

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008年6月5日 (05.06.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/066131 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 261/12 (2006.01)	A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)	C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	C07D 417/12 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)	

[JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 中間 千智 (NAKAMA, Chisato) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 石川 誠 (ISHIKAWA, Makoto) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/073099

(22) 国際出願日: 2007年11月29日 (29.11.2007)

(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2006-325220 2006年12月1日 (01.12.2006) JP

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

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

(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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(72) 発明者; および

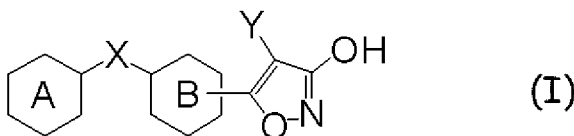
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 橋本 憲明 (HASHIMOTO, Noriaki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 佐々木 康裕 (SASAKI, Yasuhiro)

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,

[ 続葉有 ]

(54) Title: NOVEL PHENYL-ISOXAZOL-3-OL DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規フェニルイソキサゾール-3-オール誘導体



(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the formula (I) below, which has GPR120 agonist activity and thus is useful for treatment of diabetes or hyperlipemia, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. (In the formula, (AA) represents a phenyl group which may be substituted with a lower alkoxy group or the like, or the like; (BB) represents a divalent group obtained by removing two hydrogen atoms from a benzene ring which may be substituted with a halogen atom or the like, or the like; X represents a spacer having a main chain composed of 1-8 carbon atoms wherein 1-3 carbon atoms in the main chain may be substituted with an oxygen atom or the like; and Y represents a hydrogen atom or the like.)

(57) 要約: 本発明は、GPR120アゴニスト作用を有することから、糖尿病又は高脂血症の治療に有用な式(I) [式中、(AA)は、低級アルコキシ基等で置換されていてもよいフェニル基等を示し、(BB)は、ハロゲン原子等で置換されていてもよいベンゼン環から水素原子を2個除いてなる2価の基等を示し、Xは、主鎖が1乃至8の炭素原子からなり、また、該主鎖を構成する炭素原子の1乃至3が、酸素原子等で置換されていてもよいスペーサーであり、Yは水素原子等を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

WO 2008/066131 A1



IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部  
分、請求に基づき国際事務局から入手可能

添付公開書類:

— 国際調査報告書

## 明 細 書

新規フェニルーイソキサゾール-3-オール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬の分野において有用なフェニルーイソキサゾール-3-オール誘導体に関する。この化合物は、GPR120受容体(14273)機能調節剤として作用し、糖尿病、肥満、高脂血症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

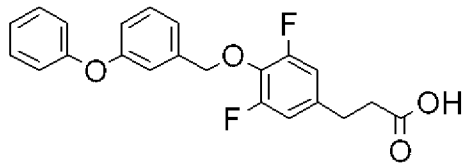
背景技術

[0002] Gタンパク質共役型レセプターであるGPR120は、アルファ-リレイン酸などの不飽和長鎖脂肪酸との結合を介して、細胞内にシグナルを伝達し、種々の生体内反応を惹起する。GPR120及びそのリガンドの作用により腸管細胞株においては、血糖値の低下に機能するGLP-1 (glucagon-like peptide-1; グルカゴン様ペプチド1)の分泌を促進すると報告されている。GLP-1は、回腸、大腸などに存在する腸内分泌細胞であるL細胞から放出されるペプチドホルモンで、血糖値に応じてインスリン分泌を誘導することが明らかになっている。したがって、GLP-1分泌促進作用を有する化合物は、過量投薬による低血糖の危険性を回避できる糖尿病治療剤として期待できる。また、GLP-1が膵β細胞の増殖や幹細胞からの分化を誘導する作用を有することから、II型糖尿病におけるβ細胞のアポトーシスの遅延や、I型糖尿病に対する膵島移植の効果持続にも有効であることが示唆される。GPR120は、脂肪細胞でも発現していることが知られている。GPR120は脂肪分化誘導に伴い発現上昇することが認められている。さらに、GPR120及びそのリガンドの作用によって脂肪分化細胞における脂肪分解が抑制されると報告されている。インスリン抵抗性の原因の一つとして血中脂肪値が高いことが知られている。したがって、GPR120アゴニストの脂肪分解抑制によって、血中遊離脂肪酸量を減少させ、血中脂肪値を正常化することでインスリン抵抗性が改善されることが期待できる。更に、GPR120は脳下垂体にも発現しており、GPR120のリガンドによって副腎皮質刺激ホルモンの分泌が抑制されることが報告されている。副腎皮質刺激ホルモンは、その下流の糖質コルチコイドの分泌を促進することで、肝臓における糖新生の促進、筋及び抹消組織におけるグ

ルコース取り込みに対する阻害作用、脂肪組織における脂肪分解、脂肪酸やグリセロールの放出などの作用を惹起する。したがって、GPR120は中枢においても副腎皮質刺激ホルモンの分泌の抑制作用を介して、血糖低下作用や血中脂質低下作用を発揮するものと考えられる。上記の記載から、GPR120アゴニスト活性を有する化合物は、糖尿病、高脂血症の治療及び／又は予防剤としてきわめて有用であると考えられる。

[0003] 本発明に係る化合物と構造上関連する化合物としては、下記式

[0004] [化1]



[0005] で表される化合物が記載されている(特許文献1参照)。

上記式で表される化合物は、GPR120(14273受容体)機能調節作用を有する点において、本願化合物と共通する。しかしながら、上記式で表される化合物は、ジフルオロフェニル基に結合する基の一方が、ヒドロキシカルボニルエチル基であるのに対して、本願化合物は、3-ヒドロキシイソキサゾリル基である点において異なる。

[0006] 特許文献1:WO2005/051373号公報

非特許文献1:ネイチャーメディスン(Nature Medicine)、第11巻、1号、90-94頁(January 2005年)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、GPR120(14273)阻害作用を有する新規フェニル-イソキサゾール-3-オール誘導体を提供することである。

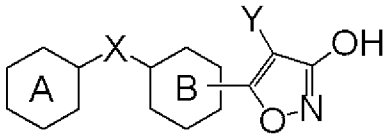
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、GPR120(14273)機能調節作用、特にアゴニスト作用を有する化合物を開発すべく鋭意検討を行い、本発明に係る化合物が、GPR120(14273)機能調節作用を有する化合物として有効であることを見出し、かかる知見に基づいて本

発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明は、式(I)

[0010] [化2]



(I)

[0011] [式中、

[0012] [化3]



[0013] は、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキルスルホニル基、フェノキシ基、フェニル基、ヘテロアリーールオキシ基及びヘテロアリーール基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基又は5若しくは6員のヘテロアリーール基を示し、

[0014] [化4]



[0015] は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環又はピリダジン環から水素原子を2個除いてなる2価の基を示し、

Xは、主鎖が1乃至8の炭素原子からなり、また、該主鎖を構成する炭素原子の1乃至3が、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子で置換されていてもよいスペーサーであって、

さらに、該スペーサーは、同一又は異なる、1乃至3の低級アルコキシ基、ヒドロキシ

基又はオキシ基で置換されていてもよく、

Yは、水素原子、低級アルキル基(該低級アルキル基は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で、同一又は異なって、1乃至3置換されていてもよい)、低級アルコキシ基、ハロゲン原子を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、に関する。

[0016] また、本発明は、式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするGPR120機能調節剤に関し、特に、本発明は、式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするGPR120アゴニストに関する。

[0017] さらに、発明は、式(I)で表される化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。

### 発明の効果

[0018] 本発明に係る化合物(I)又はその薬学的に許容される塩は、強力なGPR120(14273)機能調節作用、特にアゴニスト作用を有しており、糖尿病、高脂血症の治療及び/又は予防に有用である。

### 発明を実施するための最良の形態

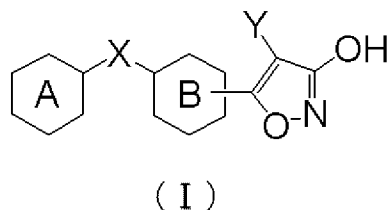
[0019] 以下に本明細書において用いられる用語の意味について説明し、本発明に係る化合物について更に詳細に説明する。

[0020] 「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

[0021] 「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

- [0022] 「低級アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。
- [0023] 「シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至7のシクロアルキル基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又はシクロヘプチル基が挙げられる。
- [0024] 「低級アルキルチオ基」とは、チオール基の水素原子が、前記低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基等が挙げられる。
- [0025] 「シクロアルキルオキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が、前記定義のシクロアルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。
- [0026] 「シクロアルキルチオ基」とは、チオール基の水素原子が、前記定義のシクロアルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等が挙げられる。
- [0027] 「低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子の1又は2が、同一又は異なる、前記定義の低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。
- [0028] 「シクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子の1又は2が、同一又は異なる、前記定義のシクロアルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基等が挙げられる。
- [0029] 「低級アルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。
- [0030] 本発明に係る式(I)

[0031] [化5]



[0032] で用いられる各種記号について、具体的に説明する。

[0033] 式(I)中の式(A)

[0034] [化6]



[0035] は、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキルスルホニル基、フェノキシ基、フェニル基、ヘテロアリーールオキシ基及びヘテロアリーール基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基又は5若しくは6員のヘテロアリーール基を意味する。

[0036] 式(A)が示す「5又は6員のヘテロアリーール基」としては、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を、同一又は異なって、1乃至3有するヘテロアリーール基を意味し、具体的には、例えば、ピリジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基又はピラゾリル基等が挙げられる。

式(A)が示す「フェニル基又は5若しくは6員のヘテロアリーール基」としては、フェニル基、ピリジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基又はチアゾリル基が好ましく、フェニル基又はピリジニル基がより好ましい。

[0037] 式(A)で表される基は、該基上に、同一又は異なって、1乃至4の低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキルスルホニル基、フェノキシ基、フェニル基、



ヘテロアリーールオキシ基及びヘテロアリーール基からなる群より選択される基を1乃至4有していてもよい。

該置換基の低級アルコキシ基としては、前記定義の「低級アルコキシ基」と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等が挙げられる。

[0038] 該置換基のシクロアルキルオキシ基としては、前記定義の「シクロアルキルオキシ基」と同様の基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0039] 該置換基の低級アルキルチオ基としては、前記定義の「低級アルキルチオ基」と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基等が挙げられる。

[0040] 該置換基の低級アルキル基としては、前記定義の「低級アルキル基」と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等が挙げられる。

[0041] 該置換基のシクロアルキルチオ基としては、前記定義の「シクロアルキルチオ基」と同様の基を意味し、具体的には、例えば、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等が挙げられる。

[0042] 該置換基の低級アルキルアミノ基としては、前記定義の「低級アルキルアミノ基」と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。

[0043] 該置換基のシクロアルキルアミノ基とは、前記定義の「シクロアルキルアミノ基」と同様の基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基等が挙げられる。

[0044] 該置換基のハロゲン原子としては、前記定義の「ハロゲン原子」と同様の基を意味し、具体的には、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

[0045] 該置換基の低級アルキルスルホニル基としては、前記定義の「低級アルキルスルホニル基」と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルスルホニル基、エチルス

ルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

[0046] 該置換基のヘテロアリアルオキシ基としては、具体的には、例えば、ピリジニルオキシ基、ピラジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基等が挙げられる。

[0047] 該置換基のヘテロアリアル基としては、具体的には、例えば、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基等が挙げられる。

[0048] また、該置換基の低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、フェノキシ基、フェニル基、ヘテロアリアルオキシ基及びヘテロアリアル基は、同一又は異なるハロゲン原子若しくは低級アルコキシ基で1乃至3置換されていてもよい。

[0049] 式(A)で表される基が有していてもよい置換基としては、これらのうち、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基又は低級アルキルスルホニル基が好ましい。

[0050] 式(B)

[0051] [化7]



[0052] は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環又はピリダジン環から水素原子を2個除いてなる2価の基を意味する。

[0053] また、式(B)で表される基は、該環上に、同一又は異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基を1乃至4有していてもよい。

[0054] 式(B)で表される基が有していてもよい前記置換基のうち、低級アルキル基又は低級アルコキシ基は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又は1乃至3の同一若しくは異なるハロゲン原子で置換されていてもよい。

[0055] Xは、Xを構成する主鎖が1乃至8の炭素原子からなり、また、該主鎖を構成する炭

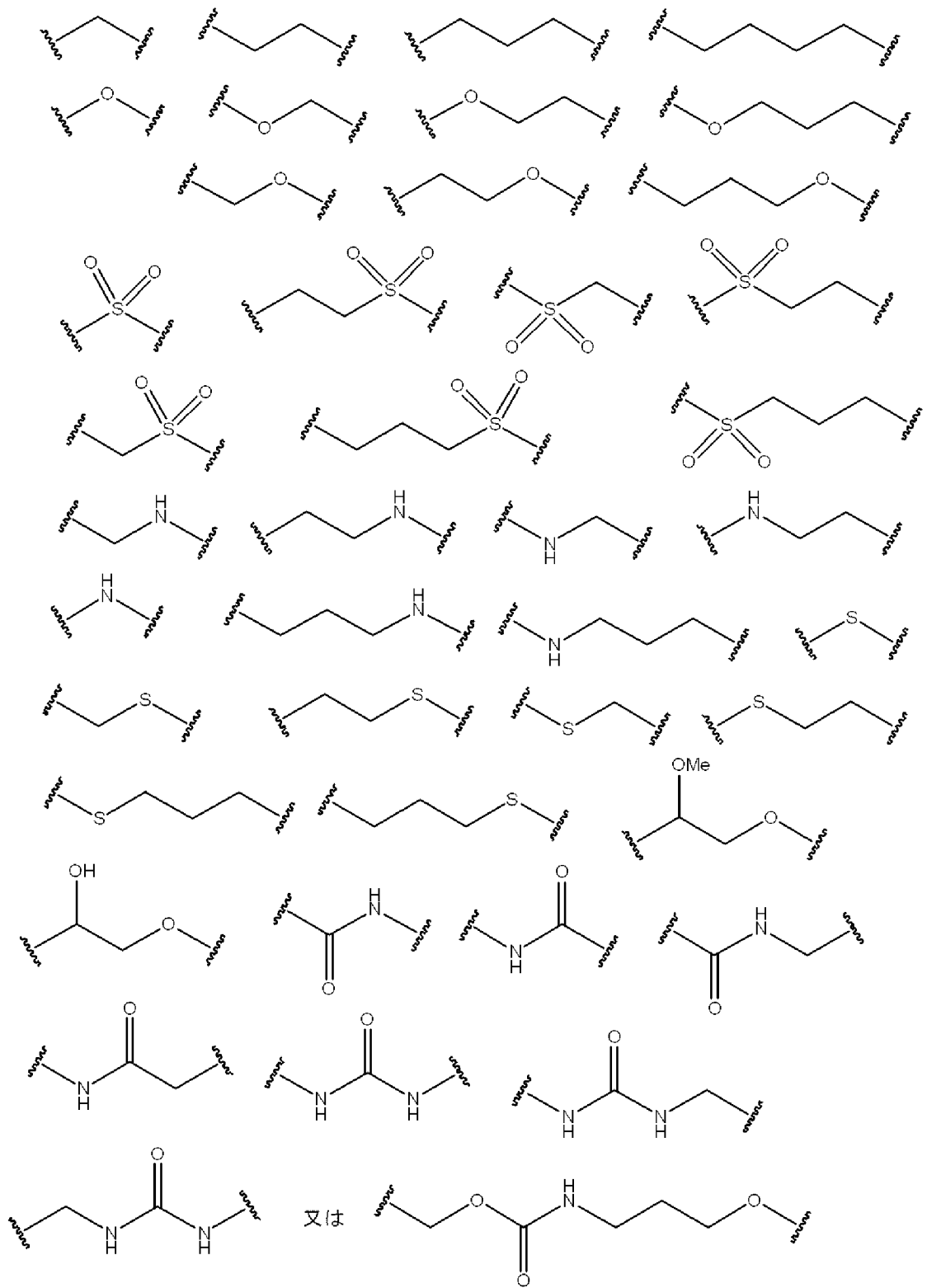
素原子の1乃至3が、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子で置換されていてもよいスペーサーを意味する。

[0056] Xの主鎖を構成する原子の数は、1乃至4が好ましい。

[0057] Xは、同一又は異なる、1乃至3の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基又はオキシ基で置換されていてもよい。

[0058] Xとしては、具体的には、例えば、式(II)

[0059] [化8]



[式中、

[0060] [化9]



は

[0061] [化10]



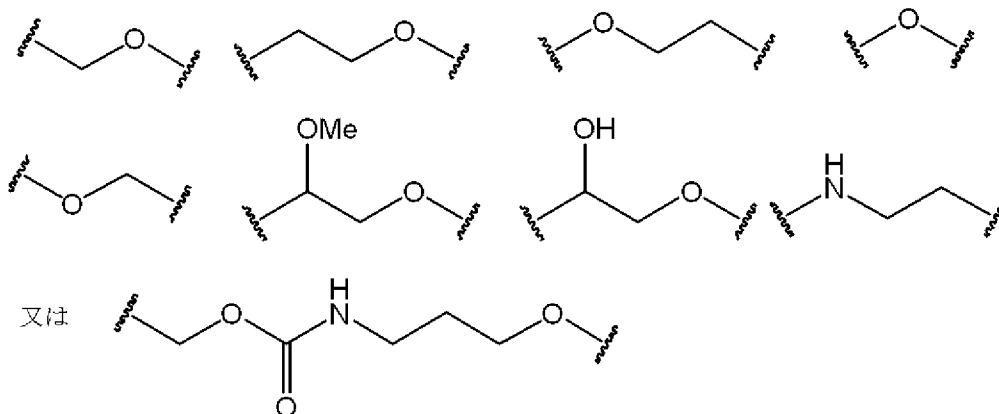
[0062] 及び

[0063] [化11]



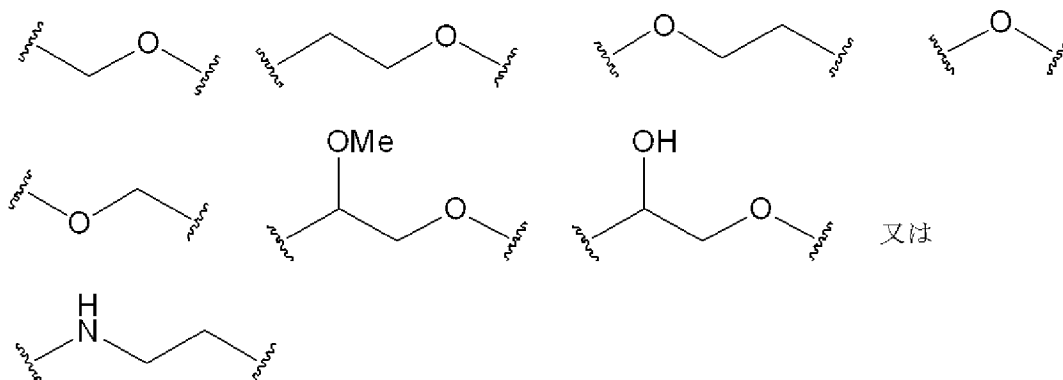
[0064] との結合位置を示す。]で表される基が挙げられ、これらのうち、例えば、

[0065] [化12]



[0066] [式中、各記号は前記に同じ]で表される基が好ましく、式(II-2)

[0067] [化13]



[0068] [式中、各記号は前記に同じ]で表される基がより好ましい。

[0069] Yは、水素原子、低級アルキル基(該低級アルキル基は、低級アルコキシ基、ハロ

ゲン原子で同一又は異なって、1乃至3置換されていてもよい)、低級アルコキシ基、ハロゲン原子を意味する。

[0070] Yが示す低級アルキル基としては、前記定義の低級アルキル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。

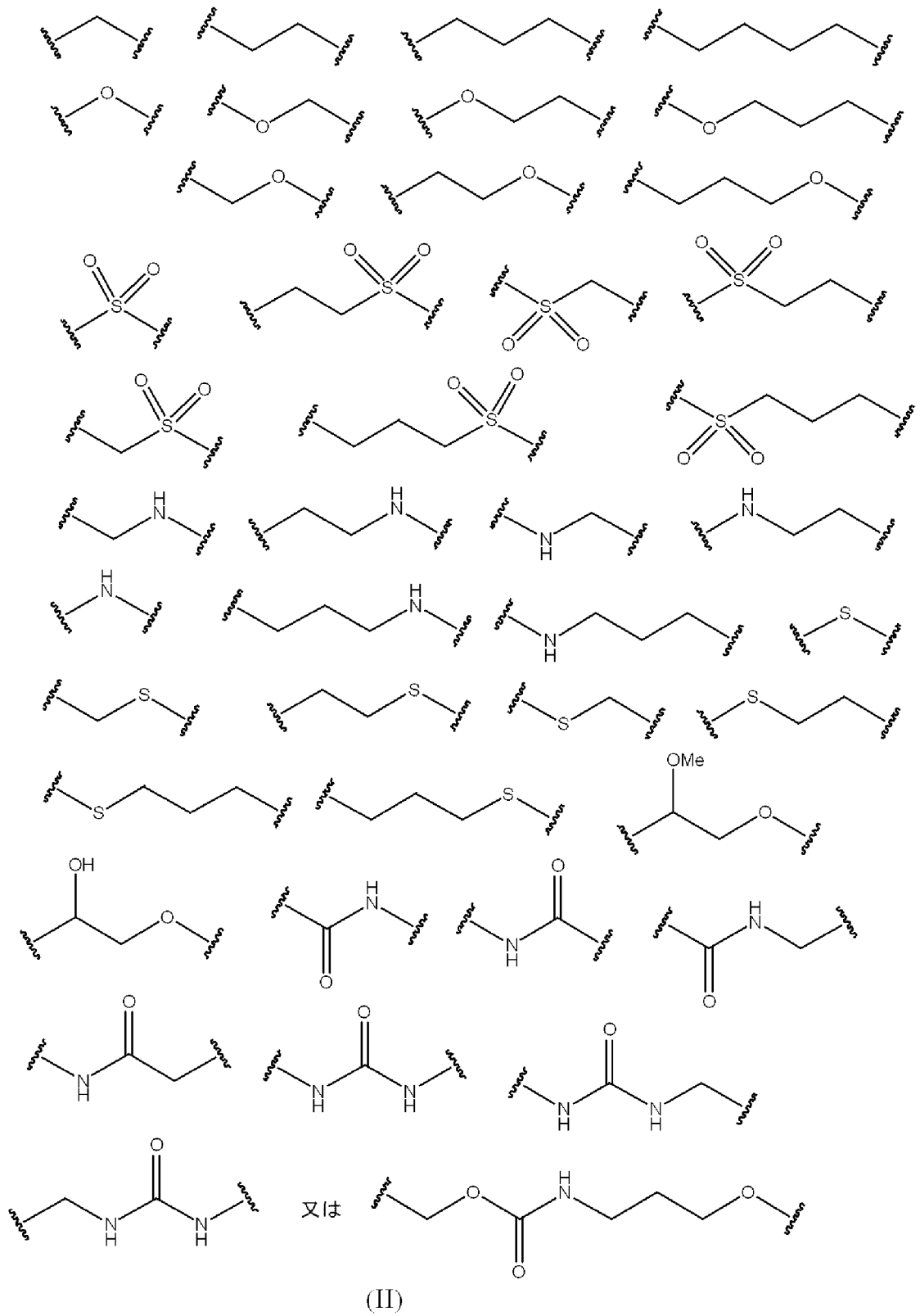
[0071] 該低級アルキル基は、低級アルコキシ基又はハロゲン原子で、同一又は異なって、1乃至3置換されていてもよい。

[0072] Yが示す低級アルコキシ基としては、前記定義の低級アルコキシ基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基等が挙げられる。

[0073] Yが示すハロゲン原子としては、前記定義のハロゲン原子と同様の基を意味し、具体的には、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

[0074] (i)本発明の好ましい態様としては、前記式(I)において、Xが、式(II)

[0075] [化14]



[0076] [式中、

[0077] [化15]



[0078] は、

[0079] [化16]



[0080] 及び

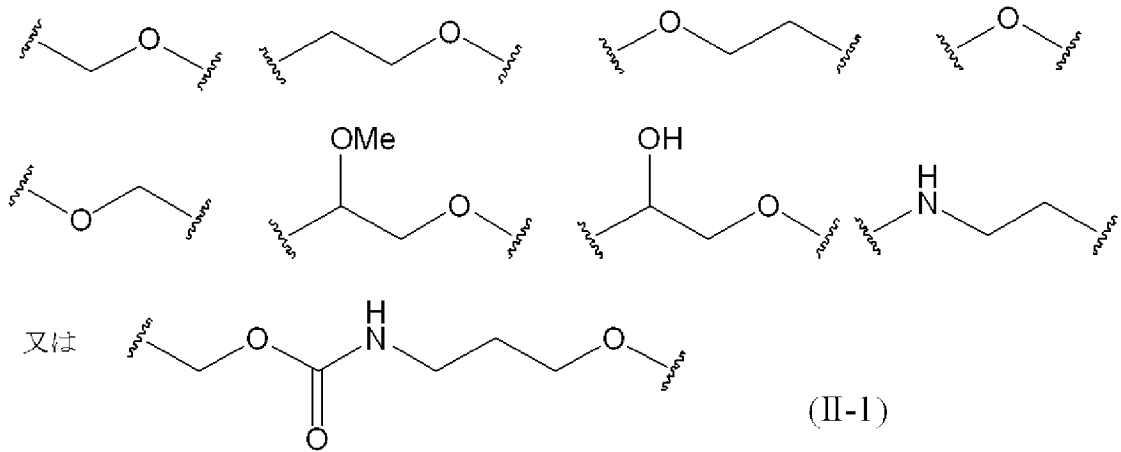
[0081] [化17]



[0082] との結合位置を示す。]である場合が挙げられる。

[0083] (ii)また、本発明の別の好ましい態様は、前記式(I)において、Xが、式(II-1)

[0084] [化18]



[0085] [式中、

[0086] [化19]



[0087] は、

[0088] [化20]





[0089] 及び

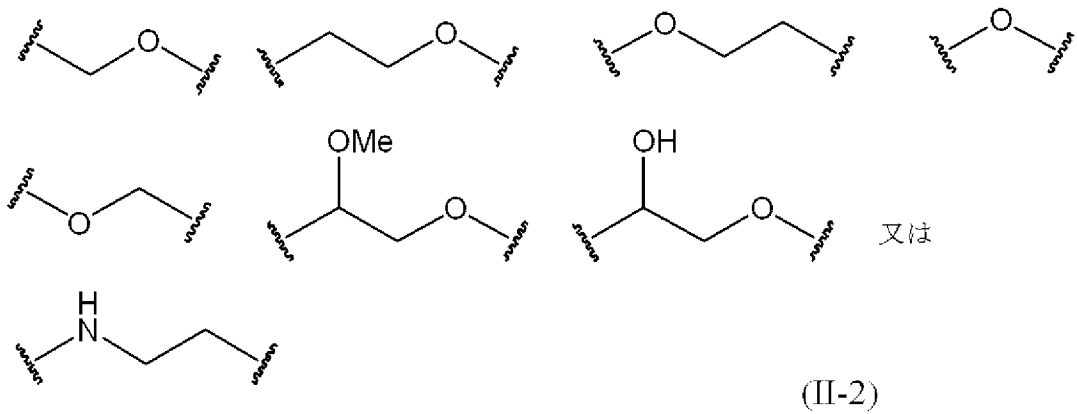
[0090] [化21]



[0091] との結合位置を示す。]で表される場合が挙げられる。

[0092] (iii)また、本発明の別の好ましい態様は、前記(i)において、Xが、式(II-2)

[0093] [化22]



[0094] [式中、各記号は前記に同じ]で表される場合が挙げられる。

[0095] (iv)本発明の別の好ましい態様は、前記式(I)中のXが、前記(II)、(II-1)又は(I-2)のいずれかであって、

[0096] [化23]



[0097] が、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキルスルホニル基、フェノキシ基、フェニル基、ヘテロアリアルオキシ基及びヘテロアリアル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基又は5若しくは6員のヘテロアリアル基であり、かつ、

[0098] [化24]



[0099] が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニルからなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、ベンゼン環若しくはピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環又はピリダジン環から水素原子を2個除いてなる2価の基である場合が挙げられる。

[0100] (v)また、本発明の別の好ましい態様としては、前記式(I)中のXが、前記(II)、(II-1)又は(II-2)のいずれかであって、

[0101] [化25]



[0102] が、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基、ピリジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基又はチアゾリル基であり、かつ、

[0103] [化26]



[0104] が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環又はピリダジン環から水素原子を2個除いてなる2価の基である場合が挙げられる。

[0105] (vi)また、本発明の別の好ましい態様としては、前記式(I)中のXが、前記(II)、(II-1)又は(II-2)のいずれかであって、

[0106] [化27]



[0107] が、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基、ピリジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基又はチアゾリル基であり、かつ、

[0108] [化28]



[0109] が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環又はピリダジン環から水素原子を2個除いてなる2価の基である場合(ただし、

[0110] [化29]



[0111] が、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基であり、かつ、

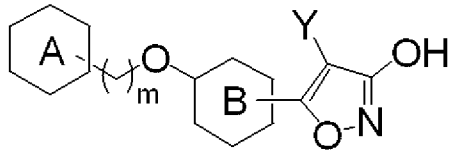
[0112] [化30]



[0113] が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、ベンゼン環から水素原子を2個除いてなる2価の基である場合を除く)が挙げられる。

[0114] (vii)また、本発明の別の好ましい態様としては、前記式(I)が、式(I-1)

[0115] [化31]



(I-1)

[0116] [式中、mは、0乃至2の整数を示し、mが1又は2のとき、

[0117] [化32]

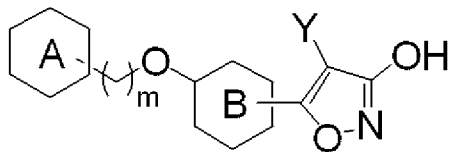


[0118] 中のメチレン鎖は、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基で同一又は異なって、1又は2置換されている場合もよく、

Yは、水素原子、低級アルキル基(該低級アルキル基は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で、同一又は異なって、1乃至3置換されている場合もよい)、低級アルコキシ基、ハロゲン原子であり、他の記号は前記に同じ]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩である場合が挙げられる。

[0119] (viii)また、本発明の別の好ましい態様としては、前記式(I)が、式(I-1)

[0120] [化33]



(I-1)

[0121] [式中、mは、0乃至2の整数を示し、mが1又は2のとき、

[0122] [化34]



[0123] 中のメチレン鎖は、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基で同一又は異なって、1又は2置換されている場合もよく、

Yは、水素原子、低級アルキル基(該低級アルキル基は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で、同一又は異なって、1乃至3置換されている場合もよい)、低級アルコキシ基、

ハロゲン原子であり、他の記号は前記に同じ]で表される化合物(ただし、

[0124] [化35]



[0125] が、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基であり、かつ、

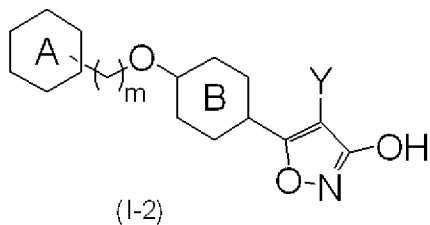
[0126] [化36]



[0127] が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、ベンゼン環から水素原子を2個除いてなる2価の基である場合を除く)である場合が挙げられる。

[0128] (ix)また、本発明の別の好ましい態様としては、前記(vii)又は(viii)において、式(I-1)が、式(I-2)

[0129] [化37]



[0130] [式中、各記号は前記定義に同じ]で表される場合が挙げられる。

[0131] (x)また、本発明の別の好ましい態様としては、前記(vii)、(viii)又は(ix)において

[0132] [化38]



[0133] が、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基、ピリジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基又はチアゾリル基であり、かつ、

[0134] [化39]



[0135] が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環又はピリダジン環から水素原子を2個除いてなる2価の基である場合が挙げられる。

[0136] (xi)また、本発明の別の好ましい態様としては、前記(x)の場合(ただし、

[0137] [化40]



[0138] が、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基であり、かつ、

[0139] [化41]



[0140] が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、ベンゼン環から水素原子を2個除いてなる2価の基である場合を除く)が挙げられる。

[0141] また、本発明に係る式(I)に包含される具体的化合物としては、例えば、

- 5-(4-((2-(シクロペンチルオキシ)ピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((2-イソプロポキシピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((6-フェノキシピリジン-2-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((5-フェニルイソキサゾール-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((2-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((2-フェニルピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(3-フルオロ-4-((2-フェノキシピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(3-フルオロ-4-((2-フェノキシピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(6-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(5-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((2-フェノキシピリジン-4-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((2-フェノキシピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(3,5-ジフルオロ-4-((2-フェノキシピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((2-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、

- 5-(4-((2-(イソプロピルチオ)ピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((2-イソプロポキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((2-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((3-フルオロ-2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((2-フルオロ-6-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((2-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((5-フルオロ-2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((3-イソプロポキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((3-フェノキシピリジン-2-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((2-イソブチルピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((3-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(3, 5-ジフルオロ-4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(3-フルオロ-4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ベンジル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-(2-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)エトキシ)フ



エニル)イソキサゾール-3-オール、  
5-(4-((5-フェニルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、  
ベンジル(3-(4-(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-イル)フェノキシ)プロピル)カーバメート、  
5-(4-(2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、  
5-(4-(2-(3-((6-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、  
5-(6-(2-(3-イソプロポキシフェニル)エトキシ)ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-オール、  
5-(4-(2-(3-エトキシフェノキシ)エチル)フェニル)イソキサゾール-3-オール、  
5-(4-(2-(3-ニトロフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、  
5-(4-(2-(3-(フェノキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、  
5-(4-(1-ナフチルメトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、  
5-(4-(2-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、  
5-(4-(2-(3-(イソプロピルアミノ)フェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、  
5-(4-(2-(3-(6-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、  
5-(4-(2-(3-(メトキシメシル)フェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、  
5-(4-(2-(3-プロピルフェノキシ)エチル)フェニル)イソキサゾール-3-オール、  
5-(4-((3-フェノキシフェノキシ)メチル)フェニル)イソキサゾール-3-オール、

- 5-(4-(2-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-(2-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-(2-(6-イソプロポキシピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-(2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 、
- 5-(4-(2-(3-イソプロポキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-(2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-(2-(2-フェノキシピリジン-4-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-(2-(3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-(2-(2-フェノキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-(2-メトキシ-2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-(2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-(3-フェノキシプロポキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-(2-(3-エトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 、
- 5-(4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール、
- 5-(4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-フルオロフェノキシ)

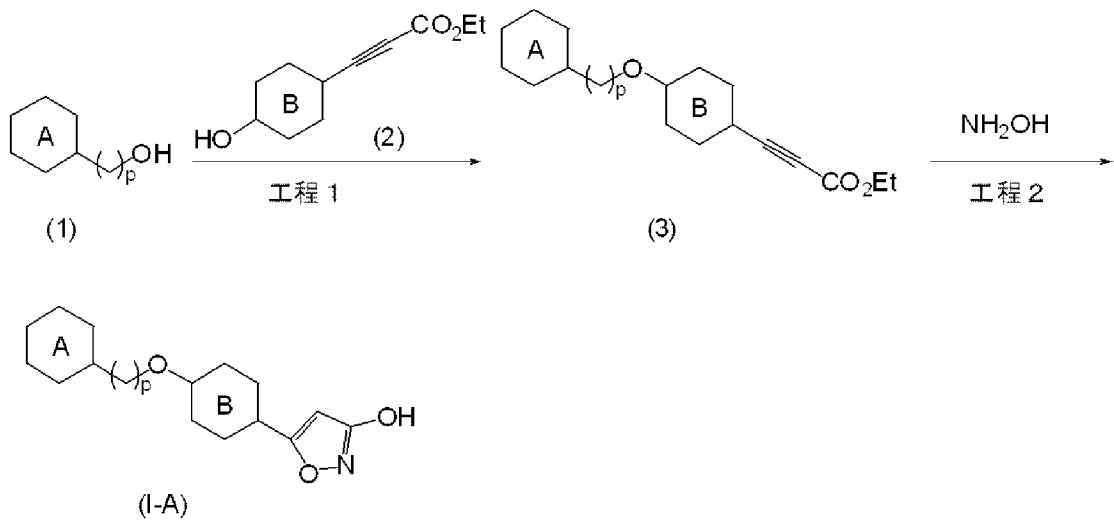
イソキサゾール-3-オール、又は

5-(4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,5-ジフルオロフェノキシ)イソキサゾール-3-オール

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩が挙げられる。

[0142] 次に本発明に係る化合物の製造方法について説明する。

[0143] [化42]



[0144] [式中、pは、1乃至4の整数を示し、他の記号は前記に同じ]

(工程1)

本工程は、化合物(1)と化合物(2)とを反応させることにより、化合物(3)を製造する方法である。

化合物(1)と化合物(2)との反応は、いわゆる光延反応(Mitsunobu reaction)であり、ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法(例えば、ミツノブ(Mitsunobu, O)著、「ユース オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド トリフェニルホスフィン イン シンセシス アンド トランスフォーメーション オブ ナチュラル プロダクツ(The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products)」、シンセシス(Synthesis)、第1巻、1981年、p1-28))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

[0145] 本工程において用いられる化合物(1)の量は、化合物(2)1当量に対して、通常1

乃至100当量、好ましくは、1乃至5当量である。

[0146] 本工程において用いられる化合物(1)としては、例えば、(2-(シクロペンチルオキシ)ピリジン-3-イル)メタノール、(2-フェノキシフェニル)メタノール、2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)エタノール等が挙げられる。

本工程において用いられるホスフィン化合物としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリエチルフォスフィン等が挙げられる。

[0147] 用いられるホスフィン化合物の量は、化合物(2)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至5当量である。

[0148] 本工程においても用いられる化合物(2)としては、例えば、エチル3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロピノエイト、エチル3-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-プロピノエイト、エチル(3-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-2-プロピノエイト)等が挙げられる。

[0149] 用いられるアゾ化合物としては、エチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、等が挙げられる。

[0150] 用いられるアゾ化合物の量は、化合物(2)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至5当量である。

[0151] 本工程における反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.5乃至24時間である。

[0152] 本工程における反応温度は、通常0乃至200度、好ましくは0乃至50度である。

[0153] 本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が挙げられる。

[0154] このようにして得られる化合物(3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0155] (工程2)

本工程は、塩基の存在下、前記工程1で得られた化合物(3)とヒドロキシアミンとを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-A)を製造する方法である。

[0156] 本工程において用いられる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウ

ム等が挙げられる。

[0157] 用いられる塩基の量は、化合物(3)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至5当量である。

[0158] 用いられるヒドロキシアミンの量は、化合物(3)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至5当量である。

[0159] 本工程における反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.5乃至24時間である。

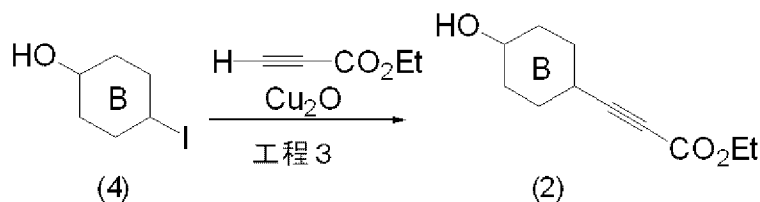
[0160] 本工程における反応温度は、通常0乃至100度、好ましくは0乃至40度である。

[0161] 本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等が挙げられる。

[0162] このようにして得られる本発明に係る化合物(I-A)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

[0163] また、化合物(2)は、市販のものを用いるか、或いは、例えば、下記の方法によって製造したものを用いることもできる。

[0164] [化43]



[0165] (工程3)

本工程は、酸化銅(II)の存在下、化合物(4)とプロピオ酸エチルとを反応させて、化合物(2)を製造する方法である。

[0166] 本工程において、用いられるプロピオ酸エチルの量は、化合物(4)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至5当量である。

[0167] 本工程において用いられる化合物(4)としては、例えば、4-ヨードフェノール、4-ヨードフェニルメタノール、2-(4-ヨードフェニル)エタノール等が挙げられる。

また、本工程において用いられるプロピオ酸エチルの代わりに、プロピオ酸メチルを用いることもできる。

[0168] 本工程において用いられる酸化銅(II)の量は、化合物(4)1当量に対して、通常0.1乃至100当量、好ましくは、1乃至5当量である。

[0169] 本工程における反応温度は、通常0乃至200度、好ましくは、50乃至120度である。

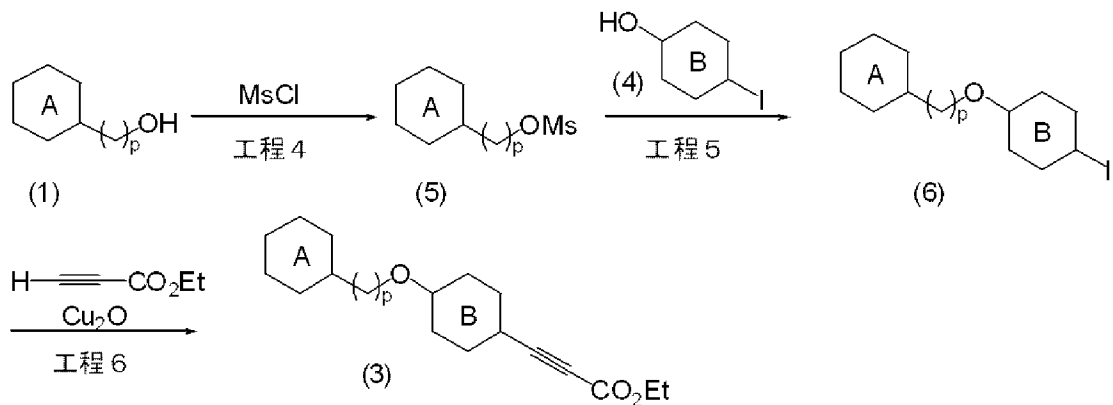
[0170] 本工程における反応時間は、通常0乃至72時間、好ましくは、0.5乃至24時間である。

[0171] 本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等が挙げられる。

[0172] このようにして得られる化合物(2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、又は単離精製することなく、他の工程に用いることができる。

[0173] 化合物(3)は、また、例えば、以下の方法によっても製造することができる。

[0174] [化44]



[0175] [式中、各記号は前記に同じ]

(工程4)

本工程は、塩基の存在下、化合物(1)とメタンサルホニルクロリド(MsCl)とを反応させることにより、化合物(5)を製造する方法である。

[0176] 本工程において用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。

[0177] 本工程において用いられる塩基の量は、化合物(1)1当量に対して、通常0.1乃至100当量、好ましくは、1乃至5当量である。

[0178] 本工程において用いられるメタンスルホニルクロリドの量は、化合物(1)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至5当量である。

[0179] 本工程における反応時間は、通常0.1乃至24時間、好ましくは、0.5乃至3時間である。

[0180] 本工程における反応温度は、通常0乃至100度、好ましくは、0乃至30度である。

[0181] 本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、酢酸エチル、クロロホルム、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

[0182] このようにして得られる化合物(5)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

#### (工程5)

本工程は、塩基の存在下、化合物(5)と化合物(4)とを反応させることにより、化合物(6)を製造する方法である。

[0183] 本工程において用いられる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。

[0184] 用いられる塩基の量は、化合物(5)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至5当量である。

[0185] 本工程において用いられる化合物(4)の量は、化合物(5)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは1乃至5当量である。

[0186] 本工程における反応温度は、通常0乃至200度、好ましくは、0乃至100度である。

[0187] 本工程における反応時間は、通常0.1乃至24時間、好ましくは、0.5乃至5時間である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物(6)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0188] (工程6)

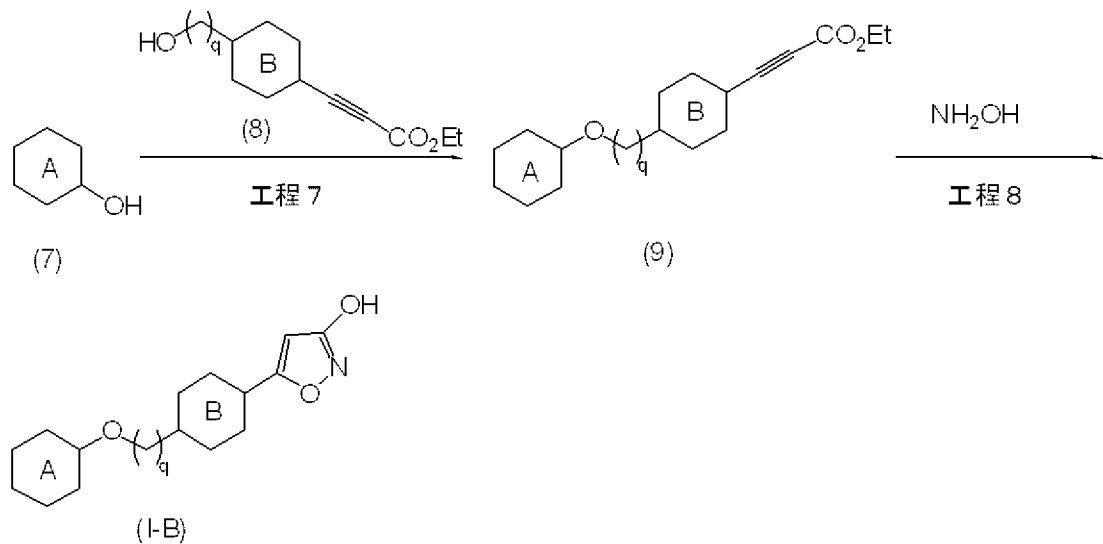
本工程は、酸化銅(II)の存在下、化合物(6)とプロピオ酸エチルとを反応させることにより、化合物(3)を製造する方法である。

[0189] 本工程における反応は、前記工程3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

[0190] このようにして得られる化合物(3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、他の工程で用いることができる。

[0191] また、本発明に係る化合物(I-B)は、例えば、下記の方法によって製造することができる。

[0192] [化45]



[0193] [式中、qは、1乃至4の整数を示し、他の記号は前記に同じ]

(工程7)

本工程は、化合物(7)と化合物(8)とを反応させることにより、化合物(9)を製造する方法である。本工程は、いわゆる光延反応(Mitsunobu reaction)であり、前記工程1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、行うことができる。

[0194] 本工程において用いられる化合物(8)としては、例えば、エチル3-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-プロピノエイト、エチル(3-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-



ル)−2−プロピノエイト等が挙げられる。

[0195] このようにして得られる化合物(9)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程8)

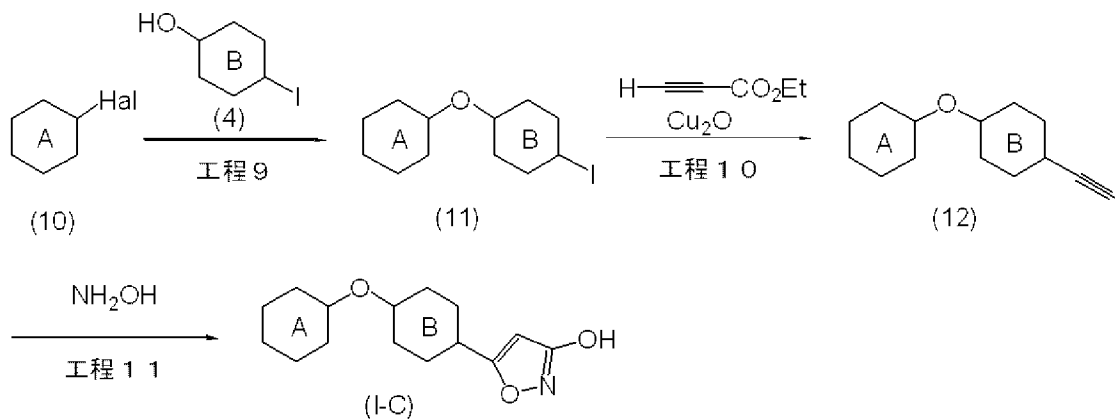
本工程は、塩基の存在下、前記工程1で得られた化合物(3)とヒドロキシアミンとを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-B)を製造する方法である。

本工程における反応は、前記工程2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる

このようにして得られる化合物(I-B)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

[0196] また、本発明に係る化合物(I-C)は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

[0197] [化46]



[式中、Halは、ハロゲン原子を示し、他の記号は前記に同じ]

(工程9)

本工程は、塩基の存在下、化合物(10)と化合物(4)とを反応させることにより、化合物(11)を製造する方法である。

[0198] 本工程において用いられる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム

等が挙げられる。

[0199] 本工程において用いられる塩基の量は、化合物(10)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至5当量である。

本工程において用いられる化合物(10)としては、例えば、2-クロロ-1-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン等が挙げられる。本工程において用いられる化合物(4)としては、前記工程5と同様のものを用いることができる。

本工程において用いられる化合物(4)の量は、化合物(10)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至5当量である。

本工程における反応時間は、通常0.1乃至24時間、好ましくは、0.5乃至5時間である。

本工程における反応温度は、通常0乃至200度、好ましくは、50乃至120度である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

このようにして得られる化合物(11)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程10)

本工程は、酸化銅(II)の存在下、化合物(11)とプロピオ酸エチルとを反応させることにより、化合物(12)を製造する方法である。

[0200] 本工程における反応は、前記工程3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる

このようにして得られる化合物(12)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程11)

本工程は、塩基の存在下、化合物(12)とヒドロキシアミンとを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-C)を製造する方法である。

[0201] 本工程における反応は、前記工程2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと

常法とを組み合わせることにより行うことができる。

[0202] このようにして得られる化合物(I-C)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物は、薬学的に許容される塩として存在することができ、当該塩は、前記(I)及びそれに包含される(I-1)又は(I-2)で表される化合物を用いて、常法に従って製造することができる。

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。

また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えば例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。

さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

[0203] また、本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

- [0204] 2型糖尿病或いはそれに関連する疾患若しくは症状の予防又は治療のための薬剤を製造するにあたり、本発明に係る式(I)の化合物は、式(I)の化合物と担体とを組み合わせ用いることができる。
- [0205] 本発明に係る式(I)の化合物の予防又は治療のための投与量は、もちろん、治療する症状の性質、選択する特定の化合物及び投与経路により変動する。
- [0206] また、年齢、体重及び各患者の感受性によっても変動する。一般的に、1日の投与量は、単回又は複数回の量として、体重1kgあたり、約0.001mgから約100mgであり、好ましくは、体重1kgあたり、約0.01mgから約50mgであり、より好ましくは約0.1mgから10mgである。これらの制限を越えた範囲での投与量の使用が必要な場合もありうる。
- [0207] 適切な経口投与量の例としては、単回又は1日あたり、2乃至4回の複数回投与としては、少なくとも約0.01mgから多くとも2.0gである。好ましくは、投与量の範囲は、1日に1回又は2回の投与で、約1.0mgから約200mgである。より好ましくは、投与量の範囲は、1日1回の投与で約10mgから100mgである。
- [0208] 静脈内投与又は経口投与を用いた場合には、代表的な投与範囲は、1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.001mgから約100mg、好ましくは0.01mgから約10mg、であり、より好ましくは1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.1mgから10mgである。
- [0209] 上述したように、医薬組成物は、式(I)の化合物と薬学的に許容される担体を含む。「組成物」という用語は、直接又は間接的に、2又はそれ以上のいかなる成分を組み合わせ、複合させ又は凝集させてできたもの、1又はそれ以上の成分を解離させた結果できたもの、或いは、成分間の他のタイプの作用又は相互作用の結果によりできたものだけでなく、担体を構成する活性及び不活性成分(薬学的に許容される賦形剤)も含む。
- 医薬上許容される担体と組み合わせて、2型糖尿病又は高脂血症の治療、予防或いはその発症を遅らせるのに有効な量の式(I)の化合物が含まれる組成物が好ましい。
- [0210] 本発明に係る化合物の効果的な量を哺乳類、とりわけヒトに投与するためには、いかなる適切な投与経路でも用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、静脈、眼

、肺、鼻などを用いることができる。投与形態の例としては、錠剤、トローチ、散剤、懸濁液、溶液、カプセル剤、クリーム、エアロゾールなどがあり、経口用の錠剤が好ましい。

- [0211] 経口用の組成物を調製するに際しては、通常の医薬用媒体であれば、いかなるものも用いることができ、そのような例としては、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料添加剤、保存料、着色料などであり、経口用の液体組成物を調製する場合には、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液が挙げられ、担体としては、例えば、澱粉、砂糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられ、経口用の固体組成物を調製する場合には、例えば、パウダー、カプセル剤、錠剤などが挙げられ、中でも経口用の固体組成物が好ましい。
- [0212] 投与のしやすさから、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口投与形態である。必要ならば、錠剤は、標準の水性又は非水性の技術でコーティングすることができる。
- [0213] 上記の通常の投与形態に加えて、式(I)に係る化合物は、例えば、U. S. 特許番号3, 845, 770、3, 916, 899、3, 536, 809、3, 598, 123、3, 630, 200及び4, 008, 719に記載の放出制御手段及び／又はデリバリー装置によっても、投与することができる。
- [0214] 経口投与に適した本発明に係る医薬組成物は、パウダー又は顆粒として、或いは水溶性の液体、非水溶性の液体、水中油型のエマルジョン又は油中水型のエマルジョンとして、それぞれがあらかじめ決められた量の活性成分を含むカプセル剤、カシュエ剤又は錠剤を挙げることができる。そのような組成物は、薬剤学上いかなる方法を用いて調製することができるが、すべての方法は、活性成分と1又は2以上の必要な成分からなる担体とを一緒にする方法も含まれる。
- [0215] 一般に、活性成分と液体の担体又はよく分離された固体の担体或いは両方とを均一かつ十分に混合し、次いで、必要ならば、生産物を適当な形にすることにより、組成物は調製される。例えば、錠剤は、圧縮と成形により、必要に応じて、1又は2以上の副成分と共に調製される。圧縮錠剤は、適当な機械で、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性な賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、活性成分をパウダーや顆粒などの形に自由自在に圧縮することにより調製される。

成形された錠剤は、パウダー状の湿った化合物と不活性な液体の希釈剤との混合物を適当な機械で成形することにより調製される。

好ましくは、各錠剤は、活性成分を約1mg乃至1g含み、各カプセル剤は、活性成分を約1mg乃至500mg含む。

式(I)の化合物についての医薬上の投与形態の例は、次の通りである。

[0216] [表1]

注射用懸濁液 ( I . M . )	
	mg/ml
式 ( I ) の化合物	10
メチルセルロース	5.0
T w e e n 8 0	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンズアルコニウム	1.0
注射用水を加えて、1.0mlとする。	

[0217] [表2]

錠剤	
	mg/tablet
式 ( I ) の化合物	25
メチルセルロース	415
T w e e n 8 0	14.0
ベンジルアルコール	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5
合計	500mg

[0218] [表3]

カプセル剤	
	mg/capsule
式 ( I ) の化合物	25
ラクトースパウダー	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
合計	600mg

[0219] [表4]

エアロゾール	
	1 容器あたり
式 (I) の化合物	24mg
レシチン、NF L i q . C o n c .	1. 2m g
トリクロロフルオロメタン、NF	4. 025g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12. 15 g

[0220] 式(I)の化合物は、2型糖尿病又は高脂血症に関連する疾患又は症状だけでなく、2型糖尿病又は高脂血症の発症の治療／予防／遅延に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。該他の薬剤は、通常用いられる投与経路又は投与量で、式(I)の化合物と同時に又は別々に投与することができる。

[0221] 式(I)の化合物は、1又は2以上の薬剤と同時に使用する場合には、式(I)の化合物とこれらの他の薬剤とを含んだ医薬組成物が好ましい。従って、本発明に係る医薬組成物は、式(I)の化合物に加えて、1又は2以上の他の活性成分も含む。式(I)の化合物と組み合わせて用いられる活性成分の例としては、別々に投与するか、又は同じ医薬組成物で投与してもよいが、以下のものに限定されることはない。

(a)他のGPR120アゴニスト

(b)グルコキナーゼ活性化剤

(c)ビッグアニド(例、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン)

(d)PPARアゴニスト(例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ノシグリタゾン)

(e)インスリン

(f)ソマトスタチン

(g)  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース)、

(h)インスリン分泌促進剤(例、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリボムリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリピジド、グリキジン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、レパグリニド)、及び

(i)DPP-IV(ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤)

2番目の活性成分に対する式(I)の化合物の重量比は、幅広い制限の範囲内で変動し、さらに、各活性成分の有効量に依存する。従って、例えば、式(I)の化合物をP

PARアゴニストと組み合わせて用いる場合には、式(I)の化合物のPPARアゴニストに対する重量比は、一般的に、約1000:1乃至1:1000であり、好ましくは、約200:1乃至1:200である。式(I)の化合物と他の活性成分との組み合わせは、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効量が用いられるべきである。本発明に係る化合物は、GPR120機能調節作用を有するが、ここで、「GPR120機能調節作用」とは、GPR120受容体の機能を活性化又は抑制することを意味し、例えば、GPR120アゴニストもGPR120機能調節作用を有するものに含まれる。

### 実施例

[0222] 以下に製剤例、実施例及び参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

#### 製剤例1

実施例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部を均一に混合して、 $350\ \mu\text{m}$ 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

#### 製剤例2

実施例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖16部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径 $1410$ 乃至 $177\ \mu\text{m}$ の大きさの顆粒剤とする。

#### 製剤例3

製剤例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対してステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し直径10mmの錠剤を作製する。

#### 製剤例4

製剤例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して結晶性セルロース10部及びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

実施例のシリカゲルカラムクロマトグラフィーには、和光純薬社Wakogel(登録商標) C-300またはバイオタージ社製KP-Sil(登録商標) Silicaプレパックドカラムを用いた。分取用薄層クロマトグラフィーはメルク社製Kieselgel<sup>TM</sup>60F<sub>254</sub>, Art. 5744を用いた。



用いた。塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーは富士シリシア化学社製Chromatorex(登録商標)NH(100-250meshまたは200-350mesh)を用いた。

$^1\text{H-NMR}$ はVarian社製Gemini(200MHz、300MHz)、Mercury(400MHz)、Inova(400MHz)を使用し、テトラメチルシランを標準物質として用いて測定した。またマススペクトルはWaters社製micromassZQを使用しエレクトロスプレーイオン化法(ESI)又は大気圧化学イオン化法(APCI)で測定した。

[0223] 下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

i-Bu:イソブチル基

n-Bu:n-ブチル基

t-Bu:tert-ブチル基

Boc:tert-ブトキシカルボニル基

Me:メチル基

Et:エチル基

Ph:フェニル基

i-Pr:イソプロピル基

n-Pr:n-プロピル基

$\text{CDCl}_3$ :重クロロホルム

$\text{CD}_3\text{OD}$ :重メタノール

$\text{DMSO-d}_6$ :重ジメチルスルホキシド

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s :シングレット

d :ダブレット

dd:ダブルダブレット

dt:ダブルトリプレット

ddd:ダブルダブルダブレット

Sept:セプテット

t :トリプレット

m :マルチプレット

br:ブロード

brs:ブロードシングレット

q :カルテット

J :カップリング定数

Hz:ヘルツ

参考例1

エチル3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロピノエイト

4-ヨードフェノール22.3gのジメチルホルムアミド200ml溶液に、プロピオール酸エチル19.5ml及び酸化銅(I)14.8gを加え、反応液を110度にて15時間攪拌した。反応液を冷却後、セライトにて濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトフラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製した後、ヘキサン/酢酸エチルにて再結晶を行い、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.36 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.30 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.86–6.25 (1H, brm), 6.84 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  191.1 [M+H] $^+$

参考例2

エチル3-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-プロピノエイト

4-ヨードフェニルメタノールを用いて、参考例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を茶色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.37 (3H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.99–2.14 (1H, brm), 4.29 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.73 (2H, s), 7.37 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  205.2 [M+H] $^+$

参考例3

エチル(3-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-2-プロピノエイト

2-(4-ヨードフェニル)エタノールを用いて、参考例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を茶色油状物質とし

て得た。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.36 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.88 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.85–3.91 (2H, m), 4.31 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  219.2 [M+H] $^+$

参考例4

#### 2-フルオロ-4-ヨードフェノール

##### 1) 2-フルオロ-4-ニトロフェニルアセテートの製造

4-フルオロ-2-ニトロフェノール10gのピリジン10ml溶液に、無水酢酸10mlを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液に、5%塩酸水溶液100mlを加え、反応液を室温にて30分間攪拌した。反応液をクロロホルムにて抽出し、有機層を合わせて、5%塩酸水溶液にて洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、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/ヘキサン=15/85~3/7)にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

##### 2) 4-アミノ-2-フルオロフェニルアセテートの製造

2-フルオロ-4-ニトロフェニルアセテート2.30gの酢酸エチル20ml溶液に、10%パラジウム-炭素触媒200mgを加え、水素雰囲気下、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液をセライトにて濾過し、濾液を減圧濃食した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=0/1~2/1)にて精製し、表題化合物を茶色油状物質として得た。

##### 3) 2-フルオロ-4-ヨードフェニルアセテートの製造

4-アミノ-2-フルオロフェニルアセテート1.0gの濃塩酸4.3g及び水50ml混合溶液に、亜硝酸ナトリウム500mgの水溶液2mlを、 $-2\sim-3^\circ\text{C}$ にて加えた。さらに反応液を同温にて30分間攪拌した後、ヨウ化カリウム4.9gの水溶液10mlを加えた。反応液を同温にて20分間攪拌した後、室温に昇温し、2.5時間攪拌した。反応液に反応液の色が黄色くなるまで亜硫酸水素ナトリウムを加え、ジエチルエーテルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシ

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/ヘキサン=0/1~1/3)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

#### 4) 2-フルオロ-4-ヨードフェノールの製造

2-フルオロ-4-ヨードフェニルアセテート500mgのメタノール3ml溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液1.07mlを加えた。反応液を室温にて40分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣を水にて希釈し、10%クエン酸水溶液にて酸性(pH4)にした後、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を無色油状物質として得た。

$^1\text{H}$ NMR(400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.26(1H, s), 6.77(1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.36(1H, m), 7.39(1H, dd,  $J=1.8, 9.8\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  237.0[M+H]<sup>+</sup>

#### 参考例5

#### 4-(3-(メキシメキシ)-5-イソキサゾリル)フェノール

##### 1) エチル3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-プロピノエイトの製造

参考例1にて得られたエチル3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロピノエイト1.02gのアセトン25ml溶液に、炭酸カリウム3.69g及びベンジルブロミド0.64mlを加え、反応液を65°Cにて4時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えたのちクロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=10/90~50/50)にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

##### 2) 5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

エチル3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-プロピノエイト1.46gのメタノール30ml溶液に、ヒドロキシアミン塩酸塩1.45g及び5M水酸化カリウムメタノール溶液6.25mlを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を水に懸濁し、2N塩酸水溶液を用いてpHを2-3に調整した。生じた固体を濾取することにより表題化合物を淡褐色固体として得た。

##### 3) 5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(メキシメキシ)イソキサゾールの製造

5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール1.38gのテトラヒドロフラン30ml溶液に、トリエチルアミン2.15ml及びメキシメチルクロリド0.51mlを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=10/90~0/100)にて精製し、表題化合物を淡褐色固体として得た。

#### 4) 4-(3-(メキシメチル)イソキサゾール-5-イル)フェノールの製造

5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(メキシメチル)イソキサゾール1.44gのメタノール15ml及びテトラヒドロフラン15mlの混合溶液に、10%パラジウム-炭素触媒を200mg加え、水素雰囲気下、反応液を一終夜攪拌した。反応液をセライトにて濾過し、溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=10/90~50/50)にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.58(3H, s), 5.35(2H, s), 6.11(1H, s), 6.40(1H, brs), 6.92-6.96(2H, m), 7.61-7.64(2H, m)

ESI-MS Found: m/z 222.2[M+H]<sup>+</sup>

#### 参考例6

##### 5-(4-ヒドロキシフェニル)イソキサゾール-3-イルピバレートの製造

1) 5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)イソキサゾール-3-イルピバレートの製造  
参考例5(工程2)にて得られた5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール4.39gのクロロホルム80ml溶液に、トリエチルアミン6.8ml及びピバロイルクロリド3.7mlを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈し、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をエーテルに懸濁し、ヘキサンを加えてから生じた固体を濾取することにより表題化合物を淡褐色固体として得た。

##### 2) 5-(4-ヒドロキシフェニル)イソキサゾール-3-イルピバレートの製造

5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)イソキサゾール-3-イルピバレートを用い、参

考例5(工程4)と同様な方法により表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR(400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38(9H, s), 6.16(1H, brs), 6.51(1H, s), 6.91–6.94(2H, m), 7.61–7.65(2H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  262.2[M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例1

#### 5-(4-((2-(シクロペンチルオキシ)ピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

##### 1) (2-(シクロペンチルオキシ)ピリジン-3-イル)メタノールの製造

2-ヒドロキシニコチン酸メチル300mgのジメチルホルムアミド3ml溶液に、ブロモシクロプロパン0.42ml及び炭酸カリウム542mgを加え、反応液を50°Cにて一終夜攪拌した。反応液を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を黄色油状物質として得た。水素化リチウムアルミニウム143mgのテトラヒドロフラン2ml溶液に、氷冷下、粗生成物のテトラヒドロフラン3ml溶液を加えた。反応液を同温にて1時間攪拌した後、硫酸ナトリウム十水和物を加え、さらに同温にて1時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=95/5~50/50)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

##### 2) 5-(4-((2-(シクロペンチルオキシ)ピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

(2-(シクロペンチルオキシ)ピリジン-3-イル)メタノール103mgのテトラヒドロフラン2ml溶液に、氷冷下、参考例1で得られたエチル3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロピノエイト132mg、トリフェニルホスフィン280mg及びアゾジカルボン酸ジエチルエステル(2.2Mトルエン溶液)0.485mlを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。過剰量のメタノールを加えた後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、粗生成物を無色油状物として得た。得られた粗生成物203mgのテトラヒドロフラン1ml及びエタノール0.5mlの混合溶液に、ヒドロキシルアミン(50%水溶液)0.1ml及

び2.5規定水酸化ナトリウム水溶液0.64mlを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムにて希釈、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.64(2H, m), 1.79-1.82(4H, m), 1.95(2H, m), 5.08(2H, s), 6.17(1H, s), 6.92-6.95(1H, m), 7.07(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.70(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.75-7.76(1H, m), 7.90(1H, s), 8.07(1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  353.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例2

### 5-(4-((2-イソプロポキシピリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

#### 1) 2-ヒドロキシニコチン酸メチルの製造

2-ヒドロキシニコチン酸3.0gのメタノール15ml溶液に、濃硫酸1mlを加え、反応液を2時間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を水にて希釈し、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を淡桃色固体として得た。

#### 2) (2-イソプロポキシピリジン-3-イル)メタノールの製造

2-ヒドロキシニコチン酸メチル250mgのジメチルホルムアミド3ml溶液に、2-ブロモプロパン0.459ml及び炭酸カリウム676mgを加え、反応液を50°Cにて5時間、70°Cにて3時間攪拌した。反応液を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を無色油状物質として得た。水素化リチウムアルミニウム247mgのテトラヒドロフラン2ml溶液に、氷冷下、粗生成物のテト

ラヒドロフラン3ml溶液を加えた。反応液を氷冷下2時間攪拌した後、硫酸ナトリウム十水和物を加え、さらに同温にて1時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

### 3) エチル3-(4-((2-イソプロポキシピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)プロップ-2-イノエトの製造

(2-イソプロポキシピリジン-3-イル)メタノール106mgの酢酸エチル1.5ml溶液に、氷冷下、トリエチルアミン0.176ml及びメタンスルホニルクロリド0.1mlを加え、反応液を30分間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物のジメチルホルムアミド2ml溶液に、氷冷下、参考例1で得られたエチル3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロピノエト181mg及び水素化ナトリウム51mgを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を無色油状物として得た。

### 4) 5-(4-((2-イソプロポキシピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

3-(4-((2-イソプロポキシピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)プロピン酸エチル126mgのテトラヒドロフラン1ml-エタノール0.5ml混合溶液に、ヒドロキシルアミン(50%水溶液)0.066ml及び2.5規定水酸化ナトリウム水溶液0.445mlを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール=99/1~90/10)にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.30(6H, d, J=6.3Hz), 5.09(2H, s)



, 5. 31–5. 33(1H, m), 6. 41(1H, s), 6. 98–6. 99(1H, m), 7. 13(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 73–7. 79(3H, m), 8. 14(1H, s), 11. 28(1H, s)

ESI-MS Found: m/z 327. 3[M+H]<sup>+</sup>

### 実施例3

#### 5-(4-((6-フェノキシピリジン-2-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

##### 1) 2-((4-ヨードフェノキシ)メチル)-6-フェノキシピリジンの製造

(6-フェノキシピリジン-2-イル)メタノール100mgの酢酸エチル4ml溶液に、氷冷下、トリエチルアミン0. 103ml及び塩化メタンスルホニルクロリド0. 062mlを加え、反応液を同温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を茶色油状物質として得た。4-ヨードフェノールのジメチルホルムアミド1ml溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム24mgを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、粗生成物のジメチルホルムアミド1ml溶液を加え、反応液を室温にて2時間攪拌した。反応液を飽和食塩水にて希釈し、ジエチルエーテルにて抽出、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=0/100~20/80)にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

##### 2) エチル3-(4-((6-フェノキシピリジン-2-イル)メキシ)フェニル)プロプ-2-イノエイトの製造

2-((4-ヨードフェノキシ)メチル)-6-フェノキシピリジン160mgのジメチルアミドホルム2ml溶液に、プロピオール酸エチル0. 116ml及び酸化銅(II)69mgを加え、反応液を110度にて15時間攪拌した。反応液を冷却後、セライト濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=0/100~20/80~33/67)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

##### 3) 5-(4-((6-フェノキシピリジン-2-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

エチル3-(4-((6-フェノキシピリジン-2-イル)メキシ)フェニル)プロプ-2-イノエイト20.2mgのエタノール1ml溶液に、50%ヒドロキシアミン水溶液0.05ml及び2規定水酸化ナトリウム水溶液0.03mlを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液にて酸性にした後、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel<sup>TM</sup>60F<sub>254</sub>、Art5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=8/1)にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.13(2H, s), 6.09(1H, brs), 6.76(1H, d, J=8.3Hz), 7.02(2H, d, J=8.3Hz), 7.15(2H, d, J=8.0Hz), 7.19-7.25(2H, m), 7.41(2H, t, J=8.0Hz), 7.64-7.72(3H, m)

ESI-MS Found: m/z 361.0[M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例4

#### 5-(4-((5-フェニルイソキサゾール-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

##### 1) (5-フェニルイソキサゾール-3-イル)メタノールの製造

5-フェニルイソキサゾール-3-カルボン酸551mgのテトラヒドロフラン15ml溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1.17Mテトラヒドロフラン溶液)3.7mlを加え、反応液を80℃にて10時間攪拌した。反応液に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=10/90~50/50)にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

##### 2) 5-(4-((5-フェニルイソキサゾール-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-イルピバレートの製造

(5-フェニルイソキサゾール-3-イル)メタノール25mg及び参考例6にて得られた5-(4-ヒドロキシフェニル)イソキサゾール-3-イルピバレート37mgのテトラヒドロフラン5ml溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート(45%トルエン溶液)0.078ml及びトリフェニルホスフィン45mgを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた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／ヘキサン＝10／90～30／70)にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

3) 5-(4-((5-フェニルイソキサゾール-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

5-(4-((5-フェニルイソキサゾール-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-イルピバレート21mgのメタノール2ml溶液に、5M水酸化カリウムメタノール溶液0.4mlを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液を中和後クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー(ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸)にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 5.25(2H, s), 6.00(1H, s), 6.91(1H, s), 7.10-7.14(2H, m), 7.46-7.52(3H, m), 7.66-7.69(2H, m), 7.83-7.86(2H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  335.4[M+H]<sup>+</sup>

実施例5

5-(4-((2-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

(2-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)メタノールを用いて、実施例2(工程3)及び(工程4)と同様の方法、これに準じた方法またはこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 5.26(2H, s), 6.38(1H, s), 6.96-6.99(1H, m), 7.01-7.07(2H, m), 7.15(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.19(1H, dd,  $J=7.3, 5.0\text{Hz}$ ), 7.38-7.44(1H, m), 7.72(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.97(1H, dd,  $J=7.3, 1.5\text{Hz}$ ), 8.10(1H, dd,  $J=5.0, 1.5\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  379.3[M+H]<sup>+</sup>

実施例6

5-(4-((2-フェニルピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-

オール

(2-フェニル-3-ピリジニル)メタノールを用いて、実施例1(工程2)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 5.12 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.04 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.40-7.75 (8H, m), 8.06 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 8.68 (1H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 11.15-11.41 (1H, brm)

ESI-MS Found:  $m/z$  345.2 [M+H] $^+$

## 実施例7

5-(3-フルオロ-4-((2-フェノキシピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

## 1) (2-フェノキシピリジン-3-イル)メタノールの製造

2-フェノキシニコチン酸2.0gのテトラヒドロフラン20ml溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1.17Mテトラヒドロフラン溶液)9.5mlを加え、反応液を50°Cにて一昼夜攪拌した。反応液を冷却後、氷冷下、1N水酸化ナトリウム水溶液14mlを加え、反応液を1時間攪拌した。反応液を飽和アンモニウム水溶液にて希釈し、ジエチルエーテルにて抽出、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=0/100~50/50)により精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

## 2) 5-(3-フルオロ-4-((2-フェノキシピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

(2-フェノキシピリジン-3-イル)メタノール及び参考例4で得られた2-フルオロ-4-ヨードフェノールを用いて、実施例3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 5.37 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.07-7.25 (4H, m), 7.35-7.50 (3H, m), 7.60 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=12.1, 1.5\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, dd,  $J=7.4, 1.5\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, dd,  $J=4.9, 1.5\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  379. 2[M+H]<sup>+</sup>

実施例8

5-(3-フルオロ-4-((2-フェノキシピリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

(2-(2-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)メタノールを用いて、実施例5と同様の方法、これに準じた方法またはこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 5. 31 (2H, s), 6. 39 (1H, s), 7. 16-7. 20 (3H, m), 7. 22-7. 37 (4H, m), 7. 73 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 99 (1H, dd, J=7. 4, 1. 9Hz), 8. 06 (1H, dd, J=5. 0, 1. 9Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  379. 3[M+H]<sup>+</sup>

実施例9

5-(6-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-オール

1) 5-ヨード-2-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ピリジンの製造

2-クロロ-5-ヨードピリジンのジメチルアセタミド2ml溶液に、tert-ブトキシカリウム300mg及び(2-フェノキシフェニル)メタノール535mgを加え、反応液を110°Cにて4時間攪拌した。反応液を冷却後、飽和食塩水にて希釈、ジエチルエーテルにて抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=0/100~10/90)にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

2) 5-(6-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ピリジン-3-イル)イソキサゾール3-オールの製造

5-ヨード-2-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ピリジンを用いて、実施例3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 5. 42 (2H, s), 6. 51 (1H, s), 6. 89-6. 98 (4H, m), 7. 10 (1H, t, J=7. 6Hz), 7. 19 (1H, t, J=7. 6Hz), 7. 32-7.

4.0 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.07 (1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.42 (1H, brs)

ESI-MS Found: m/z 361.3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例10

#### 5-(5-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)イソキサゾール-3-オール

##### 1) 2-ブロモ-5-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ピリジンの製造

6-ブロモピリジン-3-オール1.76gのテトラヒドロフラン20ml溶液に、トリフェニルホスフィン3.20g、ジエチルアゾジカルボキシレート(45%トルエン溶液)5.52ml及び(2-フェノキシフェニル)メタノール2.43gを加え、反応液を室温にて一終夜撹拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン:0/100~15/85)にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

##### 2) エチル(2E)-3-(5-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)アクリレートの製造

2-ブロモ-5-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ピリジン1.0gのジメチルホルムアミド7ml溶液に、エチル(2E)-3-(トリブチルスタニル)アクリレート1.26g及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム350mgを加え、窒素雰囲気下、反応液を100℃にて一終夜撹拌した。反応液を冷却後、飽和フッ化カリウム水溶液15mlを加え、反応液を一時間撹拌した後、セライトにて不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を水にて希釈し、ジエチルエーテルにて抽出、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=0/100~25/75~30/70)にて精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

##### 3) エチル2,3-ジブロモ-3-(5-((2-フェノキシベンジル)オキシ)-2-ピリジニル)プロパノエイトの製造

エチル(2E)-3-(5-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)アクリレート200mgの四塩化炭素3ml溶液に、臭素0.027mlを加え、反応液を室温にて

2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた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/ヘキサン=8/92~30/70)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

#### 4) 5-(5-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)イソキサゾール-3-オール

エチル2,3-ジブロモ-3-(5-((2-フェノキシベンジル)オキシ)-2-ピリジニル)プロパノエイト159.3mgのテトラヒドロフラン1ml溶液に、ヒドロキシアミン塩酸塩32mg、2.5規定水酸化ナトリウムメタノール溶液0.6ml及び水0.078mlを加え、反応液を室温にて2時間攪拌した後、一終夜加熱還流した。反応液を冷却後、水にて希釈、10%クエン酸水溶液にて酸性にした後、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー(ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸)にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去した後、分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM60F254, Art5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR(400MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.25(2H, s), 6.41(1H, s), 6.92(1H, d, J=7.8Hz), 6.97(2H, d, J=7.8Hz), 7.12(1H, t, J=7.4Hz), 7.21(1H, t, J=7.4Hz), 7.32-7.42(3H, m), 7.56(1H, dd, J=8.7, 2.8Hz), 7.59-7.64(1H, m), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 8.34(1H, d, J=2.8Hz), 11.21-11.63(1H, m)

ESI-MS Found: m/z 361.1 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例11

#### 5-(4-((2-フェノキシピリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

##### 1) (2-ブロモピリジン-4-イル)メタノールの製造

2-ブロモイソニコチン酸678mgのテトラヒドロフラン30ml溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1.17Mテトラヒドロフラン溶液)8.4mlを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液7.9mlを加え2時間攪拌した

。反応液を飽和塩化ナトリウム水溶液にて希釈、ジエチルエーテルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/(クロロホルム/メタノール=9/1)=100/0~0/100)を用いて精製し、表題化合物を白色結晶として得た。

#### 2) (2-フェノキシピリジン-4-イル)メタノールの製造

(2-ブロモピリジン-4-イル)メタノール550mg、フェノール330mg及び炭酸カリウム450mgを190度にて30分間攪拌した。反応液にフェノール330mgを加え、同温にてさらに30分間攪拌した。反応液にフェノール700mg及び炭酸カリウム450mgを加え、同温にてさらに1時間攪拌した。反応液を冷却後、水にて希釈し、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得えられた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/ヘキサン=0/100から100/0)にて精製し、表題化合物を茶色油状物質として得た。

#### 3) 5-(4-((2-フェノキシピリジン-4-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

(2-フェノキシピリジン-4-イル)メタノールを用いて、実施例3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.14 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.97-7.08 (4H, m), 7.14 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.41 (2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.69 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  361.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例12

#### 5-(4-((2-フェノキシピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

(2-フェノキシピリジン-3-イル)メタノールを用いて、実施例3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.26 (2H, s), 6.03 (1H, s), 7.02-7.06 (3



H, m), 7.11–7.13(2H, m), 7.19(1H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 7.39(2H, dd, J=7.4, 7.4Hz), 7.65(2H, d, J=8.8Hz), 7.87–7.88(1H, m), 8.08–8.09(1H, m)

ESI-MS Found:m/z 361.0[M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例13

#### 5-(3,5-ジフルオロ-4-((2-フェノキシピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

(2-フェノキシピリジン-3-イル)メタノール及び2,6-ジフルオロ-4-ヨードフェノールを用いて、実施例3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :5.43(2H, s), 6.16(1H, s), 7.05(1H, dd, J=7.4, 5.0Hz), 7.08–7.10(2H, m), 7.19–7.21(1H, m), 7.28(2H, d, J=8.8Hz), 7.38–7.40(2H, m), 7.93(1H, dd, J=7.4, 2.0Hz), 8.13(1H, dd, J=5.0, 2.0Hz)

ESI-MS Found:m/z 397.1[M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例14

#### 5-(4-((2-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

(2-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)メタノールを用いて、実施例3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :5.29(2H, s), 6.37(1H, s), 7.15–7.26(7H, m), 7.73(2H, d, J=8.8Hz), 7.97(1H, dd, J=7.6, 2.0Hz), 8.08(1H, dd, J=5.0, 2.0Hz)

ESI-MS Found:m/z 379.3[M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例15

#### 5-(4-((2-(イソプロピルチオ)ピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

## 1) (2-(イソプロピルチオ)ピリジン-3-イル)メタノールの製造

2-メルカプトニコチン酸700mgのジメチルホルムアミド7ml溶液に、氷冷下、2-ヨードプロパン1.35ml及び水素化ナトリウム541mgを加え、反応液を室温にて4時間、60°Cにて2時間攪拌した。反応液を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を黄色油状物質として得た。水素化リチウムアルミニウム428mgのテトラヒドロフラン7ml溶液に、氷冷下、粗生成物のテトラヒドロフラン3ml溶液を加え、反応液を同温にて30分間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物を加え、さらに同温にて1時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=95/5~50/50)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

## 2) 5-(4-((2-(イソプロピルチオ)ピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

(2-(イソプロピルチオ)ピリジン-3-イル)メタノールを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.19-4.22 (1H, m), 5.07 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 6.10 (1H, s), 7.04-7.06 (3H, m), 7.68-7.70 (3H, m), 8.44 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  343.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例16

5-(4-((2-イソプロポキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

## 1) (2-イソプロポキシフェニル)メタノールの製造

2-ヒドロキシベンズアルデヒド0.5mlのジメチルホルムアミド5ml溶液に、2-ブロモプロパン1.35ml及び炭酸カリウム1.98gを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽

和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を黄色油状物質として得た。粗生成物のメタノール5ml溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム362mgを加え、反応液を室温にて30分間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

2) 5-(4-((2-イソプロポキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール  
の製造

(2-イソプロポキシフェニル)メタノールを用いて、実施例6と同様の方法、これに順じた方法又はこれらと常法を組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.61-4.63 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.08 (1H, s), 6.92-6.96 (2H, m), 7.06 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.66 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  326.2 [M+H] $^+$

実施例17

5-(4-((2-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

2-フルオロベンズアルデヒド及び3-ヒドロキシピリジンを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.19 (2H, s), 6.06 (1H, s), 6.95-6.98 (3H, m), 7.31-7.32 (3H, m), 7.34-7.36 (1H, m), 7.60-7.64 (3H, m), 8.40 (2H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  361.2 [M+H] $^+$

実施例18

5-(4-((3-フルオロ-2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

2, 3-ジフルオロベンズアルデヒド及びフェノールを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 5.13 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.88 (2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, s), 7.32-7.34 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.45-7.48 (2H, m), 7.67 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  378.1 [M+H]<sup>+</sup>

実施例19

5-(4-((2-フルオロ-6-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

2, 6-ジフルオロベンズアルデヒド及びフェノールを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.25 (2H, s), 6.08 (1H, s), 6.69 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, m), 7.00-7.04 (2H, m), 7.13-7.15 (1H, m), 7.26-7.28 (2H, m), 7.34 (3H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  378.1 [M+H]<sup>+</sup>

実施例20

5-(4-((2-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

1) (2-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)メタノールの製造

2-クロロニコチン酸エチル0.5mlのジメチルホルムアミド5ml溶液に、2, 6-ジフルオロフェノール658mg及び炭酸セシウム1.65gを加え、反応液を100°Cにて一終夜攪拌した。反応液を冷却後、1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を茶色油状物質として得た。水素化リチウムアルミニウム256mgのテトラヒ

ドロフラン5ml溶液に、氷冷下、粗生成物のテトラヒドロフラン3ml溶液を加え、反応液を室温にて2時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物を加え、さらに同温にて1時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=95/5~50/50)にて精製し、表題化合物を淡桃色固体として得た

2) 5-(4-((2-(2,6-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール<sub>6</sub>の製造

(2-(2,6-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)メタノールを用いて、実施例5と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5.35(2H, s), 6.44(1H, s), 7.22-7.32(6H, m), 7.77(2H, d, J=8.4Hz), 8.07-8.11(2H, m)

ESI-MS Found: m/z 397.1 [M+H]<sup>+</sup>

実施例21

5-(4-((5-フルオロ-2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

2,5-ジフルオロベンズアルデヒド及びフェノールを用いて、実施例16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.17(2H, s), 6.08(1H, s), 6.94-7.02(7H, m), 7.32-7.36(3H, m), 7.65(2H, d, J=8.8Hz)

ESI-MS Found: m/z 378.1 [M+H]<sup>+</sup>

実施例22

5-(4-((3-イソプロポキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

1) (3-イソプロポキシフェニル)メタノールの製造

3-ヒドロキシ安息香酸メチル500mgのジメチルホルムアミド5ml溶液に、氷冷下、2-ブロモプロパン0.463ml及び水素化ナトリウム197mgを加え、反応液を室温にて

5時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を黄色油状物質として得た。水素化リチウムアルミニウム250 mgのテトラヒドロフラン3ml溶液に、氷冷下、粗生成物のテトラヒドロフラン2ml溶液を加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物を加え、さらに同温にて1時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~30/70)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

2) 5-(4-((3-イソプロポキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール<sub>3</sub>の製造

(3-イソプロポキシフェニル)メタノールを用いて、実施例5と同様の方法、これに準じた方法またはこれらと常法を組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d, J=6.1Hz), 4.55-4.58 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.08 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=9.6Hz), 6.97-7.04 (4H, m), 7.28 (1H, t, J=7.1Hz), 7.66 (2H, d, J=8.8Hz)

ESI-MS Found: m/z 326.1 [M+H]<sup>+</sup>

実施例23

5-(4-((3-フェノキシピリジン-2-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

1) 6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボン酸メチルエステルの製造

6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボン酸250mgのメタノール3ml溶液に、濃硫酸0.3mlを加え、反応液を2.5時間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を白色固体として得た。

2) (6-クロロ-3-フェノキシピリジン-2-イル)メタノールの製造

6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボン酸メチルエステル245mgのジメチル

ホルムアミド3ml溶液に、フェノール200mg及び炭酸カリウム393mgを加え、反応液を100°Cにて1.5時間攪拌した。反応液を冷却後、1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を茶色油状物質として得た。粗生成物のトルエン5ml溶液に、-78°Cにて水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mヘキサン溶液)9.9mlを加え、反応液を室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応液に水、10%クエン酸水溶液を順次加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物質として得た。

### 3) (3-フェノキシピリジン-2-イル)メタノールの製造

(6-クロロ-3-フェノキシピリジン-2-イル)メタノール88mgのエタノール1.5ml溶液に、10%パラジウム-炭素触媒10mgを加え、反応液を水素雰囲気下、20時間攪拌した。触媒をセライトにて濾去し、濾液を減圧留去し、表題化合物を黄色固体として得た。

### 4) 5-(4-((3-フェノキシピリジン-2-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

(3-フェノキシピリジン-2-イル)メタノールを用いて、実施例5と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法を組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.37(2H, s), 6.03(1H, s), 7.01(2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.05(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.17(1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.26-7.28(2H, m), 7.37(2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.61(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.43(1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  361.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 実施例24

### 5-(4-((2-イソブチルピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

## 1) (2-イソブチルピリジン-3-イル)メタノールの製造

(2-ブロモピリジン-3-イル)メタノール100mgのテトラヒドロフラン1ml溶液に、氷冷下、ジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)36mg及びイソブチルマグネシウムブロミド(2.0Mジエチルエーテル溶液)0.8mlを加え、反応液を同温にて4時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

## 2) 5-(4-((2-イソブチルピリジン-3-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

(2-イソブチルピリジン-3-イル)メタノールを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法を組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.95(6H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.29(1H, m), 2.77(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.21(2H, s), 6.20(1H, s), 7.13(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.31-7.32(1H, m), 7.74(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.93(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.44-8.46(1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  325.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例25

5-(4-((3-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

(3-フェノキシフェニル)メタノールを用いて、実施例5と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法を組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.08(2H, s), 6.10(1H, s), 7.02-7.06(6H, m), 7.13(1H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.33-7.41(4H, m), 7.68(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  360.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$



## 実施例26

5-(3,5-ジフルオロ-4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

2,6-ジフルオロ-4-ヨードフェノールを用いて、実施例3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.37 (2H, s), 6.13 (1H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.93 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.35 (5H, m), 7.69 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  396.0 [M+H] $^+$

## 実施例27

5-(4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

4-ヨードフェノールを用いて、実施例3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.23 (2H, s), 6.07 (1H, s), 6.93 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.01 (4H, m), 7.12 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.26-7.40 (3H, m), 7.57 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  360.0 [M+H] $^+$

## 実施例28

5-(3-フルオロ-4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

参考例4で得られた2-フルオロ-4-ヨードフェノールを用いて、実施例3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.29 (2H, s), 6.09 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, m), 7.04-7.19 (3H, m), 7.24-7.48 (5H, m), 7.60 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  378. 0[M+H]<sup>+</sup>

## 実施例29

### 5-(4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ベンジル)イソキサゾール-3-オール

#### 1) (2-フェノキシフェニル)メタノールの製造

2-フェノキシ安息香酸20.8gのテトラヒドロフラン400ml溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1Mテトラヒドロフラン溶液)14.6mlを加え、反応液を50°Cにて4時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、1N水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を無色油状物質として得た。

#### 2) メチル(4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)アセテートの製造

(2-フェノキシフェニル)メタノール1.43gのテトラヒドロフラン25ml溶液に、メチル(4-ヒドロキシフェニル)アセテート1.19g、トリフェニルホスフィン2.82g及びジエチルアゾジカルボキシレート(45%トルエン溶液)4.86mlを加え、反応液を室温にて30分間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=5/95~30/70)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

#### 3) エチル3-オキソ-4-(4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)ブタノエートの製造

メチル(4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)アセテート150mgのメタノール2.5ml及びテトラヒドロフラン1.5mlの混合溶液に、5N水酸化ナトリウム水溶液0.43mlを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を無色油状物質として得た。粗生成物のクロロホルム2ml溶液に、メルドラム酸64mg、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84mg及び4-ジメチルアミノピリジン110mgを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液をクロロホルム及び水にて希釈し、5%クエン酸水溶液及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール=98/2)にて精製し、無色油状物質を得た。得られた油状物質100mgのトルエン2ml溶液に、エタノール0.12mlを加え、反応液を5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=90/10~70/30)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

#### 4) N-ヒドロキシ-3-オキソ-4-(4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)ブタナミドの製造

エチル3-オキソ-4-(4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)ブタノエート40mgの1,4-ジオキサソ0.12ml溶液に、氷冷下、塩化ヒドロキシルアンモニウム9mg及び2.5N水酸化ナトリウム0.1mlを加え、反応液を0°Cにて1.5時間攪拌した。さらに濃塩酸0.07mlを加え、反応液を室温にて20分間攪拌した。反応液をクロロホルムにて抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM60F254、Art5744(メルク社製)、ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

#### 5) 5-(4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)ベンジル)イソキサゾール-3-オールの製造

N-ヒドロキシ-3-オキソ-4-(4-((2-フェノキシベンジル)オキシ)フェニル)ブタナミド17.2mgの酢酸0.2ml溶液に、濃塩酸0.05mlを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM60F254、Art5744(メルク社製)、ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.88(2H, s), 5.14(2H, s), 5.58(1H, s), 6.91(3H, m), 6.98(2H, m), 7.11(4H, m), 7.26(1H, m), 7.33(2H, m), 7.57(1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  374[M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例30

5-(4-(2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)エトキシ)フ

エニル)イソキサゾール-3-オール

1) 3-(メキシメキシ)-5-(4-(2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾールの製造

2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)エタノール98mgおよび参考例5にて得られた4-(3-(メキシメキシ)イソキサゾール-5-イル)フェノール98mgを用いて、実施例4(工程2)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより表題化合物を黄色固体として得た。

2) 5-(4-(2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

3-(メキシメキシ)-5-(4-(2-(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール56mgのテトラヒドロフラン2ml溶液に、5N塩酸0.5mlを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー(ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸)にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.44(3H, s), 3.14(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.36(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.38(1H, s), 7.04-7.07(2H, m), 7.42-7.48(3H, m), 7.68-7.72(2H, m), 7.83-7.85(2H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  379.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例31

5-(4-((5-フェニルイソキサゾール-4-イル)メキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

5-フェニルイソキサゾール-4-カルボン酸を用いて、実施例4と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 5.14(2H, s), 6.04(1H, brs), 7.06(2H, dd,  $J=7.0, 2.1\text{Hz}$ ), 7.49-7.52(3H, m), 7.66(2H, dd,  $J=7.0, 2.1\text{Hz}$ ), 7.74-7.77(2H, m), 8.54(1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  335. 4[M+H]<sup>+</sup>

実施例32

ベンジル(3-(4-(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-イル)フェノキシ)プロピル)カーバメート

ベンジル(3-ヒドロキシプロピル)カーバメートを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz、CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1. 94-2. 00(2H, m), 3. 32(2H, t, J=6. 1Hz), 4. 05(2H, t, J=6. 1Hz), 5. 06(2H, s), 6. 15(1H, s), 6. 99(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 25-7. 34(5H, m), 7. 66(2H, d, J=8. 8Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  369. 3[M+H]<sup>+</sup>

実施例33

5-(4-(2-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

2-(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-4-イル)エタノールを用い、実施例30と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 36(3H, s), 2. 95(2H, t, J=6. 6Hz), 4. 27(2H, t, J=6. 6Hz), 6. 38(1H, s), 7. 04-7. 07(2H, m), 7. 46-7. 51(3H, m), 7. 68-7. 72(2H, m), 7. 89-7. 92(2H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  363. 2[M+H]<sup>+</sup>

実施例34

5-(4-(2-(3-((6-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

1) 2-(3-((6-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)エタノールの製造  
3-(2-ヒドロキシエチル)フェノール142. 5mgのクロロホルム5ml溶液に、(6-フルオロ-3-ピリジニル)ボロン酸279mg、トリエチルアミン0. 043ml、酢酸銅681mg及び4Aモレキュラーシーブズ500mgを加え、反応液を室温にて6日間攪拌した。

反応液をセライトにて濾去し、濾液を水にて希釈、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=0/100~50/50~75/25)にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

2) 5-(4-(2-(3-((6-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール<sub>6</sub>の製造

2-(3-((6-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)エタノールを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.06(2H, t, J=6.7Hz), 4.26(2H, t, J=6.7Hz), 6.40(1H, s), 6.88-6.94(1H, m), 7.00-7.08(3H, m), 7.15(1H, d, J=7.9Hz), 7.23(1H, dd, J=8.9, 3.2Hz), 7.35(1H, t, J=7.9Hz), 7.65-7.75(3H, m), 8.04(1H, s), 11.29(1H, brs)

ESI-MS Found:m/z 393.1[M+H]<sup>+</sup>

実施例35

5-(6-(2-(3-イソプロポキシフェニル)エトキシ)ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-オール

1) メチル(3-ヒドロキシフェニル)アセテートの製造

3-ヒドロキシフェニル酢酸2.0gのメタノール10ml溶液に、トシル酸・一水和物250mg及びトリメトキシメタン2.9mlを加え、反応液を5時間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジエチルエーテルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=0/100~50/50)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

2) メチル(3-イソプロポキシフェニル)アセテートの製造

メチル(3-ヒドロキシフェニル)アセテート200mgのテトラヒドロフラン5ml溶液に、イソプロピルアルコール0.15ml、トリフェニルホスフィン480mg及びジエチルアゾジカ

ルボキシレート(45%トルエン溶液)0.82mlを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られ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/ヘキサン=0/100~25/75~60/40)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

### 3) 2-(3-イソプロポキシフェニル)エタノールの製造

メチル(3-イソプロポキシフェニル)アセテート280mgのテトラヒドロソル5ml溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム52mgを加え、反応液を同温にて25分間攪拌した。反応液に、硫酸ナトリウム10水和物を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧留去した。得られた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/ヘキサン=0/100~50/50)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

### 4) 5-(6-(2-(3-イソプロポキシフェニル)エトキシ)ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-オールの製造

5-ヨード-2-ピリジノール及び2-(3-イソプロポキシフェニル)エタノールを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状黄色物質として得た

$^1\text{H}$ NMR(400MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.23(6H, d, J=5.9Hz), 2.99(2H, t, J=6.7Hz), 4.46-4.61(3H, m), 6.51(1H, s), 6.75(1H, d, J=7.6Hz), 6.82(2H, d, J=7.6Hz), 6.91(1H, d, J=8.6Hz), 7.18(1H, t, J=7.6Hz), 8.06(1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 8.61(1H, d, J=2.0Hz), 11.42(1H, brs)

ESI-MS Found:  $m/z$  341.4[M+H] $^+$

### 実施例36

### 5-(4-(2-(3-エトキシフェノキシ)エチル)フェニル)イソキサゾール-3-オール

参考例3にて得られたエチル(3-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-2-プロピノエイト及び3-エトキシフェノールを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状黄色物質として

得た

$^1\text{H NMR}$  (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.06 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.96 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 6.42–6.52 (4H, m), 7.13 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.72 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 11.35 (1H, brs)

ESI-MS Found:  $m/z$  326.4 [M+H]<sup>+</sup>

実施例37

5-(4-(2-(3-ニトロフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール  
2-(3-ニトロフェニル)エタノールを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色個体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ((400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.21 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.32 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, s), 7.04 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.70 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.07–8.12 (1H, m), 8.23 (1H, brs), 11.29 (1H, brs)

ESI-MS Found:  $m/z$  327.4 [M+H]<sup>+</sup>

実施例38

5-(4-(2-(3-(フェノキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

2-(3-フェノキシフェニル)エタノールの製造

(3-フェノキシフェニル)酢酸1.157gのテトラヒドロフラン23ml溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1.17Mテトラヒドロフラン溶液)6.5mlを加え、反応液を室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=10/90~80/20)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

2)5-(4-(2-(3-(フェノキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール)の製造



2-(3-フェノキシフェニル)エタノールを用いて、実施例4(工程2)(工程3)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色個体として得た。

$^1\text{H}$ NMR(400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.09(2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.21(2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.08(1H, s), 6.86–6.98(4H, m), 6.99–7.06(3H, m), 7.11(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.28–7.36(3H, m), 7.62–7.68(2H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  374.2[M+H]<sup>+</sup>

実施例39

5-(4-(1-ナフチルメトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

1-ナフタレンメタノールを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を油状黄色物質として得た。

$^1\text{H}$ NMR(400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 5.62(2H, s), 6.41(1H, s), 7.22(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.47–7.63(3H, m), 7.69(1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.75(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.91–8.01(2H, m), 8.09(1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 11.32(1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  318.2[M+H]<sup>+</sup>

実施例41 40

5-(4-(2-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

1) 5-(4-(2-(6-クロロピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

US5741796(A2)にて報告されている2-(6-クロロ-2-ピリジニル)エタノールを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を茶色固体として得た。

2) 5-(4-(2-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

5-(4-(2-(6-クロロピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール46.5mgのジメトキシエタンエチレングリコールジメチルエーテル3ml溶液

に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム18mg、4-フルオロフェニルボロン酸31mg及び2M炭酸ナトリウム水溶液0.2mlを加え、反応液を90度にて2時間攪拌した。反応液を冷却後、飽和食塩水にて希釈、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー(ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル=0.1%トリフルオロ酢酸)にて精製した。得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM60F254、Art5744(メルク社製)、メタノール/クロロホルム=1/9)にて精製し、表題化合物を茶色固体として得た

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.27(2H, t, J=6.6Hz), 4.50(2H, t, J=6.6Hz), 6.38(1H, s), 7.06(2H, d, J=8.6Hz), 7.24-7.37(3H, m), 7.70(2H, d, J=8.6Hz), 7.78-7.86(2H, m), 8.13(2H, dd, J=8.6, 6.0Hz), 11.26(1H, brs)

ESI-MS Found:  $m/z$  377.2[M+H] $^+$

#### 実施例41

#### 5-(4-(2-(3-(イソプロピルアミノ)フェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

1) 5-(4-(2-(3-ニトロフェニル)エトキシ)フェニル)-3-イソキサゾリルピバレイトの製造

実施例37にて得られた5-(4-(2-(3-ニトロフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール117mgのクロロホルム5ml溶液に、トリエチルアミン0.15ml及びピバロイルクロリド0.052mlを加え、反応液を室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=0/1~1/3)にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

2) 5-(4-(2-(3-アミノフェニル)エトキシ)フェニル)-3-イソキサゾリルピバ

## レイトの製造

5-(4-(2-(3-ニトロフェニル)エトキシ)フェニル)-3-イソキサゾリルピバレイト100mgの酢酸エチル溶液5ml溶液に、10%パラジウム-炭素触媒13mgを加え、水素雰囲気下、反応液を室温にて1時間攪拌した。触媒をセライトにて濾去後、濾液を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=0/100~25/75~30/70)にて精製し、表題化合物を油状黄色物質として得た。

## 3)5-(4-(2-(3-(イソプロピルアミノ)フェニル)エトキシ)フェニル)-3-イソキサゾリルピバレイトの製造

5-(4-(2-(3-アミノフェニル)エトキシ)フェニル)-3-イソキサゾリルピバレイト27.6mgのメタノール1ml溶液に、アセトン0.020ml、シアノ水素化ホウソナトリウム19.2mg及び酢酸0.05mlを加え、反応液を室温にて2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈し、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM60F254、Art5744(メルク社製)、酢酸エチル/ヘキサン=50/50)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

## 4)5-(4-(2-(3-(イソプロピルアミノ)フェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

5-(4-(2-(3-(イソプロピルアミノ)フェニル)エトキシ)フェニル)-3-イソキサゾリルピバレイト24.9mgのメタノール溶液1mlに、4規定水酸化ナトリウム水溶液0.05mlを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液加えた後、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM60F254、Art5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=90/10)にて精製し、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$ NMR(400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22(6H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.03(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.57-3.69(1H, m), 4.20(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.50-6.19(1H, brm), 6.07(1H, s), 6.46-6.55(2H, m), 6.60(1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.

95 (2H, d, J=9.0Hz), 7.12 (1H, t, J=7.7Hz), 7.64 (2H, d, J=9.0Hz)

ESI-MS Found: m/z 339.4 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例42

#### 5-(4-(2-(3-(6-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

2-(3-ブロモフェニル)エタノール及び(6-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸を用いて、実施例41(工程2)と同様の方法、これに順じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色個体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.14 (2H, t, J=6.8Hz), 4.33 (2H, t, J=6.8Hz), 6.40 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=9.0Hz), 7.30 (1H, dd, J=8.0, 2.2Hz), 7.37-7.49 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.0Hz), 7.68-7.75 (3H, m), 8.30 (1H, dt, J=2.2, 8.0Hz), 8.57 (1H, brs), 11.29 (1H, brs)

ESI-MS Found: m/z 377.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例43

#### 5-(4-(2-(3-(メトキシメシル)フェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

##### 1)メチル(3-(メトキシメチル)フェニル)アセテートの製造

エチル(3-(ブロモメチル)フェニル)アセテート1.78gの四塩化炭素80ml溶液に、N-ブロモコハク酸イミド1.78g及び過酸化ベンゾイル100mgを加え、反応液を一終夜加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、得られた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/ヘキサン=0/100~10/90)にて精製し、粗成生物を得た。粗生成物304mgのメタノール1ml溶液に、ナトリウムメキシド(25%メタノール溶液)0.3mlを加え、反応液を室温にて1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel TM60F254, Art5744(メルク社製)、酢酸エチル/ヘキサン=20/80)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として

得た。

#### 2) 2-(3-メトキシメチル)フェニルエタノールの製造

メチル(3-(メトキシメチル)フェニル)アセテート78.6mgのテトラヒドロフラン3ml溶液に、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム19mgを加え、反応液を同温にて15分間攪拌した。反応液に、硫酸水素ナトリウム十水和物を加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた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/ヘキサン=0/100~60/40)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

#### 3) 5-(4-(2-(3-(メトキシメチル)フェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

2-(3-メトキシメチル)フェニルエタノールを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色個体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.04 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.27 (3H, s), 4.24 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 4.38 (2H, s), 6.38 (1H, s), 7.04 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.20-7.13 (1H, m), 7.21-7.33 (3H, m), 7.33 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 11.15-11.39 (1H, brm)

ESI-MS Found:  $m/z$  326.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例44

#### 5-(4-(2-(3-プロピルフェノキシ)エチル)フェニル)イソキサゾール-3-オール

3-プロピルフェノール及び参考例6にて得られたエチル(3-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-2-プロピノエイトを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色個体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.86 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.47-1.61 (2H, m), 2.44-2.52 (2H, m), 3.06 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, s), 6.68-6.77 (3H, m), 7.15 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ )

, 7.45(2H, d, J=8.0Hz), 7.72(2H, d, J=8.0Hz), 11.36(1H, s)

ESI-MS Found:m/z 324.2[M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例45

##### 5-(4-((3-フェノキシフェノキシ)メチル)フェニル)イソキサゾール-3-オール

3-フェノキシフェノール及び参考例2にて得られたエチル3-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-プロピノエイトを用いて実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色個体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:5.16(2H, s), 6.53-6.58(2H, m), 6.66(1H, t, J=2.2Hz), 6.81(1H, dd, J=8.1, 2.2Hz), 7.01(2H, d, J=8.1Hz), 7.15(1H, t, J=7.7Hz), 7.29(1H, t, J=8.1Hz), 7.39(2H, t, J=7.7Hz), 7.55(2H, d, J=8.1Hz), 7.81(2H, d, J=8.1Hz)

ESI-MS Found:m/z 360.2[M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例46

##### 5-(4-(2-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

###### 1) 2-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エタノールの製造

2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド0.8mlのテトラヒドロフラン4ml及びジメチルスルホキシド4mlの混合溶液に、氷冷下、トリメチルスルホニウムヨウ素1.97g及び水素化ナトリウム308mgを加え、反応液を室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、粗生成物を無色油状物質として得た。粗生成物のテトラヒドロフラン2ml溶液に、氷冷下、シアノ水素化ホウ素ナトリウム200mg及びトリフルオロボラン-ジエチルエーテル錯体0.4mlを加え、反応液を室温にて2時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=95/5~30/70)にて精製し、表題化

化合物を無色油状物質として得た。

2) 5-(4-(2-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

2-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エタノールを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.13 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 4.23 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.08 (1H, s), 6.72-6.76 (1H, m), 6.81-6.84 (1H, m), 6.95-6.98 (3H, m), 7.66 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  330.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例47

5-(4-(2-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

1) 2-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)エタノールの製造

4-メチルピリジン-2-オール1.0gのクロロホルム10ml溶液に、2-ヨードプロパン1.37ml及び炭酸銀(II)3.8gを加え、反応液を室温にて24時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液を減圧留去し、粗生成物を黄色油状物質として得た。粗生成物のテトラヒドロフラン8ml溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ にて $n$ -ブチルリチウム(1.5Mヘキサン溶液)7.2mlを加え、反応液を同温にて30分間攪拌した後、室温にて15分間攪拌した。反応液を $-78^\circ\text{C}$ に再度冷却し、パラホルムアルデヒド324mgを加え、反応液を室温まで昇温しながら3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

2) 5-(4-(2-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

2-(2-イソプロポキシピリジン-4-イル)エタノールを用いて、実施例6と同様の方

法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35 (6H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.05 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.23 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.27–5.30 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.78 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 6.95 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.65 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  341.4 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例48

#### 5-(4-(2-(6-イソプロポキシピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

6-メチルピリジン-2-オールを用いて、実施例50と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.33 (6H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.16 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 4.41 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 5.25–5.28 (1H, m), 6.09 (1H, s), 6.53–6.55 (1H, m), 6.77 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.47–7.50 (1H, m), 7.66 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  341.4 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例49

#### 5-(4-(2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

1) 2-(3-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)フェニル)エタノールの製造  
3-ヒドロキシフェニル酢酸1.5gのジメチルホルムアミド15ml溶液に、イミダゾール3.4g及びtert-ブチルジメチルクロロシラン4.5gを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を水にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を茶色油状物質として得た。水素化リチウムアルミニウム748mgのテトラヒドロフラン10ml溶液に、氷冷下、粗生成物のテトラヒドロフラン5ml溶液を加え、反応液を同温にて1時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物を加え、さらに同温にて1時間攪拌した後、セライトろ過して濾液を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト



グラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

2)3-(4-(2-(3-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)フェニル)エトキシ)フェニル)プロピオン酸エチルの製造

2-(3-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)フェニル)エタノール926mgのテトラヒドロフラン8ml溶液に、氷冷下、参考例1で得られたエチル3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロピノエイト838mg、トリフェニルホスフィン1.93g及びジエチルアゾジカルボキシレート(2.2Mトルエン溶液)3.34mlを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を桃色油状物質として得た。

3)3-(4-(2-(3-ヒドロキシフェニル)エトキシ)フェニル)プロピオン酸エチルの製造

3-(4-(2-(3-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)フェニル)エトキシ)フェニル)プロピオン酸エチル1.56gのジメチルホルムアミド10ml溶液に、フッ化カリウム426mg及び臭化水素(48%)0.186mlを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液を水にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

4)5-(4-(2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

3-(4-(2-(3-ヒドロキシフェニル)エトキシ)フェニル)プロピオン酸エチル120mgのジメチルホルムアミド1.5ml溶液に、ヨードメタン0.048ml及び水素化ナトリウム31mgを加え、反応液を室温にて30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて

精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

5) 5-(4-(2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

3-(4-(2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)プロピオン酸エチル75mgのテトラヒドロフラン1ml及びエタノール0.5ml混合溶液に、ヒドロキシルアミン(50%水溶液)0.041ml及び2.5規定水酸化ナトリウム水溶液0.277mlを加え、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(KieselgelTM60F254、Art5744(メルク社製)、酢酸エチル/ヘキサン=25/75)にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.10 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 4.22 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.08 (1H, s), 6.80 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, s), 6.88 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.95 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.24–7.26 (1H, m), 7.76 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  312.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例50

5-(4-(2-(3-イソプロポキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

イソプロパノールを用いて、実施例46(工程4)及び(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.08 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.21 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.55–4.56 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.77–6.79 (1H, m), 6.83–6.86 (2H, m), 6.95 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.65 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  340.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例51

5-(4-(2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール

ルー3-オール

4-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒドを用いて、実施例46と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.08 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 4.21 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.09 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.90 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.00–7.05 (1H, m), 7.66 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  330.4 [M+H] $^+$

## 実施例52

5-(4-(2-(2-フェノキシピリジン-4-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

## 1) 2-フェノキシイソニコチンアルデヒドの製造

2-クロロ-4-シアノピリジン1.5gのジメチルホルムアミド10ml溶液に、フェノール1.52g及び炭酸カリウム2.2gを加え、反応液を120°Cにて一終夜攪拌した。反応液を冷却後、1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50~クロロホルム/メタノール=99.5/0.5~92/8)にて精製し、粗生成物を白色固体として得た。粗生成物のトルエン10ml溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ にて水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mトルエン溶液)15mlを加え、反応液を同温にて2時間攪拌した。反応液に水、飽和塩化アンモニウム水溶液を順次加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

## 2) 4-オキシラン-2-イル-フェノキシピリジンの製造

2-フェノキシイソニコチンアルデヒド378mgのテトラヒドロフラン4ml溶液に、氷冷下

、ジヨードメタン0.228ml及びメチルリチウム(1.0Mジエチルエーテル溶液)3.8mlを加え、反応液を同温にて1時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を黄色油状物質として得た。

### 3) 2-(2-フェノキシピリジン-4-イル)エタノールの製造

4-オキシラン-2-イル-フェノキシピリジン168mgのメタノール2ml溶液に、10%パラジウム-炭素触媒20mg加え、水素雰囲気下、反応液を室温にて一終夜攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液を減圧留去し、表題化合物を無色油状物質として得た。

### 4) 5-(4-(2-(2-フェノキシピリジン-4-イル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

2-(2-フェノキシピリジン-4-イル)エタノールを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.09 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.26 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 6.15 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.06-7.08 (3H, m), 7.18-7.20 (1H, m), 7.37-7.39 (2H, m), 7.65 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.03-8.04 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  375.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 実施例53

### 5-(4-(2-(3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

シクロヘキサノールを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26-1.36 (4H, m), 1.52-1.54 (2H, m), 1.78-1.81 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 3.07 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ),

4. 20–4. 23(2H, m), 6. 07(1H, s), 6. 78–6. 80(1H, m), 6. 82–6. 84(2H, m), 6. 94(2H, d, J=8. 6Hz), 7. 21(1H, t, J=8. 0Hz), 7. 64(2H, d, J=8. 6Hz)

ESI-MS Found: m/z 380. 2[M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例54

### 5-(4-(2-(2-フェノキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

#### 1) 2-フェノキシベンズアルデヒドの製造

2-フルオロベンズアルデヒド0. 5mlのジメチルホルムアミド5ml溶液に、フェノール676mg及び炭酸カリウム993mgを加え、反応液を100°Cにて一終夜攪拌した。反応液を冷却後、1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物質として得た。

#### 2) 2-(2-フェノキシフェニル)エタノールの製造

2-フェノキシベンズアルデヒド535mgのテトラヒドロフラン5ml溶液に、氷冷下、ジヨードメタン0. 326ml及びメチルリチウム(1. 0Mジエチルエーテル溶液)5. 4mlを加え、反応液を同温にて30分間攪拌し、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を黄色油状物質として得た。粗生成物のテトラヒドロフラン5ml溶液に、氷冷下、シアノ水素化ホウ素ナトリウム284mg及びトリフルオロボラン-ジエチルエーテル錯体0. 569mlを加え、反応液を同温にて50分間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=95/5~50/50)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

#### 3) 5-(4-(2-(2-フェノキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

ールの製造

2-(2-フェノキシフェニル)エタノールを用いて、実施例6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.16 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.24 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.06 (1H, s), 6.91 (3H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.07–7.13 (2H, m), 7.23 (1H, t,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.31–7.38 (3H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  374.2 [M+H] $^+$

実施例55

5-(4-(2-メトキシ-2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

1) 1-(2-(4-ヨードフェノキシ)-1-メトキシエチル)-3-メトキシベンゼンの製造

2-(4-ヨードフェノキシ)-1-(3-メトキシフェニル)エタノール215mgのジメチルホルムアミド2ml溶液に、氷冷下、ヨードメタン0.072ml及び水素化ナトリウム46mgを加え、反応液を室温にて30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

2) 5-(4-(2-メトキシ-2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

1-(2-(4-ヨードフェノキシ)-1-メトキシエチル)-3-メトキシベンゼンを用いて、実施例3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.37 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.03–4.06 (1H, m), 4.18–4.22 (1H, m), 4.59 (1H, dd,  $J=7.9, 3.4\text{Hz}$ ), 6.08 (1H,

s), 6.90 (1H, d, J=8.2Hz), 6.96–6.99 (4H, m), 7.32 (1H, t, J=7.8Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz)

ESI-MS Found: m/z 342.4 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例56

#### 5-(4-(2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン200mgのジメチルホルムアミド3ml溶液に、参考例5で得られた4-(3-(メトキシメトキシ)イソキサゾール-5-イル)フェノール212mg及び炭酸カリウム241mgを加え、反応液を80℃にて1時間攪拌した。反応液を冷却後、1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を橙色固体として得た。粗生成物のメタノール2ml及びクロロホルム2mlの混合溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム46mgを加え、反応液を同温にて1時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を黄色油状物質として得た。粗生成物を4規定塩酸-ジオキサン溶液2mlに溶解し、反応液を室温にて90分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー(移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸)にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去した後、分取用薄相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Kieselgel<sup>TM</sup>60F<sub>254</sub>、Art5744(メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.85 (3H, s), 4.06–4.17 (2H, m), 5.15 (1H, d, J=6.3Hz), 6.10 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=7.6Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6Hz), 7.00–7.05 (2H, m), 7.33 (1H, t, J=7.8Hz), 7.67 (2H, d, J=8.6Hz)

ESI-MS Found: m/z 328.4 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例57

#### 5-(4-(3-フェノキシプロポキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

## 1) 1-(3-ブロモプロポキシ)-4-ヨードベンゼンの製造

4-ヨードフェノール1.0gのジメチルホルムアミド10ml溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム273mg及び1,3-ジブロモプロパン0.603mlを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

## 2) 1-ヨード-4-(3-フェノキシプロポキシ)ベンゼンの製造

1-(3-ブロモプロポキシ)-4-ヨードベンゼン277mgのジメチルホルムアミド3ml溶液に、氷冷下、フェノール115mg及び水素化ナトリウム49mgを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~50/50)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

3) 5-(4-(3-フェノキシプロポキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール<sub>3</sub>の製造

1-ヨード-4-(3-フェノキシプロポキシ)ベンゼンを用いて、実施例3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.27-2.33(2H, m), 4.17-4.25(4H, m), 6.09(1H, s), 6.92-7.00(5H, m), 7.31(2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.67(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  312.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例58

5-(4-(2-(3-エトキシフェニル)エトキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

ヨードエタンを用いて、実施例50(工程4)、(工程5)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得



た。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.42 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.09 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.22 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.08 (1H, s), 6.79 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.84–6.87 (2H, m), 6.95 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.65 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  326.1 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例59

#### 5-(4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オール

1) 2-クロロ-1-(4-ヨードフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンの製造  
4-ヨードフェノール200mgのジメチルスルホキシド1ml溶液に、2-クロロ-1-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン218mg及び炭酸カリウム251mgを加え、反応液を120°Cにて3時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルを加え、不溶物をろ別し、ろ液を水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2~80/20)にて精製し、表題化合物を無色油状物質として得た。

#### 2) 5-(4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)イソキサゾール-3-オールの製造

2-クロロ-1-(4-ヨードフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンを用いて、実施例3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.17 (1H, s), 7.08 (3H, m), 7.54 (2H, m), 7.78 (3H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  356.0 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例60

#### 5-(4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-フルオロフェノキシ)イソキサゾール-3-オール

2-フルオロ-4-ヨードフェノールを用いて、実施例59と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.23 (1H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.46–7.58 (2H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=10.8, 2.2\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  374.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例61

5-(4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,5-ジフルオロフェノキシ)イソキサゾール-3-オール

2,6-ジフルオロ-4-ヨードフェノールを用いて、実施例59と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.28 (1H, s), 6.83 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.45 (3H, m), 7.76 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  392.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

式(I)に包含される化合物が示す医薬としての有用性は、例えば下記の試験例において証明される。

本発明に係る化合物の医薬としての有用性の評価を以下のin vitro試験記載の方法で行った。

#### 試験1: 遺伝子のクローニング

GenBank Accession No. NM\_181745 (ヒト)、No. NM\_181748 (マウス)における既知のGPCR、GPR120のORFの塩基配列前後の領域でプライマーを合成し、RT-PCRにより遺伝子のクローニングを行った。使用したプライマーの塩基配列は下記の通りである。サブクローニング用にそれぞれ制限酵素BamHI、EcoRI認識部位を導入している。

hGPR120\_F01: AGGATCCGCCGCCATGTCCCCTGAATGCGCGCGGGCAG (配列番号:1)

hGPR120\_R01: CGAATTCTTAGCCAGAAATAATCGACAAGTCATTTC (配列

番号:2)

mGPR120\_F01: AGGATCCGCCGCCATGTCCCCTGAGTGTGCACAGACGAC (

配列番号:3)

mGPR120\_R01: CGAATTCTTAGCTGGAAATAACAGACAAGTCATTTC (配

列番号:4)

ヒトGPR120受容体遺伝子は、Human small intestine Marathon-ready cDNA(CLONT ECH社:現TaKaRa社)、マウスGPR120受容体遺伝子は、マウスBAT組織由来RNAを逆転写したcDNAをPCRの試料として用いた。

PCRは、KOD\_Plus(TOYOBO社)を用い、94°C2分の後、94°C15秒、55°C30秒、68°C1分を30サイクル行い、反応後にExTaq(TaKaRa社)0.5Unitsを加えさらに72°C10分間インキュベートし、末端にAの付加反応を行った。マウスのPCRには、終濃度2% DMSOの条件で35サイクル行った。

増幅されたPCR産物は、pCR2.1-TOPO TA cloning kit(Invitrogen社)を用いてクローニングした。塩基配列の確認にはBigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit ver.3.0、DNAシーケンサー377(Applied Biosystems社)で電気泳動し塩基配列を決定した。ヒトGPR120遺伝子は、GenBank Accession No. NM\_181745に登録されている配列より16アミノ酸短いものであった。

pCR2.1-TOPOベクターにクローニングされたGPR120受容体遺伝子は、制限酵素BamHI、EcoRI認識部位が導入されており、同酵素によりベクターより切り出し、真核生物発現ベクターEF1/V5-His B(Invitrogen社)のBamHI、EcoRI認識部位にサブクローニングした。

### 試験2:発現細胞の作製

LIPOFECTAMINE2000(Invitrogen社製)を使用して、GPR120受容体のcDNAをCHO/NFAT-BLA細胞にトランスフェクトし、薬剤耐性細胞を単離し、GPR120安定発現株を得た。GPR120を発現させたCHO細胞は、10%牛胎児血清、100units/mL penicillin、0.1mg/mL streptomycin sulfate、250ug/mL Zeocin、500ug/mL Geneticin 15mM HEPESを含むDMEM/F12培地で培養した。

### 試験3:細胞内カルシウム濃度測定

測定前日に96ウェルブラックプレート(パッカー社、ViewPlate)1ウェルにつき20,000細胞でプレーティングされたヒトGPR120発現CHO細胞に、2.5mM Probenecid 存在下で、4  $\mu$  M Fluo-4 AM(蛍光カルシウム指示試薬)をCO<sub>2</sub>インキュベーターで1時間インキュベートし、取り込ませた。これに、20mM HEPES、2.5mM Probenecidを含んだHBSS溶液にて希釈した被検化合物を加え、Fluorescence Imagin Plate Reader(FLIP R、モレキュラー・デバイス社)にて細胞内カルシウム濃度の変化を測定してアゴニスト作用を調べ、EC<sub>50</sub> 値を算出した。

本発明化合物に包含される化合物群のGPR120アゴニスト作用は、以下の通りであった。

[0224] [表5]

実施例化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
3	0.18
9	0.18
15	0.07
26	0.30
33	0.62
36	0.10
38	0.25
41	0.15
43	0.28
45	0.17

[0225] 上記の結果より、本発明に係る化合物は、GPR120アゴニスト作用を有しており、糖尿病又は高脂血症の治療及び／又は予防に有用である。

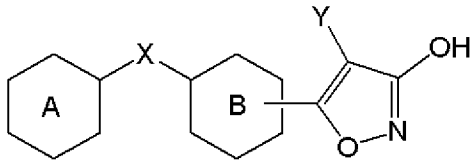
産業上の利用可能性

[0226] 本発明に係る化合物又はその薬学的に許容される塩は、GPR120機能調節作用、特に、GPR120アゴニスト作用を有しており、糖尿病又は高脂血症の治療及び／又は予防に有用である。

## 請求の範囲

[1] 式(I)

[化1]



(I)

[式中、

[化2]



は、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキルスルホニル基、フェノキシ基、フェニル基、ヘテロアリーールオキシ基及びヘテロアリーール基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されているもよい、フェニル基又は5若しくは6員のヘテロアリーール基を示し、

[化3]



は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基低級アルコキシ基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されているもよい、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環又はピリダジン環から水素原子を2個除いてなる2価の基を示し、

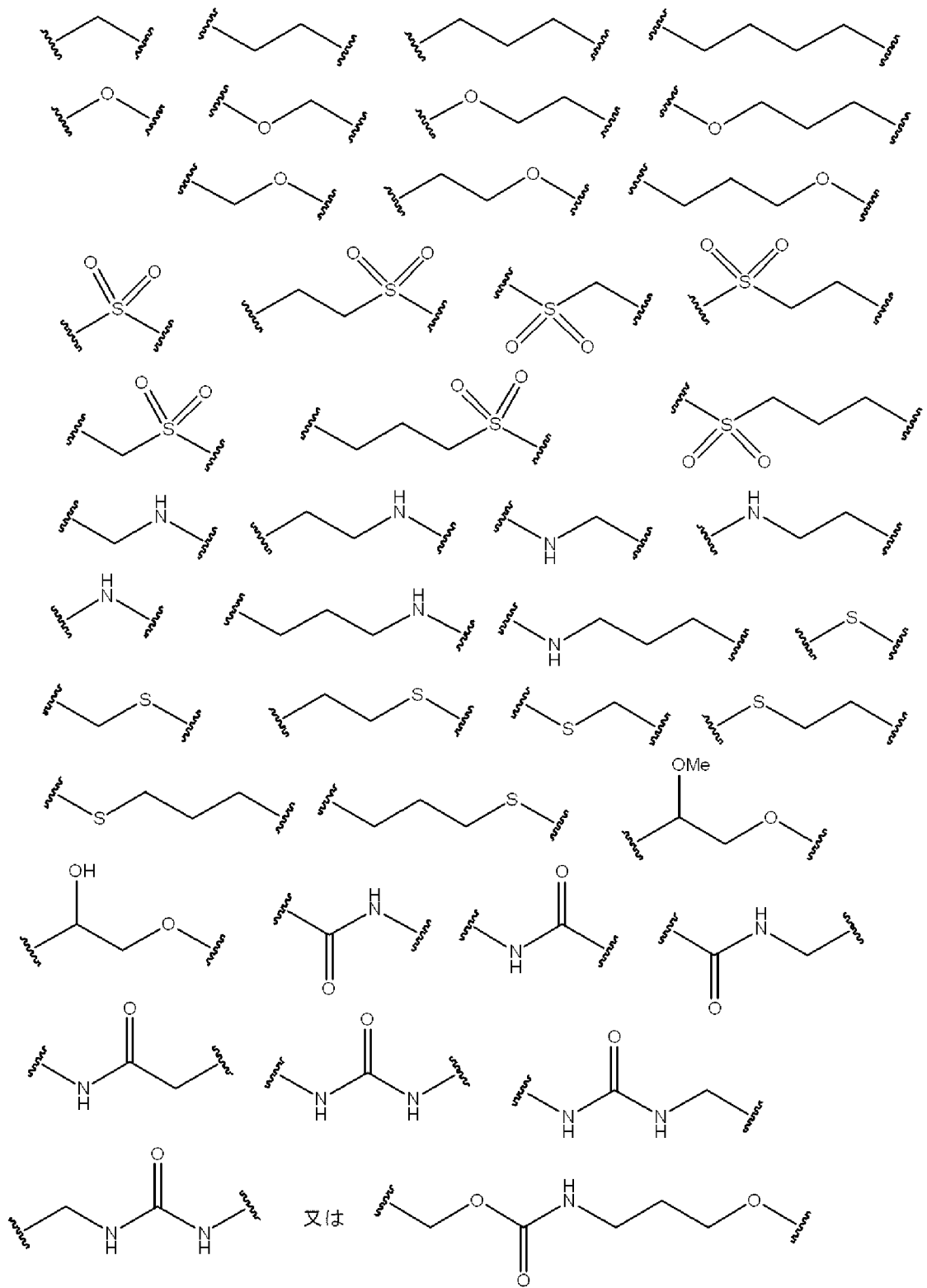
Xは、主鎖が1乃至8の炭素原子からなり、また、該主鎖を構成する炭素原子の1乃至3が、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子で置換されているもよいスペーサーであって、

さらに、該スペーサーは、同一又は異なる、1乃至3の低級アルコキシ基、ヒドロキシ基又はオキシ基で置換されていてもよく、

Yは、水素原子、低級アルキル基(該低級アルキル基は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で、同一又は異なって、1乃至3置換されていてもよい)、低級アルコキシ基、ハロゲン原子を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[2] Xが

[化4]



[式中、

[化5]



は、

[化6]



及び

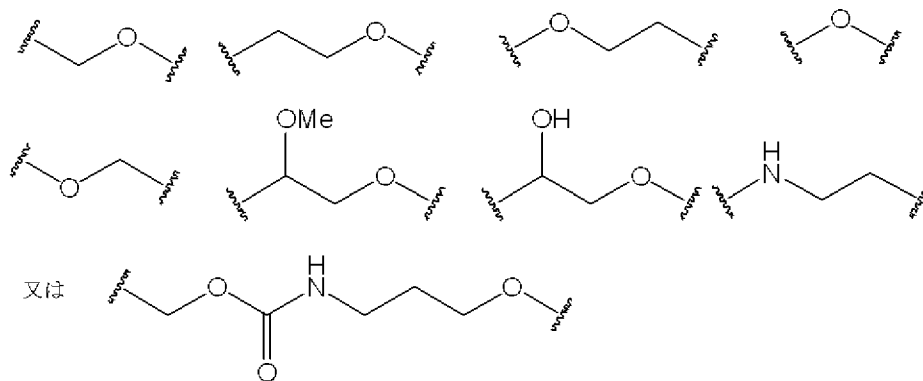
[化7]



との結合位置を示す。]である請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[3] Xが

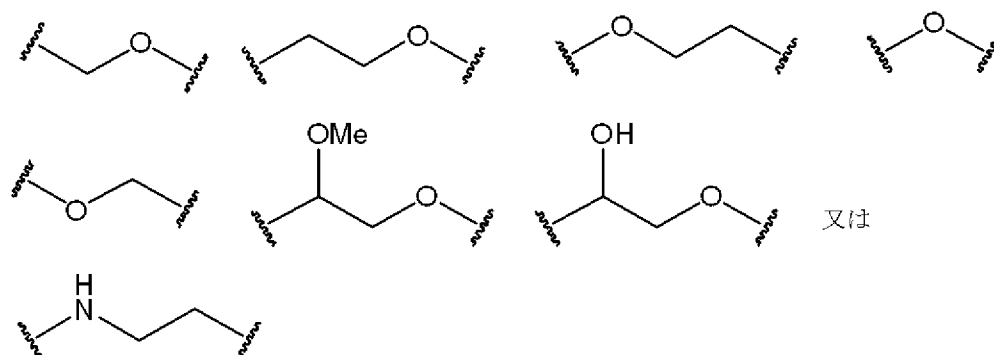
[化8]



[式中、各記号は前記に同じ]で表される基である請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[4] Xが

[化9]





[式中、各記号は前記に同じ]で表される基である請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[5] [化10]



が、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基、ピリジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基又はチアゾリル基であり、かつ、

[化11]



が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環又はピリダジン環から水素原子を2個除いてなる2価の基である請求項2乃至4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[6] [化12]



が、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基、ピリジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基又はチアゾリル基であり、かつ、

[化13]



が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキル  
スルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されて  
いてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環又はピリダジン環から水  
素原子を2個除いてなる2価の基である請求項2乃至4のいずれか一項に記載の化  
合物(ただし、

[化14]



が、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、  
シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハ  
ロゲン原子、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で  
、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基であり、かつ、

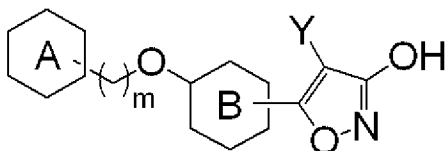
[化15]



が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキル  
スルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されて  
いてもよい、ベンゼン環から水素原子を2個除いてなる2価の基である場合を除く) 又  
はその薬学的に許容される塩。

[7] 式(I)が、式(I-1)

[化16]



(I-1)

[式中、mは、0乃至2の整数を示し、mが1又は2のとき、

[化17]



中のメチレン鎖は、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基で同一又は異なって、1又は2置換されていてもよく、

Yは、水素原子、低級アルキル基(該低級アルキル基は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で、同一又は異なって、1乃至3置換されていてもよい)、低級アルコキシ基、ハロゲン原子であり、他の記号は前記に同じ]で表される請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[8] [化18]



が、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基、ピリジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基又はチアゾリル基であり、かつ、

[化19]



が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環又はピリダジン環から水素原子を2個除いてなる2価の基である請求項8に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[9] [化20]



が、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で

、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基、ピリジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基又はチアゾリル基であり、かつ、

[化21]



が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環又はピリダジン環から水素原子を2個除いてなる2価の基である請求項8に記載の化合物(ただし、

[化22]



が、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキル基、シクロアルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、フェニル基であり、かつ、

[化23]



が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される基で、同一又は異なって、1乃至4置換されていてもよい、ベンゼン環から水素原子を2個除いてなる2価の基である場合を除く)又はその薬学的に許容される塩。

- [10] 請求項1乃至10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするGPR120機能調節剤。
- [11] 請求項1乃至10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするGPR120アゴニスト。
- [12] 請求項1乃至10のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含

む医薬組成物。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/073099

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 C07D261/12(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,  
 A61K31/4439(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,  
 A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D413/04(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)  
 C07D261/12, A61K31/42, A61K31/427, A61K31/4439, A61P3/04, A61P3/06,  
 A61P3/10, A61P43/00, C07D413/04, C07D413/12, 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 1996-2008  
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN),  
 JMEDPLUS (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPLUS (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 97/31906 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 04 September, 1997 (04.09.97), Referential example 14 & JP 9-291082 A & EP 885891 A1 & US 6005116 A	1-5, 7, 8 12 6, 9-11
X Y A	JP 11-139975 A (Sankyo Co., Ltd.), 25 May, 1999 (25.05.99), Referential example 14 (Family: none)	1-5, 7, 8 12 6, 9-11
X Y A	JP 62-175458 A (Beecham Group PLC.), 01 August, 1987 (01.08.87), Claims 1 to 5, 7, 9 to 11 & EP 236624 A2 & US 5153210 A	1, 5, 10-12 12 2-4, 6-9

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  
 24 January, 2008 (24.01.08)  
 Date of mailing of the international search report  
 05 February, 2008 (05.02.08)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office  
 Authorized officer  
 Facsimile No. Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/073099

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/051373 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 09 June, 2005 (09.06.05), Full text; particularly, Claim 3; page 3, lines 8 to 16; page 42, line 17 to page 45, line 7; page 65, lines 8 to 16 & EP 1688138 A1	1-12
Y	Translated under the supervision of Hiroshi NAGASE, Saishin Soyaku Kagaku, first volume, Technomics, Inc., 15 August, 1998 (15.08.98), pages 248 to 153	1-12
Y	WO 2005/028453 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 March, 2005 (31.03.05), Full text; particularly, Claims 1 to 8 & US 2007/0105868 A1 & EP 1666472 A1	1-12
Y	WO 2002/076957 A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 03 October, 2002 (03.10.02), Full text; particularly, Claim 1; page 17, lines 42 to 50 & US 2004/0152744 A1 & EP 1371650 A1	1-12
A	BRISCOE, C. P., et al., Pharmacological regulation of insulin secretion in MIN6 cells through the fatty acid receptor GPR40: identification of agonist and antagonist small molecules, British Journal of Pharmacology, 2006, 148, pp. 619-628	1-12
A	JP 2004-522773 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 July, 2004 (29.07.04), Claim 8 & WO 2002/06635 A2 & EP 1370260 A2 & US 2004/092503 A1	1-12
A	JP 2006-507344 A (Eli Lilly and Co.), 02 March, 2006 (02.03.06), Claim 4; table 17, Nos.463 to 468 & WO 2004/048309 A1 & EP 1565422 A1	1-12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/073099

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

C07D413/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

<Regarding Coverage of Search>

Regarding claims 8 and 9

Although ring A and ring B are defined, the structural formula of a compound having these rings is not described in claims 8 and 9. Consequently, the invention of claims 8 and 9 is unclear (PCT Article 6).

In view of claims and description of paragraphs [0114]-[0140] in the description, claims 8 and 9 are considered to be dependent on claim 7 and this international search report therefore covers the compounds represented by the formula (I-1) of claim 7 with respect to the invention of claims 8 and 9.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D261/12(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i, C07D413/12(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 (IPC))

Int.Cl. C07D261/12, A61K31/42, A61K31/427, A61K31/4439, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P43/00, C07D413/04, C07D413/12, 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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2008年
日本国実用新案登録公報	1996-2008年
日本国登録実用新案公報	1994-2008年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	WO 97/31906 A1 (三共株式会社) 1997.09.04, 参考例 14 & JP 9-291082 A & EP 885891 A1 & US 6005116 A	1-5, 7, 8 12 6, 9-11
X Y A	JP 11-139975 A (三共株式会社) 1999.05.25, 参考例 14 (ファミリーなし)	1-5, 7, 8 12 6, 9-11

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、一般的な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 24.01.2008	国際調査報告の発送日 05.02.2008
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 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) 早乙女 智美 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	JP 62-175458 A (ビーチャム・グループ・ピーエルシー) 1987.08.01, 請求項 1 - 5, 7, 9 - 11 & EP 236624 A2 & US 5153210 A	1, 5, 10-12 12 2-4, 6-9
Y	WO 2005/051373 A1 (武田薬品工業株式会社) 2005.06.09, 全文参照、 特に、請求項 3、第 3 頁第 8 - 16 行、第 4 2 頁第 1 7 行 - 第 4 5 頁第 7 行、第 6 5 頁第 8 - 16 行 & EP 1688138 A1	1-12
Y	監訳者 長瀬博, 最新 創薬化学 上巻, 株式会社 テクノミッ ク, 1998.08.15, pp. 248-153	1-12
Y	WO 2005/028453 A1 (小野薬品工業株式会社) 2005.03.31, 全文参照、 特に、請求項 1 - 8 & US 2007/0105868 A1 & EP 1666472 A1	1-12
Y	WO 2002/076957 A1 (日本ケミファ株式会社) 2002.10.03, 全文参照、 特に、請求項 1、第 1 7 頁第 4 2 - 5 0 行 & US 2004/0152744 A1 & EP 1371650 A1	1-12
A	BRISCOE, C. P., et al., Pharmacological regulation of insulin secretion in MIN6 cells through the fatty acid receptor GPR40: identification of agonist and antagonist small molecules, British Journal of Pharmacology, 2006, 148, pp. 619-628	1-12
A	JP 2004-522773 A (中外製薬株式会社) 2004.07.29, 請求項 8 & WO 2002/06635 A2 & EP 1370260 A2 & US 2004/092503 A1	1-12
A	JP 2006-507344 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 2006.03.02, 請求項 4 【表 1 7】 no. 463-468 & WO 2004/048309 A1 & EP 1565422 A1	1-12

<調査の対象について>

請求の範囲8及び9について

請求の範囲8及び9では、A環及びB環の定義がされているが、これらの環構造を有する化合物の構造式が記載されていないから、請求の範囲8及び9に係る発明は不明確なものとなっている（PCT第6条）。

なお、請求の範囲及び本願明細書段落 [0114] - [0140] の記載から、請求の範囲8及び9に係る発明は請求の範囲7の従属項であると認定し、請求の範囲8及び9に係る発明の調査は、請求の範囲7の式 (I-1) で表された化合物の範囲で行った。