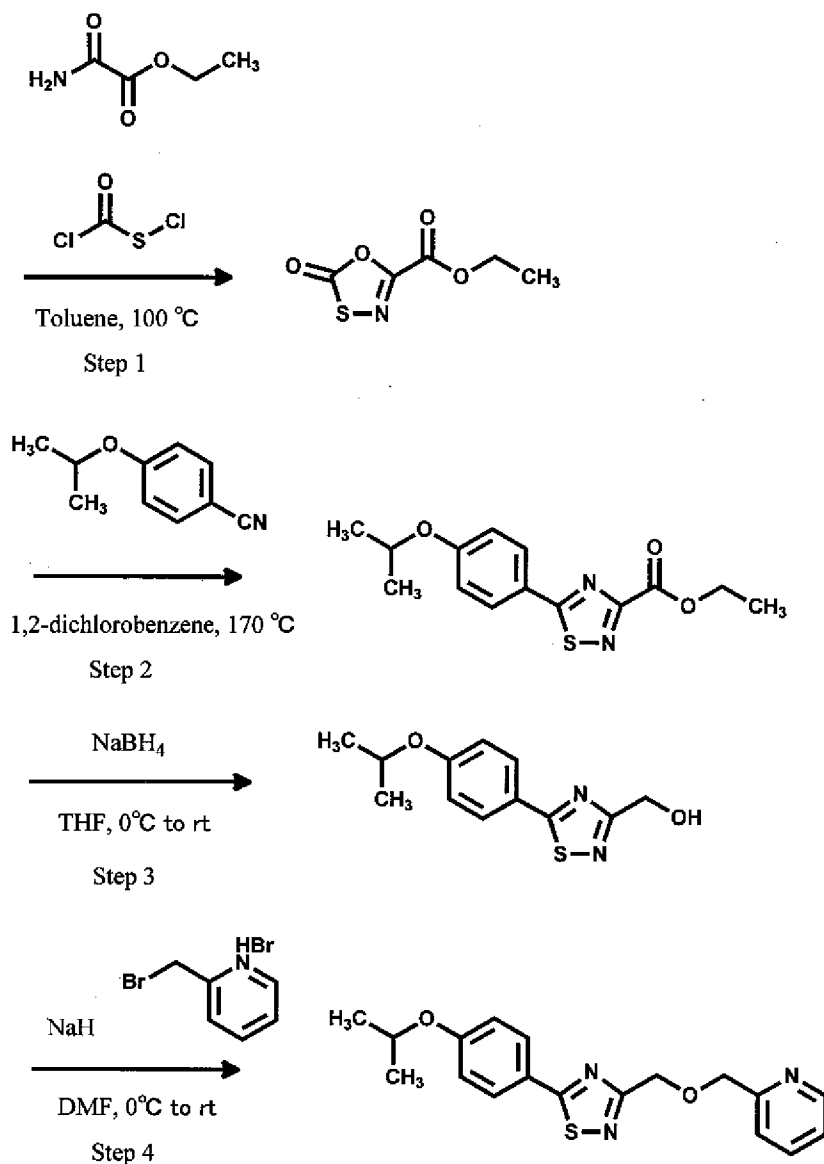
Step 4：5-（4-イソプロポキシフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル（0.55 g、2.00 mmol）を白色固体として得た。

o l) をテトラヒドロフラン (12 mL) に溶かして氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (0.19 g、4.71 mmol) を加えた。室温に戻して4時間反応後 TLC で原料の消失を確認した。冷却下、水 (12 mL) をゆっくり加えてクエンチした後、室温に戻して酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄後に溶媒を留去し目的物を白色固体として得た。(5-(4-イソプロポキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール (0.45 g、1.94 mmol) はそのまま次の反応に用いた。

Step 5: DMF (10 mL) に水素化ナトリウム (55%、0.18 g、4.21 mmol) を懸濁させ冷却下、(5-(4-イソプロポキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メタノール (0.45 g、1.94 mmol) を加えた。2-(ブロモメチル)ピリジン臭素酸塩 (0.54 g、2.09 mmol) を加え室温に戻して2時間撹拌した。別の容器に水 (10 mL) と1N塩酸 (5 mL) 合わせて冷却し、そこへ反応液を滴下した。室温に戻して1N水酸化ナトリウム (5.5 mL) で中和した後、酢酸エチル (25 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル) で精製して目的の2-((5-(4-イソプロポキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシ)メチル)ピリジン (0.45 g、1.40 mmol) を無色油状物として得た。

[0111] 合成法W

チアジアゾールの合成法 (実施例84)



[0112] Step 1 : オキサミン酸エチル (30.0 g、256.00 mmol) をトルエン (250 mL) に懸濁し、クロロチオホルミルクロリド (21.0 mL、253.00 mmol) を加え、窒素雰囲気下、100 °C で7.5 時間攪拌した。反応液を放冷後、析出物を濾過して除き、濾液を水 (300 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL)、飽和食塩水 (300 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を減圧濃縮して2-オキソ-1,3,4-オキサチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (20.99 g、120.00 mmol) を黄色油状物として得た。

Step 2: 4-イソプロポキシベンゾニトリル (42.1 g、261.00 mmol) と 2-オキソ-1, 3, 4-オキサチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (13.1 g、74.60 mmol) を 1, 2-ジクロロベンゼン (180 mL) に溶解し、170℃で4日間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル500 g、ヘキサン: 酢酸エチル=1:0~4:1で溶出) で精製し、5-(4-イソプロポキシフェニル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル (2.76 g、9.44 mmol) を茶色油状物として得た。

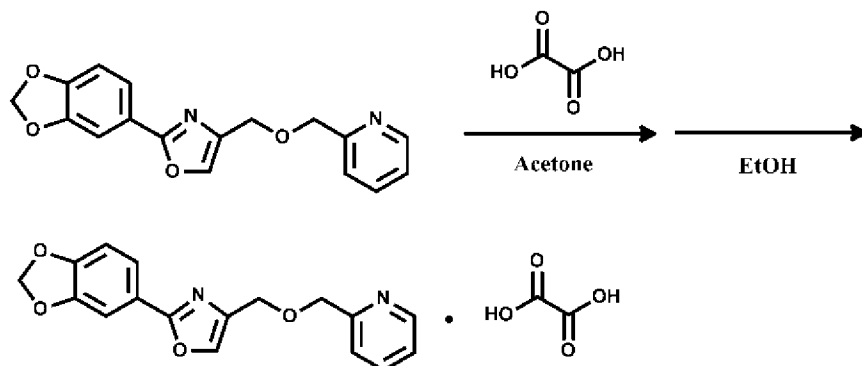
Step 3: 5-(4-イソプロポキシフェニル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル (0.59 g、2.00 mmol) をテトラヒドロフラン (12 mL) に溶かして氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (0.21 g、5.02 mmol) を加え室温に戻して終夜撹拌した。冷却下、水 (12 mL) をゆっくり加えてクエンチした後、室温に戻して酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄後に溶媒を留去し目的物を黄色固体として得た。(5-(4-イソプロポキシフェニル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) メタノール (0.49 g、1.96 mmol) はそのまま次の反応に用いた。

Step 4: DMF (5 mL) に水素化ナトリウム (55%、0.19 g、4.28 mmol) を懸濁させ冷却下、(5-(4-イソプロポキシフェニル)-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) メタノール (0.49 g、1.95 mmol) をジメチルホルムアミド (3 mL) に溶かして加えた。2-(ブロモメチル) ピリジン臭素酸塩 (0.55 g、2.14 mmol) を加え室温に戻して2時間撹拌した。別の容器に水 (10 mL) と1 N塩酸 (4.5 mL) を合わせて冷却し、そこへ反応液を滴下した。室温に戻して1 N水酸化ナトリウム (5 mL) で中和した後、酢酸エチル (25 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル) で精製して目的の2-((5-(4-イソプロポキシフェニル)-1, 2, 4-チア

ジアゾール-3-イル)メトキシ)メチル)ピリジン(0.32g、0.93mmol)を黄色油状物として得た。

[0113] 合成法X

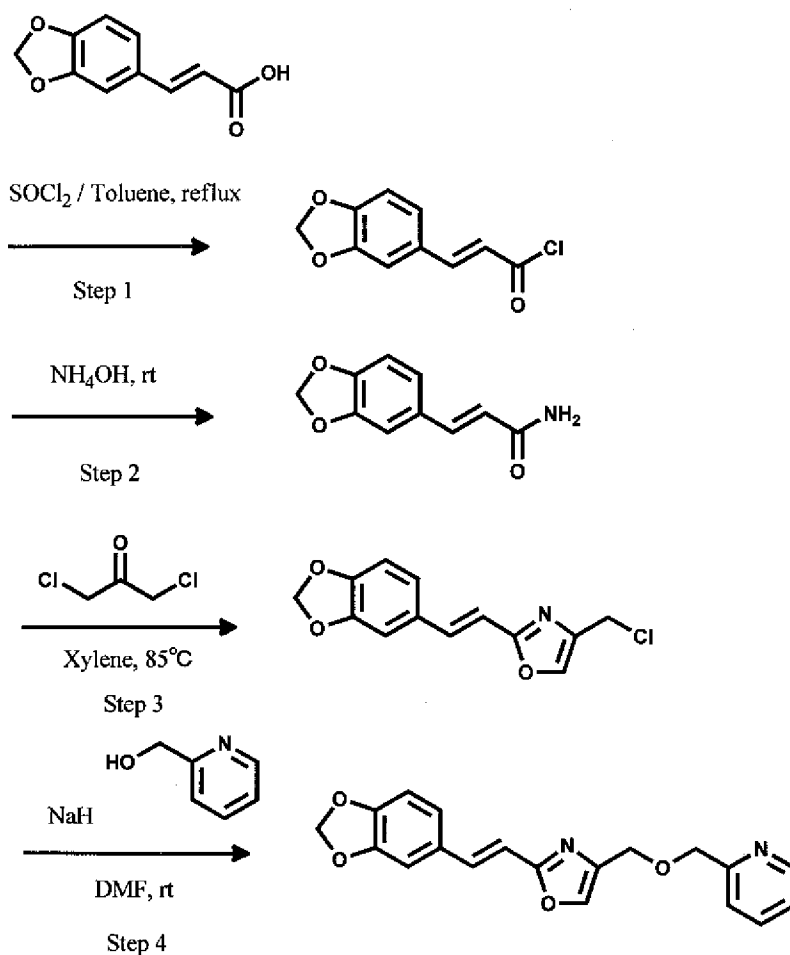
シュウ酸塩の調整法(実施例85)



[0114] 2-((2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン(0.50g、1.62mmol)をアセトン(Acetone、10mL)に溶解し、シュウ酸二水和物(0.49g、3.90mmol)を加え室温で30分撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた固体残渣はエタノール(5mL)に溶解したが室温のままゆっくりと撹拌すると結晶が析出した。撹拌性を良くするためエタノール(2mL)を追加して1時間撹拌を続けた。ろ過して結晶をエタノール(2mL×2回)で洗浄後、40℃で減圧乾燥した。結晶の回収率は77%、HPLCによる純度は75.6%であった。一シュウ酸塩としたときの理論純度77.5%に近いことから、2-((2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン・一シュウ酸塩と推測される。

[0115] 合成法Y

オキサゾール誘導体の合成法3(実施例86)



[0116] Step 1: 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propenoic acid (1.0 g, 5.20 mmol), thionyl chloride (4.0 mL, 52.00 mmol) in toluene (10 mL) was dissolved, and the mixture was stirred at 100°C for 2 hours. After the reaction was complete, the solvent was removed, and 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propenoyl chloride was obtained as a crude product.

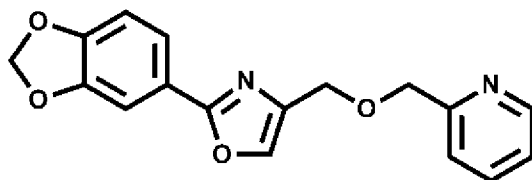
Step 2: 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propenoyl chloride was dissolved in an aqueous ammonia solution (40 mL), dimethylformamide (10 mL) was added, and the mixture was stirred at 40°C for 12 hours. After the reaction was complete, the mixture was extracted with ethyl acetate, washed with saturated brine, and the organic layer was dried over magnesium sulfate. The solvent was removed, and 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propenamide was obtained as a crude product.

Step 3: 3-((1,3-benzodioxol-5-yl)-(2E)-2-propenyl)amides of the crude product, 1,3-dichloro-2-propanol (761.8 mg, 6.00 mmol) in xylene (Xylene, 10 mL) was dissolved, and stirred at 125 °C for 12 hours. After reaction completion, cooling, solvent removal, and silica gel column chromatography were performed to obtain 2-((1E)-2-((benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-4-chloromethyl oxazoline (912.7 mg, 3.47 mmol).

Step 4: 2-((1E)-2-((benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-4-chloromethyl oxazoline (912.7 mg, 3.47 mmol), 2-pyridine methanol (301.6 mg, 3.12 mmol), and sodium hydride (272.3 mg, 6.24 mmol) in DMF (5 mL) was dissolved, stirred at room temperature. After reaction completion, extraction with ethyl acetate, stopping the reaction by addition of ice water, washing the organic layer with saturated brine, drying the organic layer with magnesium sulfate, filtration, solvent removal, and silica gel column chromatography were performed to obtain 2-(((2-((1E)-2-((benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)oxazolin-4-yl)methoxy)methyl)pyridine (933.0 mg, 2.78 mmol).

[0117] The compound was synthesized by the above synthesis method. Chemical structure and identification data are shown below.

[0118] 実施例 1 および実施例 80：合成法 A または合成法 S



2-(((2-((1E)-2-((benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)oxazolin-4-yl)methoxy)methyl)pyridine
2-(((2-((1E)-2-((benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)oxazolin-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ = 4.55 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.13 (s, 2H), 7.07 (d

, J= 8.1 Hz, 1H), 7.24–7.59 (m, 4H), 7.77–7.85 (m, 1H), 8.17 (s, 1H),
8.46–8.56 (m, 1H)

MS(ESI) m/z: 311.2 (M+H)

[0119] 実施例 8 O 化合物のA晶およびB晶の光学顕微鏡写真を、それぞれ、図 1 及び図 2 に示す。光学顕微鏡写真の測定条件は下記の通りとした。

*光学顕微鏡

測定装置 : オリンパス製 BX61

対物レンズ=UPlan FI 20X/0.50

接眼レンズ=WH10X/22

[0120] 実施例 8 O 化合物のA晶およびB晶の粉末X線を、図 3 に示す。粉末X線の測定条件は下記の通りとした。

*粉末X線

測定装置 : ブルカー・エイエックスエス株式会社製

卓上型粉末X線回折装置 BRUKER D2 PHASER

<測定条件>

Radiation : CuK α Time per step(s) : 0.20

Generator tension : 30kV Step size(2 θ) : 0.02417

Generator current : 10mA Peak angle : 4~30°

2 θ 値 :

A晶 : 4.54、15.27、24.24

B晶 : 15.46、16.90、24.58

[0121] 実施例 8 O 化合物のA晶およびB晶のDSCを、図 4 に示す。DSCの測定条件は下記の通りとした。

*DSC

測定装置 : NETZSCH Japan 株式会社製

示差走査熱量測定装置 DSC3100SA

<測定条件>

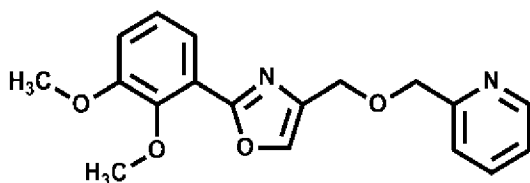
Reference : Air

Sample Pan : Al
 試料量 : 5~10mg
 昇温速度 : 5°C/K
 測定温度範囲 : 50~300°C

融点及び融解熱は、下記表の通りであった。

	Form A	Form B
融点	85.3°C	83.4°C
融解熱	84.5J/g	61.6J/g

[0122] 実施例 2 : 合成法 B



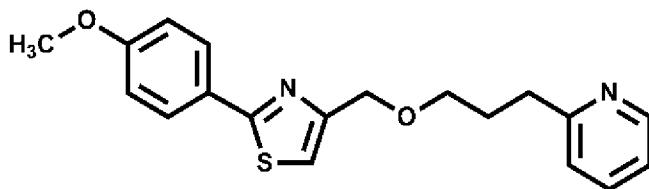
2-(((2-(2,3-dimethoxyphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2 - (((2 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル)
 メトキシ) メチル) ピリジン

¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ = 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.15-7.55 (m, 5H), 7.75-7.86 (m, 1H), 8.20-8.26 (m, 1H), 8.46-8.58 (m, 1H)

MS(ESI) m/z: 327.2 (M+H)

[0123] 実施例 3 : 合成法 C



2-(3-((2-(4-methoxyphenyl)thiazol-4-yl)methoxy)propyl)pyridine

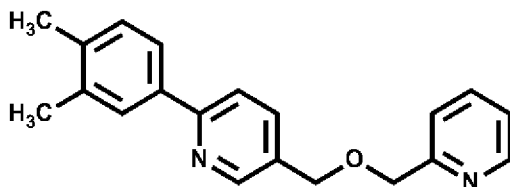
2 - (3 - ((2 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 4 - イル) メトキシ) プロピル) ピリジン

¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ = 1.91-2.02 (m, 2H), 2.75-2.87 (m, 2H), 3.50-3.59 (

m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 7.00–7.29 (m, 4H), 7.50 (s, 1H),
7.60–7.70 (m, 1H), 7.82–7.89 (m, 2H), 8.42–8.49 (m, 1H)

MS(ESI) m/z: 341.2 (M+H)

[0124] 実施例 4 : 合成法 D



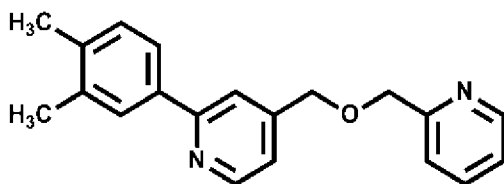
5-(((pyridin-2-yl)methoxy)methyl)-2-(3,4-dimethylphenyl)pyridine

５－（（（ピリジン－２－イル）メトキシ）メチル）－２－（３、４－ジメ
チルフェニル）ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.68 (s,
2H), 7.22–7.39 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78–7.98 (m, 5H),
8.50–8.70 (m, 2H)

MS(ESI) m/z: 305.2 (M+H)

[0125] 実施例 5 : 合成法 E



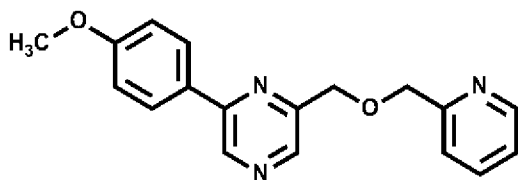
2-(((2-(3,4-dimethylphenyl)pyridin-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

２－（（（２－（３、４－ジメチルフェニル）ピリジン－４－イル）メトキ
シ）メチル）ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.73 (s,
2H), 7.22–7.39 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74–7.92 (m, 4H),
8.51–8.63 (m, 2H)

MS(ESI) m/z: 305.2 (M+H)

[0126] 実施例 6 : 合成法 F



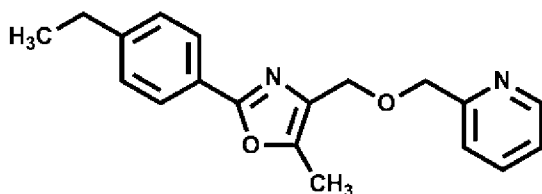
2-(4-Methoxyphenyl)-6-(pyridin-2-ylmethoxymethyl)pyrazine

2 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (ピリジン - 2 - イルメトキシメチル) ピラジン

^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.88 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.54 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 6.9, 6.9, 1.5, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)

MS(DART) m/z : 308.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0127] 実施例 7 : 合成法 G



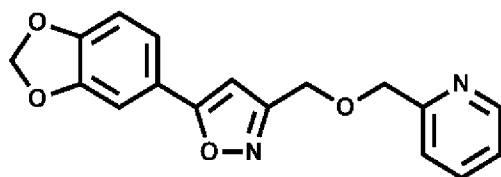
2-(((2-(4-ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2 - (((2 - (4 - エチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) メチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.64-3.76 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.28-7.81 (m, 4H), 7.78-7.92 (m, 3H), 8.50-8.57 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 309.2 (M+H)

[0128] 実施例 8 : 合成法 H



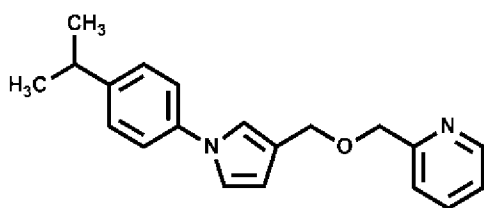
2-(5-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-isoxazol-3-ylmethoxymethyl)pyridine

2-((5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)イソオキサゾール-3-イル)メトキシメチル)ピリジン

^1H NMR (CDCl_3) δ = 4.73 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20–7.22 (m, 1H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.57–8.59 (m, 1H)

MS(DART) m/z : 311.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0129] 実施例 9：合成法 I



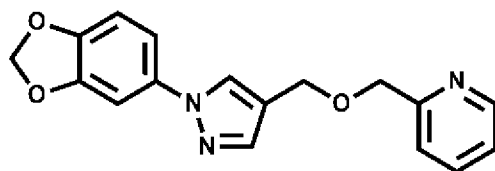
2-(((1-(4-isopropylphenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-(((1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-ピロール-3-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.21 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 2.83–3.00 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.24–6.33 (m, 1H), 7.23–7.52 (m, 8H), 7.73–7.84 (m, 1H), 8.47–8.55 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 307.0 (M+H)

[0130] 実施例 10：合成法 J



2-(((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

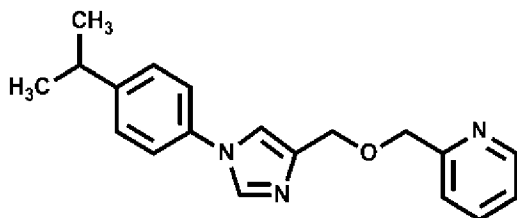
2-(((1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 4.54 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.09 (s, 2H), 7.01 (d

, J= 8.4 Hz, 1H), 7.23–7.34 (m, 2H), 7.40–7.52 (m, 2H), 7.69–7.87 (m, 2H), 8.38–8.57 (m, 2H)

MS(ESI) m/z: 310.2 (M+H)

[0131] 実施例 1 1 : 合成法 K



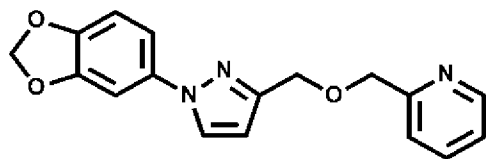
2-(((1-(4-isopropylphenyl)-1H-imidazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-(((1-(4-イソプロピルフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.22 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 2.89–3.03 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.26–7.51 (m, 6H), 7.72–7.88 (m, 2H), 8.18–8.20 (m, 1H), 8.49–8.55 (m, 1H)

MS(ESI) m/z: 308.1 (M+H)

[0132] 実施例 1 2 : 合成法 L



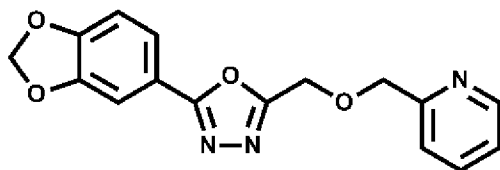
2-(((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1H-pyrazol-3-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-(((1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 4.62 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.09 (s, 2H), 6.54 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.27–7.32 (m, 2H), 7.42 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.79–7.83 (m, 1H), 8.36 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J= 4.1 Hz, 1H)

MS(ESI) m/z: 310.0 (M+H)

[0133] 実施例 1 3 : 合成法 M



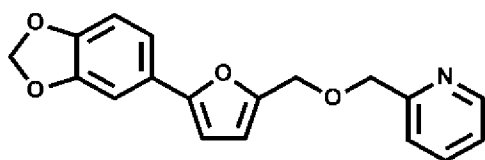
2-(((5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methoxy)methyl)pyridine

2 - (((5 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メトキシ) メチル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 4.74 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.17 (s, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30–7.33 (m, 1H), 7.46–7.47 (m, 2H), 7.53–7.56 (m, 1H), 7.79–7.83 (m, 1H), 8.53 (d, J = 4.2 Hz, 1H)

MS(ESI) m/z : 312.1 (M+H)

[0134] 実施例 1 4 : 合成法 N



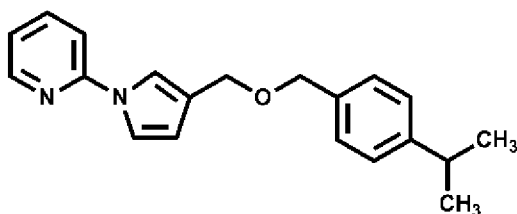
2-(((5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)furan-2-yl)methoxy)methyl)pyridine

2 - (((5 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) フラン - 2 - イル) メトキシメチル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 4.59 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.06 (s, 2H), 6.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19–7.22 (m, 1H), 7.26–7.30 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76–7.81 (m, 1H), 8.52 (d, J = 4.1 Hz, 1H)

MS(ESI) m/z : 310.2 (M+H)

[0135] 実施例 1 5 : 合成法 O



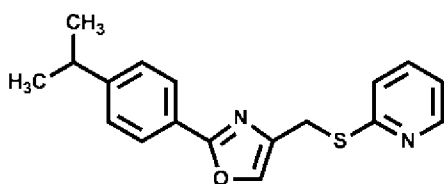
2-(3-((4-isopropylbenzyloxy)methyl)-1H-pyrrol-1-yl)pyridine

2 - (3 - ((4 - イソプロピルベンジルオキシ) メチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.85-2.88 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.31-6.32 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 5H), 7.66-7.70 (m, 3H), 7.88-7.90 (m, 1H), 8.41-8.43 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 307.2 (M+H)

[0136] 実施例 16 : 合成法 P



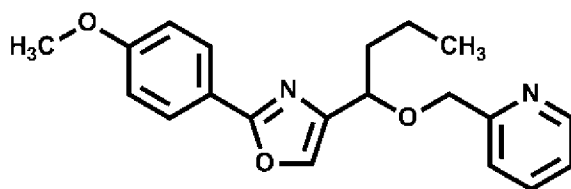
2-((2-(4-isopropylphenyl)oxazol-4-yl)methylthio)pyridine

2 - ((2 - (4 - イソプロピルフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メチルチオ) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.21 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 2.88-3.02 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.61-7.71 (m, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 8.01-8.07 (m, 1H), 8.42-8.51 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 311.0 (M+H)

[0137] 実施例 17 : 合成法 Q



2-((1-(2-(4-methoxyphenyl)oxazol-4-yl)butoxy)methyl)pyridine

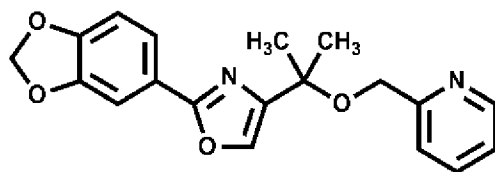
2 - ((1 - (2 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル) ブトキシ) メチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 0.82-0.98 (m, 3H), 1.20-1.49 (m, 2H), 1.73-1.98 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.42-4.63 (m, 3H), 7.01-7.12 (m, 2H), 7.22-7.33

(m, 1H), 7.42–7.51 (m, 1H), 7.71–7.97 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 8.44–8.52 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 339.1 (M+H)

実施例 18 : 合成法 R



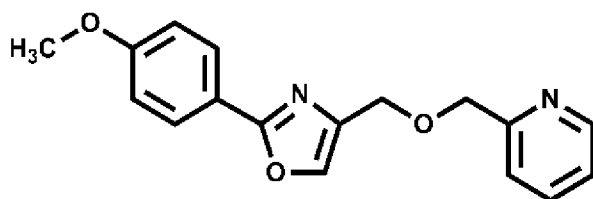
2-(((2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)oxazol-4-yl)propan-2-yl)oxy)methyl)pyridine

2-((2-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)オキサゾール-4-イル)プロパン-2-イルオキシ)メチル)ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.59 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 6.13 (s, 2H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19–7.28 (m, 1H), 7.39–7.57 (m, 3H), 7.71–7.81 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.39–8.47 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 339.2 (M+H)

[0138] 実施例 19 : 合成法 A



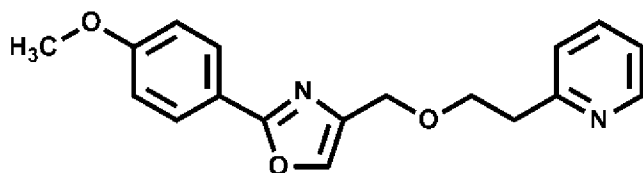
2-(((2-(4-methoxyphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-(((2-(4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 3.83 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.00–7.50 (m, 4H), 7.77–7.98 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 8.48–8.58 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 297.0 (M+H)

[0139] 実施例 20 : 合成法 A



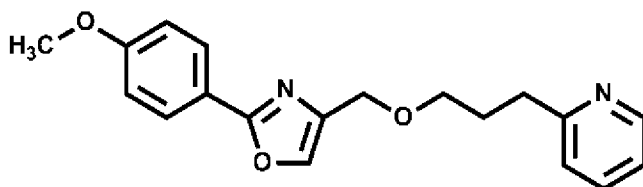
2-(2-((2-(4-methoxyphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)ethyl)pyridine

2 - (2 - ((2 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) エチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 3.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.82–3.86 (m, 2H), 4.42 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.07–7.09 (m, 2H), 7.21–7.23 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67–7.71 (m, 1H), 7.89–7.91 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.47–8.49 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 311.2 (M+H)

[0140] 実施例 2 1 : 合成法 A



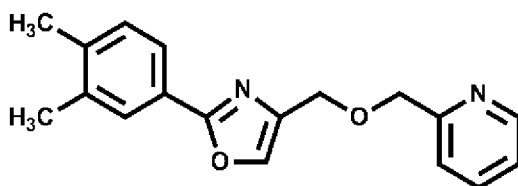
2-(3-((2-(4-methoxyphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)propyl)pyridine

2 - (3 - ((2 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) プロピル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.89–1.99 (m, 2H), 2.74–2.82 (m, 2H), 3.50 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.00–7.28 (m, 4H), 7.62–7.68 (m, 1H), 7.88–7.93 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.42–8.50 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 325.5 (M+H)

[0141] 実施例 2 2 : 合成法 B

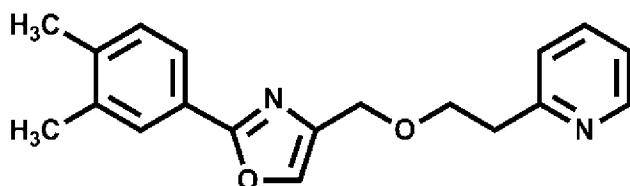


2-(((2-(3,4-dimethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-((2-((2-(3,4-dimethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)ethyl)pyridine
 methoxy)methyl)pyridine

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 2.24–2.38 (m, 6H), 4.57 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.23–7.53 (m, 3H), 7.66–7.88 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.49–8.55 (m, 1H)
 MS(ESI) m/z : 295.5 (M+H)

[0142] 実施例 23：合成法 B

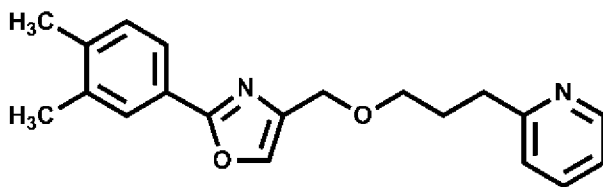


2-(2-((2-(3,4-dimethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)ethyl)pyridine

2-((2-((2-(3,4-dimethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)ethyl)pyridine
 methoxy)ethyl)pyridine

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 2.88 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.98–3.08 (m, 2H), 3.78–3.90 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.18–7.39 (m, 3H), 7.63–7.79 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 8.42–8.52 (m, 1H)
 MS(ESI) m/z : 309.2 (M+H)

[0143] 実施例 24：合成法 B

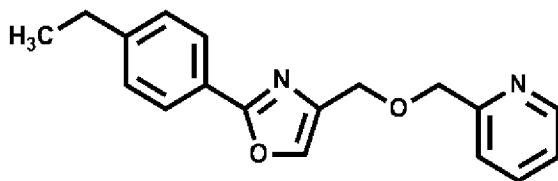


2-(3-((2-(3,4-dimethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)propyl)pyridine

2-((3-((2-(3,4-dimethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)propyl)pyridine
 methoxy)propyl)pyridine

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.89–2.00 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.73–2.82 (m, 2H), 3.47–3.56 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 7.12–7.33 (m, 3H), 7.61–7.79 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 8.42–8.50 (m, 1H)
 MS(ESI) m/z : 322.7 (M+H)

[0144] 実施例 25 : 合成法 B



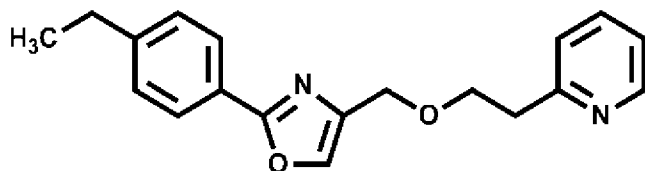
2-(((2-(4-ethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2 - (((2 - (4 - エチルフエニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) メチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.62–2.73 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.28–7.52 (m, 4H), 7.78–7.96 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H)

MS(ESI) m/z : 295.1 (M+H)

[0145] 実施例 26 : 合成法 B



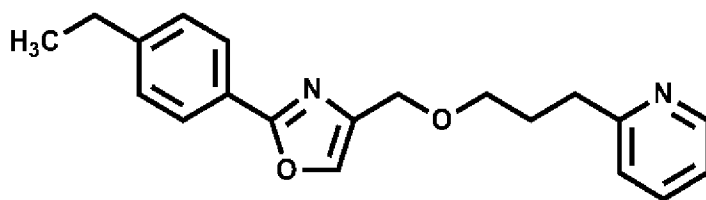
2-(2-(((2-(4-ethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)ethyl)pyridine

2 - (2 - ((2 - (4 - エチルフエニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) エチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.57–2.73 (m, 2H), 3.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.15–7.43 (m, 4H), 7.60–7.97 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 8.41–8.52 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 309.1 (M+H)

[0146] 実施例 27 : 合成法 B



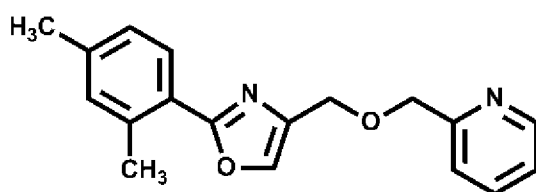
2-(3-(((2-(4-ethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)propyl)pyridine

2-((2-((2-(4-ethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine
トキシ)プロピル)ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.89-2.05 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 7.11-7.43 (m, 4H), 7.59-7.71 (m, 1H), 7.83-7.97 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.43-8.51 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 323.1 (M+H)

[0147] 実施例 28 : 合成法 B



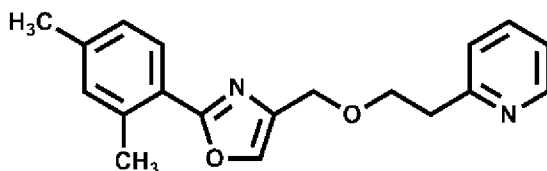
2-(((2-(2,4-dimethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-((2-((2-(2,4-ジメチルフェニル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.58 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.11-7.38 (m, 3H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.74-7.87 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.50-8.58 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 295.2 (M+H)

[0148] 実施例 29 : 合成法 B



2-(2-(((2-(2,4-dimethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)ethyl)pyridine

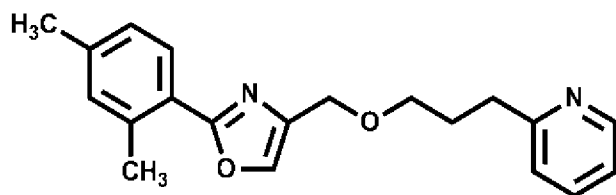
2-(2-((2-((2-(2,4-ジメチルフェニル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)エチル)ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 2.33 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.11-7.39 (m, 4H), 7.65-7.

85 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.46-8.51 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 309.2 (M+H)

[0149] 実施例 30 : 合成法 B



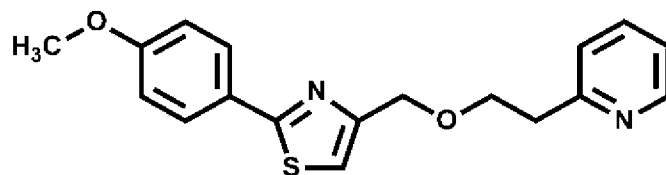
2-(3-((2-(2,4-dimethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)propyl)pyridine

2 - (3 - ((2 - (2、4 - ジメチルフエニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) プロピル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.90-2.01 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.12-7.28 (m, 4H), 7.60-7.69 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.42-8.50 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 323.0 (M+H)

[0150] 実施例 31 : 合成法 C



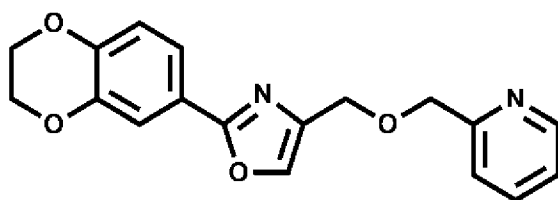
2-(2-((2-(4-methoxyphenyl)thiazol-4-yl)methoxy)ethyl)pyridine

2 - (2 - ((2 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 4 - イル) メトキシ) エチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 3.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 8.46-8.51 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 327.2 (M+H)

[0151] 実施例 32 : 合成法 A



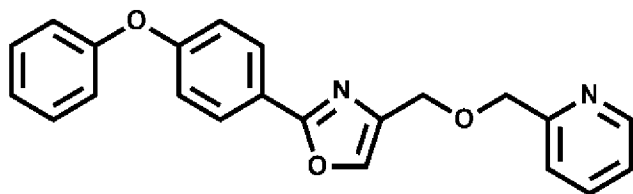
2-(((2-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-((2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニー6-イル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 4.22-4.38 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.23-7.50 (m, 4H), 7.78-7.87 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.48-8.58 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 325.3 (M+H)

[0152] 実施例 3 3 : 合成法 A



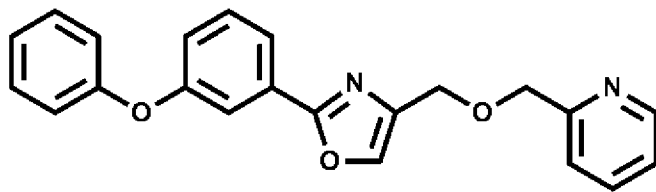
2-(((2-(4-phenoxyphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-((2-(4-フェノキシフェニル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 4.57 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.04-7.53 (m, 9H), 7.78-8.04 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.50-8.58 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 359.2 (M+H)

[0153] 実施例 3 4 : 合成法 B



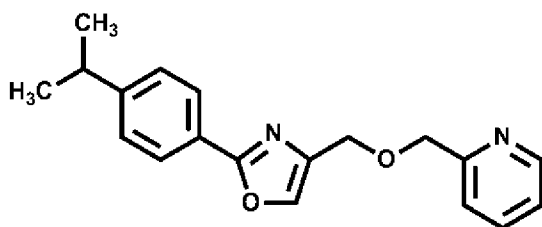
2-(((2-(3-phenoxyphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-(((2-(3-isopropylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 4.56 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.09–7.62 (m, 10H), 7.70–7.86 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.49–8.56 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 359.2 (M+H)

[0154] 実施例 3 5 : 合成法 B



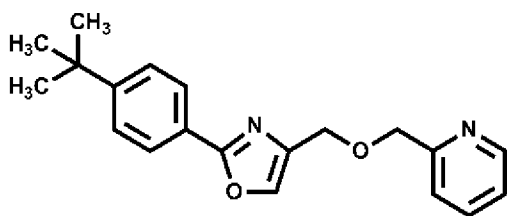
2-(((2-(4-isopropylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-(((2-(4-isopropylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.23 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 2.88–3.08 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.20–7.50 (m, 4H), 7.72–7.96 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.48–8.59 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 309.1 (M+H)

[0155] 実施例 3 6 : 合成法 B



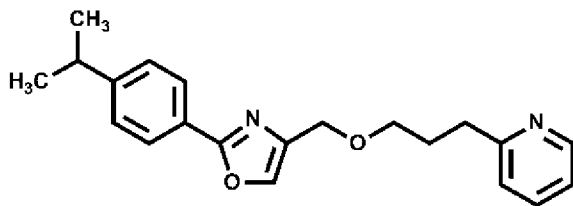
2-(((2-(4-tert-butylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-(((2-(4-tert-butylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.32 (s, 9H), 4.57 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.27–7.62 (m, 4H), 7.73–7.94 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.49–8.58 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 323.4 (M+H)

[0156] 実施例 37 : 合成法 B



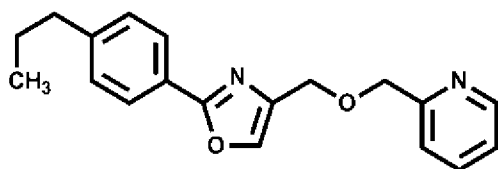
2-(3-((2-(4-isopropylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)propyl)pyridine

2 - (3 - ((2 - (4 - イソプロピルフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) プロピル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.23 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.85–2.02 (m, 2H), 2.70–2.82 (m, 2H), 2.89–3.00 (m, 1H), 3.43–3.57 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.11–7.28 (m, 2H), 7.34–7.48 (m, 2H), 7.57–7.71 (m, 1H), 7.83–7.97 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.42–8.51 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 337.2 (M+H)

[0157] 実施例 38 : 合成法 B



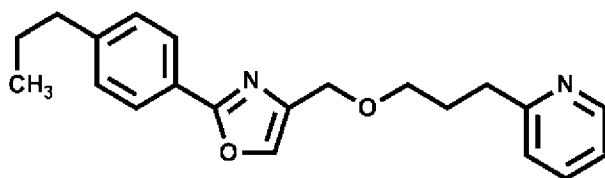
2-(((2-(4-propylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2 - (((2 - (4 - プロピルフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) メチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.56–1.70 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.28–7.52 (m, 4H), 7.79–7.94 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.49–8.59 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 309.2 (M+H)

[0158] 実施例 39 : 合成法 B



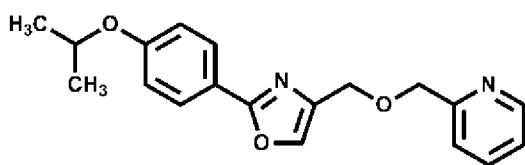
2-(3-((2-(4-propylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)propyl)pyridine

2 - (3 - ((2 - (4 - プロピルフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) プロピル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.54–1.69 (m, 2H), 1.89–2.00 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 7.11–7.40 (m, 4H), 7.59–7.69 (m, 1H), 7.83–7.92 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.42–8.50 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 337.2 (M+H)

[0159] 実施例 40 : 合成法 B



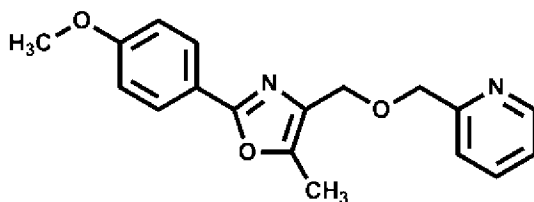
2-(((2-(4-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2 - (((2 - (4 - イソプロポキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) メチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.20–1.37 (m, 6H), 4.55 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.70–4.79 (m, 1H), 6.99–7.10 (m, 2H), 7.24–7.36 (m, 1H), 7.47–7.53 (m, 1H), 7.80–7.97 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.51–8.57 (s, 1H)

MS(ESI) m/z : 325.2 (M+H)

[0160] 実施例 41 : 合成法 G



2-(((2-(4-methoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

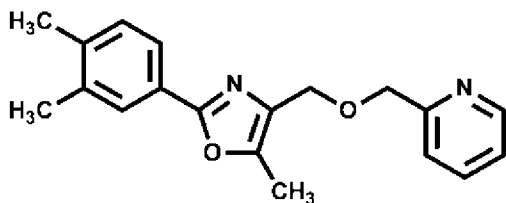
2 - (((2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メトキシオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) メチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 2.39 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.62 (m

, 2H), 7.06 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.28–7.31 (m, 1H), 7.46 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.78–7.82 (m, 1H), 7.86–7.88 (m, 2H), 8.52 (d, J= 4.1 Hz, 1H)

MS(ESI) m/z: 311.0 (M+H)

[0161] 実施例 4 2 : 合成法 G



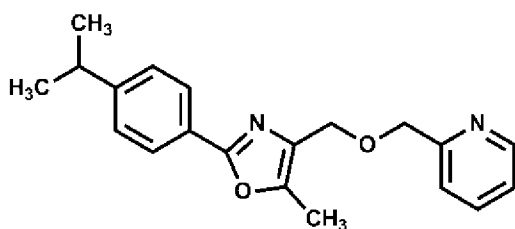
2-(((5-methyl-2-(3,4-dimethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-(((5-メチル-2-(3,4-ジメチルフェニル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ = 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.62 (m, 2H), 7.26–7.31 (m, 2H), 7.46 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.64–7.66 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.78–7.83 (m, 1H), 8.51–8.53 (m, 1H)

MS(ESI) m/z: 309.2 (M+H)

[0162] 実施例 4 3 : 合成法 G



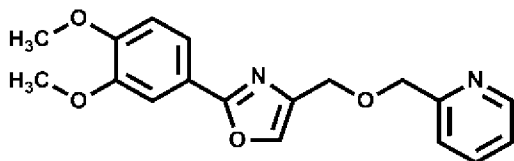
2-(((2-(4-isopropylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-(((2-(4-イソプロピルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ = 1.22 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.89–3.04 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.22–7.52 (m, 4H), 7.77–7.91 (m, 3H), 8.48–8.58 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 323.3 (M+H)

[0163] 実施例 4 4 : 合成法 B



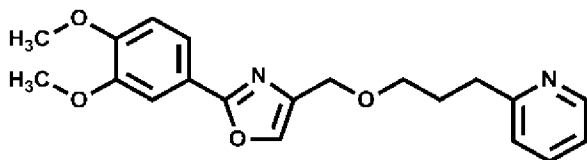
2-(((2-(3,4-dimethoxyphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2 - (((2 - (3、4 - ジメトキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル)
メトキシ) メチル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23–7.34 (m, 1H), 7.46–7.60 (m, 3H), 7.78–7.89 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.49–8.59 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 327.1 (M+H)

[0164] 実施例 4 5 : 合成法 B



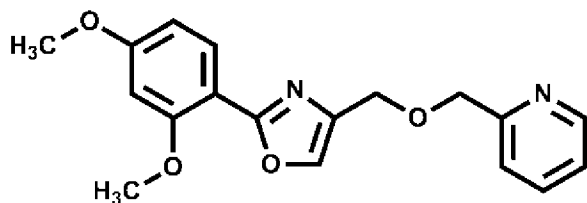
2-(3-(((2-(3,4-dimethoxyphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)propyl)pyridine

2 - (3 - ((2 - (3、4 - ジメトキシフェニル) オキサゾール - 4 - イ
ル) メトキシ) プロピル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.91–2.01 (m, 2H), 2.73–2.85 (m, 2H), 3.50 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.08–7.28 (m, 3H), 7.48–7.71 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.43–8.52 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 355.0 (M+H)

[0165] 実施例 4 6 : 合成法 B



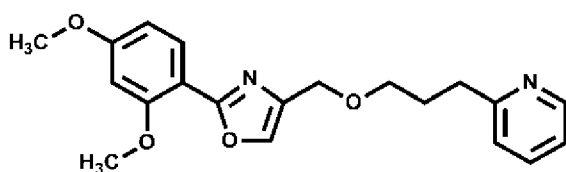
2-(((2-(2,4-dimethoxyphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2 - (((2 - (2、4 - ジメトキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル)
メトキシ) メチル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.62-6.74 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 1H), 7.77-7.89 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.50-8.58 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 327.2 (M+H)

[0166] 実施例 4 7 : 合成法 B



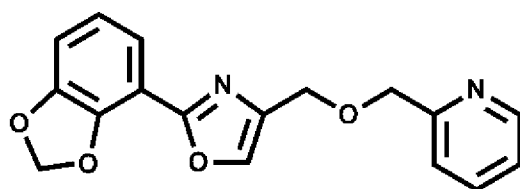
2-(3-((2-(2,4-dimethoxyphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)propyl)pyridine

2 - (3 - ((2 - (2、4 - ジメトキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル)
メトキシ) プロピル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.89-1.99 (m, 2H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.48-3.54 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.62-6.73 (m, 2H), 7.14-7.29 (m, 2H), 7.60-7.80 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.40-8.50 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 354.8 (M+H)

[0167] 実施例 4 8 : 合成法 A



2-(((2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-yl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

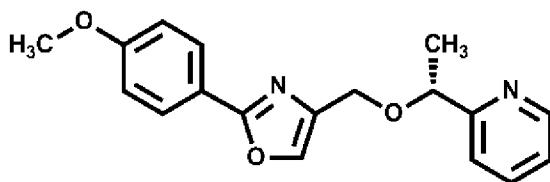
2 - (((2 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) オキサ
ゾール - 4 - イル) メトキシ) メチル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 4.58 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.18 (s, 2H), 6.92-7.12 (m, 2H), 7.28-7.57 (m, 3H), 7.75-7.88 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.48-

8.59 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 311.0 (M+H)

[0168] 実施例 49 : 合成法 B



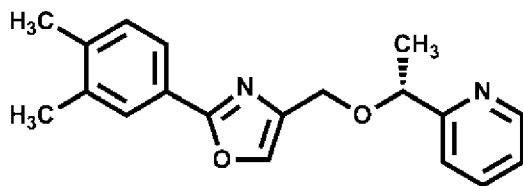
2-((R)-1-((2-(4-methoxyphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)ethyl)pyridine

2 - ((R) - 1 - ((2 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) エチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.35 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.64–4.69 (m, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29–7.32 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81–7.83 (m, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.51–8.56 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 311.1 (M+H)

[0169] 実施例 50 : 合成法 B



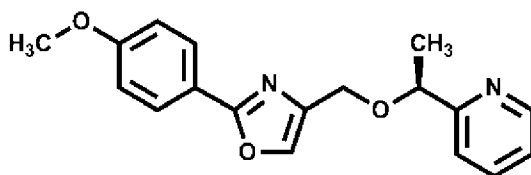
2-((R)-1-((2-(3,4-dimethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)ethyl)pyridine

2 - ((R) - 1 - ((2 - (3、4 - ジメチルフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) エチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.34–4.43 (m, 2H), 4.64–4.69 (m, 1H), 7.28–7.32 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67–7.70 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.81–7.85 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.52–8.56 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 308.8 (M+H)

[0170] 実施例 51 : 合成法 B



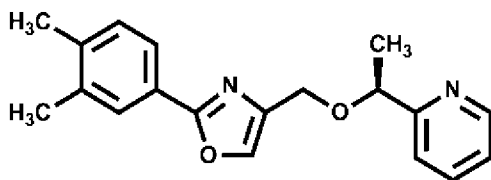
2-((S)-1-((2-(4-methoxyphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)ethyl)pyridine

2 - ((S) - 1 - ((2 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) エチル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.41-4.47 (m, 2H), 4.62-4.72 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.80-7.96 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.52-8.58 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 310.7 (M+H)

[0171] 実施例 5 2 : 合成法 B



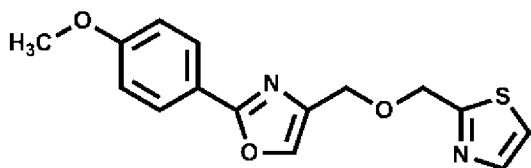
2-((S)-1-((2-(3,4-dimethylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)ethyl)pyridine

2 - ((S) - 1 - ((2 - (3、4 - ジメチルフェニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) エチル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.31-4.47 (m, 2H), 4.63-4.70 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.64-7.79 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.51-8.58 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 308.7 (M+H)

[0172] 実施例 5 3 : 合成法 B



4-(((thiazol-2-yl)methoxy)methyl)-2-(4-methoxyphenyl)oxazole

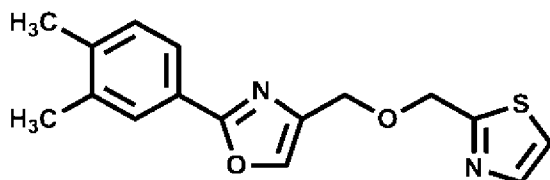
4 - (((チアゾール - 2 - イル) メトキシ) メチル) - 2 - (4 - メトキシ)

シフェニル) オキサゾール

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 3.83 (s, 3H), 4.59 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.07–7.12 (m, 2H), 7.71–7.82 (m, 2H), 7.88–7.96 (m, 2H), 8.16 (s, 1H)

MS(ESI) m/z : 302.7 (M+H)

[0173] 実施例 5 4 : 合成法 B



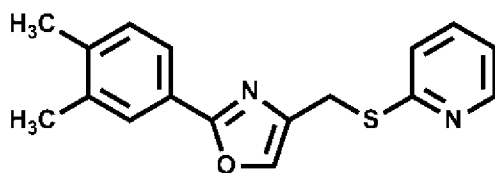
4-(((thiazol-2-yl)methoxy)methyl)-2-(3,4-dimethylphenyl)oxazole

4 - (((チアゾール-2-イル) メトキシ) メチル) - 2 - (3、4-ジメチルフェニル) オキサゾール

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.60 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66–7.84 (m, 4H), 8.19 (s, 1H)

MS(ESI) m/z : 301.0 (M+H)

[0174] 実施例 5 5 : 合成法 P



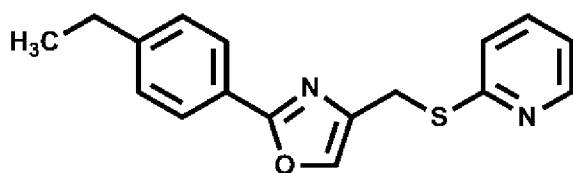
2-((2-(3,4-dimethylphenyl)oxazol-4-yl)methylthio)pyridine

2 - ((2 - (3、4-ジメチルフェニル) オキサゾール-4-イル) メチルチオ) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.36 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 7.13–7.16 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34–7.37 (m, 1H), 7.65–7.67 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.47–8.49 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 297.0 (M+H)

[0175] 実施例 5 6 : 合成法 P



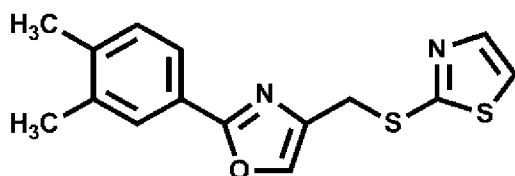
2-((2-(4-ethylphenyl)oxazol-4-yl)methylthio)pyridine

2 - ((2 - (4 - エチルフエニル) オキサゾール - 4 - イル) メチルチオ) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.67 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.14–7.16 (m, 1H), 7.35–7.38 (m, 3H), 7.65–7.67 (m, 1H), 7.85–7.87 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.47–8.49 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 297.2 (M+H)

[0176] 実施例 5 7 : 合成法 P



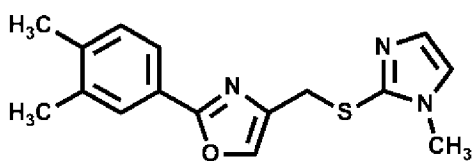
2-(3,4-dimethylphenyl)-4-((thiazol-2-ylthio)methyl)oxazole

2 - (3 , 4 - ジメチルフエニル) - 4 - ((チアゾール - 2 - イルチオ) メチル) オキサゾール

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.43 (d, J = 0.78 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65–7.67 (m, 1H), 7.69 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.77 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)

MS(ESI) m/z : 303.2 (M+H)

[0177] 実施例 5 8 : 合成法 P



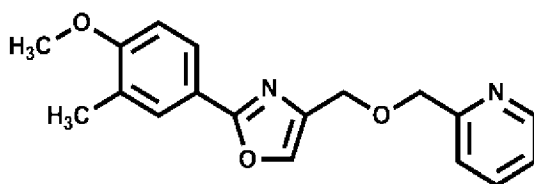
2-((2-(3,4-dimethylphenyl)oxazol-4-yl)methylthio)-1-methyl-1H-imidazole

2-((2-(3,4-ジメチルフェニル)オキサゾール-4-イル)メチルチオ)-1-メチル-1H-イミダゾール

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 2.27 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.13 (d, J = 0.75 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)

MS(ESI) m/z : 300.0 (M+H)

[0178] 実施例 59 : 合成法 B



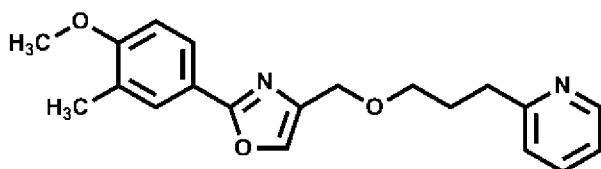
2-(((2-(4-methoxy-3-methylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-(((2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 2.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74-7.88 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.49-8.59 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 311.1 (M+H)

[0179] 実施例 60 : 合成法 B



2-(3-((2-(4-methoxy-3-methylphenyl)oxazol-4-yl)methoxy)propyl)pyridine

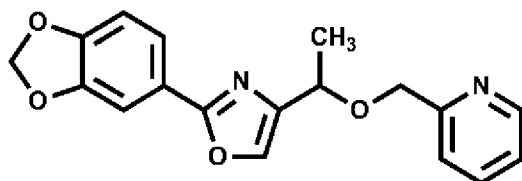
2-(3-((2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)プロピル)ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.88-2.01 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.50 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.39 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.

04-7.29 (m, 3H), 7.60-7.83 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 8.43-8.51 (m, 1H)

MS(ESI) m/z: 339.4 (M+H)

[0180] 実施例 6 1 : 合成法 Q



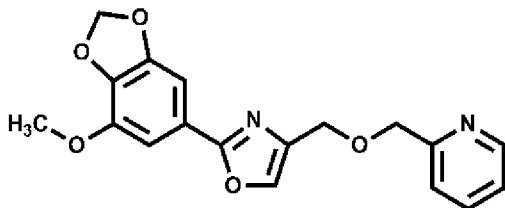
2-((1-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)oxazol-4-yl)ethoxy)methyl)pyridine

2 - ((1 - (2 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) オキサゾール - 4 - イル) エトキシ) メチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.51 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.62-4.72 (m, 1H), 6.13 (s, 2H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22-7.59 (m, 4H), 7.72-7.84 (m, 1H), 8.09-8.17 (m, 1H), 8.43-8.55 (m, 1H)

MS(ESI) m/z: 325.2 (M+H)

[0181] 実施例 6 2 : 合成法 B



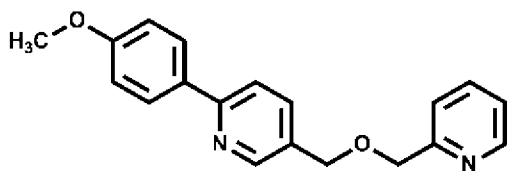
2-(((2-(4-methoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2 - (((2 - (4 - メトキシベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) メチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 3.91 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.11 (s, 2H), 7.04-7.58 (m, 4H), 7.71-7.91 (m, 1H), 8.09-8.27 (m, 1H), 8.45-8.63 (m, 1H)

MS(ESI) m/z: 341.1 (M+H)

[0182] 実施例 6 3 : 合成法 D



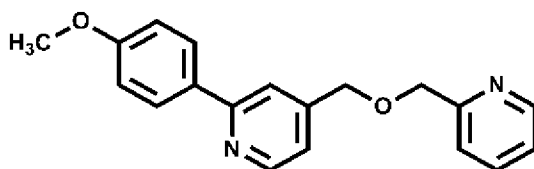
5-(((pyridin-2-yl)methoxy)methyl)-2-(4-methoxyphenyl)pyridine

5 - (((ピリジン-2-イル) メトキシ) メチル) - 2 - (4-メトキシフェニル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 3.82 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79-7.96 (m, 3H), 8.00-8.10 (m, 2H), 8.49-8.57 (m, 1H), 8.59-8.68 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 307.0 (M+H)

[0183] 実施例 6 4 : 合成法 E



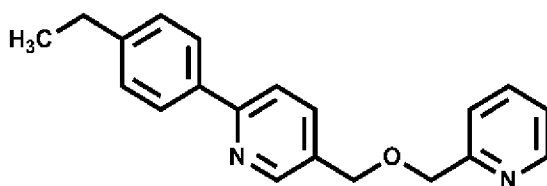
2-(((2-(4-methoxyphenyl)pyridin-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2 - (((2 - (4-メトキシフェニル) ピリジン-4-イル) メトキシ) メチル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 3.82 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.80-7.89 (m, 2H), 8.02-8.10 (m, 2H), 8.50-8.61 (m, 2H)

MS(ESI) m/z : 307.2 (M+H)

[0184] 実施例 6 5 : 合成法 D



5-(((pyridin-2-yl)methoxy)methyl)-2-(4-ethylphenyl)pyridine

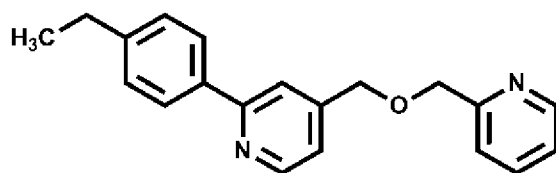
5 - (((ピリジン-2-イル) メトキシ) メチル) - 2 - (4-エチルフ

エニル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.59–2.73 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.27–7.57 (m, 4H), 7.77–8.08 (m, 5H), 8.49–8.68 (m, 2H)

MS(ESI) m/z : 305.0 (M+H)

[0185] 実施例 6 6 : 合成法 E



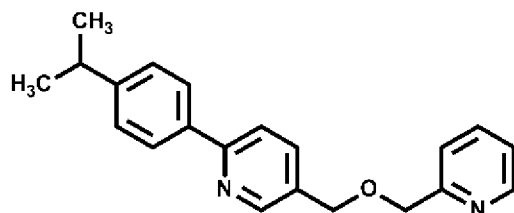
2-(((2-(4-ethylphenyl)pyridin-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-(((2- (4-エチルフェニル) ピリジン-4-イル) メトキシ) メチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.61–2.77 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.29–7.39 (m, 4H), 7.51–7.59 (m, 1H), 7.79–8.07 (m, 4H), 8.48–8.68 (m, 2H)

MS(ESI) m/z : 305.0 (M+H)

[0186] 実施例 6 7 : 合成法 D

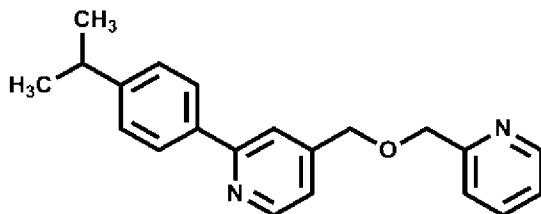


5-(((pyridin-2-yl)methoxy)methyl)-2-(4-isopropylphenyl)pyridine

5-(((ピリジン-2-イル) メトキシ) メチル) -2- (4-イソプロピルフェニル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.19–1.29 (m, 6H), 2.88–3.02 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.29–7.54 (m, 4H), 7.79–8.04 (m, 5H), 8.50–8.57 (m, 1H), 8.61–8.69 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 319.4 (M+H)

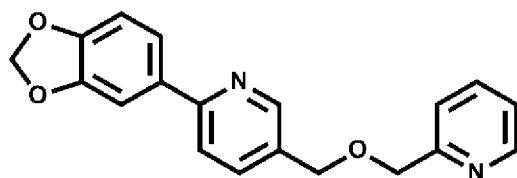
[0187] 実施例 68 : 合成法 E

2-(((2-(4-isopropylphenyl)pyridin-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2 - (((2 - (4 - イソプロピルフェニル) ピリジン - 4 - イル) メトキシ) メチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.24 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.90–3.02 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.29–7.40 (m, 4H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80–7.94 (m, 2H), 7.98–8.07 (m, 2H), 8.51–8.59 (m, 1H), 8.61–8.68 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 319.2 (M+H)

[0188] 実施例 69 : 合成法 D

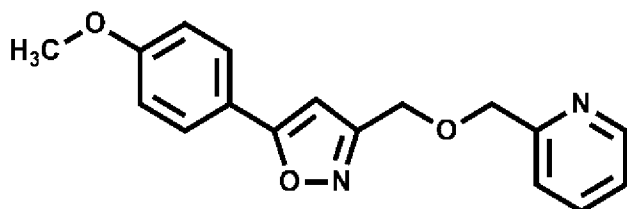
5-(((pyridin-2-yl)methoxy)methyl)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pyridine

5 - (((ピリジン - 2 - イル) メトキシ) メチル) - 2 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 4.66 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.09 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27–7.39 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60–7.70 (m, 2H), 7.78–7.93 (m, 3H), 8.49–8.68 (m, 2H)

MS(ESI) m/z : 321.1 (M+H)

[0189] 実施例 70 : 合成法 H



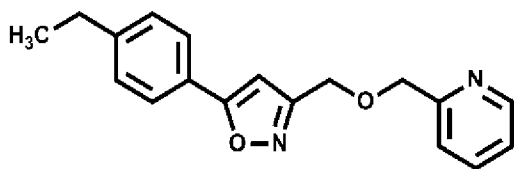
2-(((5-(4-methoxyphenyl)isoxazol-3-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-((5-(4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-3-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 3.83 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.05–7.14 (m, 2H), 7.28–7.39 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79–7.92 (m, 3H), 8.50–8.59 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 297.2 (M+H)

[0190] 実施例 7 1 : 合成法 H



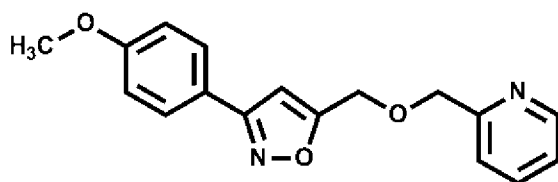
2-(5-(4-Ethylphenyl)-isoxazol-3-ylmethoxymethyl)pyridine

2-(5-(4-エチルフェニル)イソオキサゾール-3-イルメトキシメチル)ピリジン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.68 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.18–7.22 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67–7.72 (m, 3H), 8.57–8.59 (m, 1H)

MS(DART) m/z : 295.2 [M+H] $^+$

[0191] 実施例 7 2 : 合成法 A



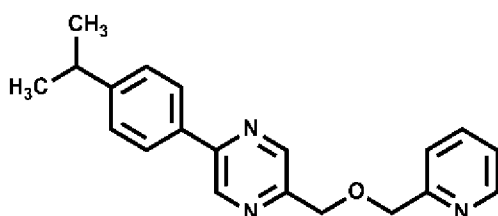
2-(((3-(4-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-((3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)methyl)pyridine

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 3.82 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.02-7.11 (m, 3H), 7.27-7.38 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 1H), 7.78-7.89 (m, 3H), 8.51-8.60 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 297.0 (M+H)

[0192] 実施例 7 3 : 合成法 F



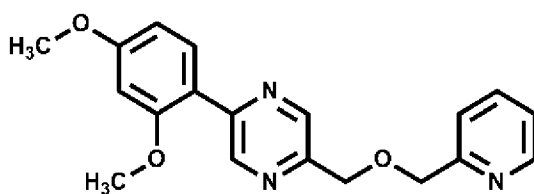
2-(4-Isopropylphenyl)-5-(pyridin-2-ylmethoxymethyl)pyrazine

2-(4-isopropylphenyl)-5-(pyridin-2-ylmethoxymethyl)pyrazine

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.95-3.02 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.57-8.59 (m, 1H), 8.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H)

MS(DART) m/z : 320.2 [M+H] $^+$

[0193] 実施例 7 4 : 合成法 F



2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-5-(pyridin-2-ylmethoxymethyl)pyrazine

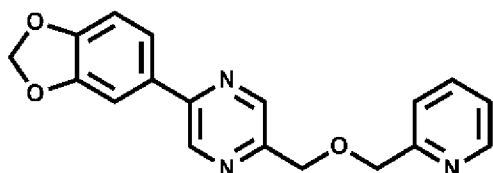
2-(2,4-dimethoxyphenyl)-5-(pyridin-2-ylmethoxymethyl)pyrazine

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.84 (s, 2H)

H), 6.57 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J= 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.20–7.23 (m, 1H), 7.53 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J= 9.5, 9.5, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 8.57–8.59 (m, 1H), 8.78 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 9.09 (d, J= 1.5 Hz, 1H)

MS(DART) m/z: 338.2 [M+H]⁺

[0194] 実施例 7 5 : 合成法 F



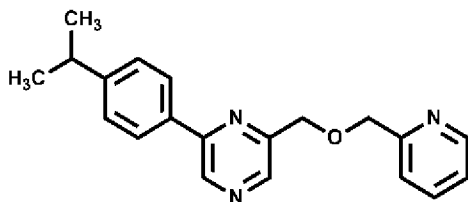
2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-5-(pyridin-2-ylmethoxymethyl)pyrazine

2 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) - 5 - (ピリジン - 2 - イルメトキシメチル) - ピラジン

¹H NMR (CDCl₃) δ = 4.82 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.93 (dd, J= 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.20–7.24 (m, 1H), 7.51–7.53 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.72 (ddd, J= 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.88 (d, J= 1.5 Hz, 1H)

MS(DART) m/z: 322.1 [M+H]⁺

[0195] 実施例 7 6 : 合成法 F



2-(4-Isopropylphenyl)-4-(pyridin-2-ylmethoxymethyl)pyrazine

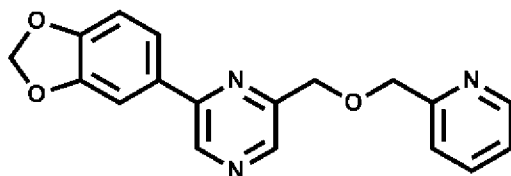
2 - (4 - イソプロピルフェニル) - 6 - (ピリジン - 2 - イルメトキシメチル) - ピラジン

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.29 (d, J= 6.9 Hz, 6H), 2.94–3.01 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.20–7.24 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.54 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J= 7.7, 7.7, 1.8, 1H), 7.93 (s, 1H),

7.95 (s, 1H), 8.58–8.59 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)

MS(DART) m/z : 320.2 $[M+H]^+$

[0196] 実施例 7 7 : 合成法 F



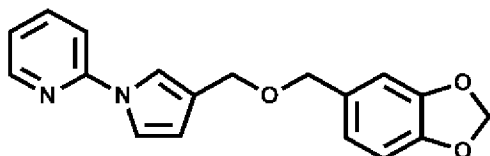
2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-6-(pyridin-2-ylmethoxymethyl)pyrazine

2 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) - 6 - (ピリジン - 2 - イルメトキシメチル) - ピラジン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 4.85 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.92 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.20–7.24 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.57–8.59 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.86 (s, 1H)

MS(DART) m/z : 322.1 $[M+H]^+$

[0197] 実施例 7 8 : 合成法 O



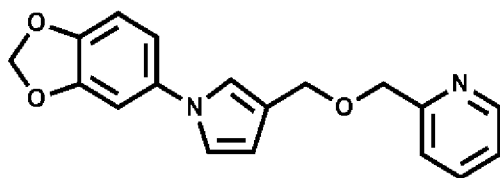
2-(3-(((benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methoxy)methyl)-1H-pyrrol-1-yl)pyridine

2 - (3 - (((ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) メトキシ) メチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 4.39 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.30–6.32 (m, 1H), 6.83–6.90 (m, 3H), 7.21–7.24 (m, 1H), 7.65–7.70 (m, 3H), 7.88–7.89 (m, 1H), 8.41–8.43 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 309.2 (M+H)

[0198] 実施例 7 9 : 合成法 K



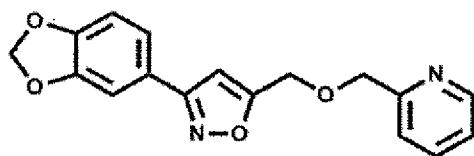
2-(((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1H-pyrrol-3-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-(((1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-1H-ピロール-3-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 4.47 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.07 (s, 2H), 6.21–6.31 (m, 1H), 6.92–7.07 (m, 2H), 7.20–7.37 (m, 4H), 7.43–7.50 (m, 1H), 7.73–7.86 (m, 1H), 8.47–8.57 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 309.2 (M+H)

[0199] 実施例 8 1 : 合成法 T



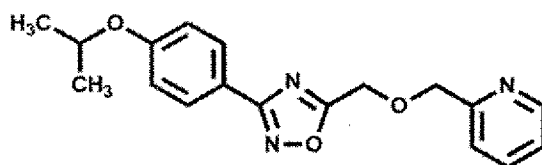
2-(((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)isoxazol-5-yl)methoxymethyl)pyridine

2-(((3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)イソキサゾール-5-イル)メトキシメチル)ピリジン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 4.79 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24–7.30 (m, 2H), 7.34–7.35 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74–7.78 (m, 1H), 8.60 (d, J = 4.1 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 311 [M+H] $^+$

[0200] 実施例 8 2 : 合成法 U



2-(((3-(4-isopropoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methoxy)methyl)pyridine

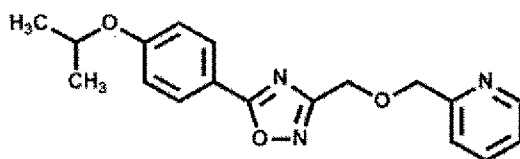
dine

2-(((5-(4-isopropoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methoxy)methyl)pyridine

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.30 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 4.73 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.50 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.84 (td, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.95 (m, 2H), 8.54-8.55 (m, 1H)

MS (ESI) m/z : 326.2 (M+H)

[0201] 実施例 83：合成法 V



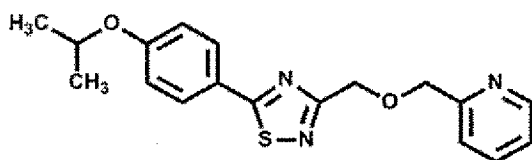
2-(((5-(4-isopropoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-(((5-(4-isopropoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methoxy)methyl)pyridine

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.40 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 4.65-4.71 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.55 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 2H), 8.58-8.60 (m, 1H)

MS (ESI) m/z : 348.3 (M+Na)

[0202] 実施例 84：合成法 W



2-(((5-(4-isopropoxyphenyl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)methoxy)methyl)pyridine

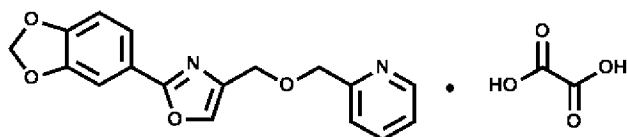
2-(((5-(4-isopropoxyphenyl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)methoxy)methyl)pyridine

ールー3-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.39 (d, J =6.0Hz, 6H), 4.63–4.69 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.95–6.98 (m, 2H), 7.19–7.22 (m, 1H), 7.59 (d, J =7.6Hz, 1H), 7.72 (td, J =1.6, 7.6Hz, 1H), 7.89–7.93 (m, 2H), 8.57–8.59 (m, 1H)

MS (ESI) m/z : 364.2 (M+Na)

[0203] 実施例85 (実施例1化合物・シュウ酸塩) : 合成法X



2-(((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine
oxalic acid salt

2-(((2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)オキサ
ゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン・ーシュウ酸塩

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 4.55 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.13 (s, 2H), 7.07 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.30–7.33 (m, 1H), 7.44 (d, J =1.6Hz, 1H), 7.48–7.55 (m, 2H), 7.80–7.85 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.52–8.54 (m, 1H)

[0204] 実施例85化合物結晶の光学顕微鏡写真を図5に示す。光学顕微鏡写真の測定条件は、下記の通りとした。

＊光学顕微鏡

測定装置 : オリンパス製 BX61

対物レンズ=UPlan FI 20X/0.50

接眼レンズ=WH10X/22

[0205] 実施例85化合物結晶の粉末X線を図6に示す。粉末X線の測定条件は、下記の通りとした。

＊粉末X線

測定装置 : ブルカー・エイエックスエス株式会社製

卓上型粉末X線回折装置 BRUKER D2 PHASER

<測定条件>

Radiation : CuK α Time per step(s) : 0.20
 Generator tension : 30kV Step size(2 θ) : 0.02417
 Generator current : 10mA Peak angle : 4~30°

2 θ 値 : 4.20、16.83、22.92

[0206] 実施例 8 5 化合物結晶の D S C を図 7 に示す。D S C の測定条件は、下記の通りとした。

* D S C

測定装置 : NETZSCH Japan 株式会社製、示差走査熱量測定装置 DSC 3100SA

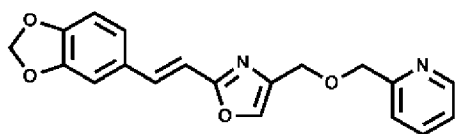
<測定条件>

Reference : Air
 Sample Pan : Al
 試料量 : 5~10mg
 昇温速度 : 5°C/K
 測定温度範囲 : 50~300°C

融点及び融解熱は、下記表の通りであった。

融点	97.4°C
融解熱	77.5J/g

[0207] 実施例 8 6 : 合成法 Y



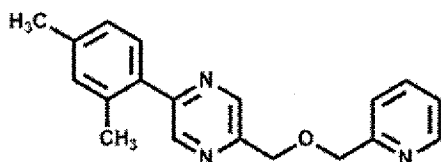
2-(((2-((1E)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-((2-((1E)-2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エテニル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 4.52 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.07 (s, 2H), 6.94–7.04 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.29–7.32 (m, 1H), 7.42–7.48 (m, 3H), 7.79–7.83 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.51–8.53 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 337.1 (M+H)

[0208] 実施例 87 : 合成法F



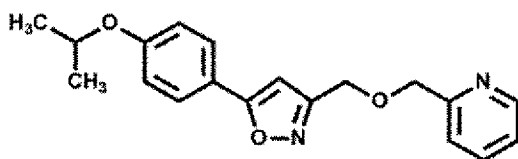
2-(2,4-dimethylphenyl)-5-(pyridin-2-ylmethoxymethyl)pyrazine

2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 5 - (ピリジン - 2 - イルメトキシメチル) ピラジン

^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.40 (s, 6H), 4.88 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.23–7.27 (m, 1H), 7.35 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73–7.78 (m, 1H), 8.60–8.62 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

MS (ESI) m/z : 306 [M+H] $^+$

[0209] 実施例 88 : 合成法H



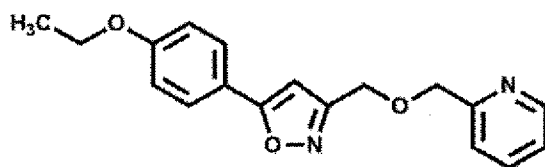
2-(5-(4-isopropoxyphenyl)-isoxazol-3-ylmethoxymethyl)pyridine

2 - (5 - (4 - イソプロポキシフェニル) イソオキサゾール - 3 - イルメトキシメチル) ピリジン

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.29 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 4.62–4.79 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 7.00–7.09 (m, 2H), 7.28–7.38 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78–7.89 (m, 3H), 8.51–8.59 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 325.3 (M+H)

[0210] 実施例 89 : 合成法H



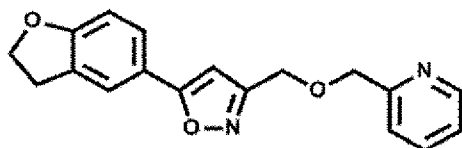
2-(5-(4-ethoxyphenyl)-isoxazol-3-ylmethoxymethyl)pyridine

2 - (5 - (4 - エトキシフェニル) - イソキサゾール - 3 - イルメトキシメチル) ピリジン

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.97–6.99 (m, 1H), 7.23–7.28 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72–7.75 (m, 3H), 8.61 (d, J = 4.3 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0211] 実施例 90 : 合成法H



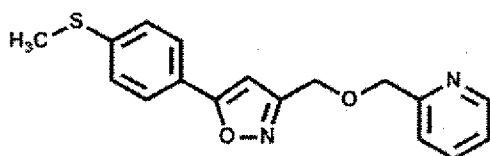
2-(5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-isoxazol-3-ylmethoxymethyl)pyridine

2 - (5 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - イソキサゾール - 3 - イルメトキシメチル) ピリジン

^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.67 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25–7.28 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75–7.79 (m, 1H), 8.61 (d, J = 4.2 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0212] 実施例 91 : 合成法H



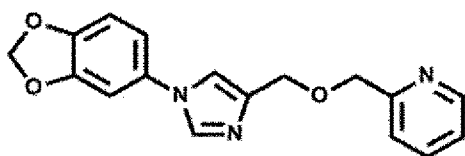
2-(5-(4-methylsulfanylphenyl)-isoxazol-3-ylmethoxymethyl)pyridine

2 - (5 - (4 - メチルスルファニル) - イソキサゾール - 3 - イルメトキシメチル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 2.30-2.62 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.29-7.56 (m, 4H), 7.67-7.91 (m, 3H), 8.49-8.59 (m, 1H)

MS (ESI) m/z : 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0213] 実施例 9 2 : 合成法K



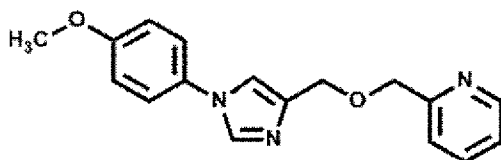
2-((1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-imidazol-4-yl)methoxymethyl)pyridine

2 - ((1 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メトキシメチル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 4.66 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.83-6.85 (m, 3H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 8.55-8.57 (m, 1H).

MS (ESI) m/z : 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0214] 実施例 9 3 : 合成法K



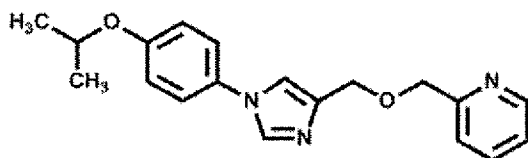
2-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-4-yl)methoxymethyl)pyridine

2 - ((1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メトキシメチル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 3.85 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.97, (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 8.50-8.56 (m, 1H).

MS (ESI) m/z : 296 $[M+H]^+$

[0215] 実施例 9 4 : 合成法 K



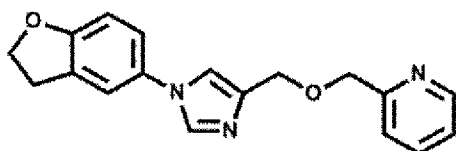
2-((1-(4-isopropoxyphenyl)-1H-imidazol-4-yl)methoxymethyl)pyridine

2 - ((1 - (4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メトキシメチル) ピリジン

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.38 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 4.59 (sept, J = 6.1 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.96–6.99 (m, 2H), 7.18–7.21 (m, 1H), 7.26–7.30 (m, 3H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69–7.76 (m, 2H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 324 $[M+H]^+$

[0216] 実施例 9 5 : 合成法 K



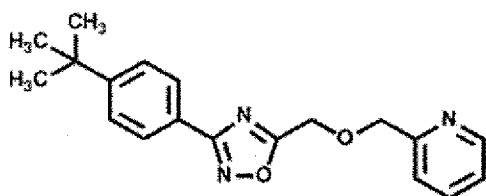
2-((1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1H-imidazol-4-yl)methoxymethyl)pyridine

2 - ((1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メトキシメチル) ピリジン

^1H NMR (CDCl_3) δ = 3.30 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12–7.14 (m, 1H), 7.22–7.25 (m, 3H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72–7.78 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z : 308 $[M+H]^+$

[0217] 実施例 9 6 : 合成法 U



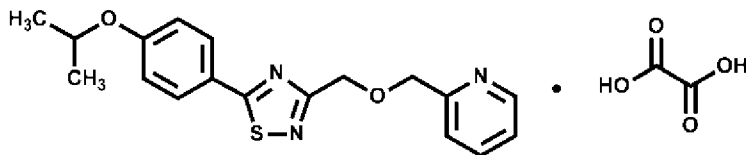
2-(((3-(4-tert-butylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-(((3-(4-tert-ブチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.38 (s, 9H), 4.89 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.23–7.27 (m, 1H), 7.51–7.54 (m, 3H), 7.73–7.77 (m, 1H), 8.03–8.06 (m, 2H), 8.59–8.61 (m, 1H)

MS (ESI) m/z : 323.7 (M+H)

[0218] 実施例 97 : 合成法 X

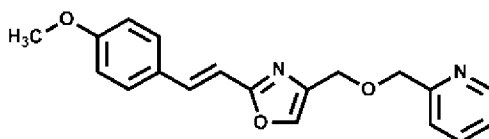


2-(((5-(4-isopropoxy-phenyl)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)methoxy)methyl)pyridine oxalic acid salt

2-(((5-(4-イソプロポキシフェニル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メトキシ)メチル)ピリジン・シュウ酸塩

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.31 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 4.73–4.78 (m, 3H), 4.89 (s, 2H), 7.08–7.11 (m, 2H), 7.31–7.34 (m, 1H), 7.52 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (td, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.94–7.97 (m, 2H), 8.53–8.54 (m, 1H)

[0219] 実施例 98 : 合成法 Y



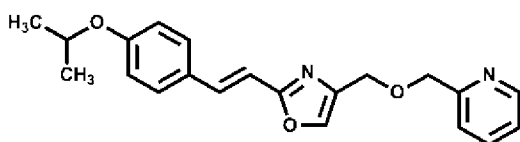
2-(((2-((1E)-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2 - (((2 - ((1 E) - 2 - (4 - メトキシフェニル) エテニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) メチル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 3.80 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.69-7.01 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.66 (d, J = 20 Hz, 2H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 323.1(M+H)

[0220] 実施例 99 : 合成法 Y



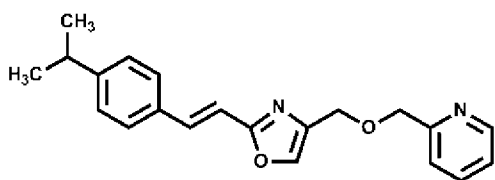
2-(((2-((1E)-2-(4-(1-methylethoxy)phenyl)ethenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2 - (((2 - ((1 E) - 2 - (4 - (1 - メチルエトキシ) フェニル) エテニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) メチル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.24 (d, J = 8.1 Hz, 6H), 4.52 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.63 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.79-7.83 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H)

MS(ESI) m/z : 351.0(M+H)

[0221] 実施例 100 : 合成法 Y



2-(((2-((1E)-2-(4-(1-methylethyl)phenyl)ethenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

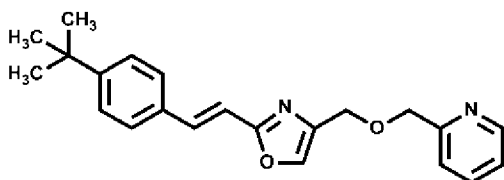
2 - (((2 - ((1 E) - 2 - (4 - (1 - メチルエチル) フェニル) エテニル) オキサゾール - 4 - イル) メトキシ) メチル) ピリジン

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 1.20 (d, J = 8.1 Hz, 6H), 2.87-2.94 (m, 1H), 4.53

(s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.08 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.63 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H)

MS(ESI) m/z: 335.2(M+H)

[0222] 実施例 101 : 合成法 Y



2-(((2-((1E)-2-(4-(1,1-dimethylethyl)phenyl)ethenyl)oxazol-4-yl)methoxy)methyl)pyridine

2-((2-((1E)-2-(4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)エテニル)オキサゾール-4-イル)メトキシ)メチル)ピリジン

¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ = 1.31 (s, 9H), 4.53 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.09 (d, J= 16 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 4H), 7.63 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H)

MS(ESI) m/z: 349.2(M+H)

[0223] 低脂肪マヨネーズの口腔内感覚に対する、各種化合物の影響について

各種化合物の低脂肪マヨネーズの口腔内感覚に対する影響について官能評価により調査した。低脂肪マヨネーズ（味の素社製「ピュアセレクト」コクうま、脂肪分22%）に各化合物を添加して、口腔内感覚の強度について、専門評価パネル3名による官能評価を実施した。評価項目は「口腔内のコーティング感（Mouth-coating）」、「舌へのコーティング感（Tongue-coating）」とした。なお、「口腔内のコーティング感（Mouth-coating）」は「油などが口腔内を覆い、まとわりつく感覚（The degree to which there is a leftover residues, a slick, powdery or fatty coating or film in the mouth）」と定義した。また、「舌へのコーティング感（Tongue-coating）」は、「油など

が舌の上を覆い、まとわりつく感覚 (The degree to which there is a leftover residues, a slick, powdery or fatty coating or film on the tongue)」と定義した。なお、無添加品の評点を0点、脂肪含量72%のマヨネーズ (味の素社製「ピュアセレクト」マヨネーズ) の評点を4点として評価を行った。結果を表に示す。

表. 各化合物の低脂肪マヨネーズの口腔内感覚に対する影響

化合物番号	濃度 (ppm)	Mouth-coating	Tongue-coating
Cont (無添加)	–	0.0	0.0
実施例70	0.83	2.3	2.3
実施例67	0.30	2.7	2.7
実施例1	0.31	2.9	2.9
実施例34	0.11	2.3	2.3
実施例62	0.31	2.3	2.3
実施例8	0.42	1.9	1.9

表に示すように、実施例70、67、1、34、62、8のいずれの化合物も「口腔内のコーティング感 (Mouth-coating)」及び「舌へのコーティング感 (Tongue-coating)」を増強した。以上の結果から本発明の化合物を低脂肪マヨネーズに添加することにより、口腔内や舌へのコーティング感など食感が向上することが示された。

[0224] ポタージュスープの口腔内感覚に対する、各種化合物の影響について

各種化合物のポタージュスープの口腔内感覚に対する影響について官能評価により調査した。ポタージュスープ (味の素社製カップスープ「ポタージュ」: 篩でクルトンを除去したのちに、一袋分を150mLの熱水に溶解したもの) に各化合物を添加して、口腔内感覚の強度について、専門評価パネル3名による官能評価を実施した。評価項目は「口腔内のコーティング感 (Mouth-coating)」、「舌へのコーティング感 (Tongue-coating)」とした。なお、「口腔内のコーティング感 (Mouth-coating)」は「油などが口腔内を覆い、まとわりつく感覚 (The degree to which there is a leftover residues,

a slick, powdery or fatty coating or film in the mouth)」と定義した。また、「舌へのコーティング感 (Tongue-coating)」は、「油などが舌の上を覆い、まとわりつく感覚 (The degree to which there is a leftover residues, a slick, powdery or fatty coating or film on the tongue)」と定義した。なお、無添加品の評点を0点として、1点を「わずかに強い」、2点を「やや強い」、3点を「強い」、4点を「非常に強い」、5点を「想像をこえるほどに強い」として0.1点刻みの評点法にて評価を行った。結果を表に示す。なお、評価結果は平均値±標準誤差で示す。

表. 各化合物のポタージュの口腔内感覚に対する影響

化合物番号	濃度 (ppm)	Mouth-coating	Tongue-coating
Cont (無添加)	—	0.00 ±0.00	0.00 ±0.00
実施例67	0.30	2.45 ±0.09	2.50 ±0.12
実施例1	0.31	2.57 ±0.12	2.63 ±0.12
実施例34	0.11	1.97 ±0.43	1.97 ±0.43
実施例62	0.31	2.30 ±0.30	2.30 ±0.30
実施例8	0.42	2.53 ±0.18	2.33 ±0.24

表に示すように、実施例67、1、34、62、8のいずれの化合物も「口腔内のコーティング感 (Mouth-coating)」及び「舌へのコーティング感 (Tongue-coating)」を増強した。これらの中でも、実施例1は、「口腔内のコーティング感」及び「舌へのコーティング感」を特に増強した。以上の結果から本発明の化合物をポタージュスープに添加することにより、口腔内や舌へのコーティング感など食感が向上することが示された。

[0225] 豚骨ラーメンスープの口腔内感覚に対する、各種化合物の影響について

各種化合物の豚骨ラーメンスープの口腔内感覚に対する影響について官能評価により調査した。市販インスタント豚骨ラーメン（東洋水産社製「マルちゃん正麺、とんこつ」）の添付粉末スープ1袋分を500mLの熱水に溶解し、

豚骨ラーメンスープを調製した。この豚骨ラーメンスープに各化合物を添加して、口腔内感覚の強度について、専門評価パネル3名による官能評価を実施した。評価項目は「口腔内のコーティング感 (Mouth-coating)」、「舌へのコーティング感 (Tongue-coating)」とした。なお、「口腔内のコーティング感 (Mouth-coating)」は「油などが口腔内を覆い、まとわりつく感覚 (The degree to which there is a leftover residues, a slick, powdery or fatty coating or film in the mouth)」と定義した。また、「舌へのコーティング感 (Tongue-coating)」は、「油などが舌の上を覆い、まとわりつく感覚 (The degree to which there is a leftover residues, a slick, powdery or fatty coating or film on the tongue)」と定義した。なお、無添加品の評点を0点として、1点を「わずかに強い」、2点を「やや強い」、3点を「強い」、4点を「非常に強い」、5点を「想像をこえるほどに強い」として0.1点刻みの評点法にて評価を行った。結果を表に示す。なお、評価結果は平均値±標準誤差で示す。

表. 各化合物の豚骨ラーメンスープの口腔内感覚に対する影響

化合物番号	濃度 (ppm)	Mouth-coating	Tongue-coating
Cont (無添加)	—	0.00 ±0.00	0.00 ±0.00
実施例67	0.30	2.17 ±0.33	2.13 ±0.32
実施例1	0.31	2.93 ±0.15	2.83 ±0.09
実施例34	0.11	2.17 ±0.49	2.17 ±0.49
実施例62	0.31	2.37 ±0.27	2.37 ±0.27
実施例8	0.42	2.33 ±0.27	2.30 ±0.25

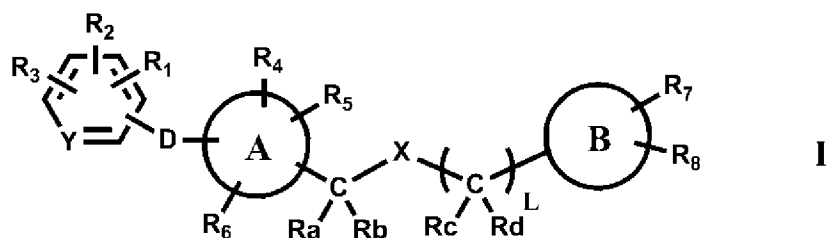
表に示すように、実施例67、1、34、62、8のいずれの化合物も「口腔内のコーティング感 (Mouth-coating)」及び「舌へのコーティング感 (Tongue-coating)」を増強した。これらの中でも、実施例1の化合物は、「口腔内のコーティング感」及び「舌へのコー

ティング感」を特に増強した。以上の結果から本発明の化合物を豚骨ラーメンスープに添加することにより、口腔内や舌へのコーティング感など食感が向上することが示された。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（I）で表される化合物又はその塩。

一般式（I）：



（式中、

Aは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1つ以上環構造に含む5員又は6員のヘテロアリーレン基を表し、

Bは、アリール基又はピリジニル基、チアゾリル基及びイミダゾリル基から選ばれるヘテロアリール基を表し、

Dは、結合、ビニレン基又は炭素数1～3のアルキル基1又は2個で置換されたビニレン基を表し、

Xは、酸素原子又は硫黄原子を表し、

Yは、炭素原子又は窒素原子を表し、

Lは、0～3の整数を表し、

R1～R3は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、アミノ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、アリールアミノ基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルチオ基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はアルキルカルバモイル基を表すが、R1～R3のいずれか2つは一緒になって、置換基を有しても良い、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個含んでも良い環を形成してもよく、

R 4 ~ R 6 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、アミノ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、アリールアミノ基、アリールカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルチオ基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシアルキル基、カルバモイル基又はアルキルカルバモイル基を表すが、R 4 ~ R 6 のいずれか2つは一緒になって、置換基を有しても良い、酸素原子、窒素原子、硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1 ~ 3個含んでも良い環を形成してもよく、

R 7 及び R 8 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基を表すが、ジアルキルアミノ基のアルキル基は一緒になって炭素数2 ~ 5のアルキレン基を形成しても良く、又は、オキシ低級アルキレンオキシ基であって、オキシ基の両端が環Bに結合して縮合環構造を形成してもよい、

R a ~ R d は、水素原子又は炭素数1 ~ 3のアルキル基を表し、

但し、式中、Dが結合、Xが酸素原子かつAが硫黄原子を1つ及び窒素原子を1つ環構造に含む5員又は6員のヘテロアリーレン基を表す時は、Lは2又は3を表し、

Dが結合、Xが硫黄原子かつBがピリジニル基を表す時は、R 1、R 2 および R 3 は同時に水素原子ではない。)

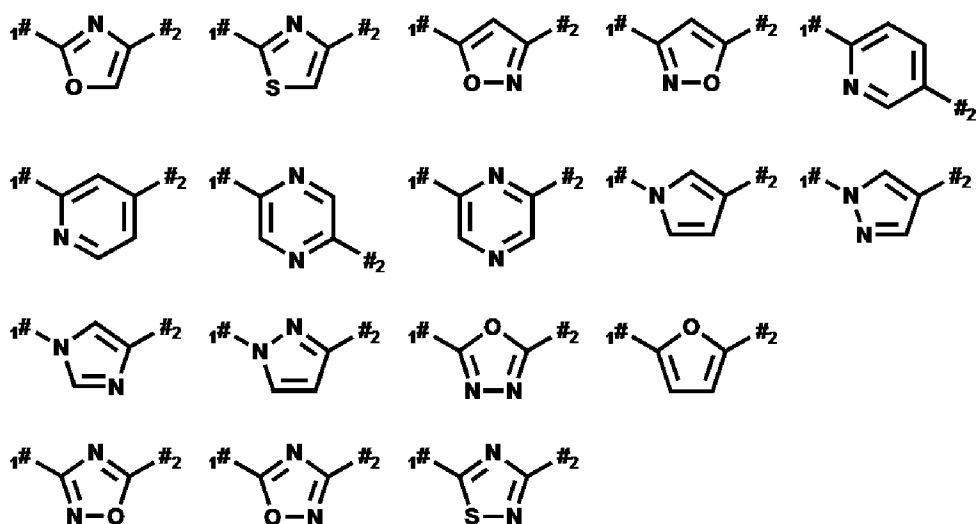
[請求項2]

式中、Dが結合であり、

Xが酸素原子かつAが硫黄原子を1つ以上環構造に含む5員又は6員のヘテロアリーレン基を表す時は、Lは3を表す請求項1記載の化合物又はその塩。

[請求項3] 式中、Aが、窒素原子を1つ、若しくは酸素原子を1つ、若しくは窒素原子及び酸素原子を1つずつ、若しくは窒素原子及び硫黄原子を1つずつ、若しくは窒素原子を2つ、若しくは窒素原子を2つと酸素原子を1つ、若しくは窒素原子2つと硫黄原子を1つ有する5員のヘテロアリーレン基又は窒素原子を1つ、若しくは窒素原子を2つ有する6員のヘテロアリーレン基である請求項1又は2に記載の化合物又はその塩。

[請求項4] 式中、Aが、下記式のヘテロアリーレン基である請求項1～3のいずれか1項記載の化合物又はその塩。



(式中、 $_1\#$ は、Dへの結合部位を表し、

$\#_2$ は、R a 及び R b が結合した炭素原子への結合部位を表す)

[請求項5] 式中、Xが、酸素原子である請求項1～4のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

[請求項6] 式中、Bが、ピリジニル基である請求項1～5のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

[請求項7] 式中、Xが、硫黄原子であり、Bが、チアゾリル基又はイミダゾリル基である請求項1～4のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

[請求項8] 式中、R a 及び R b の少なくとも1つが水素原子を表し、R c 及び

R^dの少なくとも1つが水素原子を表わす請求項1～7のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

[請求項9] 式中、Lが、1、2又は3の整数を表すか、又はXが硫黄原子のとき、Lが、0を表す請求項1～8のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

[請求項10] 式中、R¹～R³が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～3のアルキル基、又は炭素数1～3のアルコキシ基を表すか、又はR¹～R³のいずれか2つが一緒になって、酸素原子を1個又は2個含む5員環又は6員環を形成する請求項1～9のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

[請求項11] 式中、R¹～R³のいずれか1つが、水素原子で、残りが、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、炭素数1～3のアルキル基、又は炭素数1～3のアルコキシ基を表すか、又はR¹～R³の残りの2つが一緒になって、酸素原子を1個又は2個含む5員環又は6員環を形成する請求項1～9のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

[請求項12] 式中、R¹～R³のいずれか2つが、水素原子で、残りが、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、アリールオキシ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～3のアルキルチオ基、又は炭素数1～3のアルコキシ基を表す請求項1～9のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

[請求項13] 前記塩が、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酪酸塩、ヒベズ酸塩、パモ酸塩、エナント酸塩、デカン酸塩、テオクル酸塩、サリチル酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、マンデル酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、及びp-トルエンスルホン酸塩からなる群から選ばれる請求項1～12のいずれか1項記載の化

合物の塩。

[請求項14] 請求項1～13のいずれか1項記載の化合物又はその塩を含有する食品組成物。

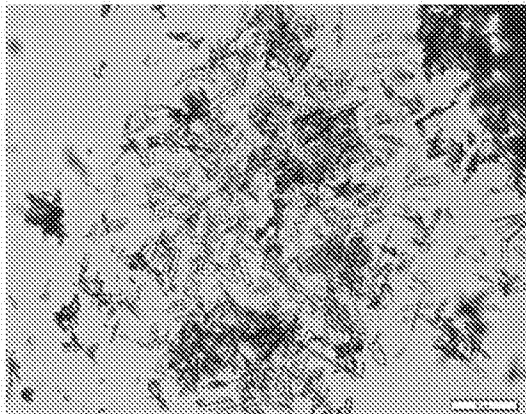
[請求項15] 請求項1～13のいずれか1項記載の化合物又はその塩を含有する食感改善剤。

[請求項16] 請求項1～13のいずれか記載の化合物又はその塩を飲食品原料に添加混合する工程を含むことを特徴とする飲食品の製造方法。

[請求項17] 請求項1～13のいずれか記載の化合物又はその塩を飲食品原料又は飲食品に添加混合する工程を含むことを特徴とする飲食品の舌へのコーティング感及び/又は口腔内のコーティング感を飲食品に付与する方法。

[図1]

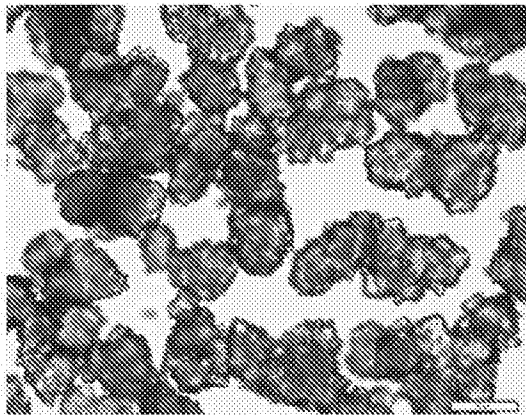
FIG. 1



Form A (200倍)

[図2]

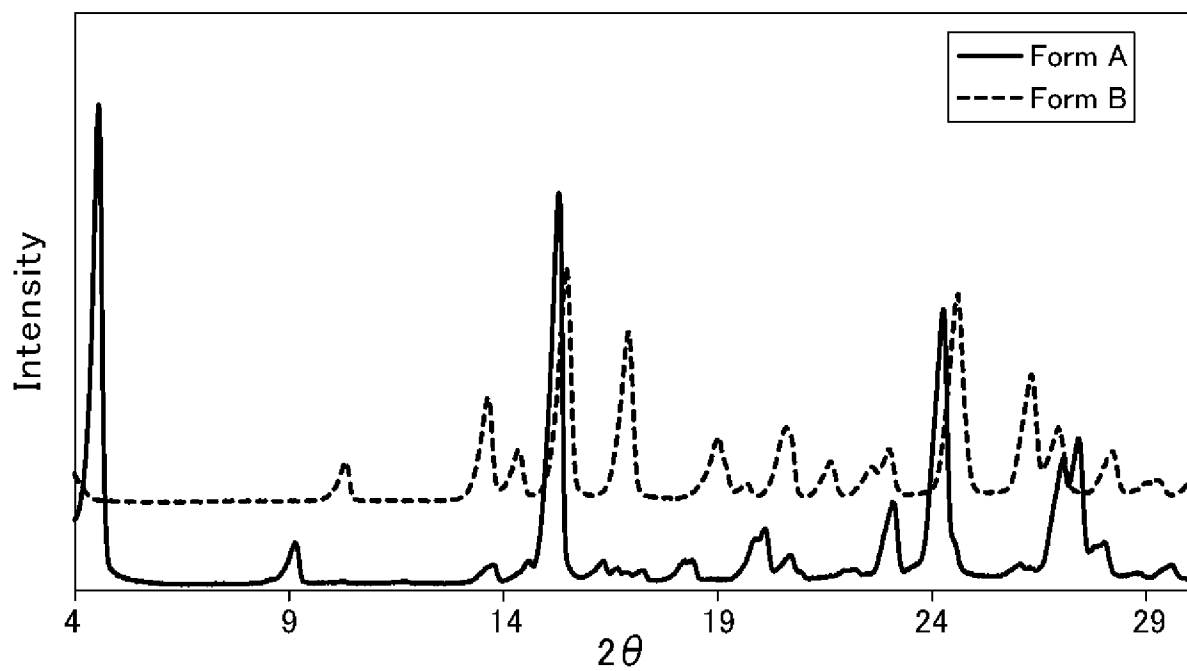
FIG. 2



Form B (200倍)

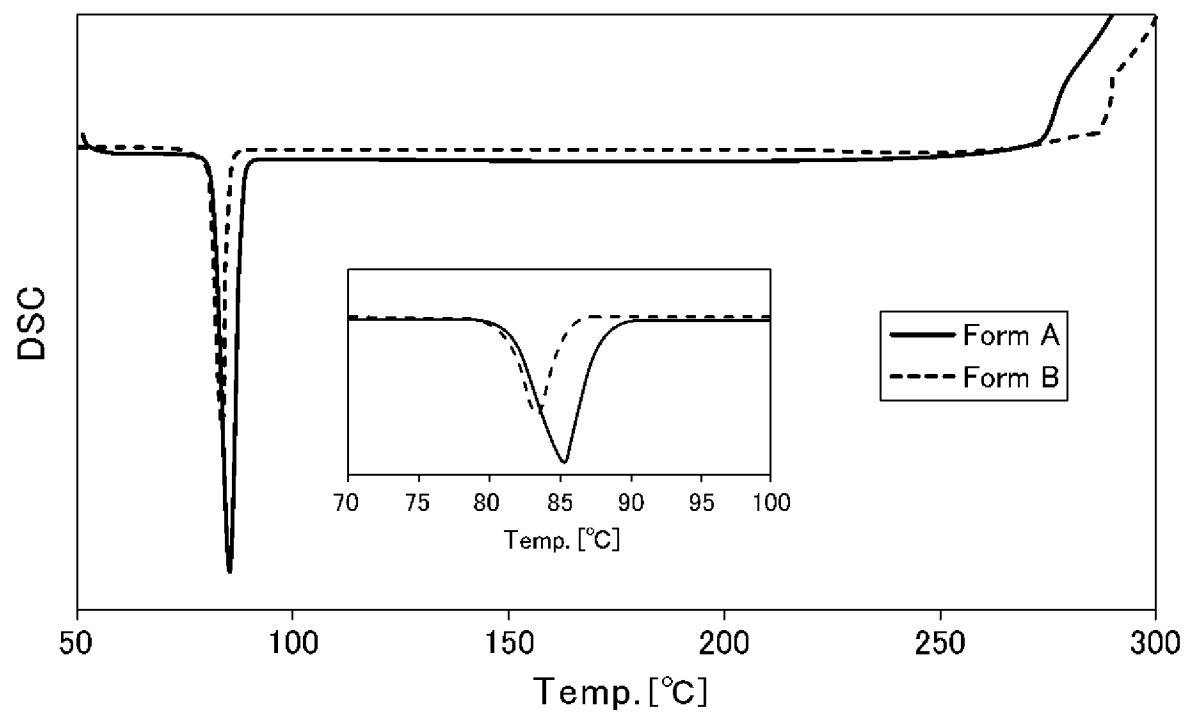
[図3]

FIG. 3



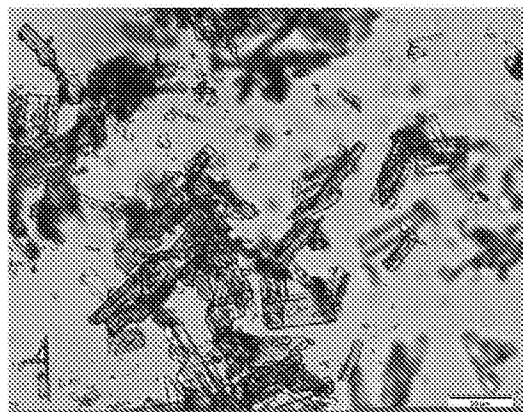
[図4]

FIG.4

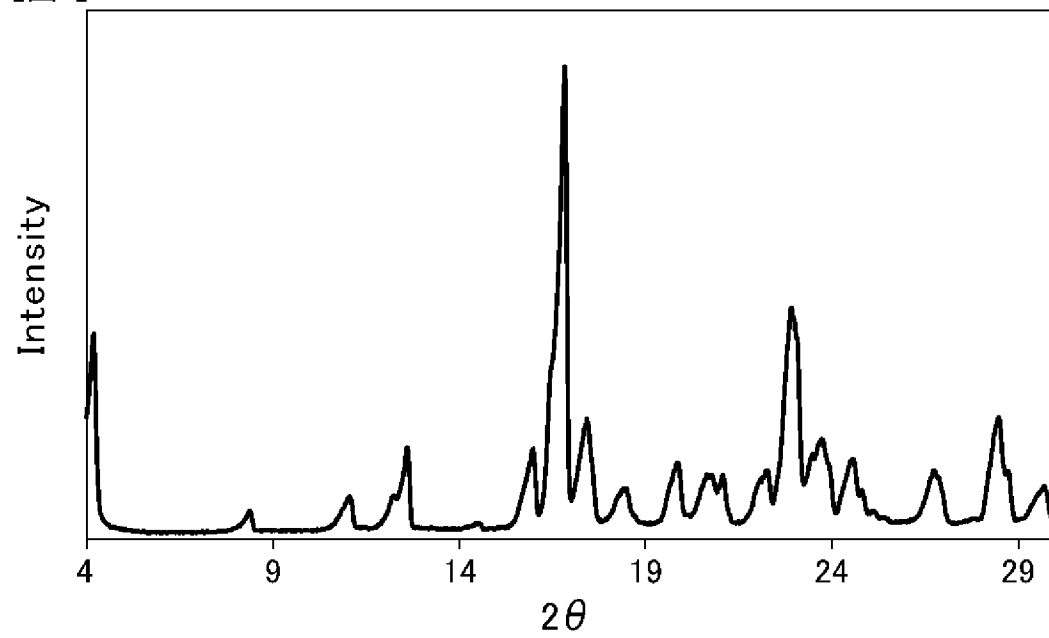


[図5]

FIG.5

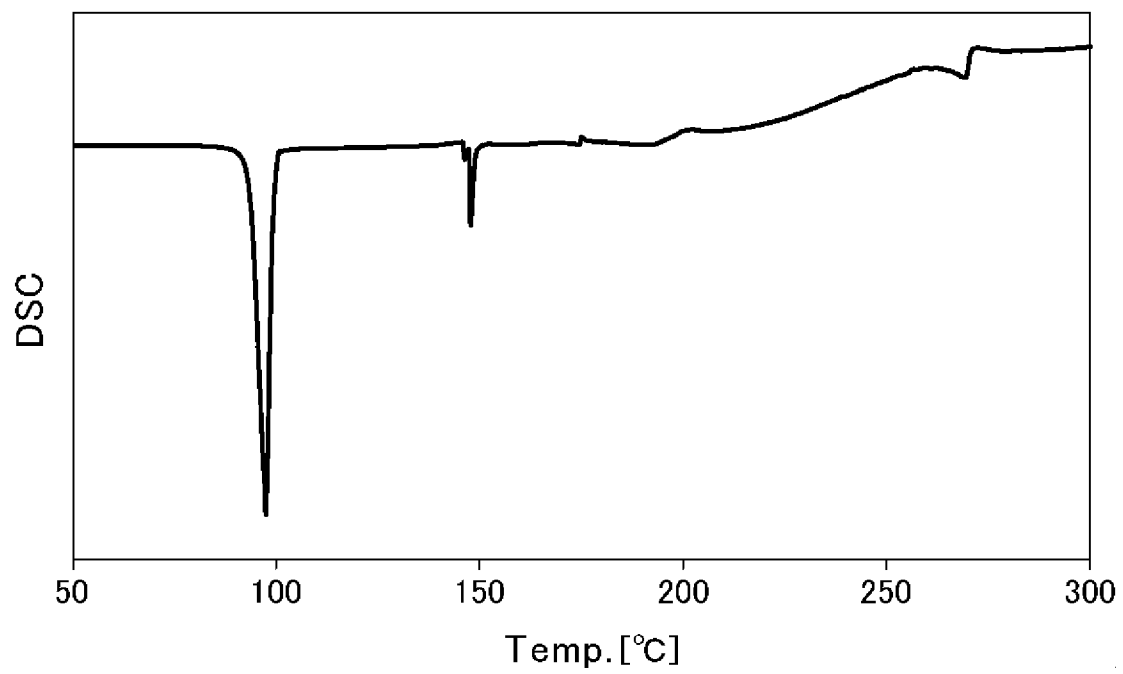


[図6]



[図7]

FIG. 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/055432

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D213/30(2006.01)i, A23L1/226(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D213/30, A23L1/226, C07D401/04, C07D401/12, C07D405/14, C07D413/12, C07D413/14, C07D417/12 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Registry file [online], RN: 1197731-10-4 (ED: 16 Dec 2009) (RN stands for Registry number, and ED stands for Registry file listing date.)	1-4, 6, 9-10, 12
X	JP 2008-308496 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 December 2008 (25.12.2008), example 254 (Family: none)	1-4, 6, 9-11
X	QUAN C. et al., Solid-Phase Synthesis of 5-Isloxazol-4-yl-[1,2,4] oxadiazoles, The Journal of Organic Chemistry, 2004, Vol.69, No.5, p.1470-4, SCHEME 2 Compound 5, SCHEME 3 Compound 6	1-3, 5, 8-10, 12
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 April 2015 (20.04.15)		Date of mailing of the international search report 28 April 2015 (28.04.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/055432

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2000/020475 A1 (THE NOTTINGHAM TRENT UNIVERSITY), 13 April 2000 (13.04.2000), monomer 4 & GB 2342350 A & CA 2345987 A & AU 6112999 A & EP 1123327 A1 & ZA 200102761 A & JP 2002-526613 A	1-3,5,8-10
X	CN 101812028 A (BEIJING UNIVERSITY OF TECHNOLOGY), 25 August 2010 (25.08.2010), examples 12, 15 (Family: none)	1-2,5,8-9
X	Registry file [online], RN: 318248-49-6 (ED: 30 Jan 2001) RN: 318248-46-3 (ED: 30 Jan 2001)	1-3,5,8-10
X	WO 2012/075383 A2 (CONSTELLATION PHARMACEUTICALS, INC.), 07 June 2012 (07.06.2012), exmaple 8 & WO 2012/075456 A1 & CA 2818187 A & US 2012/0157428 A1 & TW 201305182 A & AR 84070 A & AU 2011336417 A & SG 190739 A & EA 201390803 A & EP 2646446 A2 & KR 10-2013-0125378 A & CN 103415525 A & JP 2013-544847 A & US 2014/0005169 A1 & US 2014/0371206 A	1-3,5,8-10, 12
X	US 2003/0083326 A1 (CHOONGWAE PHARMA. CO., LTD.), 01 May 2003 (01.05.2003), examples 21 to 22 (Family: none)	1,3-6,8-11
X	EP 515941 A1 (BAYER AG), 02 December 1992 (02.12.1992), Tabelle 1, Beispiel Nr. 23 & JP 5-202035 A & US 5233051 A & US 5192794 A & DE 4117752 A & MX 9202327 A & TR 25953 A & ZA 9203936 A & BR 9202087 A	1-2,5,8-9
P,X	KOUFAKI M. et al., Microwave-assisted synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles and evaluation of their anti-ageing activity, European Journal of Medicinal Chemistry, 2014, Vol. 83, p.508-15, Available online 24 June 2014, Compound 6, 10	1-5,8-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/055432

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/084186 A2 (SENOMYX, INC.), 10 August 2006 (10.08.2006), claims; example 1 & CA 2597134 A & AU 2006210513 A & US 2006/0263411 A1 & AR 52476 A & MX 2007009388 A & KR 10-2007-0103766 A & EP 1850681 A2 & JP 2008-529496 A & ZA 200707482 A & RU 2007133096 A & CN 101384183 A & BR 0607006 A & SG 159528 A & NZ 560849 A & JP 4734346 B & TW 001375521 B & IL 184975 A & US 2013/0071536 A1 & KR 10-1340859 B	1-17
A	WO 2009/117421 A2 (KALYPSYS, INC.), 24 September 2009 (24.09.2009), example 402 (Family: none)	1-17
A	JP 11-130753 A (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 May 1999 (18.05.1999), compound 28 (Family: none)	1-17
A	JP 2005-298437 A (Astellas Pharma Inc.), 27 October 2005 (27.10.2005), table 4, examples 1, 4, 8, 11 to 15 (Family: none)	1-17
A	MATHIEU J. et al., An attempt to program the orientation of bis(heterocyclic) azine heterotopic sequences around AgI, CuI and ZnII metal centers, European Journal of Inorganic Chemistry, 2004, Vol.15, p.3172-85, compound 9-10	1-17
A	BULLOCK S. et al., Isomeric pyridyl-thiazole donor units for metal ion recognition in bi- and tri-metallic helicates, Chemical Communications, 2009, Vol.32, p.4856-8, Scheme 1 compound L1, L4	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/055432

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/071476 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 11 June 2009 (11.06.2009), claims; each example & US 2009/0143371 A1 & AU 2008333326 A & CA 2707648 A & TW 200924763 A & PE 10732009 A & AR 69523 A & MX 2010005717 A & CR 11454 A & KR 10-2010-0075669 A & EC 0SP100230 A & EP 2227467 A1 & MA 31865 B & CN 101889010 A & JP 2011-505401 A & CO 6351788 A & RU 2010123923 A & NZ 585308 A & US 2012/0184538 A1 & KR 10-2012-0102117 A & PE 2422013 A & AU 2013203735 A & HK 1149756 A & JP 5301557 B & US 2013/0274467 A1 & US 2013/0274468 A1 & US 2013/0274469 A1 & US 2013/0281690 A1 & IL 205759 A & EP 2767536 A1	1-17
P, A	WO 2014/208751 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 31 December 2014 (31.12.2014), entire text (Family: none)	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/055432

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/055432

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

As disclosed in the documents 1-9 and so on which are cited in this international search report, a technical feature common to the inventions of claims 1-13 has been well known, and therefore, the inventions of claims 1-13, and claims 14-17 referring to claims 1-13 have no special technical feature.

Therefore, claims 1-17 are classified into six inventions each of which has a special technical feature indicated below .

(Invention 1) claims 1-6, and parts of 8-17

A compound represented by general formula (I), wherein D represents a bond, X represents an oxygen atom, and L represents 1 to 3.

(Invention 2) claims 1-6, and parts of 9-17

A compound represented by general formula (I), wherein D represents a bond, X represents an oxygen atom, and L represents 0.

(Invention 3) claims 1, 3-6, and parts of 8-17

A compound represented by general formula (I), wherein D represents a vinylene group, X represents an oxygen atom, and L represents 0 to 3.

(Invention 4) claims 1-4, 6-8, and parts of 10-17

A compound represented by general formula (I), wherein D represents a bond, X represents a sulfur atom, and L represents 1 to 3.

(Invention 5) claims 1-4, 6-7, and parts of 9-17

A compound represented by general formula (I), wherein D represents a bond, X represents a sulfur atom, and L represents 0.

(Invention 6) claims 1, 3-4, and parts of 6-17

A compound represented by general formula (I), wherein D represents a vinylene group, X represents a sulfur atom, and L represents 0 to 3.

Subject to be covered by this search:

General formula (I) recited in claim 1 includes great many compounds within its scope. However, those compounds which are disclosed in the description in the meaning within PCT Article 5 are only compounds belonging to the compound groups (A) to (D) mentioned below. Therefore, the inventions described in claims 1-17 are not supported satisfactorily in the meaning within PCT Article 6.

Consequently, this search has been carried out with respect to the following group of compounds (A) to (D) which are disclosed in and supported by the description.

(A): a compound represented by general formula (I) wherein D represents a bond, X represents an oxygen atom, L represents 1, B represents an uncondensed pyridinyl group, an uncondensed para-substituted phenyl group, a thiazolyl group or a benzo[d][1,3]dioxol group, and wherein (A)-1: each of Ra to Rd represents a hydrogen atom, (A)-2: each of Ra and Rb represents a hydrogen atom, and one of Rc and Rd represents a hydrogen atom and the other represents an alkyl group, (A)-3: one of Ra and Rb represents a hydrogen atom and the other represents an alkyl group, and each of Rc and Rd represents a hydrogen atom, or (A)-4: each of Ra and Rb represents an alkyl group, and each of Rc and Rd represents a hydrogen atom.

(B): a compound represented by general formula (I) wherein D represents a bond, X represents an oxygen atom, L represents 2 to 3, B represents an uncondensed pyridinyl group, and each of Ra to Rd represents a hydrogen atom.

(Continued to next extra sheet)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/055432

(C): a compound represented by general formula (I) wherein D represents a bond, X represents a sulfur atom, L represents 0, A represents an uncondensed 2-oxazol-4-yl group, each of Ra and Rb represents a hydrogen atom, Y represents a carbon atom, and B represents an uncondensed pyridinyl-2-yl group, an uncondensed thiazol-2-yl group or an uncondensed imidazol-2-yl group.

(D): a compound represented by general formula (I) wherein D represents a vinylene group, X represents an oxygen atom, L represents 1, each of Ra to Rd represents a hydrogen atom, and B represents a pyridinyl group.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））			
Int.Cl. C07D213/30(2006.01)i, A23L1/226(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））			
Int.Cl. C07D213/30, A23L1/226, C07D401/04, C07D401/12, C07D405/14, C07D413/12, C07D413/14, C07D417/12			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 1 5 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 1 5 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 1 5 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）			
CAplus/REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X	Registry file [online], RN: 1197731-10-4 (ED: 16 Dec 2009) (RN は Registry 番号、ED は Registry file 収載日である。)	1-4, 6, 9-10, 12	
X	JP 2008-308496 A (大塚製薬株式会社) 2008.12.25, 実施例 254 (ファミリーなし)	1-4, 6, 9-11	
X	QUAN C. et al., Solid-Phase Synthesis of 5-Isloxazol-4-yl-[1,2,4] oxadiazoles, The Journal of Organic Chemistry, 2004, Vol.69, No.5, p.1470-4, SCHEME 2 Compound 5, SCHEME 3 Compound 6	1-3, 5, 8-10, 12	
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 2 0 . 0 4 . 2 0 1 5		国際調査報告の発送日 2 8 . 0 4 . 2 0 1 5	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 清水 紀子 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2	4 P 4 6 6 9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2000/020475 A1 (THE NOTTINGHAM TRENT UNIVERSITY) 2000. 4. 13, monomer4 & GB 2342350 A & CA 2345987 A & AU 6112999 A & EP 1123327 A1 & ZA 200102761 A & JP 2002-526613 A	1-3, 5, 8-10
X	CN 101812028 A (BEIJING UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 2010. 08. 25, Example 12, 15 (ファミリーなし)	1-2, 5, 8-9
X	Registry file [online], RN: 318248-49-6 (ED: 30 Jan 2001) RN: 318248-46-3 (ED: 30 Jan 2001)	1-3, 5, 8-10
X	WO 2012/075383 A2 (CONSTELLATION PHARMACEUTICALS, INC.) 2012. 06. 07, Exmaple 8 & WO 2012/075456 A1 & CA 2818187 A & US 2012/0157428 A1 & TW 201305182 A & AR 84070 A & AU 2011336417 A & SG 190739 A & EA 201390803 A & EP 2646446 A2 & KR 10-2013-0125378 A & CN 103415525 A & JP 2013-544847 A & US 2014/0005169 A1 & US 2014/0371206 A	1-3, 5, 8-10, 12
X	US 2003/0083326 A1 (CHOONGWAE PHARMA. CO. LTD.) 2003. 05. 01, Example 21-22 (ファミリーなし)	1, 3-6, 8-11
X	EP 515941 A1 (BAYER AG) 1992. 12. 02, Tabelle 1 Beispiel Nr. 23 & JP 5-202035 A & US 5233051 A & US 5192794 A & DE 4117752 A & MX 9202327 A & TR 25953 A & ZA 9203936 A & BR 9202087 A	1-2, 5, 8-9
P, X	KOUFAKI M. et al., Microwave-assisted synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles and evaluation of their anti-ageing activity, European Journal of Medicinal Chemistry, 2014, Vol. 83, p. 508-15, Available online 24 June 2014, Compound 6, 10	1-5, 8-12
A	WO 2006/084186 A2 (SENO MYX, INC.) 2006. 08. 10, Claims, Example 1 等 & CA 2597134 A & AU 2006210513 A & US 2006/0263411 A1 & AR 52476 A & MX 2007009388 A & KR 10-2007-0103766 A & EP 1850681 A2 & JP 2008-529496 A & ZA 200707482 A & RU 2007133096 A & CN 101384183 A & BR 0607006 A & SG 159528 A & NZ 560849 A & JP 4734346 B & TW 00I375521 B & IL 184975 A & US 2013/0071536 A1 & KR 10-1340859 B	1-17
A	WO 2009/117421 A2 (KALYPSYS, INC) 2009. 09. 24, Example 402 (ファミリーなし)	1-17

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 11-130753 A (大鵬薬品工業株式会社) 1999. 05. 18, 化合物 28 (ファミリーなし)	1-17
A	JP 2005-298437 A (アステラス製薬株式会社) 2005. 10. 27, 表 4 Ex 1, 4, 8, 11-15 等 (ファミリーなし)	1-17
A	MATHIEU J. et al., An attempt to program the orientation of bis(heterocyclic) azine heterotopic sequences around AgI, CuI and ZnII metal centers, European Journal of Inorganic Chemistry, 2004, Vol.15, p.3172-85, compound 9-10	1-17
A	BULLOCK S. et al., Isomeric pyridyl-thiazole donor units for metal ion recognition in bi- and tri-metallic helicates, Chemical Communications, 2009, Vol.32, p.4856-8, Scheme 1 compound L1, L4	1-17
A	WO 2009/071476 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2009. 06. 11, 請求項, 各実施 例 & US 2009/0143371 A1 & AU 2008333326 A & CA 2707648 A & TW 200924763 A & PE 10732009 A & AR 69523 A & MX 2010005717 A & CR 11454 A & KR 10-2010-0075669 A & EC OSP100230 A & EP 2227467 A1 & MA 31865 B & CN 101889010 A & JP 2011-505401 A & CO 6351788 A & RU 2010123923 A & NZ 585308 A & US 2012/0184538 A1 & KR 10-2012-0102117 A & PE 2422013 A & AU 2013203735 A & HK 1149756 A & JP 5301557 B & US 2013/0274467 A1 & US 2013/0274468 A1 & US 2013/0274469 A1 & US 2013/0281690 A1 & IL 205759 A & EP 2767536 A1	1-17
P, A	WO 2014/208751 A1 (味の素株式会社) 2014. 12. 31, 全文 (ファミリーなし)	1-17

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。
別紙参照。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

＜第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見＞

国際調査報告で引用した文献 1-9 等に記載されるように、請求項 1-13 に係る発明に共通する技術的特徴は周知のものであるから、請求項 1-13 及びそれらを引用する請求項 14-17 に係る発明は特別な技術的特徴を有しない。したがって、請求項 1-17 は、各々下記の特別な技術的特徴を有する 6 の発明に区分される。

(発明 1) 請求項 1-6, 8-17 の一部

一般式(I)において、D は結合、X は酸素原子、L は 1～3 である化合物

(発明 2) 請求項 1-6, 9-17 の一部

一般式(I)において、D は結合、X は酸素原子、L は 0 である化合物

(発明 3) 請求項 1, 3-6, 8-17 の一部

一般式(I)において、D はビニレン基、X は酸素原子、L は 0～3 である化合物

(発明 4) 請求項 1-4, 6-8, 10-17 の一部

一般式(I)において、D は結合、X は硫黄原子、L は 1～3 である化合物

(発明 5) 請求項 1-4, 6-7, 9-17 の一部

一般式(I)において、D は結合、X は硫黄原子、L は 0 である化合物

(発明 6) 請求項 1, 3-4, 6-17 の一部

一般式(I)において、D はビニレン基、X は硫黄原子、L は 0～3 である化合物

＜調査の対象について＞

請求項 1 の一般式(I)には非常に多数の化合物が包含されるが、明細書に PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、下記の化合物群(A)～(D)にすぎず、請求項 1-17 に係る発明は、PCT 第 6 条の意味で十分に裏付けられていない。

よって、明細書に開示され裏付けられている下記の化合物群(A)～(D)について調査を行った。

(A)：一般式(I)において、D は結合、X は酸素原子、L は 1、B は非縮合ピリジニル、非縮合パラ位置換フェニル、チアゾリル又はベンゾ[d][1,3]ジオキサールであって、

(A)-1 Ra～Rd はすべて水素原子

(A)-2 Ra, Rb はいずれも水素原子、Rc, Rd の一方が水素原子で他方がアルキル

(A)-3 Ra, Rb の一方が水素原子で他方がアルキル、Rc, Rd はいずれも水素原子

(A)-4 Ra, Rb はいずれもアルキル、Rc, Rd はいずれも水素原子

である化合物

(B)：一般式(I)において、D は結合、X は酸素原子、L は 2～3、B は非縮合ピリジニル、Ra～Rd はすべて水素原子である化合物

(C)：一般式(I)において、D は結合、X は硫黄原子、L は 0、A は非縮合 2-オキサゾール-4-イル、Ra 及び Rb は水素、Y は炭素原子、B は非縮合ピリジニル-2-イル、非縮合チアゾール-2-イル又は非縮合イミダゾール-2-イルである化合物

(D)：一般式(I)において、D はビニレン基、X は酸素原子、L は 1、Ra～Rd はすべて水素原子、B はピリジニルである化合物