



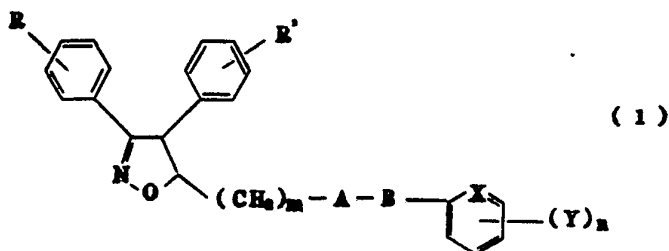
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 261/08, 261/12, 261/18 C07D 413/06, 413/10, 413/12 C07F 9/12, A61K 31/42 A61K 31/44, 31/675</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 92/19604  (43) 国際公開日 1992年11月12日(12. 11. 1992)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00571 (22) 国際出願日 1992年5月1日(01. 05. 92)  (30) 優先権データ 特願平3/100136 1991年5月1日(01. 05. 91) JP  (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 大鵬薬品工業株式会社 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒101 東京都千代田区神田錦町1-27 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 新藤恭司 (SHINDO, Takashi) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市津田町2-3-29 Tokushima, (JP) 松浦直資 (MATSUURA, Naosuke) [JP/JP] 〒779-03 徳島県鳴門市大麻町大谷字道上52-24 Tokushima, (JP) 小野尚彦 (ONO, Naohiko) [JP/JP] 〒771-01 徳島県徳島市川内町上別宮東33 伸松マンション602 Tokushima, (JP) 秋澤有二郎 (AKIZAWA, Yushiro) [JP/JP] 〒771-02 徳島県板野郡松茂町笹木野字八北開拓369-24 Tokushima, (JP) 野崎研二 (NOZAKI, Kenji) [JP/JP] 〒357 埼玉県飯能市新町11-9 グランドハイム504 Saitama, (JP)</p>	<p>鈴木雅博 (SUZUKI, Masahiro) [JP/JP] 〒357 埼玉県飯能市大字岩沢621-2 メビウスガーデンA-101 Saitama, (JP) (74) 代理人 弁理士 三枝英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町2-1-2 沢の鶴ビル Osaka, (JP)  (81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : NOVEL ISOXAZOLE DERIVATIVE AND SALT THEREOF

(54) 発明の名称 新規イソキサゾール誘導体及びその塩

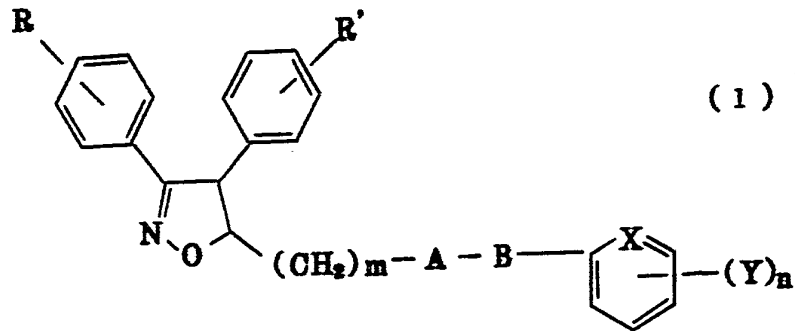


(57) Abstract

An isoxazole derivative represented by general formula (1), a salt thereof, a process for the production thereof, an inhibitor for lipoxygenase and cyclooxygenase containing an effective dose of the derivative and a pharmaceutical carrier, and a method of inhibiting lipoxygenase and cyclooxygenase by administering the derivative to a patient. In formula (1) R and R<sup>1</sup> may be the same or different from each other and each represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy or halogen; m represents 0 to 5; A represents -NH-, -O- or a direct bond; B represents -C(=Z)-NH-, -C(=Z)-(CH=CH)<sub>l</sub>- or -CH=CH-, wherein Z represents oxygen or sulfur, and l represents 0 to 2; X represents nitrogen or carbon; n represents 0 to 3; and Y represents hydroxy, lower alkoxy, lower alkoxy-carbonyloxy, etc.; provided that m represents 1 to 5 when A represents -NH-.

(57) 要約

下記一般式 (1) :



[ 式中、R 及び R' は同一もしくは相異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を示す。m は 0 ~ 5 を示し、A は -NH-、-O- もしくは直接結合を示す。B は -C (=Z) -NH-、-C (=Z) - (CH=OH) ℓ- または -CH=OH- を示す (Z は酸素原子もしくは硫黄原子を示し、ℓ は 0 ~ 2 を示す)。X は窒素原子もしくは炭素原子を示す。n は 0 ~ 3 を示し、Y は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基等を示す。但し、A が -NH- で示されるとき、m は 1 ~ 5 を示す。] で表わされるイソオキサゾール誘導体、その塩、その製造法、該誘導体の有効量と薬学的担体とを含有するリボキシゲナーゼおよびシクロオキシゲナーゼ阻害剤および該誘導体を患者に投与するリボキシゲナーゼおよびシクロオキシゲナーゼ阻害方法。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FI	フィンランド	MN	モンゴル
AU	オーストラリア	FR	フランス	MR	モーリタニア
BB	バルバドス	GA	ガボン	MW	マラウイ
BE	ベルギー	GN	ギニア	NL	オランダ
BF	ブルキナファソ	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	RO	ルーマニア
BR	ブラジル	IE	アイルランド	RU	ロシア連邦
CA	カナダ	IT	イタリア	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SN	セネガル
CH	スイス	KR	大韓民国	SU	ソウイェト連邦
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	TD	チャド
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TG	トーゴ
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルク	UA	ウクライナ
DE	ドイツ	MC	モナコ	US	米国
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		
ES	スペイン	ML	マリ		

## 明 細 書

### 新規イソオキサゾール誘導体及びその塩

#### 技 術 分 野

本発明は、リポキシゲナーゼ阻害作用及びシクロオキシ  
5 ゲナーゼ阻害作用を有する新規なイソオキサゾール誘導体、  
その塩及びそれらの医薬用途に関する。

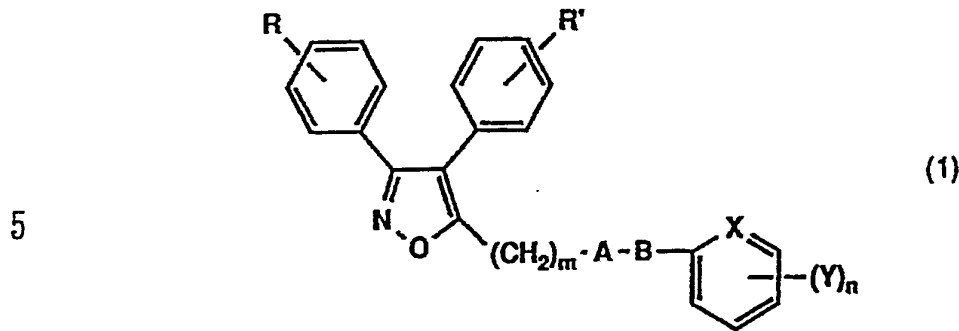
#### 背 景 技 術

アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、炎症等の発症に  
はアラキドン酸の5-リポキシゲナーゼ生成物であるロイ  
10 コトリエン類、シクロオキシゲナーゼ生成物であるプロス  
タグランジン類が深く関与する物質であると考えられてい  
る。従って、種々のアレルギー性疾患、炎症等をより強力  
に且つ的確に抑制するには、5-リポキシゲナーゼを阻害  
すると共にシクロオキシゲナーゼを阻害することが望まし  
15 く、これら両方を強力に阻害する薬剤の開発が強く望まれ  
ている。

#### 発 明 の 開 示

本発明者は、上記背景技術の問題点に鑑みて鋭意研究を  
重ねた結果、下記一般式(1)で表される新規なイソオキ  
20 サゾール誘導体が優れたリポキシゲナーゼ阻害作用及びシ  
クロオキシゲナーゼ阻害作用を有し、医薬として有用であ  
ることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式（1）：



〔式中、R及びR'は同一もしくは相異なって水素原子、  
低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を示  
10 す。mは0～5を示し、Aは-NH-、-O-もしくは直接結合を示す。Bは-C(=Z)-NH-、-C(=Z)-  
- (CH=CH) ℓ -または-CH=CH-を示す（Zは酸素原子もしくは硫黄原子を示し、ℓは0～2を示す）。  
Xは窒素原子もしくは炭素原子を示す。nは0～3を示し、  
15 Yは、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、  
低級アルコキシカルボニルオキシ基、低級アルコキシカル  
ボニルメチルオキシ基、カルボキシメチルオキシ基、保護  
基を有していてもよいアミノ酸残基、低級アルキルカルボ  
ニルオキシ基、ピリジルカルボニルオキシ基、ジメチルア  
20 ミノフェニルカルボニルオキシ基又はリン酸ジ低級アルキ  
ル残基を示す。ここで、nが2又は3で示されるとき、Y  
は同一もしくは相異なってこれらの基を示し、nが2以上

のとき Y はメチレンジオキシ基を形成しても良い。但し、X が窒素原子で示されるとき、n は 0 を示し、又 A が -NH- で示されるとき、m は 1 ~ 5 を示す。] で表わされるイソオキサゾール誘導体及びその塩を提供するものである。

5 一般式 (1) で表わされる本発明化合物は、優れたリポキシゲナーゼ阻害作用及びシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有している。ここで、リポキシゲナーゼとしては、例えば 5-リポキシゲナーゼ、12-リポキシゲナーゼ、15-リポキシゲナーゼ等が挙げられ、本発明化合物は、特に  
10 5-リポキシゲナーゼに優れた阻害作用を有している。

本発明化合物は、優れたリポキシゲナーゼ阻害作用及びシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有しており、抗喘息剤、抗アレルギー剤、脳疾患用剤、循環器用剤、腎炎治療剤、消炎鎮痛剤、抗リウマチ剤、乾癬等に代表される皮膚疾患  
15 治療剤及び肝疾患用剤として有用である。

従って、本発明は、上記一般式 (1) の化合物の有効量と薬学的担体とを含有する抗喘息剤、抗アレルギー剤、脳疾患用剤、循環器用剤、腎炎治療剤、消炎鎮痛剤、抗リウマチ剤、乾癬等に代表される皮膚疾患治療剤及び肝疾患用  
20 剤を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式 (1) の化合物の有効量を患者に投与することを特徴とする喘息、アレルギー、脳疾

患、循環器疾患、腎疾患、炎症、リウマチ、乾癬等に代表される皮膚疾患及び肝疾患を治療する方法を提供するものである。

さらに、本発明は、喘息、アレルギー、脳疾患、循環器疾患、腎疾患、炎症、リウマチ、乾癬等に代表される皮膚疾患及び肝疾患を治療するための上記一般式(1)の化合物の使用に関する。

さらにまた、本発明は、上記一般式(1)の化合物のリポキシゲナーゼ阻害剤の製造への使用に関する。

10 さらにまた、本発明は、上記一般式(1)の化合物の5-リポキシゲナーゼ阻害剤の製造への使用に関する。

さらにまた、本発明は、上記一般式(1)の化合物のシクロオキシゲナーゼ阻害剤の製造への使用に関する。

15 さらにまた、本発明は、上記一般式(1)の化合物のリポキシゲナーゼ阻害への使用に関する。

さらにまた、本発明は、上記一般式(1)の化合物の5-リポキシゲナーゼ阻害への使用に関する。

さらにまた、本発明は、上記一般式(1)の化合物のシクロオキシゲナーゼ阻害への使用に関する。

20 本発明において、R及びR'で示されるハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を例示できる。R、R'及びYで示される低級アル

- キル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基等の炭素数1~4の直鎖状又は分枝状のアルキル基を例示でき、*R*、*R'*及び*Y*で
- 5 示される低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基等の炭素数1~4の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基を例示できる。
- 10 *Y*で示される低級アルコキシカルボニルオキシ基としては、例えばメトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、*n*-プロポキシカルボニルオキシ基、イソプロポキシカルボニルオキシ基、*n*-ブトキシカルボニル
- 15 オキシ基、イソブトキシカルボニルオキシ基、*sec*-ブトキシカルボニルオキシ基、*t*-ブトキシカルボニルオキシ基、ペンチルオキシカルボニルオキシ基、イソペンチルオキシカルボニルオキシ基、ヘキシルオキシカルボニルオキシ基等の炭素数2~7の直鎖状又は分枝状のアルコキシカルボニルオキシ基を、低級アルコキシカルボニルメチル
- 20 オキシ基としては、例えば、メトキシカルボニルメチルオキシ基、エトキシカルボニルメチルオキシ基、*n*-プロポキシカルボニルメチルオキシ基、イソプロポキシカルボニ

ルメチルオキシ基、*n*-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、イソブトキシカルボニルメチルオキシ基、*sec*-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、*t*-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、ペンチルオキシカルボニルメチルオキシ基、イソペンチルオキシカルボニルメチルオキシ基、ヘキシルオキシカルボニルメチルオキシ基等の炭素数3~8の直鎖状又は分枝状のアルコキシカルボニルメチルオキシ基を例示できる。

Yで示される保護基を有していてもよいアミノ酸残基とは、アミノ酸のカルボキシル基から水素原子を除いて形成される基を示し、該アミノ酸としては、例えば、グリシン、アラニン、メチオニン、バリン、セリン、プロリン、ロイシン、イソロイシン、グルタミン、ヒスチジン、フェニルアラニン、フェニルグリシン等の天然又は合成のアミノ酸が挙げられ、アミノ酸のアミノ基に対する保護基としては、炭素数1~6の低級アルキル基、炭素数2~5の低級アシル基、炭素数2~5の低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられ、保護基を有するアミノ酸としては、例えば、N,N-ジメチルグリシン、N-アセチルグリシン、N-*t*-ブトキシカルボニルグリシン、N-ベンジルオキシカルボニルグリシン、N-アセチルバリン、N-*t*-ブトキシカルボニルバリン等を例示で

きる。

Yで示される低級アルキルカルボニルオキシ基としては、  
例えば、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオ  
キシ基、n-プロピルカルボニルオキシ基、イソプロピル  
5 カルボニルオキシ基、n-ブチルカルボニルオキシ基、イ  
ソブチルカルボニルオキシ基、sec-ブチルカルボニル  
オキシ基、t-ブチルカルボニルオキシ基等の炭素数2～  
5の直鎖状又は分枝状のアルキルカルボニルオキシ基を、  
リン酸ジ低級アルキル残基としては、ジメチルリン酸エス  
10 テル残基、ジエチルリン酸エステル残基、ジプロピルリン  
酸エステル残基、ジブチルリン酸エステル残基等の炭素数  
1～4のアルキル基2個で置換されたリン酸残基、特に、  
式-O-P(O)(OR<sup>o</sup>)<sub>2</sub>で表される基(式中、R<sup>o</sup>  
は炭素数1～4のアルキル基を示す)を例示できる。

15 本発明のイソオキサゾール化合物の塩として、例えば塩  
基性基の塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩  
等の無機酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、  
フマル酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン  
酸塩等の有機酸塩が挙げられ、酸性基の塩としては、例え  
20 ばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が挙げられ  
る。

上記一般式(1)の化合物において、R及びR'が同一

もしくは相異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子であるのが好ましく、R及びR'が同一もしくは相異なって低級アルコキシ基又はハロゲン原子であるのがより好ましい。

- 5     mは0～3、Aは-NH-もしくは直接結合、Bは-C(=Z)-(CH=CH)<sub>ℓ</sub>-（ここで、Zは酸素原子または硫黄原子を示し、ℓは1又は2を示す）、Yは、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニルオキシ基、nは2または3並びにXは  
10 炭素原子であるのが好ましく、特にmは1～3であるのがより好ましい。

上記一般式(1)の化合物のうち、好ましい化合物はR及びR'が同一もしくは相異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子であり、mは0  
15 ～3であり、Aは-NH-もしくは直接結合であり、Bは-C(=Z)-(CH=CH)<sub>ℓ</sub>-（ここで、Zは酸素原子または硫黄原子を示し、ℓは1又は2を示す）であり、Yは、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニルオキシ基であり、nは2ま  
20 たは3であり、Xは炭素原子を示す化合物である。

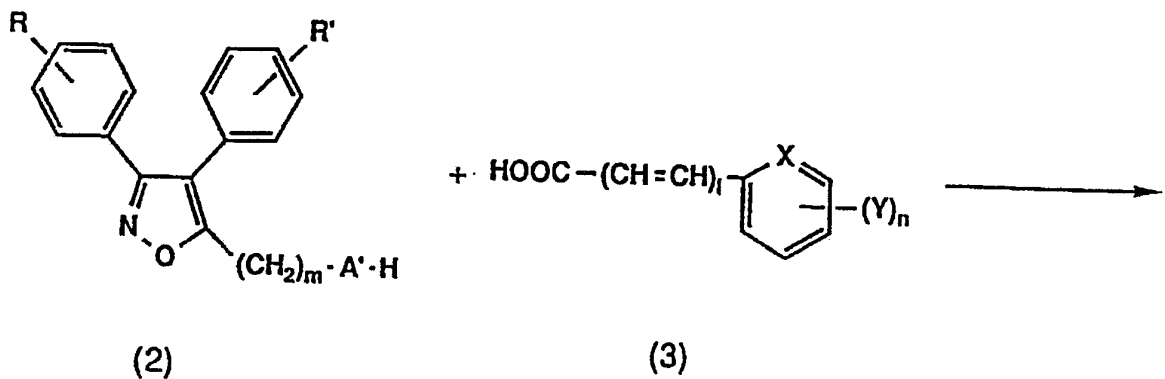
又、最も好ましい化合物は、R及びR'が同一もしくは相異なって低級アルコキシ基又はハロゲン原子であり、m

は 1 ~ 3 であり、A は -NH- もしくは直接結合であり、  
 B は -C(=Z)- (CH=CH) $\ell$ - (ここで、Z は酸素原子または硫黄原子を示し、 $\ell$  は 1 又は 2 を示す) であり、  
 Y は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキ  
 5 ル基又は低級アルコキシカルボニルオキシ基であり、n は  
 2 または 3 であり、X は炭素原子を示す化合物である。

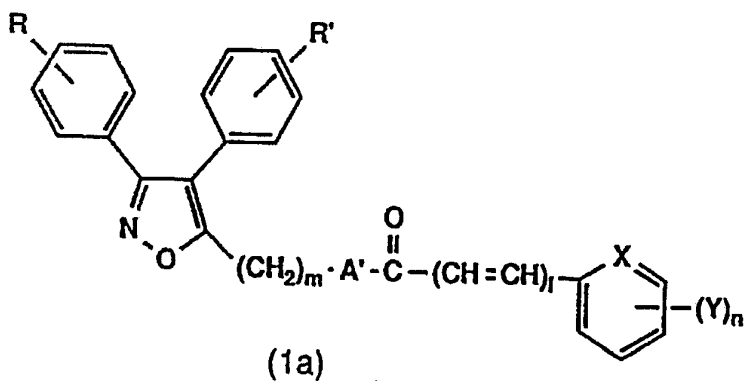
一般式 (1) で表わされる本発明の化合物は、下記の反応工程式 (i) ~ (vii) に示す方法により製造される。

< 反応工程式 (i) >

10



15



20

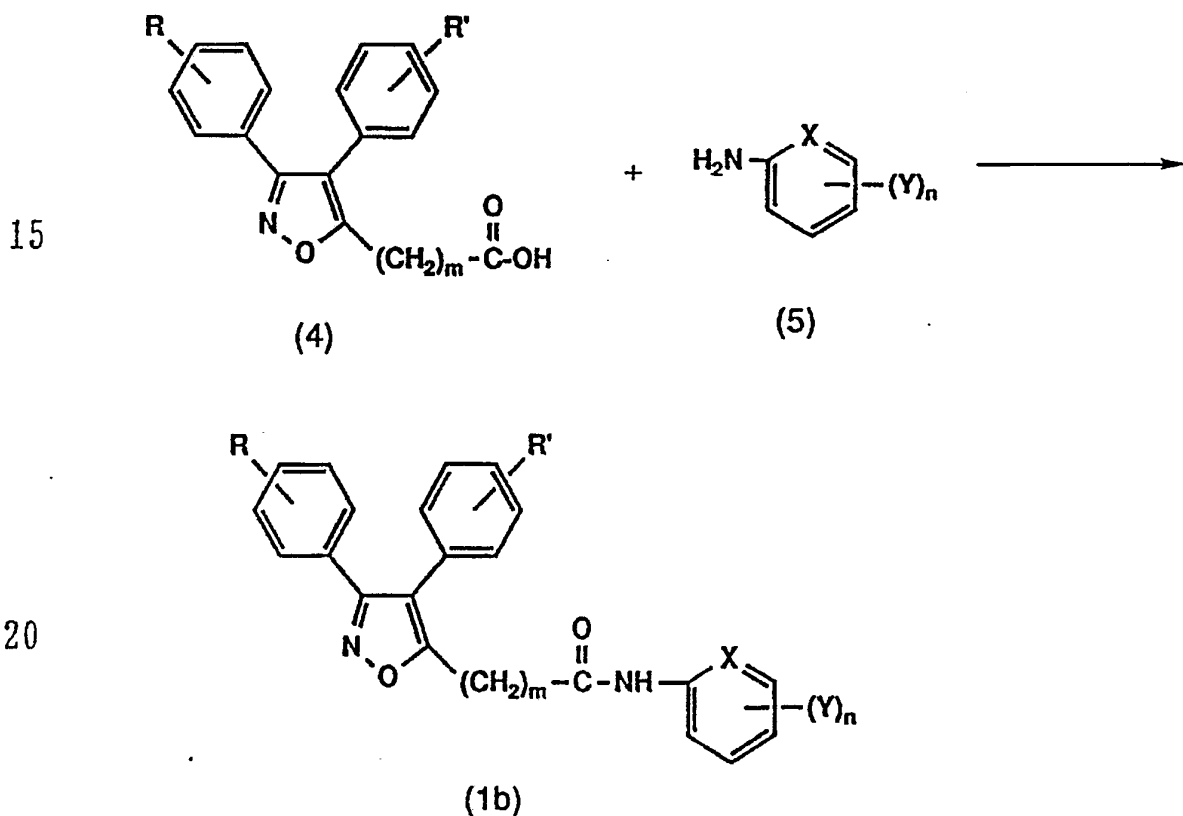
[式中、R、R'、m、Y、X 及び n は前記に同じ。A'

は、 $-O-$ もしくは $-NH-$ を、 $l$ は1又は2を示す。]

一般式(2)で表わされるアルコール又はアミンを、一般式(3)で表わされるカルボン酸と溶媒中、場合により触媒の存在下に縮合剤を用いて反応させることにより、目的の一般式(1a)で表わされるイソオキサゾール誘導体を得る。この時、一般式(3)で示される化合物のYがヒドロキシ基である場合には、適当な保護基によって保護した後縮合させることもできる。保護基としては、後に脱保護反応によってこの基を除去する際に、他に影響を及ぼすことがない限り特に制限はなく、例えばメトキシエトキシメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基等を使用でき、これら保護基の導入方法としては、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー (Journal of American Chemical Society) 100, 8031 (1978)に記載の方法に従って行える。上記溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が使用できる。縮合剤としては、例えばN, N-ジシクロヘキシ

ルカルボジイミド、クロル炭酸エチル、ピバロイルクロラ  
 イド、クロルスルホニルイソシアネート等を例示できる。  
 触媒としては、例えば4-ジメチルアミノピリジン、1-  
 ヒドロキシベンゾトリアゾール、ピリジン、トリエチルア  
 5 ミン等を例示することができる。反応に際しては、一般式  
 (2)の化合物に対し、一般式(3)の化合物を1~2倍  
 当量程度、縮合剤を1~3倍当量程度及び触媒を0.1~  
 2倍当量程度用いるのが好ましい。また、反応温度は氷冷  
 下から室温程度であり、反応時間は、1~48時間程度で  
 10 反応は有利に進行する。

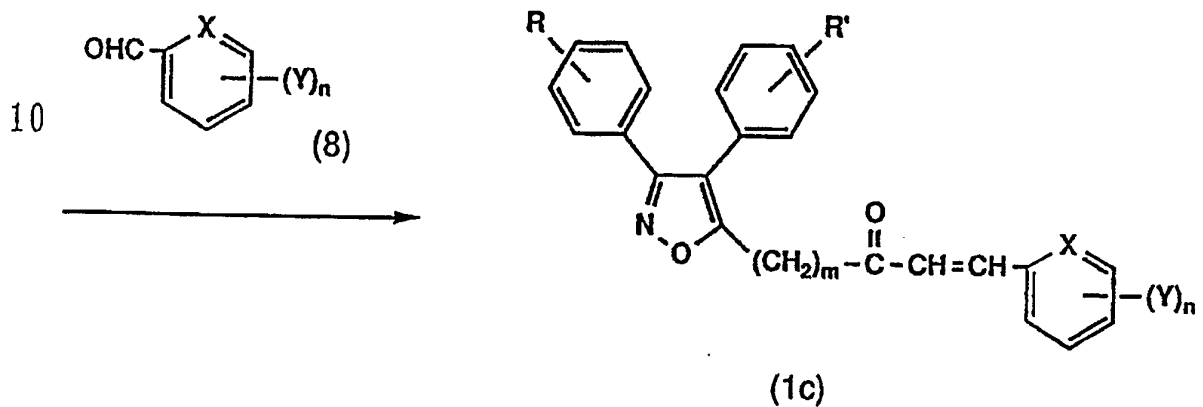
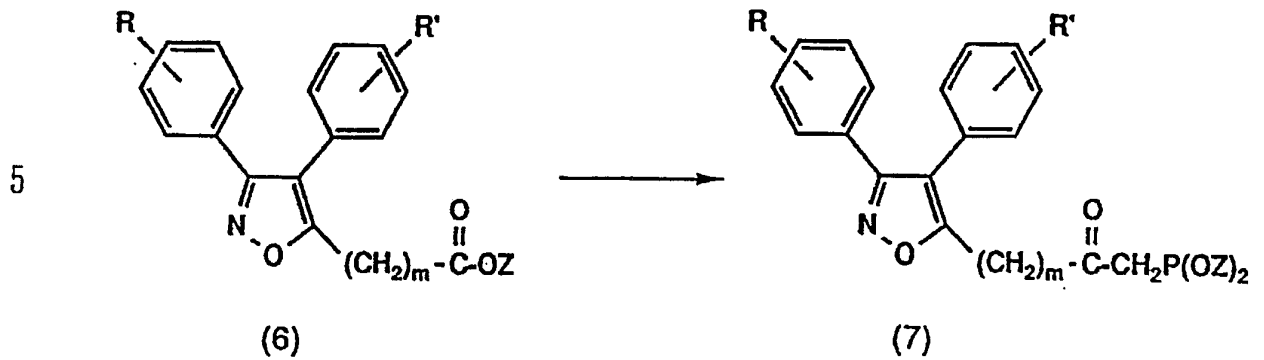
<反応工程式(ii)>



[式中、R、R'、m、Y、X及びnは前記に同じ。]

一般式(4)で表わされるカルボン酸を、一般式(5)で表わされるアミンと溶媒中、縮合剤を用い、場合によっては触媒の存在下に反応させることにより、目的の一般式(1b)で表わされるイソオキサゾール誘導体を得る。この時、一般式(5)で示される化合物のYがヒドロキシ基である場合は、前記反応工程式(i)の方法と同様に、保護した後に縮合させることもできる。上記溶媒および触媒としては、例えば反応工程式(i)で例示したものを用いることができる。縮合剤としては、例えば反応工程式(i)で例示した縮合剤の他に、1,3-チアゾリジン-2-チオン等を例示できる。反応は、反応工程式(i)と同様な反応条件で行うことにより有利に進行する。

## &lt; 反応工程式 (iii) &gt;



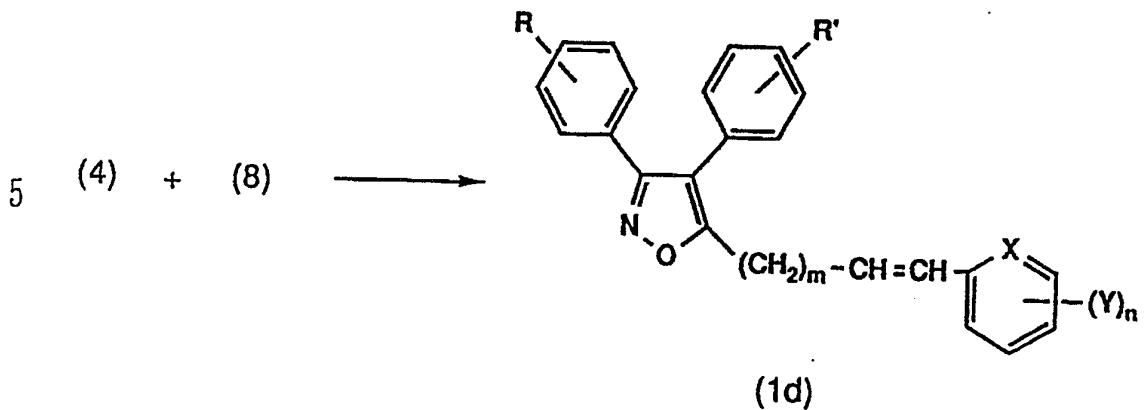
15 [式中、R、R'、m、Y、X及びnは前記に同じ。Zは、メチル基又はエチル基を示す。]

ジアルキルメチルホスホネートとn-ブチルリチウムを溶媒中、窒素雰囲気下に $-78^{\circ}\text{C}$ 以下で、10~30分間攪拌し、この溶液中に一般式(6)で表わされるエステルを  
20を加え、一般式(7)で表わされる化合物を得る。上記溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類

を例示できる。反応に際しては、一般式(6)の化合物に対し、ジアルキルメチルホスホネート及びn-ブチルリチウムを各々1~5倍当量程度用いるのが好ましい。反応温度は-78℃から氷冷下程度であり、反応時間は30分から2時間程度で反応は有利に進行する。尚、ここでジアルキルメチルホスホネートとしては、例えばジメチルメチルホスホネート、ジエチルメチルホスホネートが挙げられる。

次いで、得られた一般式(7)で表わされる化合物を溶媒中、氷冷下で水素化ナトリウムと30分~1時間反応させた後、一般式(8)で表わされるアルデヒドを加え、氷冷下から室温程度で2~6時間反応させることにより、目的の一般式(1c)で表わされるイソオキサゾール誘導体を得る。上記溶媒としては、例えば先の化合物(7)の合成に用いた溶媒を使用することができる。又、一般式(8)で示される化合物のYがヒドロキシ基である場合は、前記反応工程式(i)の方法と同様に、保護した後に縮合させることもできる。反応に際しては、一般式(7)の化合物に対し、水素化ナトリウム及び一般式(8)の化合物を各々1~2倍当量程度用いるのが好ましい。

## &lt; 反応工程式 (iv) &gt;



[式中、R、R'、m、Y、X及びnは前記に同じ。]

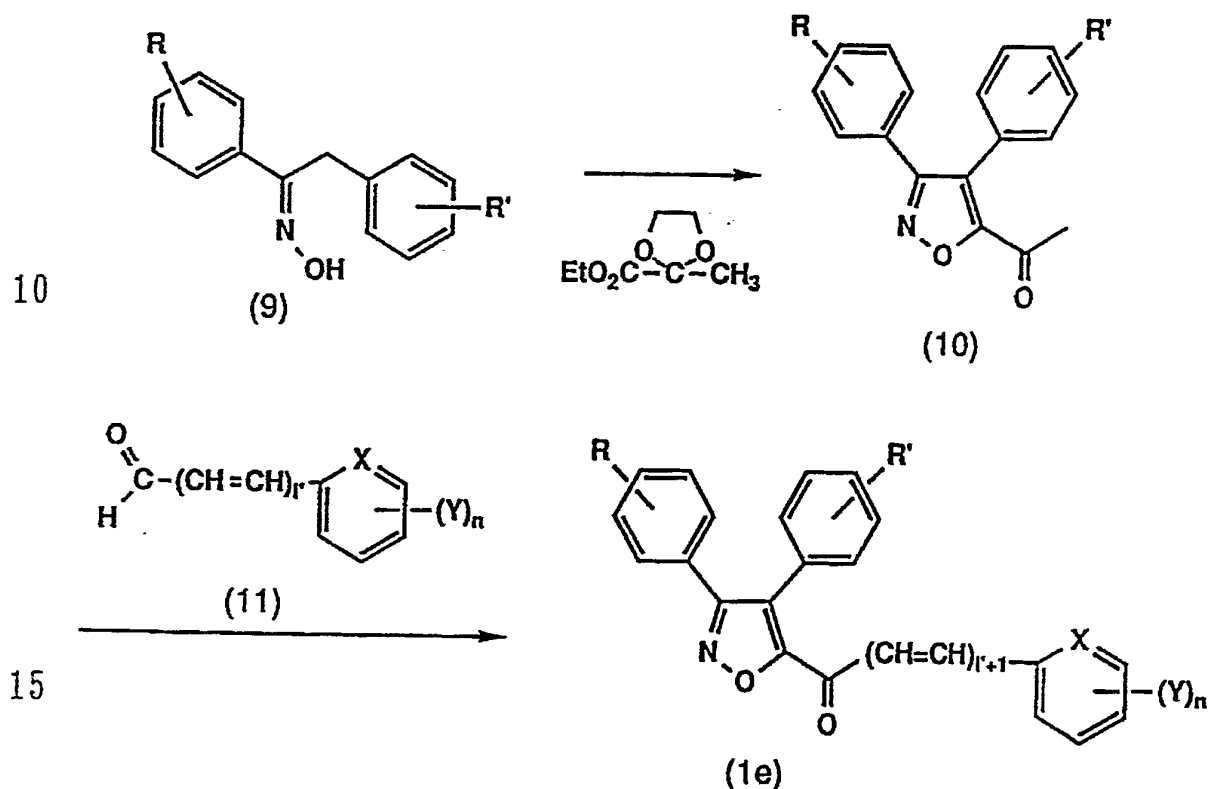
10 一般式(4)で表わされるカルボン酸と、一般式(8)で表わされるアルデヒドを溶媒中もしくは無溶媒で塩基の存在下に反応させることにより、目的の一般式(1d)で表わされるイソオキサゾール誘導体を得る。上記溶媒としては、例えば反応工程式(i)で例示した溶媒を用いること

15 ができる他、エタノール等のアルコール類を使用しても良い。塩基としては、例えばピペリジン、ピリジン等の有機アミンを例示することができる。反応に際しては、一般式(4)の化合物に対し、一般式(8)の化合物を1~1.5倍当量程度、塩基を1~2倍当量程度用いるのが好ましい。

20 い。反応温度は、溶媒が還流する温度、無溶媒のときは100~150℃程度であり、反応時間は2~5時間程度で反応は有利に進行する。尚、この反応工程式(iv)の反応

条件は、上記条件に限られることなく、通常行われる Knoevenagel 反応の条件に従うことで、目的の一般式 (1d) で表わされるイソオキサゾール誘導体を得ることができる。

5 <反応工程式 (v)>



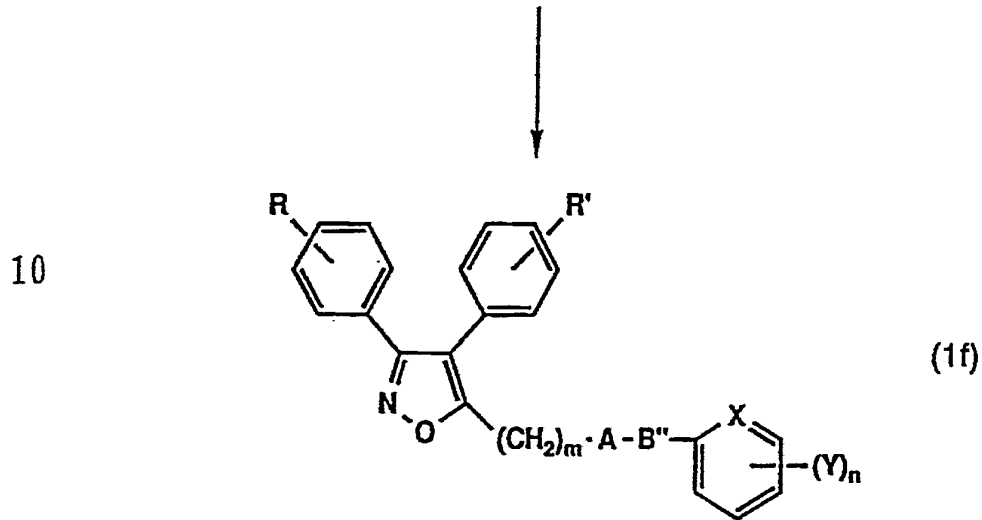
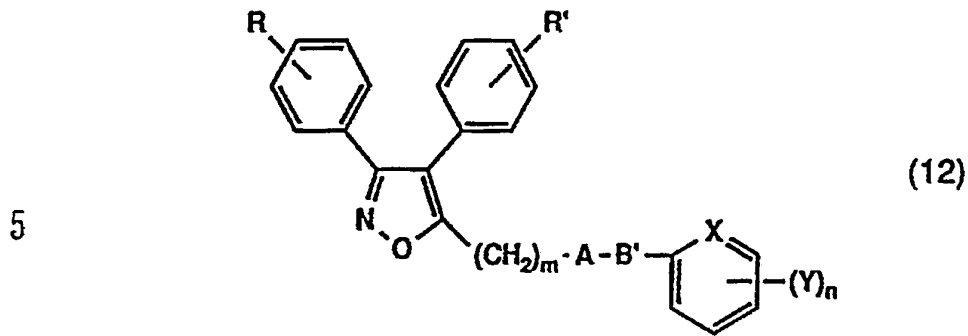
[式中、R、R'、Y、X及びnは前記に同じ。lは0又は1を示す。]

20 一般式 (9) で表される化合物を溶媒中、アルキルリチウム又はフェニルリチウムと反応させた後、公知の1,3-ジオクソラン-2-メチル-エチルエステルと反応させ、

続いて酸と反応させることにより、一般式(10)で表される化合物を得る。上記溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ヘキサン、シクロヘキサン等の飽和アルキル類が使用できる。アルキルリチウムとしては、例えばメチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム等を例示できる。酸としては、例えば塩酸、硫酸等の無機酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機酸を使用できる。反応に際しては、一般式(9)の化合物に対し、アルキルリチウム又はフェニルリチウムを2~3倍当量、酸を反応溶液が酸性に傾くまで加え、好ましくは窒素、アルゴン等の不活性乾燥ガス雰囲気下で行うことで反応は有利に進行する。反応温度は-78℃~室温程度であり、反応時間は6~12時間程度で反応は有利に進行する。

次いで、得られた一般式(10)で表される化合物を上記反応工程式(iv)の方法と同様にして反応を行うことにより、目的の一般式(1e)で表されるイソオキサゾール誘導体を得ることができる。

< 反応工程式 (vi) >

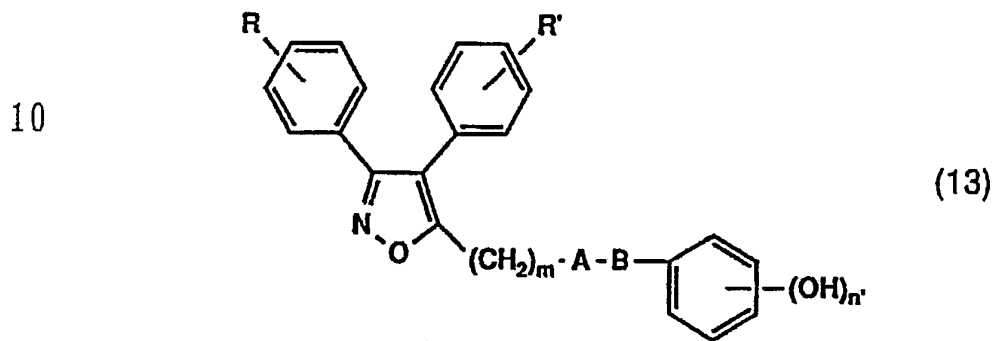


15 [式中、R、R'、m、A、Y、X及びnは前記に同じ。  
 B'は-C O N H-又は-C O-(C H=C H) $\ell$ -を、  
 B''は、-C S N H-又は-C S-(C H=C H) $\ell$ -を  
 示す(但し、 $\ell$ は前記に同じ)。]

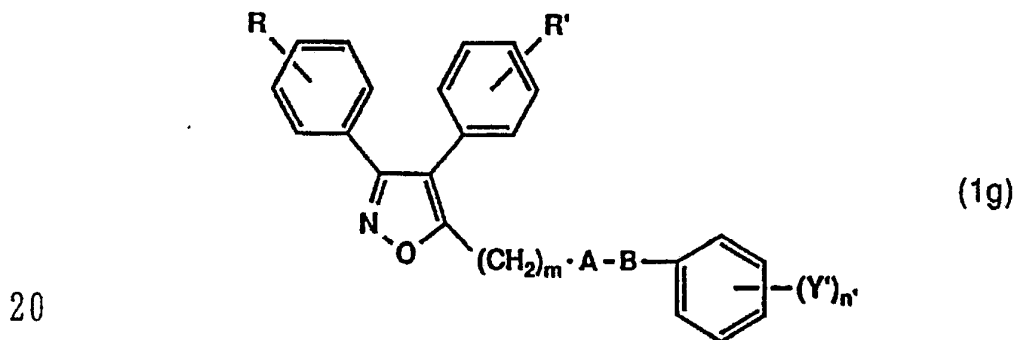
20 一般式(12)で表される化合物を溶媒中、ローソン試  
 薬と反応させることにより、目的の一般式(1f)で表さ  
 れるイソオキサゾール誘導体を得る。上記溶媒としては反  
 応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエチ

ルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類等が使用できる。反応に際しては、一般式(12)の化合物に対し、ローソン試薬を1~2倍当量用いるのが好ましい。反応温度は室温から溶媒の沸点程度であり、反応時間は1~6時間程度で反応は有利に進行する。

<反応工程式(vii)>



15



[式中、R、R'、m、A及びBは前記に同じ。n'は1~3を示し、Y'は低級アルコキシカルボニルオキシ基、

低級アルコキシカルボニルメチルオキシ基、保護基を有していてもよいアミノ酸残基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ピリジルカルボニルオキシ基、ジメチルアミノフェニルカルボニルオキシ基又はリン酸ジ低級アルキル残基を示す。]

一般式(13)で表わされる化合物を適当な溶媒中で、低級アルコキシカルボニルクロリド(クロロ炭酸低級アルキルエステル)、 $\alpha$ -ハロゲン化酢酸低級アルキルエステル、アミノ酸もしくはN-保護アミノ酸、低級脂肪酸もしくはその酸塩化物、ニコチン酸、イソニコチン酸、ジメチルアミノ安息香酸又はジ低級アルキルリン酸ケロリドと縮合剤を用いて反応させることにより、目的の一般式(1g)で表されるイソオキサゾール誘導体を得る。

低級アルコキシカルボニルクロリドとしては、例えばメトキシカルボニルクロリド、エトキシカルボニルクロリド、*n*-プロポキシカルボニルクロリド、イソプロポキシカルボニルクロリド、*n*-ブトキシカルボニルクロリド、イソブトキシカルボニルクロリド、*sec*-ブトキシカルボニルクロリド、*t*-ブトキシカルボニルクロリド等の炭素数2~5のアルコキシカルボニルクロリドを例示できる。

$\alpha$ -ハロゲン化酢酸低級アルキルエステルとしては、例えばクロロ酢酸メチルエステル、ブromo酢酸メチルエステ

ル、クロロ酢酸エチルエステル、プロモ酢酸エチルエステル、プロモ酢酸プロピルエステル、プロモ酢酸ブチルエステル等を例示できる。

アミノ酸としてはグリシン、アラニン、メチオニン、バ  
5 リン、セリン、プロリン、ロイシン、イソロイシン、グル  
タミン、ヒスチジン、フェニルアラニン、フェニルグリシ  
ン等の天然又は合成のアミノ酸が例示できるが、通常アミ  
ノ基が保護された前記N-保護アミノ酸が好ましい。保護  
基としては、上記のアミノ酸の保護基をいずれも用いるこ  
10 とができる。

低級脂肪酸としては、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、  
イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバリン酸等の直鎖状又  
は分枝状の炭素数2~5の脂肪酸が、その酸塩化物として  
は、例えば酢酸クロリド、プロピオン酸クロリド、酪酸ク  
15 ロリド、イソ酪酸クロリド、吉草酸クロリド、イソ吉草酸  
クロリド、ピバリン酸クロリド等の直鎖状又は分枝状の炭  
素数2~5の脂肪酸の酸塩化物が例示できる。

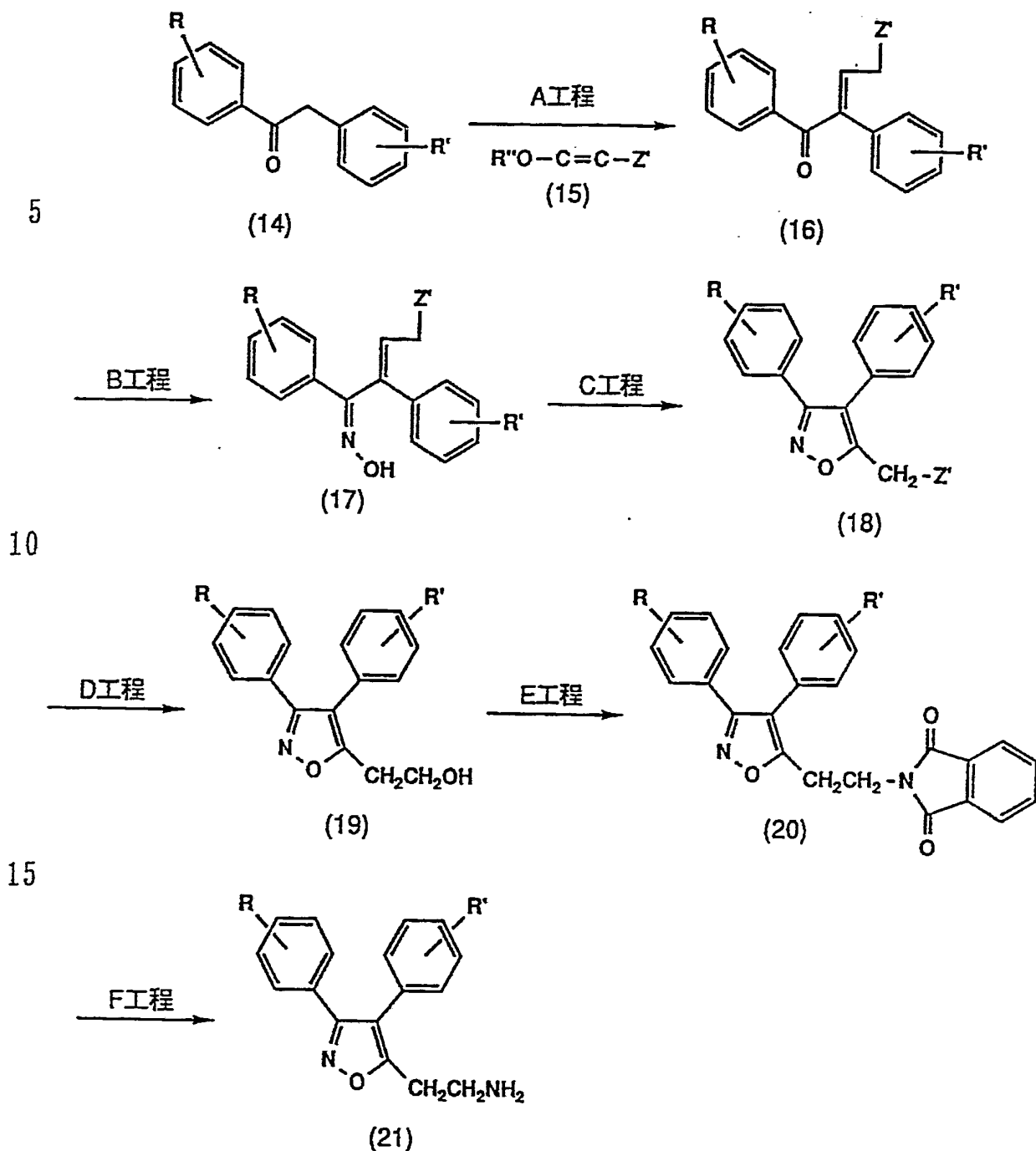
ジ低級アルキルリン酸クロリドとしては、  
ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)リン酸クロリド、例えばジメチ  
20 ルクロロホスフェート、ジエチルクロロホスフェート、ジ  
プロピルクロロホスフェート、ジブチルクロロホスフェー  
ト等を例示できる。

溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N, N-  
5 ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が使用できる。縮合剤としては、N-保護アミノ酸、低級脂肪酸、ニコチン酸、イソニコチン酸もしくは4-ジメチルアミノ安息香酸を使用する場合は、通常ペプチド合成に利用されている縮合剤が使用でき、例  
10 えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、エトキシカルボニルクロリド等を示すことができる。この場合、必要に応じて添加剤を用いても良く、添加剤としてはN, N-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の有機アミンを用いると反応は有利に進行する  
15 場合がある。低級アルコキシカルボニルクロリド、 $\alpha$ -ハロゲン化酢酸低級アルキルエステル、低級脂肪酸の酸塩化物もしくは低級アルキルリン酸クロリドとの反応は、一般に縮合剤として塩基を用いることができ、該塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基、炭  
20 酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基等を例示することができる。反応原料の使用割合は、一般式(13)

の化合物に対し、低級アルコキシカルボニルクロリド（クロロ炭酸低級アルキルエステル）、 $\alpha$ -ハロゲン化酢酸低級アルキルエステル、アミノ酸もしくはN-保護アミノ酸、低級脂肪酸もしくはその酸塩化物、ニコチン酸、イソニコチン酸、ジメチルアミノ安息香酸又はジ低級アルキルリン酸クロリドを1~2.5倍当量程度、縮合剤を1~2.5倍当量程度用いるのが好ましい。また、添加剤として前記有機アミンを用いる場合、該有機アミンの使用量は、一般式(13)の化合物に対し、1~2.5倍当量程度とすれば良い。反応時間は1~15時間程度であり、反応温度は水冷下から室温程度で反応は完結する。N-保護アミノ酸を用いた場合、必要ならば常法に従い脱保護しても良く、脱保護剤としては、通常使用されているもの、例えば塩酸、硫酸等の無機酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等の有機酸等が使用できる。脱保護の条件は、通常のペプチド合成に用いられる公知慣用の方法におけるのと同様の条件を採用すれば良い。

上記反応工程式(i)で原料として使用される一般式(2)の化合物、具体的には化合物(19)、(21)、(23)及び(26)は、例えば下記の反応工程式(viii)、(ix)および(x)に従い製造することができる。

< 反応工程式 (viii) >



20 [式中、R、R' は前記に同じ。R''は低級アルキル基を示し、Z'は低級アルコシカルボニル基又はニトリル基を示す。]

## (A工程)

一般式(14)で表わされるデオキシベンゾイン誘導体と一般式(15)で表わされるアルコキシアクリロニトリル又はアルコキシアクリル酸誘導体を適当な溶媒中で塩基の存在下に反応させることにより、一般式(16)で表わされる化合物を得る。

R<sup>1</sup>で表わされる低級アルキル基としては、前述の低級アルキル基が挙げられる。Z<sup>1</sup>で表わされる低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の炭素数2~5の直鎖状又は分枝状の低級アルコキシカルボニル基を例示できる。

上記溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、四塩化炭素、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が使用できる。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシ

ド、カリウムtert-ブトキシド、ブチルリチウム等の強塩基、トリエチルアミン、ジエチルアミノピリジン、ピリジン等の有機塩基等を例示できる。反応の割合は、一般式(14)の化合物に対し、一般式(15)の化合物を1~3倍当量程度、塩基を0.1~3倍当量程度用いるのが好ましい。又、反応温度は氷冷下から溶媒の沸点程度であり、反応時間は、0.5~20時間程度で反応は有利に進行する。

(B工程)

10 A工程で得られた一般式(16)で表わされる化合物を適当な溶媒中でヒドロキシルアミンもしくはその塩と反応させることにより、一般式(17)で表わされる化合物を得る。反応に使用されるヒドロキシルアミンの塩としては特に限定されないが、例えば一般に市販されている塩酸塩  
15 や硫酸塩等が挙げられる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばA工程で例示した溶媒を使用することができる。反応の割合は、一般式(16)の化合物に対し、ヒドロキシルアミンもしくはその塩を1~10倍当量程度用いるのが好ましい。又、反応温度は室  
20 温から溶媒の沸点程度であり、反応時間は、1~30時間程度で反応は有利に進行する。又、本反応の際に、必要に応じて酸又は塩基を加えるか、又は緩衝液等の混合溶媒中

で反応を行っても良い。

(C工程)

一般式(17)で表わされる化合物を適当な溶媒中、ハロゲン化剤等を用いて環化させるか、もしくは適当な溶媒  
5 中又は無溶媒中で酸化剤と反応させることにより、一般式  
(18)で表わされる化合物を得る。溶媒としては反応に  
関与しないものであれば特に制限はなく、例えばA工程で  
例示した溶媒を使用することができる他、酢酸等を用いて  
も良い。環化反応に用いられるハロゲン化剤としては、例  
10 えば塩素、臭素、ヨウ素、N-クロロコハク酸イミド、N-  
ブromoコハク酸イミド等を例示できる。反応の割合は、  
一般式(17)の化合物に対し、ハロゲン化剤を1~3倍  
当量程度用いるのが好ましい。又、反応温度は-70~1  
50℃程度であり、反応時間は、1~24時間程度で反応  
15 は有利に進行する。

酸化剤としては、例えば過マンガン酸カリウム、二酸化  
マンガン、過ヨウ素酸カリウム等の酸化物、四酢酸鉛、酢  
酸水銀等の金属塩、過酸化水素、過酢酸等の過酸化物等を  
例示できる。これら酸化試剤を用いる方法の他、空気や酸  
20 素等を用いる酸素酸化及び陽極酸化を利用する有機電解酸  
化法等によっても一般式(18)の化合物が得られる。

酸化試剤を用いる反応においては、一般式(17)の化

合物に対し、酸化試剤を0.2～10倍当量程度用いるのが好ましい。又、反応温度は氷冷下から100℃程度であり、反応時間は、5分～10時間程度で反応は有利に進行する。

- 5 酸素酸化法及び有機電解酸化法においては、反応温度は-20℃～100℃程度であり、反応時間は、5分～10時間程度で反応は有利に進行する。一般にこれらの反応は、触媒の存在下に効率良く進行することが知られており、一般式(17)の化合物に対し、触媒を $1 \times 10^{-5}$ ～10倍
- 10 当量程度用いるのが好ましい。触媒としては、例えばコバルト、ロジウム、パラジウム、銅、セリウム、ルテニウム等の金属もしくは金属塩、金属酸化物、金属錯体等の金属化合物等を例示できる。

(D工程)

- 15 一般式(18)でZ<sup>-</sup>がニトリル基で表わされる化合物の場合、酸または塩基の存在下、加溶媒分解又は加水分解することによりカルボン酸とした後、エステル化し、さらに還元することにより一般式(19)で表わされる化合物
- 20 記載の加溶媒分解方法、または当分野で慣用される加水分解方法によりなされる。加溶媒分解反応又は加水分解反応に使用される酸としては塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸、塩

基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基を例示できる。エステル化の方法も当分野で通常行われる方法によりなされ、例えばメタノール、エタノール等のアルコール溶媒中、酸を触媒として用いることにより行うことができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸等の無機酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸を例示できる。

エステル体の還元方法としては、適当な溶媒中で還元剤を用いることにより行うことができ、溶媒としては、例えばA工程で例示した溶媒を使用することができる。還元剤としては、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等を例示できる。反応の割合は、エステル体に対し、還元剤を1~10倍当量程度用いるのが好ましい。又、反応温度は氷冷から室温程度であり、反応時間は、10分~24時間程度で反応は有利に進行する。

一般式(18)でZ'が低級アルコキシカルボニル基で表わされる化合物の場合、上記還元方法と同様にして一般式(19)で表わされる化合物を得る。

この方法において中間体(Z'はカルボン酸)は、特開昭56-59764号に記載の方法によっても得られる。

(E工程)

一般式(19)で表わされるアルコール体、フタルイミ

ド、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルを適当な溶媒中で反応させることにより一般式(20)で表わされる化合物を得る。溶媒としては、例えばエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等を例示できる。

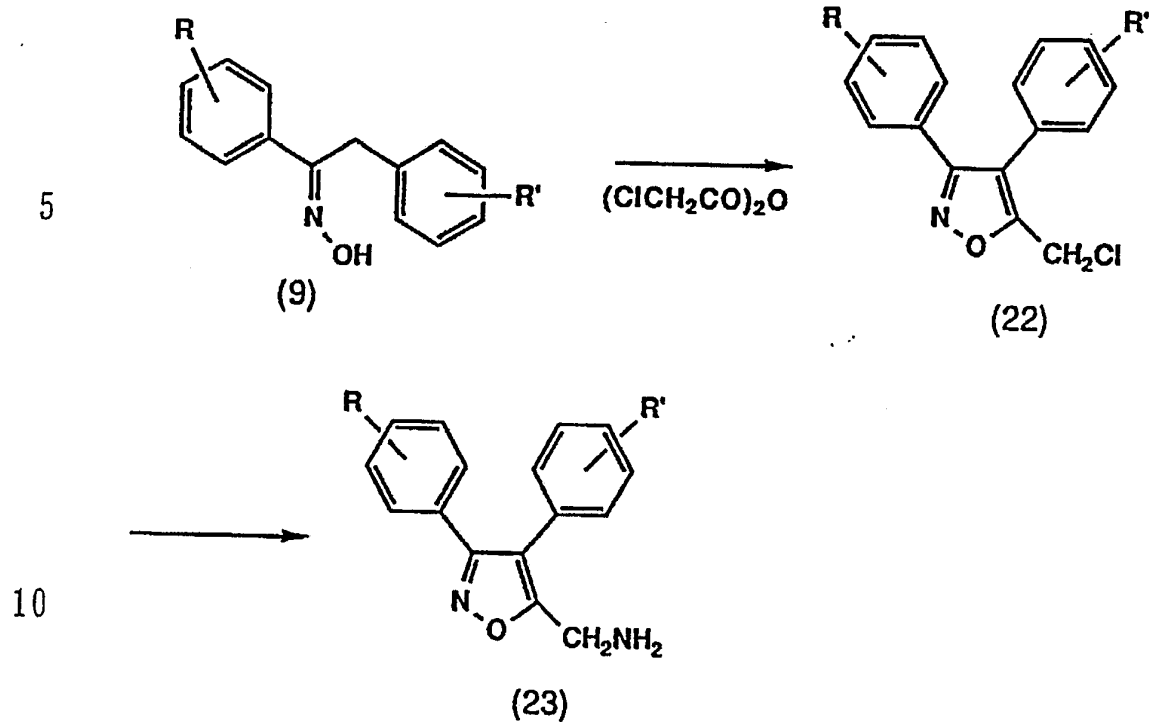
反応の割合は、一般式(19)のアルコール体に対し、フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルを各々1~2倍当量程度用いるのが好ましい。又、反応温度は水冷から室温程度であり、反応時間は、1~48時間程度で反応は有利に進行する。

#### (F工程)

一般式(20)で表わされる化合物を、通常行われるGabriel反応の条件に従って反応させることにより、一般式(21)で表わされる化合物を得る。反応は、例えばエタノール溶媒中、一般式(20)の化合物に対し、ヒドラジン水和物を1~1.1倍当量程度用い、室温からエタノールの沸点付近で、1~24時間程度反応させることで反応は有利に進行する。

また、通常行われる酸もしくはアルカリの加水分解により目的とするアミンを得ることもできる。

## &lt; 反応工程式 (ix) &gt;



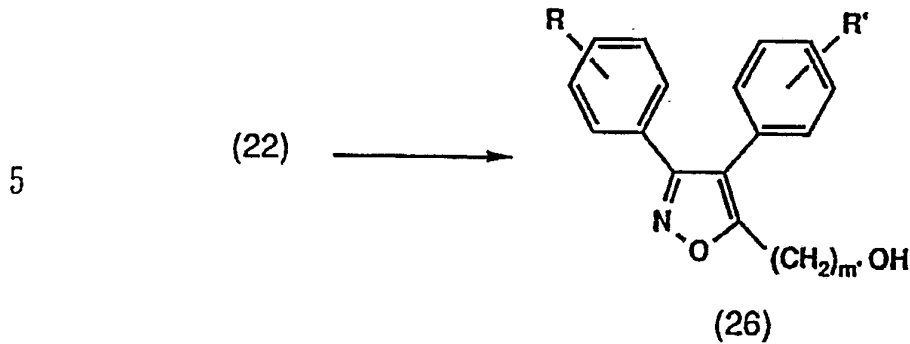
[式中 R および R' は前記に同じ。m' は 1 ~ 5 を示す。]

一般式 (9) で表される化合物を溶媒中、アルキルリチウム又はフェニルリチウムと反応させた後に、例えばビス  
 15 (クロロ酢酸) 無水物、ビス (クロロプロピオン酸) 無水物などの  $\omega$ -クロロ無水低級脂肪酸と反応させることにより、一般式 (22) で表される化合物を得る。上記溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例  
 20 えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ヘキサン、シクロヘキサン等の飽和アルキル類等が使用できる。アルキルリチウムとしては、例えばメチルリチウム、

n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等を例示できる。反応は、一般式(9)の化合物に対しアルキルリチウム又はフェニルリチウムを2~3倍当量程度、ω-クロロ無水低級脂肪酸を1~2倍当量程度用い、好ましくは窒素、アルゴン等の不活性乾燥ガス雰囲気下で行うことで反応は有利に進行する。反応温度は-20℃~室温程度であり、反応時間はアルキルリチウム又はフェニルリチウムとの反応に1~2時間程度、クロロ無水酢酸との反応に0.5~2時間程度で反応は有利に進行する。

次いで、得られた一般式(22)で表される化合物を溶媒中、アンモニアと反応させることにより、一般式(23)で表される化合物を得る。上記溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類や水等が使用できる。アンモニアは上記溶媒にアンモニアガスを通じるかもしくはアンモニア水として用いることができる。反応の割合は、一般式(22)の化合物に対しアンモニアを過剰量用い、反応温度は室温から溶媒の沸点程度であり、反応時間は2~12時間程度で反応は有利に進行する。

< 反応工程式 (x) >



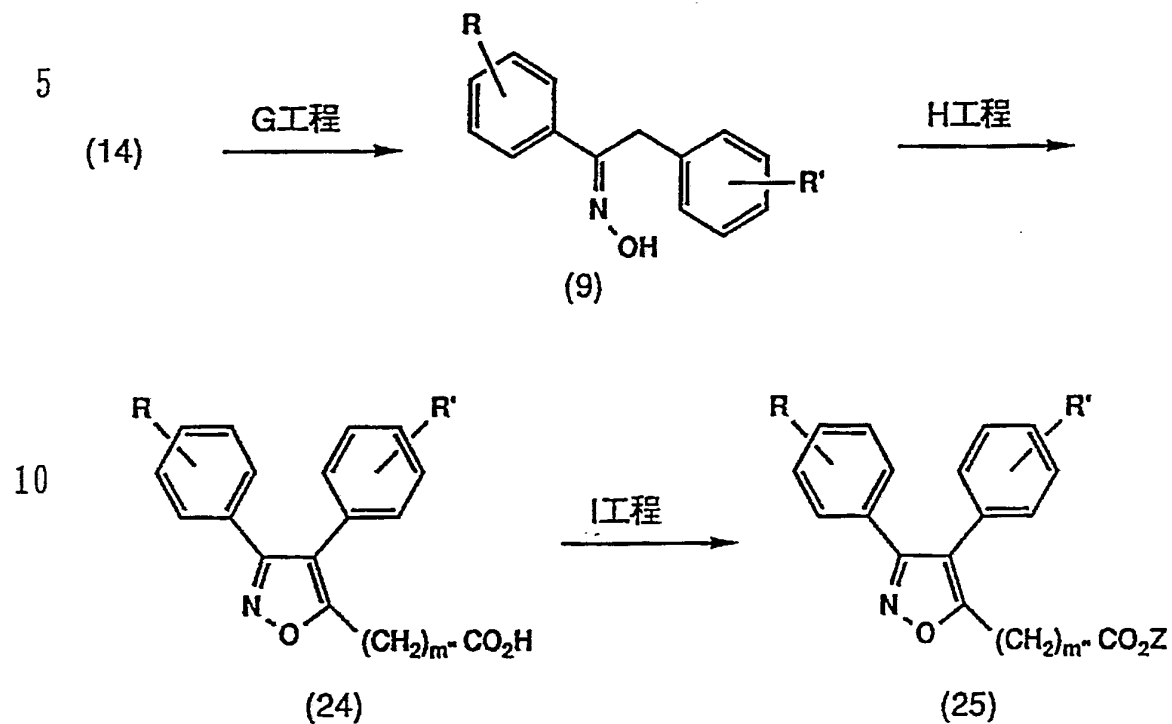
[式中、R、R' 及び m' は前記に同じ。]

- 10 一般式 (22) で表される化合物を溶媒中、無機塩基類と反応させることにより、一般式 (26) で表される化合物を得る。上記溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類又は水を単独でもしくは混合して用
- 15 いることができ、更にテトラヒドロフラン等の溶媒を補助溶媒として用いることもできる。無機塩基類としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酸化カルシウム等を例示できる。反応に
- 20 際しては、一般式 (22) の化合物に対し、無機塩基類を 1 ~ 3 倍当量程度用いるのが好ましい。反応温度は、室温から溶媒の沸点程度であり、反応時間は 1 ~ 6 時間程度で反応は有利に進行する。

前記反応工程式 (ii) ~ (iv) で原料として使用される

一般式(4)および(6)で表される化合物は、例えば下記の反応工程式(xi)に従い製造することができる。

<反応工程式(xi)>



15 [式中、R、R' およびZは前記に同じ。mは2~5を示す。]

(G工程)

上記反応工程式(viii)のB工程と同様なオキシム化の方法に準じて行うことにより一般式(9)で表される化合物  
20 物を得る。

(H工程)

一般式(9)で表される化合物を溶媒中、アルキルリチ

ウム又はフェニルリチウムと反応させた後、さらに酸無水物と反応させることにより、一般式(24)で表されるカルボン酸を得る。上記溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ヘキサン、シクロヘキサン等の飽和アルキル類、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類等が使用できる。アルキルリチウムとしては、例えばメチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等を例示できる。酸無水物としては、例えば、無水コハク酸、無水グルタル酸、無水アジピン酸、ヘプタン二酸無水物等を例示できる。反応は一般式(9)の化合物に対し、アルキルリチウム又はフェニルリチウムを2~3倍当量程度、酸無水物を1~2倍当量程度用い、好ましくは窒素、アルゴン等の不活性乾燥ガス雰囲気下で行うことで反応は有利に進行する。反応温度は-20℃~室温程度であり、反応時間はアルキルリチウム又はフェニルリチウムとの反応に1~2時間程度、酸無水物との反応に0.5~2時間程度で有利に進行する。

#### 20 (I工程)

上記反応工程式(viii)のD工程で用いたエステル化の方法と同様にして一般式(25)で表される化合物を得る。

なお、本反応工程式 (xi) で得られた一般式 (24) 及び (25) で表される化合物は、反応工程式 (viii) の方法に従い反応させることにより、一般式 (2) で表される化合物に変換することもできる。

- 5     なお、上記反応により得られた塩基性基を有する本発明の化合物は、これを例えばエーテル類、低級アルコール、酢酸エチル、ヘキサン等の溶媒中、室温程度の温度下に前記無機酸、または有機酸と反応させる等の従来公知の方法により塩基性基の塩の形態とすることができる。また、上
- 10    記反応により得られた酸性基を有する本発明の化合物は、これを上記のような溶媒中、無機酸、または有機酸に代えて水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物もしくは
- 15    ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水素化ナトリウム等の強塩基と反応させる等の従来公知の方法により酸性基の塩の形態とすることができる。

上記反応工程式 (i) ~ (xi) で得られた各化合物は、濃縮、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常当分野で用いられる手段により単離、精製される。

- 20    本発明の化合物を医薬として用いるに当たっては、予防または治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、

貼付剤等のいずれでも良く、これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

経口用固型製剤を調製する場合は、本発明化合物に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されるものでよく、例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等を、結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等を、崩壊剤としては乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を、滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等を、矯味剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等を例示できる。

経口用液体製剤を調製する場合は、本発明化合物に矯味

剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合の矯味剤としては上記に挙げられたもので良く、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

注射剤を調製する場合は、本発明化合物にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。この場合のpH調節剤及び緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。

坐剤を調製する場合には、本発明化合物に当業界において公知の製剤用担体、例えばポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等を、さらに必要に応じてツイーン（登録商標）のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

軟膏剤を調製する場合には、本発明化合物に通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合

され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。保存剤として、5  
5 酸エチル、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

貼付剤を製造する場合には、通常の支持体に前記軟膏、クリーム、ゲル、ペースト等を常法により塗布すれば良い。支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布や軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルムあるいは発泡体シートが10  
10 適当である。

上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により或いはその剤型等により一定ではないが、一般に投与単位形態当たり経口剤では約1～1000mg、注射剤では約0.1～15  
15 500mg、坐剤では約5～1000mgとするのが望ましい。また、上記投与形態を有する薬剤の1日当たりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人1日当たり約0.1～20  
20 5000mg、好ましくは約1～1000mgとすれば良く、これを1回または2～4回程度に分けて投与するのが好ましい。

#### 実 施 例

次に実施例、製剤例及び薬理試験例を示し、本発明をさらに詳しく説明する。

<実施例 1>

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)イソキサゾール-5-酢酸 1 g を乾燥テトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン 43 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 905 mg、1, 3-チアゾリジン-2-チオン 422 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。o-アミノフェノール 386 mg のテトラヒドロフラン溶液 10 ml を加え、さらに 24 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 80 ml で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml × 5 回) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノール/クロロホルム) で精製し、第 1 表記載の化合物 1 を 770 mg (収率 61%) 得た。

化合物 1 の  $^1\text{H-NMR}$  のデータを以下に示す。

\* 化合物 1  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  :

3.76 (s, 6H), 3.99 (s, 2H), 6.91-7.82 (m, 12H),  
9.54 (br. s, 1H), 9.87 (br. s, 1H)

<実施例 2 ~ 3>

実施例 1 と同様にして、第 1 表に示す化合物 2 及び 3 を

ール 20 ml に懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム 5.9 g を加え、氷冷下 1 時間攪拌した。1 N-塩酸を少しずつ加え酸性とした後、酢酸エチル 80 ml にて抽出し、1 N-塩酸 20 ml、水 20 ml で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、5-(2-ヒドロキシエチル)-3,4-ビス(4-メトキシフェニル)イソオキサゾールを 4.5 g (収率 98%) 得た。

(反応工程式 (i)) 5-(2-ヒドロキシエチル)-3,4-ビス(4-メトキシフェニル)イソオキサゾール 966 mg、3,4-ビス(2-メトキシエトキシメトキシ)ケイヒ酸 1.16 g の乾燥塩化メチレン溶液 20 ml に、4-ジメチルアミノピリジン 60 mg 及びジシクロヘキシルカルボジイミド 1.0 g を加え、室温下 3 時間攪拌した。析出晶を濾去し、少量の塩化メチレンで洗浄し、母液と合わせて減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で粗精製した。得られたオイル状の粗生成物をメタノール 40 ml に溶解し、p-トルエンスルホン酸 300 mg を加え、室温下 15 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、第 1 表記載の化合物 4 を 1.1 g (収率 76%) 得た。

<実施例 5 >

(E工程) 実施例 4 で得た 5-(2-ヒドロキシエチル)-3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)イソキサゾール 1.3 g、トリフェニルホスフィン 1.1 g 及びフタルイミド 600 mg の乾燥テトラヒドロフラン溶液 15 ml に窒素雰囲気、氷冷下にアゾジカルボン酸ジエチル 0.62 ml を加え、20.5 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル 150 ml を加えて抽出し、水 30 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキササン:酢酸エチル=2:1) で精製し、フタルイミド体 1.5 g を得た。

(F工程) このフタルイミド体 1.5 g をエタノール 15 ml に懸濁し、ヒドラジン水和物 165 mg を加え、室温下 40.5 時間攪拌した。析出晶を濾去し、エタノール 10 ml で洗浄し、母液と合わせて減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%メタノール/クロロホルム) で精製し、5-(2-アミノエチル)-3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)イソキサゾールを 600 mg (収率 46%) 得た。

(反応工程式 (ii)) 5-(2-アミノエチル)-3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)イソキサゾール 600

mg、カフェー酸 334 mg の乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 300 mg、ジシクロヘキシルカルボジイミド 458 mg を加え、室温下 2 時間攪拌した。析出晶を濾去し、少量の N, N-ジメチルホルムアミドで洗浄し、母液と合わせて減圧下濃縮した。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 (20%メタノール/クロロホルム) で精製し、第 1 表記載の化合物 5 を 880 mg (収率 69%) 得た。

10 <実施例 6 ~ 14 >

実施例 4 及び 5 と同様にして、第 1 表に示す化合物 6 ~ 14 を合成した。

化合物 9 および化合物 11 ~ 14 の  $^1\text{H-NMR}$  のデータを以下に示す。

15 \* 化合物 9  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.03 (t, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 5.92 (m, 1H), 6.00 (br., 1H), 6.18 (d, 1H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.48 (d, 1H)

\* 化合物 11  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

20 3.10 (t, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.90 (br., 1H), 6.32 (br., 1H), 6.80-7.40 (m, 11H)

\* 化合物 12  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

2.90 (t, 2H), 3.41 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.98 (d, 1H), 6.70-7.30 (m, 14H), 8.21 (t, 1H)

5 \* 化合物 13  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

2.98 (t, 2H), 3.50 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 6.08 (d, 1H), 6.86-7.40 (m, 13H), 8.34 (t, 1H), 8.74 (s, 1H)

\* 化合物 14  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

10 3.00 (t, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 5.76 (d, 1H), 6.00 (t, 1H), 6.10 (s, 2H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.98 (s, 1H)

< 実施例 15 >

デオキシアニソインケトオキシム 10 g をテトラヒドロ  
15 フラン 100 ml に溶解し、窒素雰囲気下、10°C 以下で  
1.6モルの *n*-ブチルリチウム 49 ml を滴下した。1  
時間後、クロロ無水酢酸 7.8 g のテトラヒドロフラン  
40 ml 溶液を滴下し、1.5時間攪拌した。この溶液に  
濃硫酸 30 ml を加え、室温下 1.5時間攪拌した。酢  
20 酸エチル 200 ml を加え、水 50 ml で3回洗浄後、無  
水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシ  
リカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸

合成した。

化合物 3 の  $^1\text{H-NMR}$  のデータを以下に示す。

\* 化合物 3  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

3.76 (s, 6H), 3.99 (s, 2H), 6.91-7.38 (m, 9H),  
5 7.71-8.35 (m, 3H), 10.84 (s, 1H)

< 実施例 4 >

(A 工程) tert-ブタノール 430 ml 中に、デオキシア  
ニソイン 128 g、カリウム tert-ブトキシド 67.3 g  
及びメチル 3-メトキシアクリレート 116 g を加え、  
10 70°C にて 3 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に n  
-ヘキサンを加え、室温下放置した。析出物を濾取し、酢  
酸エチル 1000 ml と 3N-硫酸 300 ml を加えて溶  
解した後、有機層を分取し、この有機層を 3N-硫酸、飽  
和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。  
15 有機層を減圧下濃縮し、メチル 4, 5-ビス (4-メト  
キシフェニル) -5-オキソ-3-ペンテノエートを油状  
物として 153 g (収率 90%) 得た。

(B 工程) メチル 4, 5-ビス (4-メトキシフェニル)  
-5-オキソ-3-ペンテノエート 24.5 g 及び塩酸ヒ  
20 ドロキシルアミン 51.5 g をメタノール 650 ml 及び  
水 72 ml の混合溶媒中、23 時間加熱還流した。この時、  
反応液に炭酸水素ナトリウム 0.9 当量を反応の進行に合

わけて分割して加えた。反応終了後、メタノールを減圧留去した。残渣に水及び酢酸エチルを加えて溶解し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラ

5 ムクロマトグラフィー（展開溶媒、酢酸エチル：n-ヘキサン=1：4）にて分離精製し、メチル 5-ヒドロキシイミノ-4, 5-ビス（4-メトキシフェニル）-3-ペンテノートを油状物として23 g（収率90%）得た。

（C工程）メチル 5-ヒドロキシイミノ-4, 5-ビス

10 （4-メトキシフェニル）-3-ペンテノート3.7 gを酢酸40 ml中、酢酸コバルト4水和物0.4 gの存在下、空気を通気させながら60℃にて24時間加熱攪拌した。反応終了後、3N-硫酸を加えて酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和炭酸カリウム溶液、飽和食塩水で順次洗

15 淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）にて分離精製し、5-メトキシカルボニルメチル-3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）イソオキサゾールを3.3 g（収率

20 90%）得た。

（D工程）5-メトキシカルボニルメチル-3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）イソオキサゾール5 gをメタノ

エチル = 4 : 1) で精製し、5-クロロメチル-3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)イソキサゾール 3.8 g (収率 32%) を得た。

5-クロロメチル-3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)イソキサゾール 1 g をメタノール 30 ml に溶解し、アンモニア水 30 ml を加え、3 時間加熱還流した。放冷後、減圧下濃縮し、4 N 塩酸/酢酸エチルを加え酸性とし、水 100 ml で抽出した。水層に水酸化カリウムを加えアルカリ性とし、酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固した。得られた 5-アミノメチル-3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)イソキサゾール 450 mg を塩化メチレン 10 ml に溶解し、5-(4'-β-メトキシエトキシメトキシ-3'-メトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエノカルボン酸 450 mg、ジシクロヘキシルカルボジイミド 360 mg、4-ジメチルアミノピリジン 50 mg を加え、室温下に 14 時間攪拌した。析出晶を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~0.5%メタノール/クロロホルム) で精製した。

20 得られた残渣をメタノール 20 ml に溶解し、p-トルエンスルホン酸 10 mg を加え、室温下に 24 時間攪拌した。減圧下濃縮し、エタノールにて結晶化し、第 1 表記載の化

化合物 15 を 600 mg (収率 39%) 得た。

<実施例 16>

実施例 15 と同様にして、第 1 表に示す化合物 16 を合成した。

5 化合物 16 の  $^1\text{H-NMR}$  のデータを以下に示す。

\* 化合物 16  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.68 (d, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.88-5.95 (m, 2H), 6.69-7.43 (m, 13H)

10 <実施例 17>

デオキシアニソインケトオキシム 5 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、窒素雰囲気下、 $0^\circ\text{C}$  で 1.6 モルの  $n$ -ブチルリチウム 28 ml を滴下した。30 分後、無水グルタル酸 2.4 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液  
15 を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。1 N-塩酸で酸性とした後、酢酸エチル 100 ml で抽出した。酢酸エチル層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液 50 ml で 2 回抽出し、水層を濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチル 100 ml で抽出した。この抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧  
20 下濃縮した。残渣をメタノール 80 ml に溶解し、濃硫酸数滴を加え、室温下 12 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル 100 ml に溶解し、飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液 50 ml、飽和食塩水 50 ml で洗  
浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製した。−78℃、窒素雰囲気下、ジメチルメチ  
5 ルホスホネート 0.46 ml の乾燥テトラヒドロフラン溶  
液 15 ml に 1.6 モルの n-ブチルリチウム 2.8 ml  
を滴下し、30 分間攪拌して得られた溶液に対し、上記シ  
リカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精  
製して得られたオイル状の化合物 1.5 g のテトラヒドロ  
10 フラン溶液 5 ml を滴下した。

−78℃で1時間攪拌した後、氷水中に反応液を注ぎ、  
酢酸エチル 80 ml で抽出し、1N-塩酸 10 ml、水  
10 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml、水  
10 ml、飽和食塩水 10 ml の順で洗浄し、無水硫酸マ  
15 グネシウムで乾燥した。酢酸エチルを減圧下留去し、残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）  
で精製した。得られた残渣 2.1 g のテトラヒドロフラン  
溶液 10 ml を水素化ナトリウム 178 g のテトラヒドロ  
フラン溶液 16 ml に −15℃で加え、30 分間同温度で  
20 攪拌した後、3,4-ジ（エトキシカルボニルオキシ）ベ  
ンズアルデヒド 1.0 g のテトラヒドロフラン溶液 10  
ml を加えて、室温に戻し、4 時間攪拌した。反応液を減

圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(クロロホルム：メタノール＝50：1)で精製し、第1  
表記載の化合物17を2.6g(収率20%)得た。

化合物17の $^1\text{H-NMR}$ のデータを以下に示す。

5 \*化合物17  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.39 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 2.08 (m, 2H), 2.70 (t,  
2H), 2.80 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.30  
(q, 2H), 4.32 (q, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.80-7.50 (m,  
12H)

10 <実施例18～19>

実施例17と同様にして第1表に示す化合物18及び  
19を合成した。

化合物18および19の $^1\text{H-NMR}$ のデータを以下に  
示す。

15 \*化合物18  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.40 (t, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.70 (t,  
2H), 2.82 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.32  
(q, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.80-7.42 (m, 11H)

\*化合物19  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

20 2.08 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.78 (s,  
3H), 3.80 (s, 3H), 6.00 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.72  
-7.42 (m, 12H)

<実施例 20 ~ 21 >

実施例 17 と同様の方法で、無水グルタル酸に代えて無水コハク酸を用いて第 1 表に示す化合物 20 及び 21 を合成した。

- 5 化合物 20 および 21 の  $^1\text{H-NMR}$  のデータを以下に示す。

\* 化合物 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.39 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 3.12 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 4.36 (q, 2H), 6.68  
10 (d, 1H), 6.79-7.50 (m, 12H)

\* 化合物 21  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.40 (t, 3H), 3.12 (s, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.80  
-7.52 (m, 12H)

15 <実施例 22 >

実施例 5 で得た化合物 5 のうち 450 mg をピリジン 10 ml に溶解し、氷冷下クロロ炭酸エチル 0.2 ml を加え 10 分間攪拌した。反応液に氷を加え、塩化メチレン 80 ml で抽出し、有機層を水 20 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、  
20 第 1 表記載の化合物 22 を 560 mg (収率 96%) 得た。

化合物 22 の  $^1\text{H-NMR}$  のデータを以下に示す。

\* 化合物 22  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.38 (t, 6H), 3.06 (m, 2H), 3.69-3.74 (m, 2H), 3.7  
7 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.33 (dd, 4H), 6.00 (m, 1H),  
5 6.20 (d, 1H), 6.81-7.53 (m, 12H)

< 実施例 23 ~ 33 >

実施例 22 と同様にして第 1 表に示す化合物 23 ~ 33  
を合成した。

化合物 23 ~ 25、および化合物 27 ~ 33 の  $^1\text{H-N}$   
10 MR のデータを以下に示す。

\* 化合物 23  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.40 (t, 3H), 3.08 (t, 2H), 3.72 (q, 2H), 3.78 (s,  
3H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 6.01  
(t, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.79-7.60 (m, 12H)

15 \* 化合物 24  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.34 (t, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.79 (s,  
3H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 4.32 (dd, 2H),  
5.94 (m, 1H), 6.25 (d, 1H) 6.73 (s, 2H), 6.85-7.39  
(m, 8H), 7.50 (d, 1H)

20 \* 化合物 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.38 (t, 3H), 3.02 (t, 2H), 3.68 (q, 2H), 3.78 (s,  
3H), 3.81 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 5.90

(d, 1H), 6.00 (t, 1H), 6.68-7.40 (m, 14H)

\* 化合物 27  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.40 (t, 3H), 3.00 (t, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.79 (s,  
3H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 4.30 (q, 2H), 5.78  
5 (t, 1H), 5.80 (d, 1H) 6.42 (s, 2H), 6.78-7.40 (m, 1  
1H)

\* 化合物 28  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.55 (t, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s,  
3H), 4.32 (dd, 2H), 5.92-5.97 (m, 2H), 6.68 (d, 2H),  
10 6.72-7.42 (m, 14H)

\* 化合物 29  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.39 (t, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (s,  
6H), 4.32 (dd, 2H), 4.68 (d, 2H), 5.95 (d, 1H),  
6.03 (m, 1H), 6.68-7.42 (m, 13H)

15 \* 化合物 30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :

2.89 (t, 3H), 3.42 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.73 (s,  
3H), 3.75 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.08  
(d, 1H), 6.80-7.30 (m, 12H), 8.31 (t, 1H)

\* 化合物 31  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

20 0.90 (t, 3H), 1.24-1.50 (m, 6H), 1.74 (t, 2H), 3.00  
(t, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H),  
3.88 (s, 6H), 4.24 (t, 2H), 5.88 (d, 1H),

6.00 (t, 1H), 6.68-7.40 (m, 13H)

\*化合物 32  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.98 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.99-2.01 (m, 1H),

3.04 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.82

5 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 4.05 (d, 2H), 5.86-5.91 (m,

2H), 6.69-7.40 (m, 13H)

\*化合物 33  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.34 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H),

3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 5.83-5.91

10 (m, 2H), 6.68-7.40 (m, 13H)

#### <実施例 34>

実施例 13 で得た化合物 13 のうち 300 mg を塩化メ  
チレン 5 ml に溶解し、N-tert-ブトキシカルボニルグリ  
シン 94 mg、4-ジメチルアミノピリジン 78 mg を加  
15 え、続いて氷冷下に N, N'-ジシクロヘキシルカルボジ  
イミド 132 mg を加え、2 日間攪拌した。析出晶を濾取  
し、酢酸エチルで洗い、母液と洗浄液を合わせ、酢酸エチ  
ル 70 ml で希釈し、水 15 ml で洗浄後、無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカ  
20 ラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1  
5 : 1) にて精製した。得られた油状物質を酢酸エチル 5  
ml に溶解し、氷冷下 4 N 塩酸 - 酢酸エチル溶液 20 ml

を加え、1時間攪拌した。析出晶を濾取し、少量のエーテルで洗浄後、減圧下乾燥して第1表記載の化合物34を277mg(収率80%)得た。

<実施例35~37>

5 実施例34と同様にして第1表に示す化合物35~37を合成した。

化合物36および37の $^1\text{H-NMR}$ のデータを以下に示す。

\*化合物36  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

10 3.00-3.04 (m, 2H), 3.06 (s, 6H), 3.67-3.70 (m, 2H),  
3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 5.82 (d,  
1H), 6.12 (m, 1H), 6.58-7.38 (m, 15H), 8.06-8.10 (m,  
2H)

\*化合物37  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

15 3.04 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.79 (s, 3H),  
3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 5.92 (d, 1H), 6.04 (m,  
1H), 6.73-7.48 (m, 14H), 8.45-8.49 (m, 1H), 8.84-8.8  
5 (m, 1H), 9.42 (s, 1H)

<実施例38>

20 実施例17で得た化合物17のうち800mgをメタノール、テトラヒドロフラン、水(4:3:1)の混合液に溶解し、水酸化ナトリウム250mgを加え、室温で4時

間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、水30mlを加え、濃塩酸にて酸性(pH=5.0)とし、酢酸エチル100mlで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフ  
5 イー(クロロホルム:メタノール=15:1)で精製し、第1表記載の化合物38を487mg(収率82%)得た。

<実施例39~42>

実施例38と同様にして第1表に示す化合物39~42を合成した。

10 化合物39~41の $^1\text{H-NMR}$ のデータを以下に示す。

\*化合物39  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.04-2.15 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 5.81 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.79-7.45 (m, 11H)

15 \*化合物40  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.09 (m, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.69 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.08 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.80-7.43 (m, 11H)

\*化合物41  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

20 3.10 (s, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.80-7.52 (m, 12H)

<実施例43~44>

実施例 38 で得た化合物 38 を用い、実施例 22 と同様にして第 1 表に示す化合物 43 及び 44 を合成した。

化合物 43 ~ 44 の  $^1\text{H-NMR}$  のデータを以下に示す。

\* 化合物 43  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

5 2.08 (q, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.58 (d, 1H), 6.80-7.42 (m, 12H)

\* 化合物 44  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

10 1.38 (t, 12H), 2.08 (q, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.28 (q, 8H), 6.60 (d, 1H), 6.80-7.60 (m, 12H)

#### < 実施例 45 >

デオキシアニソインケトオキシム 5 g をテトラヒドロフラン 90 ml に溶解し、窒素雰囲気下に 10 °C 以下で

15 1.6 モルの *n*-ブチルリチウム 29 ml を滴下した。1 時間後、1,3-ジオクソラン-2-メチル-エチルエステル 5.9 g のテトラヒドロフラン溶液 20 ml を加え、2 時間攪拌した。濃硫酸 20 ml を加え、室温下 20 時間攪拌後、酢酸エチル 200 ml を加え、水洗した後に無水

20 硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、5-アセチル-3,4-ビス(4-メ

トキシフェニル) イソオキサゾールを 820 mg (収率 14%) 得た。

次に、このうち 800 mg をエタノール 20 ml に懸濁し、バニリン 376 mg、ピペリジン 1 ml を加え、7 時間加熱還流した。放冷後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) で精製し、第 1 表記載の化合物 45 を 290 mg (収率 26%) 得た。

<実施例 46>

10 実施例 45 と同様にして第 1 表に示す化合物 46 を合成した。

<実施例 47>

3, 4-ビス (4-メトキシフェニル) イソオキサゾール-5-酢酸 2 g、バニリン 896 mg、ピペリジン 602 mg を 40 °C で 3 時間混融後、酢酸エチル 120 ml で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、エタノールから再結晶して第 1 表記載の化合物 47 を 1.9 g (収率 75%) 得た。

<実施例 48>

実施例 23 で得た化合物 23 のうち 530 mg をベンゼ

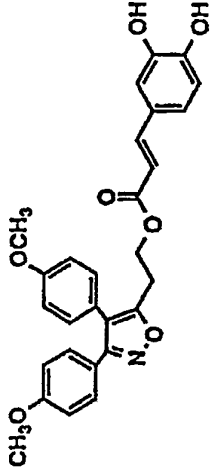
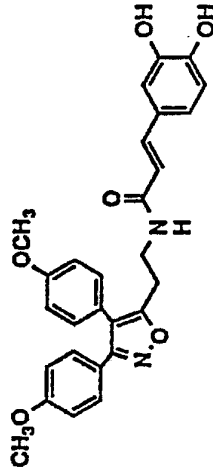
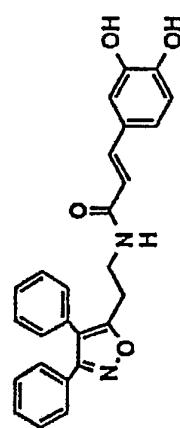
ン 20 ml に溶解し、ローソン試薬 396 mg を加え、  
60℃で2時間攪拌した。放冷後、減圧下濃縮し、シリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチ  
ル = 2～1：1）で精製した。得られた残渣をテトラヒド  
5 ロフラン：メタノール：水（10 ml：10 ml：5 ml）  
に溶解し、水酸化カリウム 43 mg を加え、室温下で30  
分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酸性  
とし、酢酸エチル 50 ml で抽出し、無水硫酸マグネシウ  
ムで乾燥した。減圧下濃縮乾固後、エタノールから結晶化  
10 して第1表記載の化合物 48 を 256 mg（収率 54%）  
得た。

以上の実施例 1～48 において製造された本発明の化合  
物の構造、融点、分子式及び元素分析値を第1表に示す。  
尚、元素分析値において上段が分析値、下段が理論値を示  
15 す。

第 1 表

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析值 C H N
1		75.6777	$C_{25}H_{22}N_2O_5$	69.57 5.82 6.20 69.76 5.15 6.51
2		124-125	$C_{25}H_{22}N_2O_5 \cdot 7/10H_2O$	67.92 5.63 5.81 67.77 5.32 6.32
3		75.6777	$C_{24}H_{21}N_3O_4$	69.02 5.25 9.87 69.39 5.10 10.11

第 1 表 (続 き)

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
4		187~ 188	$C_{28}H_{25}NO_7$	68.73 5.32 2.86 68.98 5.17 2.87
5		214~ 215	$C_{28}H_{26}N_2O_6$	68.92 5.47 5.71 69.12 5.39 5.76
6		217~ 218.5	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	72.93 5.59 6.49 73.22 5.20 6.57

第 1 表 (続 き)

No	構 造 式	融点 (°C)	分 子 式	元 素 分 析 値 C H N
7		230~ 231	$C_{28}H_{26}N_2O_4$ • 1/4 $H_2O$	73.42 6.09 6.05 73.26 5.81 6.10
8		212.5~ 214	$C_{27}H_{23}N_2O_5Cl$ • 1/4 $H_2O$	65.64 5.06 5.58 65.45 4.78 5.65
9		75.7~77.7	$C_{29}H_{28}N_2O_6$ • 1/4 $H_2O$	68.96 5.63 5.54 69.01 5.60 5.53

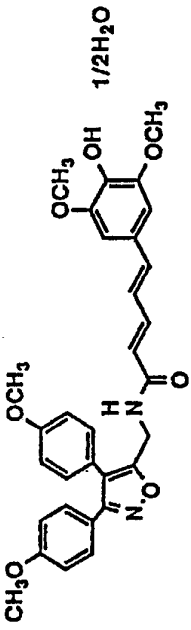
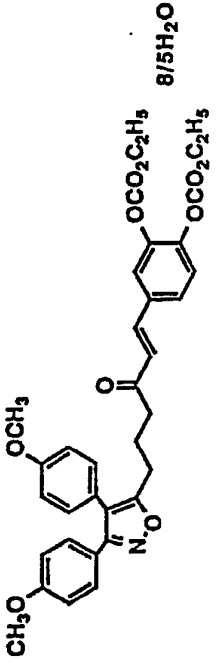
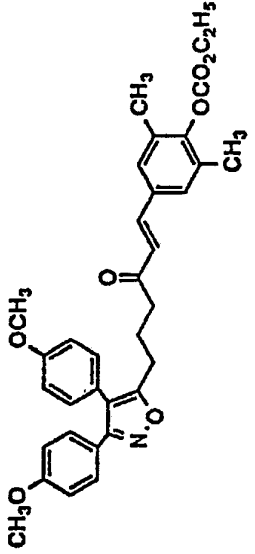
第 1 表 (続 き)

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
10		188~ 189	$C_{30}H_{30}N_2O_7$	67.91 5.83 5.15 67.91 5.70 5.28
11		77.7777	$C_{27}H_{26}N_2O_6$ · 1/4 H <sub>2</sub> O	67.73 5.58 5.61 67.69 5.52 5.84
12		77.7777	$C_{31}H_{30}N_2O_6$ · 3/2 H <sub>2</sub> O	67.22 5.79 5.50 67.25 5.73 5.06

第 1 表 (続 き)

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
13		アモルファス	$C_{32}H_{32}N_2O_7 \cdot 1/2 H_2O$	67.63 6.01 4.72 67.95 5.88 4.95
14		アモルファス	$C_{32}H_{32}N_2O_7 \cdot H_2O$	67.02 5.73 4.88 66.88 5.96 4.87
15		174- 175	$C_{30}H_{28}N_2O_6$	70.19 5.51 5.43 70.30 5.51 5.47

第 1 表 (続 き)

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
16		75.777	$C_{31}H_{30}N_2O_7$ • 1/2 H <sub>2</sub> O	67.63 5.90 4.74 67.50 5.66 5.08
17		75.777	$C_{35}H_{35}N_2O_{10}$ • 8/5 H <sub>2</sub> O	63.78 5.48 2.05 63.83 5.52 2.12
18		75.777	$C_{34}H_{35}N_2O_7$	71.65 6.29 2.53 71.68 6.19 2.45

第 1 表 (続 き)

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
19		74.77	$C_{30}H_{27}NO_6$	72.56 5.54 2.81 72.41 5.47 2.81
20		74.77	$C_{34}H_{33}NO_{10}$	66.29 5.42 2.24 66.33 5.42 2.27
21		74.77	$C_{32}H_{31}NO_8$	68.95 5.68 2.55 68.92 5.60 2.51

第 1 表 (続 き)

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
22		アモルファス	$C_{34}H_{34}N_2O_{10}$	64.71 5.67 4.45 64.75 5.43 4.44
23		アモルファス	$C_{32}H_{32}N_2O_8 \cdot 1/4 H_2O$	66.54 5.47 4.87 66.59 5.63 4.85
24		アモルファス	$C_{33}H_{34}N_2O_9 \cdot 1/2 H_2O$	64.89 5.86 4.37 64.80 5.77 4.58

第 1 表 (続 き)

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
25		75.77	$C_{34}H_{35}N_2O_8 \cdot 2H_2O$	66.54 5.47 4.87 66.59 5.63 4.85
26		165 ~ 167	$C_{35}H_{36}N_2O_9 \cdot 1/2 H_2O$	65.71 5.92 4.16 65.92 5.84 4.39
27		75.77	$C_{35}H_{36}N_2O_9$	66.83 5.77 4.51 66.86 5.77 4.45

第 1 表 (続 き)

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
28		75.77	$C_{33}H_{32}N_2O_8$	67.31 5.70 4.80 67.28 5.56 4.76
29		75.77	$C_{34}H_{34}N_2O_9 \cdot 1/2 H_2O$	65.32 5.96 4.53 65.48 5.67 4.49
30		75.77	$C_{35}H_{36}N_2O_9 \cdot H_2O$	65.23 5.85 4.28 65.00 5.92 4.33

第 1 表 ( 続 き )

No	構造式	融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )	分子式	元素分析値 C H N
31		75.777	$\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot \text{H}_2\text{O}$	68.20 6.67 4.06 68.20 6.75 4.07
32		75.777	$\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_9$	67.47 6.31 4.28 67.66 6.13 4.27
33		75.777	$\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8$	67.80 5.81 4.56 68.21 5.72 4.68

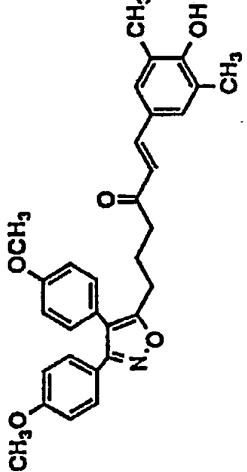
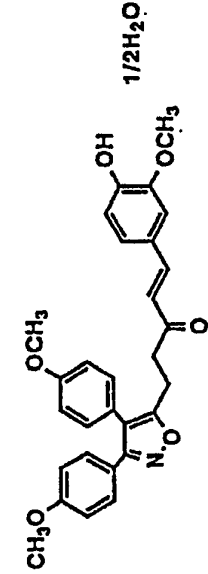
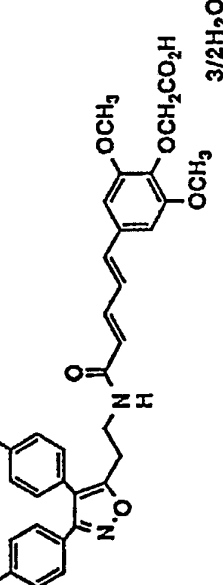
第 1 表 (続 き)

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
34		133- 135	$C_{34}H_{35}N_3O_8$ • HCl • 2H <sub>2</sub> O	59.68 5.58 5.91 59.51 5.87 6.12
35		145- 148	$C_{36}H_{39}N_3O_8$ • HCl • 2/3 H <sub>2</sub> O	61.24 6.00 5.87 61.39 6.15 5.96
36		75.4-77.2	$C_{41}H_{41}N_3O_8$ • 2/3 H <sub>2</sub> O	69.44 6.06 5.76 69.77 5.86 5.92

第 1 表 (続 き)

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
37		77.77	$C_{38}H_{35}N_3O_8 \cdot 2/3 H_2O$	67.50 5.42 6.33 67.74 5.46 6.23
38		78-81	$C_{29}H_{27}NO_6 \cdot 1/3 H_2O$	70.41 5.94 2.80 70.86 5.59 2.84
39		77.77	$C_{31}H_{31}NO_7 \cdot 1/2 H_2O$	69.28 5.86 2.61 69.12 5.98 2.60

第 1 表 (続 き)

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
40		アモルファス	$C_{31}H_{31}NO_5$	74.36 6.36 2.81 74.82 6.28 2.81
41		アモルファス	$C_{29}H_{27}NO_6 \cdot 1/2 H_2O$	70.69 5.81 2.82 70.43 5.70 2.83
42		106- 110	$C_{34}H_{34}N_2O_9 \cdot 3/2 H_2O$	63.55 5.53 4.32 63.63 5.81 4.36

第 1 表 (続 き)

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
43		77.77	$C_{33}H_{31}NO_8$	69.51 5.54 2.49 69.58 5.48 2.49
44		77.77	$C_{34}H_{45}NO_{12}P_2$	58.17 6.15 1.85 58.65 5.98 1.84
45		168 ~ 170	$C_{27}H_{23}NO_6$	70.88 5.37 2.89 70.89 5.07 3.06

第 1 表 (続 き)

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
46		160 ~ 162	$C_{29}H_{25}NO_6$ • $H_2O$	69.68 5.54 2.73 69.45 5.43 2.79
47		141 ~ 142	$C_{26}H_{23}NO_5$	72.48 5.60 3.18 72.71 5.40 3.20
48		141 ~ 142	$C_{29}H_{28}N_2O_5S$ • $1/3 H_2O$	66.76 5.91 4.91 66.65 5.53 5.36

## 製剤例

以下に本発明の化合物を用いた製剤例を挙げる。

## 製剤例 1 錠 剤

下記の配合割合で、常法に従い錠剤を調製した。

5	化合物 1	1 0 0 m g
	乳 糖	4 7 m g
	トウモロコシデンプン	5 0 m g
	結晶セルロース	5 0 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	1 5 m g
10	タルク	2 m g
	ステアリン酸マグネシウム	2 m g
	エチルセルロース	3 0 m g
	不飽和脂肪酸グリセリド	2 m g
	二酸化チタン	2 m g
15	1 錠当り	3 0 0 m g

## 製剤例 2 顆粒剤

下記の配合割合で、常法に従い顆粒剤を調製した。

	化合物 5	2 0 0 m g
	マンニトール	5 4 0 m g
20	トウモロコシデンプン	1 0 0 m g
	結晶セルロース	1 0 0 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	5 0 m g

タルク	10 mg
-----	-------

---

1 包当り	1000 mg
-------	---------

## 製剤例 3 細粒剤

下記の配合割合で、常法に従い細粒剤を調製した。

5	化合物 6	200 mg
	マンニトール	520 mg
	トウモロコシデンプン	100 mg
	結晶セルロース	100 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	70 mg
10	タルク	10 mg

---

1 包当り	1000 mg
-------	---------

## 製剤例 4 カプセル剤

下記の配合割合で、常法に従いカプセル剤を調製した。

15	化合物 8	100 mg
	乳糖	50 mg
	トウモロコシデンプン	47 mg
	結晶セルロース	50 mg
	タルク	2 mg
20	ステアリン酸マグネシウム	1 mg

---

1 カプセル当り	250 mg
----------	--------

## 製剤例 5 シロップ剤

下記の配合割合で、常法に従いシロップ剤を調製した。

	化合物 7	1 g
	精製白糖	60 g
5	パラヒドロキシ安息香酸エチル	5 mg
	パラヒドロキシ安息香酸ブチル	5 mg
	香料	適量
	着色料	適量
	精製水	適量
10	全量	100 ml

#### 製剤例 6 注射剤

下記の配合割合で、常法に従い注射剤を調製した。

	化合物 10	100 mg
	注射用蒸留水	適量
15	1 アンプル中	2 ml

#### 製剤例 7 坐剤

下記の配合割合で、常法に従い坐剤を調製した。

	化合物 12	100 mg
	ウイテップゾール W-35	1400 mg
20	(登録商標、ラウリン酸からステア リン酸までの飽和脂肪酸のモノー、 ジー及びトリーグリセライド	

混合物、ダイナマイトノーベル社製)

1 個 当 り

1 5 0 0 m g

## 薬理試験

## (1) シクロオキシゲナーゼ阻害作用

5     ルセル ジェイ. テイラー (Russell J. Taylor) ら、  
バイオケミカル ファーマコロジー (Biochem. Pharmacol.  
    ) 25, 2479-2484 (1976) に記載の方法  
に従い試験を行った。すなわち、<sup>14</sup>C-アラキドン酸にヒ  
ツジ精のう腺ミクロゾームおよび各種濃度の被験薬を一定  
10 時間反応させ、生成するプロスタグランジン E<sub>2</sub> を薄層ク  
ロマトグラフィーにより分離し、その放射活性を液体シン  
チレーションカウンターで測定し、対照群との放射活性の  
比較から I C<sub>50</sub> を算出した。

## (2) 5-リポキシゲナーゼ阻害作用

15     ケンキチ オチ (Kenkichi Ochi) ら、ジャーナル オ  
ブ バイオリジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.) 2  
58, 5754-5758 (1983) に記載の方法に従  
い、試験を行った。すなわち、モルモットの腹腔内にカゼ  
インを注射し、多形核白血球を採取し、その細胞質画分を  
20 酵素標本として得た。

<sup>14</sup>C-アラキドン酸に酵素標本及び各種濃度の被験薬を  
一定時間反応させ、生成する5-ヒドロキシエイコサテト

ラエン酸を薄層クロマトグラフィーにより分離し、その放射活性を測定し、対照群との放射活性の比較から  $IC_{50}$  を算出した。上記(1)及び(2)の試験結果を、以下の第2表に示す。

5

第 2 表

10

15

20

化合物番号	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	
	シクロオキシゲナーゼ	5-リボキシゲナーゼ
4	0.066	0.062
5	0.1	0.113
6	2.6	0.1
7	2.6	0.11
8	1.5	0.086
10	0.10	0.67
12	0.015	0.24
13	0.01	0.05
14	<0.01	0.13
15	0.05	0.11
16	0.29	0.23
38	0.14	0.055
39	1.31	0.18
40	0.24	3.03
46	0.28	0.39
48	0.03	0.63

第2表の結果から、本発明の化合物はシクロオキシゲナーゼ及びリポキシゲナーゼをいずれも強力に阻害することが確認された。

5

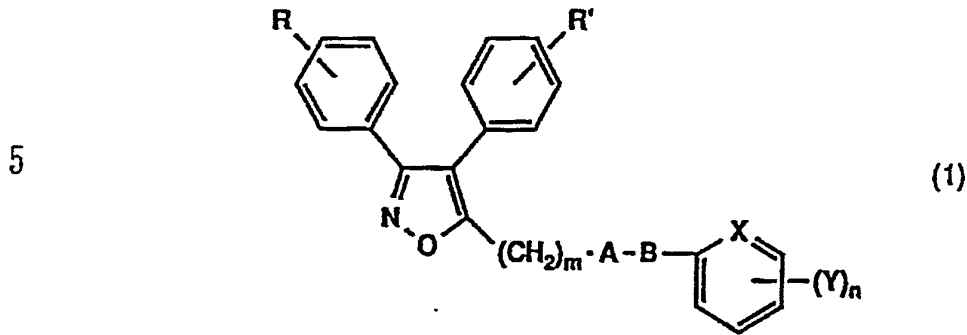
10

15

20

## 請求の範囲

1 下記一般式(1) :

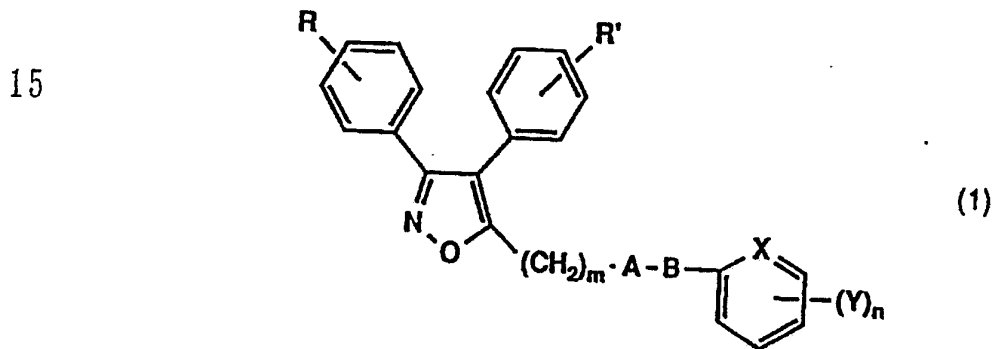


[式中、R及びR'は同一もしくは相異なって水素原子、  
 10 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を  
 示す。mは0~5を示し、Aは-NH-、-O-もしくは  
 は直接結合を示す。Bは-C(=Z)-NH-、-C  
 (=Z)-(CH=CH)ℓ-または-CH=CH-を  
 示す(Zは酸素原子もしくは硫黄原子を示し、ℓは0~  
 15 2を示す)。Xは窒素原子もしくは炭素原子を示す。n  
 は0~3を示し、Yは、ヒドロキシ基、低級アルコキシ  
 基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルオキシ  
 基、低級アルコキシカルボニルメチルオキシ基、カルボ  
 キシメチルオキシ基、保護基を有していてもよいアミノ  
 20 酸残基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ピリジルカ  
 ルボニルオキシ基、ジメチルアミノフェニルカルボニル  
 オキシ基又はリン酸ジ低級アルキル残基を示す。ここで、

- n が 2 又は 3 で示されるとき、Y は同一もしくは相異な  
 ってこれらの基を示し、n が 2 以上のとき Y はメチレン  
 ジオキシ基を形成しても良い。但し、X が窒素原子で示  
 されるとき、n は 0 を示し、又 A が  $-NH-$  で示される  
 5 とき、m は 1 ~ 5 を示す。] で表わされるイソオキサゾ  
 ール誘導体及びその塩。
- 2 R 及び R' は同一もしくは相異なって低級アルコキシ  
 基又はハロゲン原子である請求項 1 に記載のイソオキサ  
 ゴール誘導体及びその塩。
- 10 3 m が 0 ~ 3 である請求項 1 に記載のイソオキサゾール  
 誘導体及びその塩。
- 4 m が 1 ~ 3 である請求項 1 に記載のイソオキサゾール  
 誘導体及びその塩。
- 5 A が  $-NH-$  または直接結合である請求項 1 に記載の  
 15 イソオキサゾール誘導体及びその塩。
- 6 B が  $-C(=Z)-CH=CH-$  (Z は酸素原  
 子もしくは硫黄原子を示し、 $\ell$  は 1 または 2 を示す) で  
 ある請求項 1 に記載のイソオキサゾール誘導体及びその  
 塩。 7 Y がヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級ア  
 20 ルキル基または低級アルコキシカルボニルオキシ基を示  
 し、n が 2 又は 3 である請求項 1 に記載のイソオキサゾ  
 ール誘導体及びその塩。

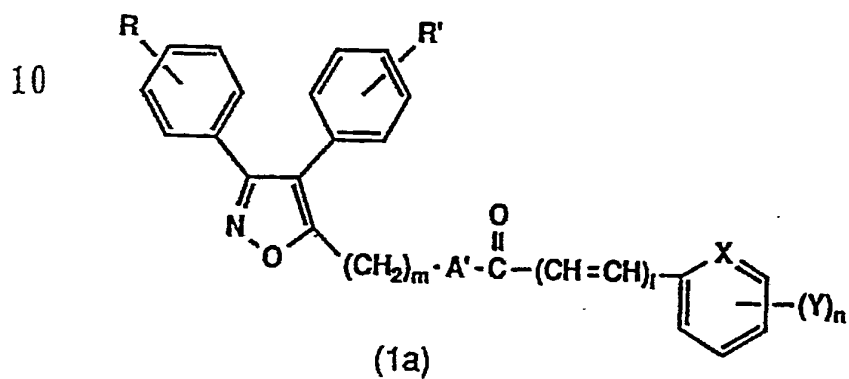
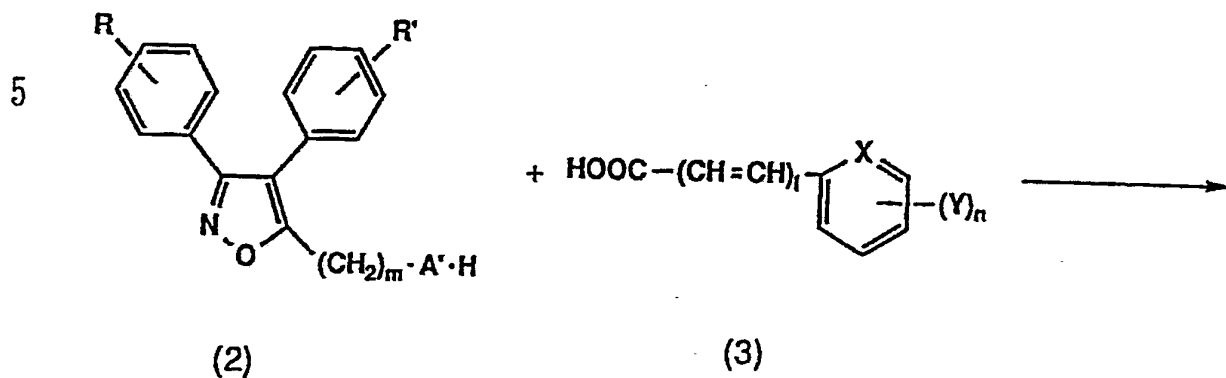
- 8 Xが炭素原子である請求項1に記載のイソキサゾール誘導体及びその塩。
- 9 mが0～3であり、Aが-NH-または直接結合であり、Bが-C(=Z)-(CH=CH) $\ell$ -(Zは酸素原子もしくは硫黄原子を示し、 $\ell$ は1または2を示す)であり、Yがヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基または低級アルコキシカルボニルオキシ基を示し、nが2又は3であり、Xが炭素原子を示す請求項1に記載のイソキサゾール誘導体及びその塩。
- 10 10 R及びR'は同一もしくは相異なって低級アルコキシ基又はハロゲン原子であり、mが1～3であり、Aが-NH-または直接結合であり、Bが-C(=Z)-(CH=CH) $\ell$ -(Zは酸素原子もしくは硫黄原子を示し、 $\ell$ は1または2を示す)であり、Yがヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基または低級アルコキシカルボニルオキシ基を示し、nが2又は3であり、Xが炭素原子を示す請求項1に記載のイソキサゾール誘導体及びその塩。
- 11 請求項1に記載のイソキサゾール誘導体の有効量と薬学的担体とを含有するリポキシゲナーゼ阻害剤。
- 12 請求項1に記載のイソキサゾール誘導体の有効量と薬学的担体とを含有する5-リポキシゲナーゼ阻害剤。

- 13 請求項1に記載のイソオキサゾール誘導体の有効量と薬学的担体とを含有するシクロオキシゲナーゼ阻害剤。
- 14 請求項1に記載のイソオキサゾール誘導体の有効量を患者に投与することを特徴とするリポキシゲナーゼ阻害方法。
- 5 方法。
- 15 請求項1に記載のイソオキサゾール誘導体の有効量を患者に投与することを特徴とする5-リポキシゲナーゼ阻害方法。
- 16 請求項1に記載のイソオキサゾール誘導体の有効量を患者に投与することを特徴とするシクロオキシゲナーゼ阻害方法。
- 10 阻害方法。
- 17 下記反応工程式(i)～(vii)のいずれかに従うことを特徴とする一般式(1)：



[式中、R、R'、m、A、B、X、nおよびYは前記  
20 に同じ] で表わされるイソオキサゾール誘導体の製造法：

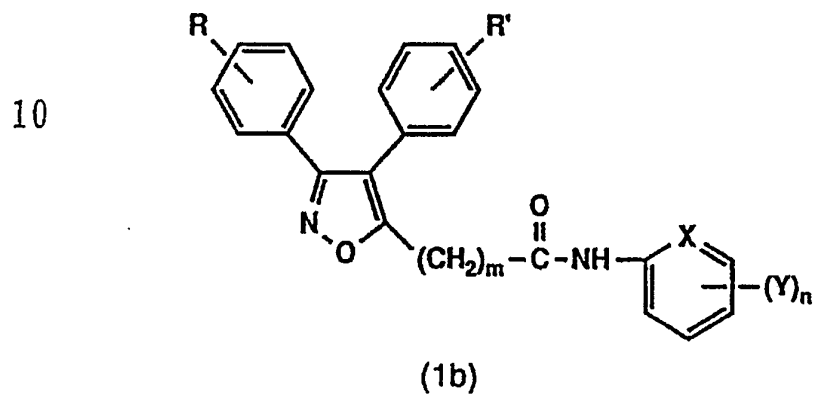
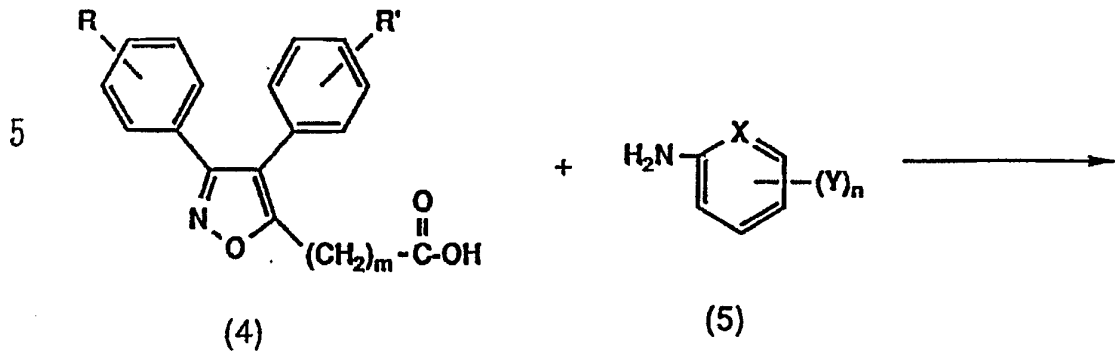
反応工程式 (i)



15

20

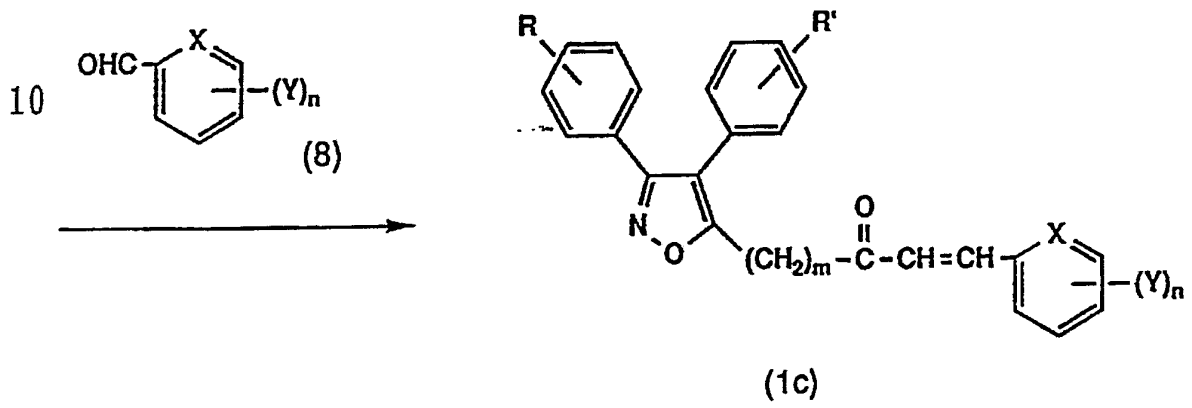
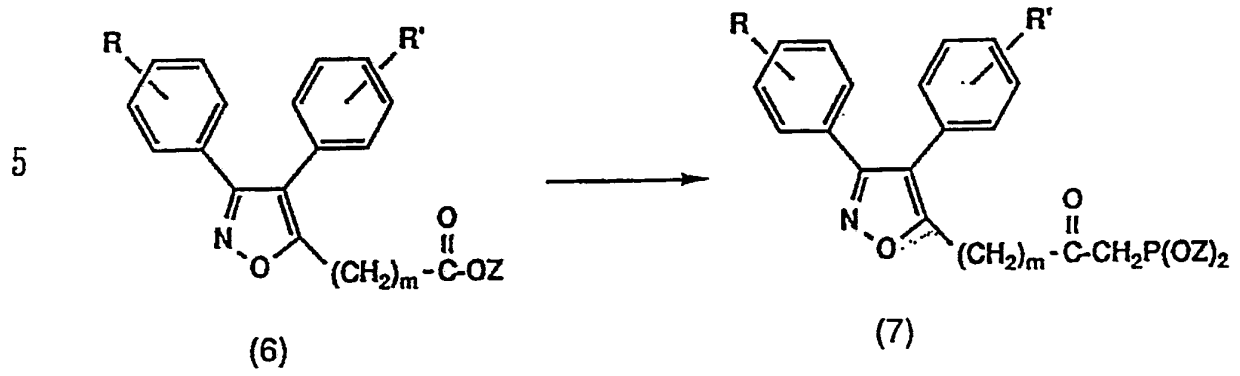
反応工程式 (ii)



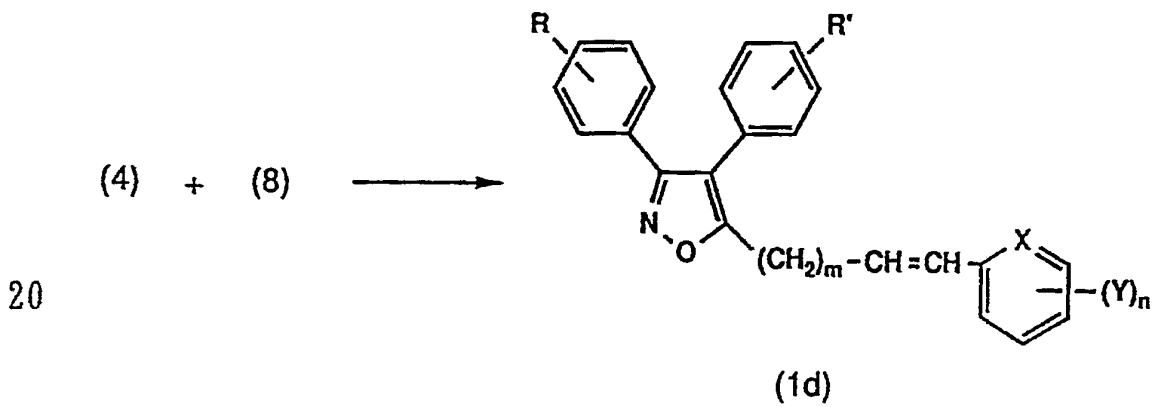
15

20

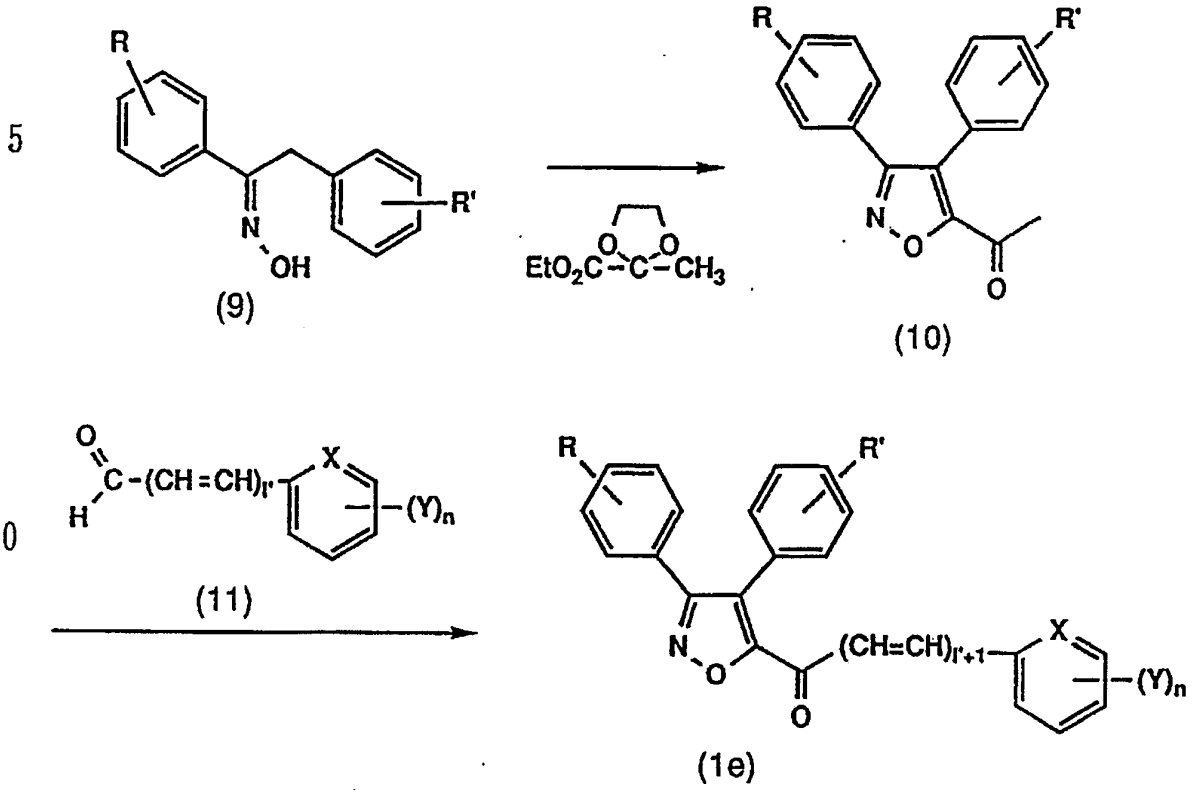
反応工程式 (iii)



15 反応工程式 (iv)



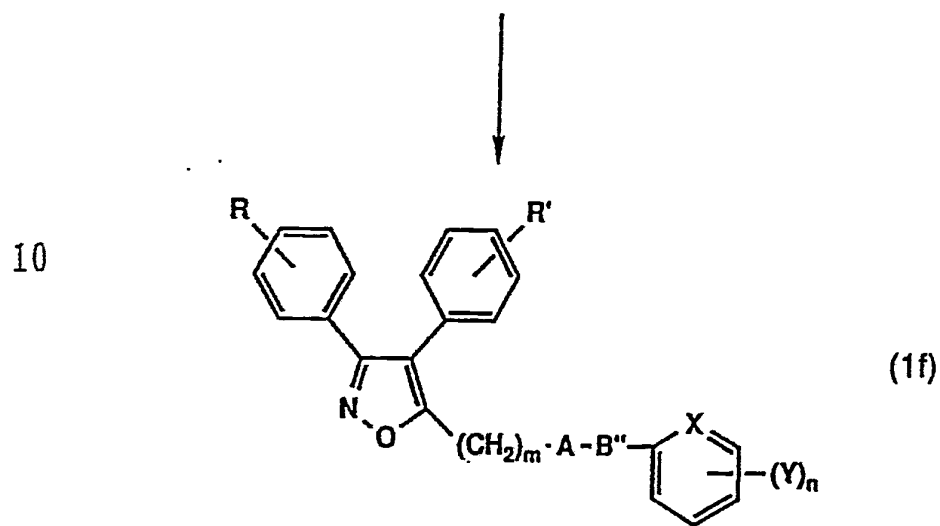
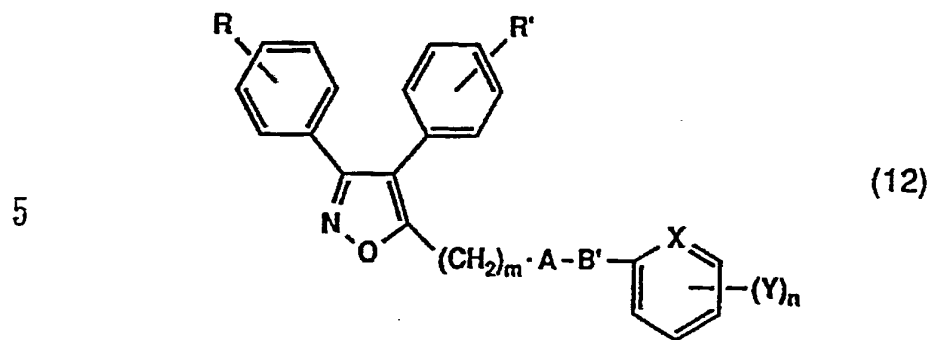
反応工程式 (v)



15

20

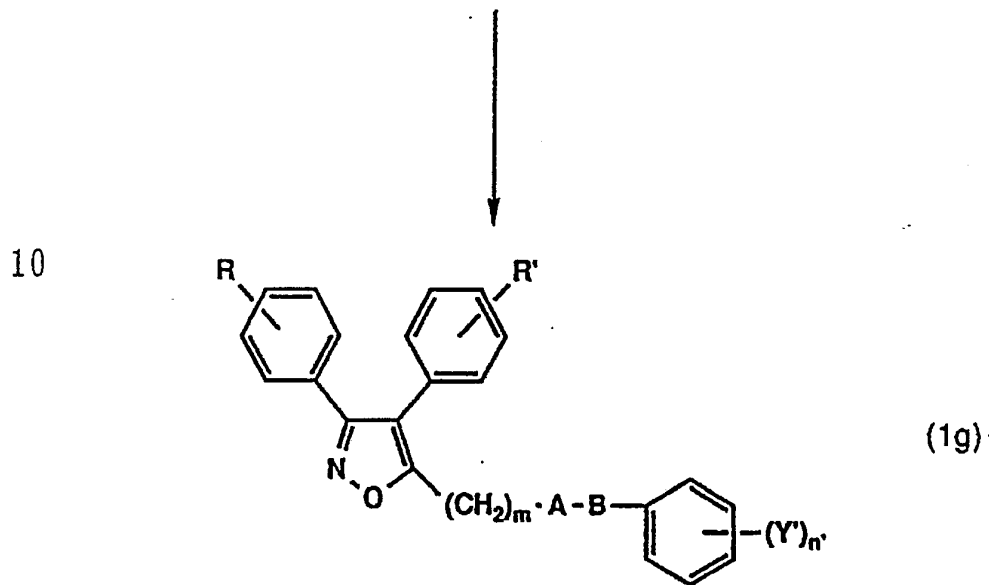
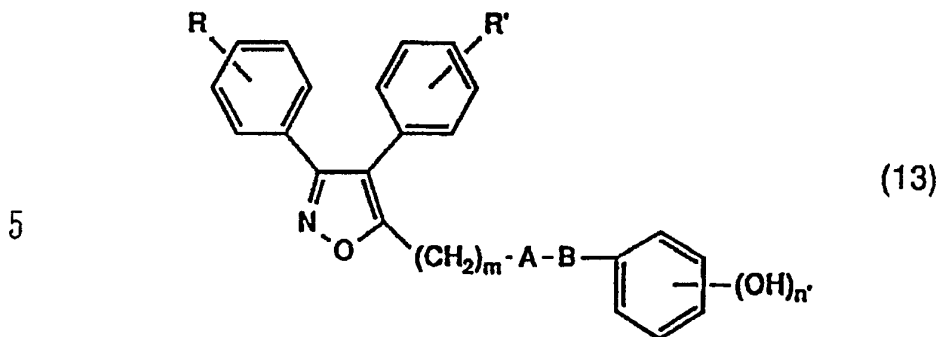
反応工程式 (vi)



15

20

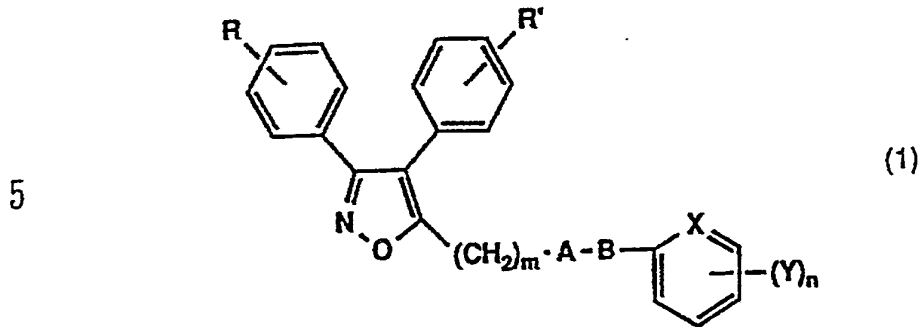
反応工程式 (vii)



15 [但し、反応工程式 (i) ~ (vii) 中、R、R'、  
R''、m、A'、B'、B''、X、n、Z、ℓ、ℓ' お  
よび Y は前記に同じ]。

## 要約書

下記一般式(1)：



[式中、R及びR'は同一もしくは相異なって水素原子、  
 低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を  
 10 示す。mは0～5を示し、Aは-NH-、-O-もしくは  
 は直接結合を示す。Bは-C(=Z)-NH-、-C  
 (=Z)-(CH=CH)ℓ-または-CH=CH-を  
 示す(Zは酸素原子もしくは硫黄原子を示し、ℓは0～  
 2を示す)。Xは窒素原子もしくは炭素原子を示す。n  
 15 は0～3を示し、Yは、ヒドロキシ基、低級アルコキシ  
 基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルオキシ  
 基、低級アルコキシカルボニルメチルオキシ基、カルボ  
 キシメチルオキシ基、保護基を有していてもよいアミノ  
 酸残基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ピリジルカ  
 20 ルボニルオキシ基、ジメチルアミノフェニルカルボニル  
 オキシ基又はリン酸ジ低級アルキル残基を示す。ここで、  
 nが2又は3で示されるとき、Yは同一もしくは相異な

## 93

ってこれらの基を示し、 $n$ が2以上のとき $Y$ はメチレン  
ジオキシ基を形成しても良い。但し、 $X$ が窒素原子で示  
されるとき、 $n$ は0を示し、又 $A$ が $-NH-$ で示される  
とき、 $m$ は1～5を示す。]で表わされるイソオキサゾ  
5 ール誘導体、その塩、その製造法、該誘導体の有効量と  
薬学的担体とを含有するリポキシゲナーゼおよびシクロ  
オキシゲナーゼ阻害剤および該誘導体を患者に投与する  
リポキシゲナーゼおよびシクロオキシゲナーゼ阻害方法。

10

15

20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00571

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int. Cl <sup>5</sup> C07D261/08, 261/12, 261/18, 413/06, 413/10, 413/12, C07F9/12, A61K31/42, 31/44, 31/675				
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>				
Classification System	Classification Symbols			
IPC	C07D261/08, 261/12, 261/14, 261/18, 413/06, 413/10, 413/12, C07F9/12, A61K31/42, 31/44, 31/675			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>				
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup>				
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>		
X	Tetrahedron Letters, No. 47, (1964), G. Lovocchio et al. "Synthesis of biisoxazolinic spiro compounds", p. 3495-7	1		
<p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"G" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"G" document member of the same patent family</p>
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"G" document member of the same patent family</p>			
<b>IV. CERTIFICATION</b>				
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report			
June 24, 1992 (24. 06. 92)	July 28, 1992 (28. 07. 92)			
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer			
Japanese Patent Office				

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP92/00571

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) <b>Int. Cl<sup>5</sup></b> <b>C07D261/08, 261/12, 261/18, 413/06, 413/10, 413/12, C07F9/12, A61K31/42, 31/44, 31/675,</b>		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
<b>IPC</b>	<b>C07D261/08, 261/12, 261/14, 261/18, 413/06, 413/10, 413/12, C07F9/12, A61K31/42, 31/44, 31/675</b>	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
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	請求の範囲の番号
<b>X</b>	<b>Tetrahedron Letters, 47号, (1964), G. Lov<del>o</del>ecchio. et al 「Synthesis of biisoxazolinic spiro compounds」, P. 3495-7</b>	<b>1</b>
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの                  「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの                  「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)                  「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献                  「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの                  「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの                  「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの                  「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
<b>24.06.92</b>	<b>28.07.92</b>	
国際調査機関	権限のある職員	<b>4 C 7 6 2 4</b>
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	<b>種 村 慈 樹</b> ㊞