

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4191825号
(P4191825)

(45) 発行日 平成20年12月3日(2008.12.3)

(24) 登録日 平成20年9月26日(2008.9.26)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

C07D 413/04 C S P
C07D 413/14
A61K 31/4439
A61K 31/444
A61K 31/4709

請求項の数 12 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平10-272467

(22) 出願日

平成10年9月10日(1998.9.10)

(65) 公開番号

特開2000-86657(P2000-86657A)

(43) 公開日

平成12年3月28日(2000.3.28)

審査請求日

平成17年6月20日(2005.6.20)

(73) 特許権者 000002990

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

(74) 代理人 110000741

特許業務法人小田島特許事務所

(74) 代理人 100074217

弁理士 江角 洋治

(74) 代理人 100103311

弁理士 小田嶋 平吾

(72) 発明者 南 信義

神奈川県横浜市旭区本宿町60-12

(72) 発明者 佐藤 通隆

神奈川県川崎市高津区新作4-10-11
-205

最終頁に続く

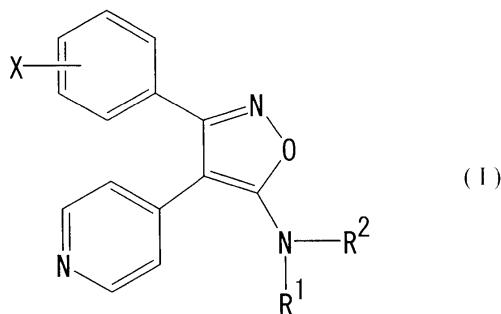
(54) 【発明の名称】 5-アミノイソキサゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



10

式中、

X は水素又はハロゲン原子を表わし、

R¹ は水素原子又は低級アルキル基を表わし、R² は水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、有機スルホニル基又は

【化2】



を表わし、ここで R³ は水素原子；場合によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルチオ基、アリールカルボニルチオ基、アリールチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、N - 低級アルキル - N - 低級アルコキシカルボニルアミノ基、グアニジノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シクロアルキル基、アリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい）並びにN、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1もしくは2個含有し且一つの環が5もしくは6員環であって、ベンゼン環と縮合していてもよい单環式もしくは二環式の飽和もしくは不飽和複素環式基（この複素環式基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びニトロ基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいアルキル基；

場合により低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基及びオキソ基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル基；

場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいアリール基；

1個のアラルキルオキシカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、N及びOから選ばれるヘテロ原子を1もしくは2個含有し且一つの環が5もしくは6員環であって、ベンゼン環と縮合していてもよい单環式もしくは二環式の飽和もしくは不飽和複素環式基；

場合によりヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基又はアリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル基；又は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基又はニトロ基で置換されていてもよいフェニルカルボニル基を表わし、

Yは酸素又は硫黄原子を表わし、Wは直接結合、酸素原子又は-NH-を表わす、ただし、Xが水素原子であるとき、R¹及びR²は同時に水素原子を表わさないものとする。

で示される5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項2】

Xが水素原子、4-フルオロ基又は3-クロロ基を表わす請求項1に記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

10

20

30

40

50

【請求項3】

Xが4-フルオロ基又は3-クロロ基を表わし、且つR¹及びR²が共に水素原子を表わす請求項1又は2に記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

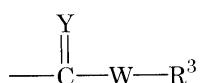
【請求項4】

R¹が水素原子を表わす請求項1又は2に記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項5】

R²が

【化3】



10

を表わす請求項1～4のいずれか1項に記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項6】

R³の定義中のアルキル基が、場合によりヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリールオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、N-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級シクロアルキル基、アリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていてもよい）並びにN及びSから選ばれるヘテロ原子を1個含有し且つ一つの環が5員環であって、ベンゼン環と縮合していてもよい単環式もしくは二環式の不飽和複素環式基（この複素環式基は場合により低級アルキル基で置換されていてもよい）から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル基である請求項1に記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

20

【請求項7】

R³の定義中のシクロアルキル基又はアリール基が、未置換で炭素原子数が5～7個のシクロアルキル基又は未置換で炭素原子数が6～10個のアリール基を表わす請求項1に記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

30

【請求項8】

R³の定義中の低級アルキルオキシカルボニル基又はフェニルカルボニル基が、それぞれ未置換の低級アルコキシカルボニル基又は未置換のフェニルカルボニル基を表わす請求項1に記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項9】

Yが酸素原子を表わし且つWが直接結合を表わす請求項1～8のいずれか1項に記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

40

【請求項10】

請求項1～9のいずれか1項に記載の式(I)の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするP38MAPキナーゼ阻害剤。

【請求項11】

請求項1～9のいずれか1項に記載の式(I)の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする腫瘍壊死因子-1関連疾患、インターロイキン-1関連疾患、インターロイキン-6関連疾患又はシクロオキシゲナーゼII関連疾患の処置剤。

【請求項12】

腫瘍壊死因子-1関連疾患、インターロイキン-1関連疾患、インターロイキン-6関連疾患又はシクロオキシゲナーゼII関連疾患が、慢性関節リウマチ、悪液質、急性感染

50

症、急性炎症、慢性炎症、悪性腫瘍、自己免疫疾患、糖尿病、乾癬、クローン病、AIDS、虚血性心疾患、脳血管障害、髄膜炎、結核、多発性大脳硬化症、敗血症、DIC、多発性骨髄腫、キャッスルマン病、メサンギウム細胞増殖性腎炎、大腸ポリープ又は結腸癌である請求項11に記載の処置剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規な5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩に関する。本発明の化合物は、P38MAPキナーゼ(CSBPキナーゼ)阻害作用及びそれに基づく腫瘍壞死因子-（以下「TNF-」という）、インターロイキン-1（以下「IL-1」いう）、インターロイキン-6（以下「IL-6」いう）又はシクロオキシゲナーゼII（以下「COX-II」いう）等の産生阻害作用を有しており、TNF-関連疾患、IL-1関連疾患、IL-6関連疾患又はCOX-II関連疾患等の治療剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】

TNF-、IL-1、IL-6及びCOX-IIは、主にマクロファージ、好中球などの免疫担当細胞から産生される蛋白質であり、例えば免疫調節機能や炎症症状等に関与する重要な因子の一つである。また、TNF-等は、造血系、内分泌系、神経系等における多くの生体反応にも関与する因子として知られている。従って、TNF-等が過剰に又は制御されずに生体内で産生されることは、TNF-等の関連疾患の生起や悪化と深い関連があると考えられている。

【0003】

他方、生体内の種々の細胞内に存在するP38MAPキナーゼはある種の転写因子を特に活性化することが知られている。すなわち、NF-B、AP-1、CREB等の転写因子は、TNF-、IL-1、IL-6、COX-II等に共通したある配列のDNAに結合し転写を促進するが、細胞核内でP38MAPキナーゼの作用によりこれらの転写因子は活性化され、その結果、転写されたmRNAからTNF-等の蛋白が合成される。また、カルシウムイオンの存在下に核外に出たmRNAは、特定の配列を持った蛋白と結合することにより不活性状態となり、速やかに分解されるが、リン酸化により活性化されたP38MAPキナーゼが存在すると、mRNAは該蛋白と解離して活性化された状態になり、その結果、この経路においても、TNF-、IL-1、IL-6、COX-II等の蛋白合成が促進されると考えられている。

【0004】

従って、このP38MAPキナーゼを阻害することによりTNF-、IL-1、IL-6、COX-II等の産生は阻害されると考えられ、この考えに沿ってP38MAPキナーゼ阻害作用及びそれに基づくTNF-、IL-1、IL-6、COX-II等の産生阻害作用を有する化合物がいくつか提案されている（例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol.5, No.1, pp49-64, 1997及び特開平7-503017号公報参照）。

【0005】

これらのTNF-産生阻害剤、IL-1産生阻害剤、IL-6産生阻害剤又はCOX-II産生阻害剤は、TNF-関連疾患、IL-1関連疾患、IL-6関連疾患又はCOX-II関連疾患、例えば、慢性関節リウマチ、悪液質、急性感染症、急性炎症、慢性炎症、悪性腫瘍、自己免疫疾患、糖尿病、乾癬、クローン病、AIDS、虚血性心疾患、脳血管障害、髄膜炎、結核、多発性大脳硬化症、敗血症、DIC、多発性骨髄腫、キャッスルマン病、メサンギウム細胞増殖性腎炎、大腸ポリープ、結腸癌等の疾患の処置又は予防に有効であろうと期待されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、優れたP38MAPキナーゼ阻害作用を示す一群の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩を提供することにある。

10

20

30

40

50

【0007】

本発明の別の目的は、優れたP38MAPキナーゼ阻害作用に基づくTNF-α関連疾患、IL-1関連疾患、IL-6関連疾患又はCOX-II関連疾患の処置剤を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】

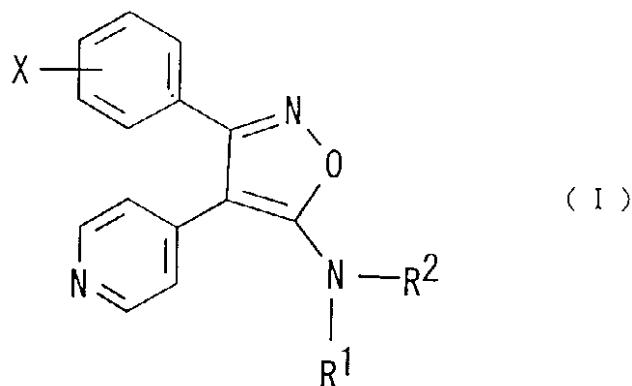
本発明者らは、5-アミノイソキサゾール誘導体において、該イソキサゾール環の3-位がハロゲンで置換されていてもよいフェニル基で置換されており且つ4-位が4-ピリジル基で置換された化合物が、優れたP38MAPキナーゼ阻害作用を有しており、それに基づくTNF-α、IL-1、IL-6、COX-II等の産生阻害作用を有することを見い出した。 10

【0009】

しかして、本発明によれば一般式(I)

【0010】

【化4】



【0011】

式中、

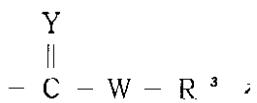
Xは水素又はハロゲン原子を表わし、

R¹は水素原子又は低級アルキル基を表わし、

R²は水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、有機スルホニル基又は

【0012】

【化5】



【0013】

を表わし、ここでR³は水素原子又は有機残基を表わし、Yは酸素又は硫黄原子を表わし、Wは直接結合、酸素原子又は-NH-を表わす、ただし、Xが水素原子であるとき、R¹及びR²は同時に水素原子を表わさないものとする、 40

で示される5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩が提供される。

【0014】

本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

【0015】

しかして、「低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、 50

n - ヘキシリ基等を挙げることができる。

【0016】

「アラルキル基」は、アリール基で置換されたアルキル基であり、好ましくはアリール置換低級アルキル基、例えばベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチル、1 - フェニルプロピル、3 - フェニルプロピル、4 - フェニルブチル、1 - ナフチルメチル、2 - ナフチルメチル、ジフェニルメチル基等が挙げられる。

【0017】

また、「有機スルホニル基」は、有機スルホン酸からヒドロキシ基を除いた残基であり、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、p - トルエンスルホニル基等が挙げられる。一方、「ハロゲン原子」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が包含される。10

【0018】

記号 R³ で表わされる「有機残基」は、有機化合物からなる残基であれば特に制限はないが、本明細書においては、一般には、置換もしくは未置換で飽和もしくは不飽和の直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭化水素基、置換もしくは未置換の複素環式基又は置換カルボニル基を意味する。

【0019】

ここで、「置換もしくは未置換で飽和もしくは不飽和の直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭化水素基」としては、好ましくは、置換もしくは未置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、架橋シクロアルキル又はスピロアルキル基が挙げられ、更に好ましくは、置換もしくは未置換のアルキル、シクロアルキル又はアリール基が挙げられ、この中でも特に好ましいものとしては、置換もしくは未置換の低級アルキル、炭素原子数が 5 ~ 7 個のシクロアルキル又は炭素原子数が 6 ~ 10 個のアリール基が挙げられる。20

【0020】

本明細書において、「アルキル基」には一般に炭素原子数が 1 ~ 20 個のアルキル基が包含され、例えば前記低級アルキル基に加えて、5 - メチルヘキシリル、n - オクチル、n - デシル、n - ドデシル、n - ヘキサデシル、n - オクタデシル基等が挙げられ、「アルケニル基」には一般に炭素原子数が 2 ~ 20 個のアルケニル基が包含され、例えばビニル、アリル、1 - プロペニル、イソプロペニル、2 - ブテニル、1, 3 - ブタジエニル、2 - ペンテニル、1, 4 - ヘキサジエニル、9 - オクタデセニル基等が挙げられ、「アルキニル基」には一般に炭素原子数が 2 ~ 20 個のアルキニル基が包含され、例えばエチニル、2 - プロピニル、4 - ペンチニル基等が挙げられる。また、「シクロアルキル基」には一般に炭素原子数が 3 ~ 10 個のシクロアルキル基が包含され、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等が挙げられ、「シクロアルケニル基」には一般に炭素原子数が 4 ~ 10 個のシクロアルケニル基が包含され、例えば 2 - シクロブテニル、2 - シクロペンテニル、2 - シクロヘキセニル基等が挙げられ、「アリール基」には一般に炭素原子数が 6 ~ 20 個のアリール基が包含され、例えばフェニル、1 - インデニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、1 - アズレンニル、2 - アントリル、2 - フェナントリル、1 - アセナフテニル基等が挙げられる。更に、「架橋シクロアルキル基」には一般に炭素原子数が 4 ~ 20 個の架橋シクロアルキル基が包含され、例えばビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル、ビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - イル、ビシクロ [4 . 3 . 2] ウンデカ - 2 - イル、アダマンチル基等が挙げられ、「スピロアルキル基」には一般に炭素原子数が 7 ~ 20 個のスピロアルキル基が包含され、例えばスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イル、スピロ [5 . 5] デカ - 3 - イル基等が挙げられる。40

【0021】

また、本明細書において用いられる「置換もしくは未置換の複素環式基」における複素環式基は、好ましくは、N、O 及び S から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 4 個含有し且つ一つの環が 4 ~ 8 員環である単環式もしくは多環式の飽和もしくは不飽和複素環であることがで50

き、該複素環は環状の炭化水素基と縮合環を形成していてもよい。そのような複素環式基の中でも更に好ましいものとしては、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且一つの環が5もしくは6員環である単環式もしくは二環式の飽和もしくは不飽和複素環式基であって、場合によりフェニル基と縮合していてもよい複素環式基を挙げることができる。

【0022】

しかし、これらの「複素環式基」としては、例えばピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、アゼピニル、アゾシニル、ブリニル、ナフチジニル、ブテリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、クロメニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル、ジベンズアゼピニル、インドリニル、イソインドリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、クロマニル、イソクロマニル基等が挙げられる。

10

【0023】

更に、上記「有機残基」の定義において用いられる「置換カルボニル基」なる語は、置換されたカルボニル基を意味し、好ましくは、置換もしくは未置換のアルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニル又はアリールカルボニル基が挙げられ、この中でも更に好ましいものとしては、置換もしくは未置換の低級アルキルオキシカルボニル又はフェニルカルボニル基を挙げができる。

20

【0024】

有機残基の定義において用いられる「置換もしくは未置換のアルキル基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルチオ基、アリールカルボニルチオ基、アリールチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、N-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ基、グアニジノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シクロアルキル基、アリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい）、N、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且一つの環が5もしくは6員環でありベンゼン環と縮合していてもよい単環式もしくは二環式の飽和もしくは不飽和複素環式基（この複素環式基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びニトロ基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていてもよい）等が挙げられ、該アルキル基はこれらから選ばれる1~3個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリールオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、N-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、アリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていてもよい）並びにN及びSから選ばれる

30

40

50

ヘテロ原子を1個含有し且つ一つの環が5員環でありベンゼン環と縮合してもよい単環式もしくは二環式の不飽和複素環式基（この複素環式基は場合により低級アルキル基で置換されていてもよい）から選ばれる1又は2個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル基を挙げることができる。

【0025】

有機残基の定義において用いられる「置換もしくは未置換のシクロアルキル基」における置換基としては、例えば、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、オキソ基が挙げられ、該シクロアルキル基はこれらから選ばれる1又は2個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、未置換で炭素原子数が5～7個のシクロアルキル基を挙げることができる。10

【0026】

有機残基の定義において用いられる「置換もしくは未置換のアリール基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基等が挙げられ、該アリール基はこれらから選ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、未置換で炭素原子数が6～10個のアリール基を挙げることができる。

【0027】

また、有機残基の定義において用いられる「置換もしくは未置換の複素環式基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基等が挙げられ、該複素環式基はこれらから選ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、場合により1個のアラルキルオキシカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、N及びOから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が5もしくは6員環であって、ベンゼン環と縮合してもよい単環式もしくは二環式の飽和もしくは不飽和複素環式基を挙げることができる。30

【0028】

更に、置換カルボニル基の定義において用いられる「置換もしくは未置換の低級アルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、場合によりヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基及びアリール基（これらの基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基もしくはニトロ基で置換されていてもよい）から選ばれる1又は2個の置換基で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル基が挙げられ、この中でも特に好適なものとしては、未置換の低級アルキルオキシカルボニル基を挙げることができる。

【0029】

また、置換カルボニル基の定義において用いられる「置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基」としては、例えば、場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニルカルボニル基が挙げられ、この中でも特に好適なものとしては、未置換のフェニルカルボニル基を挙げることができる。

【0030】

さらに、本明細書において、

「低級アルコキシ基」は、低級アルキル部分が前記の意味を有する低級アルキルオキシ基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ基等が挙げられる。50

【0031】

「低級アルカノイルオキシ基」は、低級アルキル部分が前記の意味を有する低級アルキルカルボニルオキシ基であり、例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ基等が挙げられる。

【0032】

「アリールカルボニルオキシ基」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、4-ニトロベンゾイルオキシ、2-ナフトイルオキシ基等が挙げられる。

【0033】

「アリールオキシ基」としては、例えばフェノキシ、4-メチルフェノキシ、1-ナフトキシ基等が挙げられる。

10

【0034】

「低級アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ基等が挙げられる。

【0035】

「低級アルカノイルチオ基」としては、例えば、アセチルチオ、プロピオニルチオ基等が挙げられる。

【0036】

「アリールカルボニルチオ基」としては、例えば、ベンゾイルチオ、1-ナルトイルチオ基等が挙げられる。

20

【0037】

「アリールチオ基」としては、例えば、フェニルチオ、2-ナフチルチオ基等が挙げられる。

【0038】

「低級アルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ基等が挙げられる。

【0039】

「ジ低級アルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロピルアミノ基等が挙げられる。

【0040】

「低級アルカノイルアミノ基」としては、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ基等が挙げられる。

30

【0041】

「アリールカルボニルアミノ基」としては、例えば、ベンゾイルアミノ基等が挙げられる。

【0042】

「アラルキルオキシカルボニルアミノ基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニルアミノ、4-ブロモベンジルオキシカルボニルアミノ、4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ、4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

【0043】

「低級アルコキシカルボニルアミノ基」としては、例えば、t-ブトキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

40

【0044】

「N-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ基」としては、例えば、N-メチル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ、N-エチル-N-t-ブトキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

【0045】

「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

【0046】

「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4-

50

メトキシベンジルオキシカルボニル、4 - ニトロベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0047】

「低級アルキルカルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロピオニル基等が挙げられる。

【0048】

「アリールカルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル基等が挙げられる。

【0049】

「ハロゲン化低級アルキル基」としては、例えば、トリフルオロメチル、2 , 2 , 2 - ト
リフルオロエチル、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。 10

【0050】

「低級アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、
プロピレンジオキシ基等が挙げられる。

【0051】

本発明において好ましい一群の化合物は、Xが水素原子、4 - フルオロ基又は3 - クロロ基を表わす場合の式(I)の化合物である。

【0052】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、Xが4 - フルオロ基又は3 - クロロ基を表
わし、且つR¹及びR²が共に水素原子を表わす場合の式(I)の化合物である。 20

【0053】

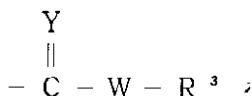
本発明において好ましい別の一群の化合物は、R¹が水素原子を表わす場合の式(I)の
化合物である。

【0054】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、R²が

【0055】

【化6】



30

【0056】

を表わす場合の式(I)の化合物である。

【0057】

本発明において好ましいさらに別の一群の化合物は、Yが酸素原子を表わし且つWが直接
結合を表わす場合の式(I)の化合物である。

【0058】

本発明により提供される前記式(I)の化合物の代表例としては、後記実施例に掲げるも
のの他に次のものを挙げることができる。

【0059】

3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾー
ル、 40

5 - イソブチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサ
ゾール、

3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - n - ペンチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキ
サゾール、

3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - エチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール
、

5 - エチルアミノ - 3 - フェニル - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、

3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピルアミノ) - 4 - (4 - ピリ
ジル) イソキサゾール、 50

- 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (1 - ナフチル) エチルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (2 - フェニルエチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - フェニル - 5 - (2 - フェニルエチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メタンスルホニルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - エタンスルホニルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イ索キサゾール、
 3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (4 - メチルベンゼンスルホニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - フェニル - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - n - ヘプタノイルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) - 5 - トリフルオロアセチルアミノイソキサゾール、
 5 - (3 - クロロプロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - ヒドロキシプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - エトキシアセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - (3 - アセトキシプロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - ベンゾイルオキシアセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - フェノキシプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メルカプトアセチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルチオアセチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - アセチルチオアセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - ベンゾイルチオアセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - フェニルチオアセチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - アミノアセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (L - ロイシルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルアミノアセチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - ジエチルアミノアセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - アセチルアミノアセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - (N ' - p - メトキシカルボベンゾキシ - L - アラニルアミノ) - 3 - (4 - フルオ 50

ロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - (N' - カルボ - t - プトキシ - グリシリルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル)
 - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - アルギニルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - カルボキシアセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - (4 - カルボキシブチリルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - (3 - t - プトキシカルボニルプロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) 10
) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - (3 - ベンジルオキシカルボニルプロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - (3 - カルバモイルプロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - (3 - アセチルプロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - (3 - ベンゾイルプロピオニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - シクロペンチルアセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) 20
 イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - フェニル) ペンタノイルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - フルオロフェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - イソプロピルフェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - メトキシフェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジメトキシフェニルアセチルアミノ) - 30
 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2, 3 - メチレンジオキシフェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシフェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルアミノフェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ジメチルアミノフェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - (4 - アセチルアミノフェニルアセチルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 40
 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - (4 - カルボベンゾキシアミノフェニルアセチルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) - 5 - (L - チロシルアミノ) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジルアセチルアミノ) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) - 5 - (2 - キノリルアセチルアミノ) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - ピペリジノプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - 50

4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシカルボニルアミノ - 4 - (4 - ピリジル)
 イソキサゾール、
 5 - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリ
 ジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)
 - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - (4 - クロロベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) -
 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - フリルメトキシカルボニルアミノ) - 4 - (10
 4 - ピリジル) イソキサゾール、
 5 - (N' - エチルウレイド) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル)
 イソキサゾール、
 5 - (N' - ベンジルウレイド) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル)
) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [N' - (p - メチルベンジル) ウレイド] - 4 -
 (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [フェニル(チオアセチルアミノ)] - 4 - (4 -
 ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ジメチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾ
 ール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [N - (4 - メトキシフェニルアセチル) - N - メ
 チルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (N - エチル - N - フェニルアセチルアミノ) - 4
 - (4 - ピリジル) イソキサゾール等。

【0060】

本発明の式(I)の化合物は、また、塩を形成することができ、その塩の例としては、例
 えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、蔥酸、クエン酸
 、乳酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられ、中でも製薬学
 的に許容しうる塩が好ましい。

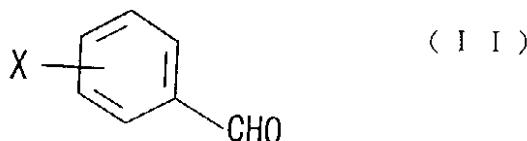
30

【0061】

本発明によれば、前記式(I)においてR¹及びR²が共に水素原子を表わす場合の式(I)
 の化合物は、式

【0062】

【化7】



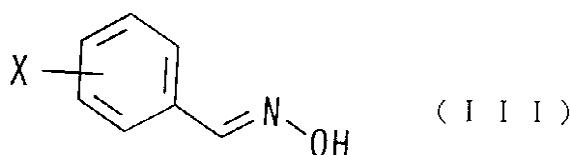
40

【0063】

式中、Xは前記の意味を有する、
 のアルデヒド化合物をヒドロキシルアミン又はその塩で処理し、得られる下記式

【0064】

【化8】



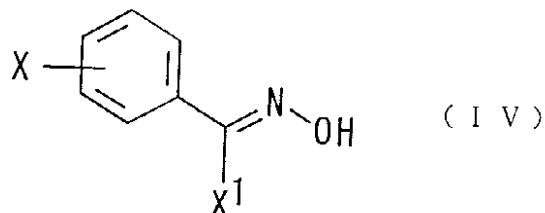
50

【0065】

式中、Xは前記の意味を有する、
のオキシム化合物をハロゲン化し、次いで得られる下記式

【0066】

【化9】



10

【0067】

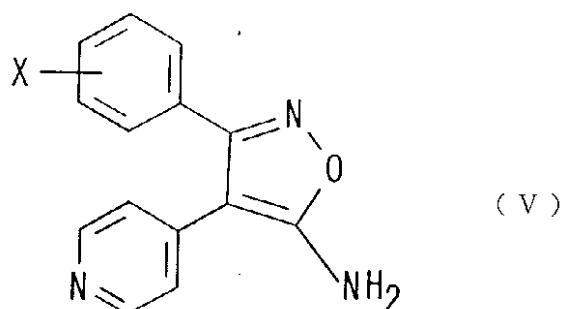
式中、X¹はハロゲン原子を表わし、Xは前記の意味を有する、
のハライド化合物と4-ピリジルアセトニトリルとを反応させることにより製造するこ
ができる。

【0068】

かくして得られる、R¹及びR²が共に水素原子を表わす場合の式(IV)の化合物、すな
わち式

【0069】

【化10】



20

30

【0070】

式中、Xは前記の意味を有する、
の化合物において、Xがハロゲン原子を表わす場合の式(V)の化合物は従来の文献に未
載の新規な化合物であり、本発明が目的とする化合物の一つである。

【0071】

上記式(V)の化合物は、前記式(IV)においてR¹及び/又はR²が水素原子以外を表
わす場合の本発明の式(IV)の化合物を製造する際の重要な出発原料として使用するこ
ができる。

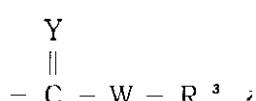
【0072】

前記式(IV)においてR¹及び/又はR²が水素原子以外を表わす場合の本発明の式(IV)
の化合物は、R¹及びR²で表わされる置換基の種類に依存して、例えば以下の(a)
~(f)に述べるいずれかの方法で製造することができる。

方法(a): 前記式(IV)においてR¹が水素原子を表わし、R²が

【0073】

【化11】

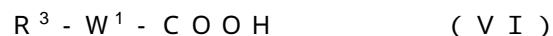


【0074】

40

50

を表わし、ここでYが酸素原子であり、Wが直接結合又は酸素原子を表わす場合の式(I)の化合物は、前記式(V)の化合物と式



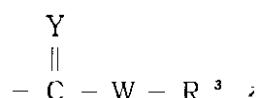
式中、W¹は直接結合又は酸素原子を表わし、R³は前記の意味を有する、のカルボン酸又はその反応性誘導体とを反応させることにより製造することができる。

【0075】

方法(b)：前記式(I)においてR¹が水素原子を表わし、R²が

【0076】

【化12】



10

【0077】

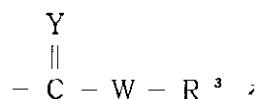
を表わし、ここでYが酸素原子であり、Wが酸素原子又は-NH-を表わす場合の式(I)の化合物は、前記式(V)の化合物をクロロギ酸フェニル及び式R³-OHのアルコール又は式R³-NH₂のアミンで処理することにより製造することができる。

【0078】

方法(c)：前記式(I)においてR¹が水素原子を表わし、R²が

【0079】

【化13】



20

【0080】

を表わし、ここでYが硫黄原子を表わす場合の式(I)の化合物は、Yが酸素原子を表わす場合の式(I)の化合物をローソン試薬で処理することにより製造することができる。

【0081】

方法(d)：前記式(I)においてR¹が水素原子を表わし、R²が低級アルキル基又はアラルキル基を表わす場合の式(I)の化合物は、

30

(i) R²が低級アルキルカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表わす場合の式(I)の化合物を還元するか、或いは

(ii) 前記式(V)の化合物を低級アルキルハライド又はアラルキルハライドで処理する、

ことにより製造することができる。

【0082】

方法(e)：前記式(I)においてR¹が水素原子を表わし、R²が有機スルホニル基を表わす場合の式(I)の化合物は、前記式(V)の化合物を有機スルホン酸又はその反応性誘導体で処理することにより製造することができる。

40

【0083】

方法(f)：前記式(I)においてR¹が低級アルキル基を表わす場合の式(I)の化合物は、R¹が水素原子を表わす場合の式(I)の化合物を低級アルキルハライドで処理することにより製造することができる。

【0084】

前記式(II)のアルデヒド化合物とヒドロキシリアミン又はその塩との反応は、一般に、不活性溶媒中、例えば水；メタノール、エタノール等のアルコール類；酢酸、プロピオン酸等の有機カルボン酸類等の中で行うことができる。反応温度は、通常、0乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至50の範囲内の温度が適している。

【0085】

50

式(II)のアルデヒド化合物に対するヒドロキシルアミン又はその塩の使用割合は、一般に、式(II)の化合物1モル当たり、ヒドロキシルアミン又はその塩を少なくとも1モル、好ましくは1.05~2モル、さらに好ましくは1.1~1.5モルの範囲内とすることができる。なお、本反応においてヒドロキシルアミンの塩を用いる場合には、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウム等のアルカリの存在下に反応を行うことが望ましい。

【0086】

得られる前記式(III)のオキシム化合物のハロゲン化反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類等の中で、N-クロロこはく酸イミド、N-ブロモこはく酸イミド、スルフリルクロリド、塩素、臭素等のハロゲン化試薬で処理することにより行うことができる。反応温度は、通常、0乃至50の温度、好ましくは氷冷下乃至室温程度の温度が適している。

10

【0087】

式(III)のオキシム化合物に対するハロゲン化試薬の使用割合は、一般に、式(II)の化合物1モル当たり、ハロゲン化試薬を少なくとも1モル、好ましくは1~1.5モル、さらに好ましくは1.01~1.2モルの範囲内とすることができます。

【0088】

かくして得られる前記式(V)のハライド化合物と4-ピリジルアセトニトリルとの反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類等の中で、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム-t-ブトキシド等の塩基の存在下に行うことができる。反応温度は、通常、0乃至50、好ましくは氷冷下乃至室温程度の温度が適している。

20

【0089】

式(V)の化合物に対する4-ピリジルアセトニトリルの使用割合は、一般に、式(V)の化合物1モル当たり、4-ピリジルアセトニトリルを少なくとも1モル、好ましくは1~1.5モル、さらに好ましくは1~1.05モルの範囲内とすることができます。

【0090】

かくして、前記式(V)の化合物を高収率で得ることができ、この化合物は、前述したように、本発明の式(I)の化合物においてR¹及び/又はR²が水素原子以外を表わす場合の化合物を製造する際の重要な出発原料として使用することができます。

30

【0091】

前記方法(a)において、式(V)の化合物と式(VI)のカルボン酸又はその反応性誘導体(例えば、酸クロリド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル等)との反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等の中で、必要に応じて、塩基、例えば1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の存在下に行うことができる。反応温度は、使用する式(VI)のカルボン酸又はその反応性誘導体の種類により異なるが、通常、0乃至反応混合物の還流温度、好ましくは氷冷下乃至50度の範囲内の温度が適している。

40

【0092】

方法(a)において、式(VI)のカルボン酸として遊離のカルボン酸を用いる場合、該カルボン酸は予め、例えば1,1-カルボニルジイミダゾール、1,1-チオニルジイミダゾール等で処理してイミダゾリド等の反応性誘導体に変換しておくことが好ましい。

【0093】

また、反応性誘導体として酸クロリドを用いる場合、該酸クロリドは予め、例えばイミダ

50

ゾール及びD B U等で処理してイミダゾリド等の他の反応性誘導体に変換して反応を行うこともできる。

【0094】

なお、反応性誘導体として酸クロリドを用いて方法(a)を行う場合、イソキサゾール環の5-位のアミノ基以外にイソキサゾール環を構成する窒素原子にもカルボン酸残基が導入された化合物も生成することがあるが、該化合物は、続いて水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリで処理することにより本発明の式(I)の化合物に変えることができる。

【0095】

方法(a)において、式(V)の化合物に対する式(VI)のカルボン酸又はその反応性誘導体の使用割合は、一般に、式(V)の化合物1モル当たり式(VI)のカルボン酸又はその反応性誘導体を少なくとも1モル、好ましくは1.5~10モル、さらに好ましくは2~5モルの範囲内とすることができます。また、塩基の使用量は、一般に、式(VI)のカルボン酸又はその反応性誘導体1モルあたり少なくとも1モル、好ましくは1~2モルの範囲内とすることができます。

【0096】

前記方法(b)において、式(V)の化合物のクロロギ酸フェニル及び式 R^3-OH のアルコール又は式 R^3-NH_2 のアミンによる処理は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等の中で、D B U、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の塩基の存在下に行うことができる。反応温度は、通常、0乃至反応混合物の還流温度、好ましくは氷冷下乃至50度の範囲内の温度が適している。

【0097】

なお、方法(b)においては、一旦、中間体として5-位のアミノ基がフェノキシカルボニル化された化合物が生成するが、該化合物は、続いて反応溶液中に存在する式 R^3-OH のアルコール又は式 R^3-NH_2 のアミンと反応して、本発明の式(I)の化合物となる。

【0098】

方法(b)において、式(V)の化合物に対するクロロギ酸フェニルの使用割合は、一般に、式(V)の化合物1モル当たりクロロギ酸フェニルを少なくとも1モル、好ましくは1.5~10モル、さらに好ましくは2~5モルの範囲内とすることができます。また、式 R^3-OH のアルコール又は式 R^3-NH_2 のアミンは、通常、大過剰量を用いることが好ましい。さらに、塩基は、一般に、クロロギ酸フェニル1モルあたり1~5モル、好ましくは1~2モルの範囲内の割合で用いることができる。

【0099】

前記方法(c)において、Yが酸素原子を表わす場合の式(I)の化合物のローソン試薬による処理は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類等の中で行うことができる。反応温度は、通常、50乃至反応混合物の還流温度、好ましくは80乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度が適している。

【0100】

方法(C)において用いられるローソン試薬とは、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィドのことであり、このローソン試薬は、一般に、Yが酸素原子を表わす場合の式(I)の化合物1モル当たりローソン試薬を少なくとも1モル、好ましくは1.05~1.5モルの範囲内の割合で用いることができる。

【0101】

前記方法(d)、(i)におけるR²が低級アルキルカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表わす場合の式(I)の化合物の還元は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジ

10

20

30

40

50

オキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類等の中で、ボラン - テトラヒドロフラン錯体、アラン等で処理することにより行うことができる。反応温度は、通常、室温乃至反応混合物の還流温度、好ましくは 50 乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度が適している。

【0102】

前記方法 (d)、(i i) における式 (V) の化合物の低級アルキルハライド又はアラルキルハライドによる処理は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の中で、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウム - t - ブトキシド等の塩基の存在下に行うことができる。上記処理において用いることのできる低級アルキルハライド又はアラルキルハライドとしては、例えばベンジルプロマイド、フェネチルプロマイド、メチルアイオダイド、エチルアイオダイド、イソプロピルアイオダイド等を挙げることができる。反応温度は、通常、0 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは氷冷下乃至室温程度の温度が適している。10

【0103】

式 (V) の化合物に対する低級アルキルハライド又はアラルキルハライドの使用割合は、一般に、式 (V) の化合物 1 モル当たり、ハライドを少なくとも 1 モル、好ましくは 1.1 ~ 2 モル、さらに好ましくは 1.1 ~ 1.5 モルの範囲内とすることができます。

【0104】

前記方法 (e) における有機スルホン酸又はその反応性誘導体（酸クロリド等）による処理は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等の中で行うことができる。反応温度は、通常、0 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは氷冷下乃至室温程度の温度が適している。20

【0105】

なお、式 (V) の化合物は、予め水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウム - t - ブトキシド等の塩基で処理し、そのアミノ基を活性化させておくことが好ましい。

【0106】

方法 (e) において、式 (V) の化合物に対する有機スルホン酸又はその反応性誘導体の使用割合は、一般に、式 (V) の化合物 1 モル当たり有機スルホン酸又はその反応性誘導体を少なくとも 1 モル、好ましくは 1 ~ 2 モル、さらに好ましくは 1.05 ~ 1.5 モルの範囲内とすることができます。30

【0107】

前記方法 (f) における R¹ が水素原子を表わす場合の式 (I) の化合物の低級アルキルハライドによる処理は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の中で、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウム - t - ブトキシド等の塩基の存在下に行うことができる。この処理において用いることのできる低級アルキルハライドとしては、例えばメチルアイオダイド、エチルアイオダイド、イソプロピルアイオダイド等を挙げることができる。反応温度は、通常、0 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは氷冷下乃至室温程度の温度が適している。40

【0108】

R¹ が水素原子を表わす場合の式 (I) の化合物に対する低級アルキルハライドの使用割合は、一般に、式 (I) の化合物 1 モル当たり、低級アルキルハライドを少なくとも 1 モル、好ましくは 1.1 ~ 1.5 モルの範囲内とすることができます。

【0109】

本低級アルキル化反応においては、式 (I) の化合物における R¹ の水素原子の低級アル

キル基への変換に加えて、副反応として R^2 で表わされる基の種類によって、該基にも低級アルキル基が導入されることがある。

【0110】

なお、本明細書において説明した反応において、 R^2 で表わされる基がアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基等の反応に関する可能性のある基を含有している場合、該基は適当な保護基、例えばアミノ基についてはベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等；ヒドロキシ基についてはアセトキシ基、メトキシメチル基等；カルボキシル基についてはメチルエステル、エチルエステル等で適宜保護しておき、反応終了後に該保護基を脱離するようにするのが有利である。

【0111】

以上に述べた如くして製造される前記式(I)の化合物又はその塩は、それ自体既知の手段、例えば再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の方法により、反応混合物から単離、精製することができる。

【0112】

【発明の効果】

以上に説明した本発明の式(I)で表わされる 5 - アミノイソキサゾール誘導体又はその塩は、優れた P38MAPK 阻害作用及びそれに基づく TNF- α 、IL-1、IL-6 及び COX-1,2 等の産生阻害作用を有しており、TNF- α 関連疾患、IL-1 関連疾患、IL-6 関連疾患、COX-1,2 関連疾患等の治療剤として有用である。

【0113】

本発明の式(I)の化合物又はその塩の P38MAPK 阻害作用は次のようにして測定することができる。

【0114】

(1) P38MAPK 結合阻害活性の測定

P38MAPK 結合阻害活性は、ヒト単球由来培養細胞である THP-1 細胞のサイトゾール分画を使用して行った。すなわち、THP-1 細胞をセルライセスバッファー(20 mM トリス塩酸緩衝液(pH 7.4)、1 mM 塩化マグネシウム、1 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオライド)、1 mM ペプスタチン A、1 mM ロイペプチド、10 mg/ml アプロチニン)に懸濁した後、水中で超音波処理した。その後、100,000 × g で 1 時間超遠心し、得られる上清液(サイトゾール分画)の蛋白濃度を測定し、サイトゾール分画の蛋白濃度が 1 mg/ml となるようにセルライセスバッファーで希釈した後に、小分け分注し、使用時まで -80°C で保存した。

【0115】

結合阻害活性は、THP-1 細胞のサイトゾール分画(100 μg 蛋白量)と被験化合物を 15°C で 30 分間インキュベートした後、ラジオリガンドとして ^3H -SB202190(925 GBq/mmol、アマシャム社製、英国)を 1.11 KBq 添加し、15°C で 3 時間反応させた。非特異的結合は、20 μM の SB203580 を添加して測定した。遊離及び結合型放射性リガンドを分離するために、チャコール溶液(1%チャコール、0.1%デキストラン T-70)を加えた後、15 分間氷冷し、遠心分離(3,000 rpm、10 分、4°C)した。得られる上清中の放射活性は、液体シンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

【0116】

なお、ラジオリガンドとして用いた ^3H -SB202190 は、4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジ- ^3H -フェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾールであり、非特異的結合の測定のために添加した SB203580 は、4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾールである。

【0117】

本発明の化合物の測定結果を下記に示す。

【0118】

10

20

30

40

50

<u>化 合 物</u>	<u>I C₅₀ (nM)</u>	
実施例2	0. 2 4 1	
実施例18	0. 2 7	
実施例20	0. 0 2 0	
実施例28	0. 4 4	
実施例58	7. 0 5	
実施例61	8. 1	10
実施例78	4. 7	

上記のとおり、本発明の前記式(I)の化合物又はその塩は、優れたP38MAPK結合阻害活性を有しており、P38MAPキナーゼ阻害剤として、ヒト、その他の哺乳動物に対する治療、処置のため、経口投与又は非経口投与(例えば筋注、静注、直腸投与、経皮投与など)することができる。

【0119】

本発明の化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、固体形態(例えば、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠など)、半固体形態(例えば坐剤、軟膏など)又は液体形態(注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど)のいずれかの製剤形態に調製して用いることができる。しかして、上記製剤に使用し得る無毒性の添加物としては、例えば、でん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

【0120】

該薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、一般に、固体及び半固体形態の場合には0.1~50重量%の濃度で、そして液体形態の場合には0.05~10重量%の濃度で含有していることが望ましい。

【0121】

本発明の化合物の投与量は、対象とするヒトをはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医者の診断等により広範に変えることができるが、一般には、1日当たり、0.02~10mg/kg、好適には0.1~2mg/kgとすることができる。しかし、患者の症状の軽重、医者の診断に応じて上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【0122】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。

【0123】

実施例 1

(a) 4 - フルオロベンズアルデヒドオキシムの合成

4 - フルオロベンズアルデヒド 25 g および塩酸ヒドロキシルアミン 15.4 g にエタノール 47ml および氷水 137ml を加えた。内温 25~30 にて 50% 水酸化ナトリウム水溶液 42.8 ml を滴下した後、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液をエーテルにて洗浄後、氷冷下、濃塩酸にて中和し、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を n - へ

10

20

30

40

50

キサン - エーテルより再結晶し、無色結晶の標題化合物 24.3 g (収率: 87%)を得た。

【0124】

融点: 86.6 ~ 88.0 (n-ヘキサン - エーテル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.11 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 ~ 7.40 (m, 2H), 7.23 ~ 6.90 (m, 2H)

Mass, m/e: 139 (M⁺, base)

(b) N-ヒドロキシ-4-フルオロベンゼンカルボキシミドイルクロリドの合成

4-フルオロベンズアルデヒド 19.4 g をジメチルホルムアミド 140 ml に溶解した後、内温を 40 以下に保ちながら、N-クロロ口こはく酸イミド 18.9 g を徐々に加えた。室温にて 1.5 時間攪拌した後、反応溶液を氷水に注ぎ、エーテルにて抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を n-ヘキサン - エーテルより再結晶し、無色結晶の標題化合物 23.41 g (97%)を得た。

【0125】

融点: 67.4 ~ 70.1 (n-ヘキサン - エーテル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.08 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 2.2 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.2 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.2 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.2 Hz, 6.8 Hz, 1H)

Mass, m/e: 175 (M⁺⁺ + 2), 173 (M⁺), 95 (base)

(c) 5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

無水エタノール 200 ml にナトリウム 2.92 g を溶解した後、4-ピリジルアセトニトリル 15 g のテトラヒドロフラン溶液 200 ml を滴下した。ついで、氷冷下 (内温 5 ~ 10)、N-ヒドロキシ-4-フルオロベンゼンカルボキシミドイルクロリド 22.06 g のエタノール溶液 200 ml を滴下した後、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧留去した後、水を加え、結晶をろ取した。エーテルにて洗浄することにより、淡黄色結晶の標題化合物 31.86 g (収率: 98%)を得た。

【0126】

融点: 192.5 ~ 194.5 (エタノール - 水)

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.55 (dd, J = 1.8 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.50 ~ 6.90 (m, 4H), 7.05 (dd, J = 1.8 Hz, 4.4 Hz, 2H), 4.83 (bs, 2H)

IR (KBr) max: 3460, 1644, 1606 cm⁻¹

Mass, m/e: 255 (M⁺, base)

実施例 2

3-(4-フルオロフェニル)-5-フェニルアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

イミダゾール 1.36 g および 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (以下 DBU と略す) 3.04 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、氷冷攪拌下、フェニルアセチルクロリド 3.09 g のテトラヒドロフラン溶液 10 ml を滴下した後、室温にて 30 分攪拌した。ついで、5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール 2.55 g および DBU 3.04 g のテトラヒドロフラン溶液 20 ml を滴下した後、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 350 g (溶出溶媒、クロロホルム: メタノール = 40:1) にて精製し、無色結晶の標題化合物 3.06 g (収率: 82%)を得た。

【0127】

10

20

30

40

50

融点：164.5～165.5 (n-ヘキサン-酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.48 (dd, J = 1.7 Hz, 4.5 Hz, 2H),
7.69 (bs, 1H), 7.50～6.97 (m, 9H), 6.89 (dd, J = 1.7 Hz, 4.5 Hz, 2H),
3.75 (s, 2H)

IR (KBr) max: 1712, 1630, 1602, 1436 cm⁻¹

Mass, m/e: 373 (M⁺), 91 (base)

実施例 3～6

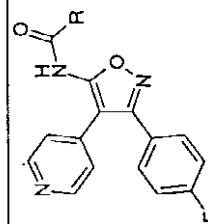
対応する酸クロリドを用い、実施例2と同様に処理し、表1の化合物を得た。

【0128】

【表1】

表 1

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) ν max: cm^{-1}	NMR (CDCl_3) (ppm)	
					IR (KBr) ν max: cm^{-1}	NMR (CDCl_3) (ppm)
実施例 3	エトキシカルボニルエチル	172-174	383(M^+), 101 (base)	1732, 1708, 1632 8.56(dd, $J=1.5, 4.4\text{Hz}$, 2H) 8.51(brs, 1H), 7.47-6.95(m, 6H), 4.16(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.71(s, 4H), 1.26(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)		
実施例 4	メトキシカルボニルメチル	155-157	355(M^+), 59(base)	1752, 1716, 1632 10.0(brs, 1H), 8.59(dd, $J=1.5, 4.6\text{Hz}$, 2H), 7.48-6.92(m, 6H), 3.81(s, 3H), 3.52(s, 2H)		
実施例 5	メトキシカルボニル	157-159	341(M^+), 59(base)	1752, 1726, 1632 8.64(dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$, 2H), 7.48-6.95(m, 6H), 3.97(s, 3H)		
実施例 6	アセトキシメチル	162.0-165.0	355(M^+), 255 (base)	1748, 1735, 1634 8.32(dd, $J=1.6, 4.5\text{Hz}$, 2H), 8.52-8.25(br s, 1H), 7.48-6.94(m, 6H), 4.72(s, 2H), 2.19(s, 3H)		



【0129】

実施例 7

3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシアセチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル)

イソキサゾールの合成

5 - アセトキシアセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル)

イソキサゾール 7 1 mg をエタノール 3 ml に溶解し、室温攪拌下、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0 . 40 ml を滴下した後、1 . 5 時間攪拌した。減圧下濃縮し、水 1 5 ml を

10

20

30

40

50

加えた後、1N 塩酸0.40m1で中和した。クロロホルム20m1で3回抽出し、有機層を併せ、飽和食塩水10m1で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー22g（溶出溶媒、酢酸エチル：メタノール=9:1）にて精製し、白色粉末の標題化合物56mg（収率：100%）を得た。

融点：160.0~163.0

¹H-NMR(CDC1₃) : 8.87~8.97(br, 1H), 8.49(dd, J=1.6, 4.5Hz, 2H), 7.47~6.94(m, 6H), 4.30(s, 2H), 1.46~2.29(br, 1H)

IR(KBr) max: 3300, 1704, 1638 cm⁻¹

Mass, m/e: 313(M⁺), 255(base)

実施例 8

5-(3-カルボキシルプロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

5-(3-エトキシカルボニルプロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール58mgをエタノール15m1とテトラヒドロフラン5m1の混液に溶解し、室温攪拌下、1N水酸化ナトリウム水溶液0.30m1を滴下した後、21時間攪拌した。減圧下濃縮し、水30m1を加えた後、エーテル10m1で2回洗浄し、1N 塩酸0.30m1で中和した。クロロホルム30m1で3回抽出し、有機層を併せ、飽和食塩水5m1で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルム-メタノールから再結晶し、白色粉末の標題化合物24mg（収率：45%）を得た。

【0130】

融点：172.0~174.0（クロロホルム-メタノール）

¹H-NMR(CD₃OD) : 8.49(br, 2H), 7.84~7.04(m, 6H), 2.64(s, 4H)

IR(KBr) max: 3244, 1696, 1610 cm⁻¹

Mass, m/e: 355(M⁺), 55(base)

実施例 9

3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

4-メチルフェニル酢酸265mg、1,1'-カルボニルジイミダゾール286mgをテトラヒドロフラン10m1に溶解し、室温で1時間攪拌した。5アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール150mgおよびDBU268mgの無水テトラヒドロフラン2m1溶液を順次加え、室温で22時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー80g（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール=40:1）にて精製し、標題化合物118mg（収率52%）を得た。

【0131】

融点：191.3~192.0（n-ヘキサン-エチルアルコール）

¹H-NMR(CDC1₃) : 8.49(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.49(bs, 1H), 7.44~6.96(m, 8H), 6.90(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 3.71(s, 2H), 2.37(s, 3H)

IR(KBr) max: 3236, 1694, 1632, 1600, 1496 cm⁻¹

Mass, m/e: 387(M⁺), 225, 105(base)

実施例 10~46

対応するカルボン酸を用い、実施例9と同様に処理し、表2、3、4、5、6および7の化合物を得た。

【0132】

【表2】

10

20

30

40

50

表 2

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) ν max: cm ⁻¹	NMR (CDCl ₃) (ppm)	
					(base)	(KBr) (base)
実施例 10	フェノキシメチル	183.3-185.0	389(M ⁺),225,77(base)	1722,1632,1582, 1494	8.57(dd,J=1.5Hz,4.4Hz,2H),7.50-6.85(m,9H),7.05(dd,J=1.5Hz, 4.4Hz,2H),4.65(s,2H)	
実施例 11	4-トリフルオロメチルフェニルメチル	200.0-204.2	441(M ⁺),225,186, 159(base)	1722,1612,1528, 1328	8.52(dd,J=1.5Hz,4.4Hz,2H),7.64(d,J=8.1Hz,2H),7.40-7.20(m, 2H),7.37(d,J=8.1Hz,2H),7.05(l,J=8.6Hz,2H),6.96(dd,J=1.5Hz, 4.4Hz,2H),3.83(s,2H)	
実施例 12	4-アセトキシフェニルメチル	162.7-164.6	431(M ⁺),255,176, 107(base)	1760,1712,1632, 1606,1220,1198	8.46(d,J=6Hz,2H),7.48-6.98(m,6H),7.11(t,J=8.6Hz,2H),6.92(dd, J=1.8Hz,4.4Hz,2H),3.71(s,2H),2.30(s,3H)	
実施例 13	4-フルオロフェニルメチル	186.8-188.5	391(M ⁺),255,136, 109(base)	1712,1630,1604, 1510,1432	8.51((dd,J=1.5Hz,4.4Hz,2H),7.70s,1H),7.48-7.20(m,4H),7.05(t, J=8.4Hz,4H),6.95(dd,J=1.5Hz,4.4Hz,2H),3.73(s,2H)	
実施例 14	2-クロロフェニルメチル	191.5-193.4	407(M ⁺),255,152, 125(base)	1714,1690,1600, 1414	8.50(dd,J=1.8Hz,4.6Hz,2H),7.66(bs,1H),7.55-6.95(m,6H),7.04 (t,J=8.6Hz,2H),6.99(dd,J=1.8Hz,4.6Hz,2H),3.87(s,2H)	
実施例 15	ベンゾイル	118.7-119.9	387(M ⁺),282,105 (base)	1698,1678,1632, 1526,1438,1226	9.42(bs,1H),8.63(dd,J=1.8Hz,4.4Hz,2H),8.4-8.2(m,2H),7.72- 7.28(m,3H),7.46(d,J=9.0Hz,1H),7.40(d,J=9.0Hz,1H),7.15(dd,J= 1.8Hz,4.4Hz,2H),7.08(l,J=8.8Hz,2H)	
実施例 16	4-t-ブトキシカルボニルアミノフェニルメチル	197.3-200.1	488(M ⁺),225,186, 159(base)	3352,1692,1528, 1240	8.51(dd,J=1.5Hz,4.6Hz,2H),7.47(bs,1H),7.46-6.98(m,8H),6.92 (dd,J=1.5Hz,4.6Hz,2H),6.54(bs,1H),3.69(s,2H),1.55(s,3H),1.53(s, 6H)	
実施例 17	ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメチル	203.2-204.5	429(M ⁺),255,174, 147(base)	1678,1636,1606, 1508,1434,1222	8.37(dd,J=1.5Hz,4.4Hz,2H),8.00-7.20(m,7H),7.02(t,J=8.6Hz, 2H),6.71(dd,J=1.5Hz,4.4Hz,2H),4.02(s,2H)	

【0133】

【表3】

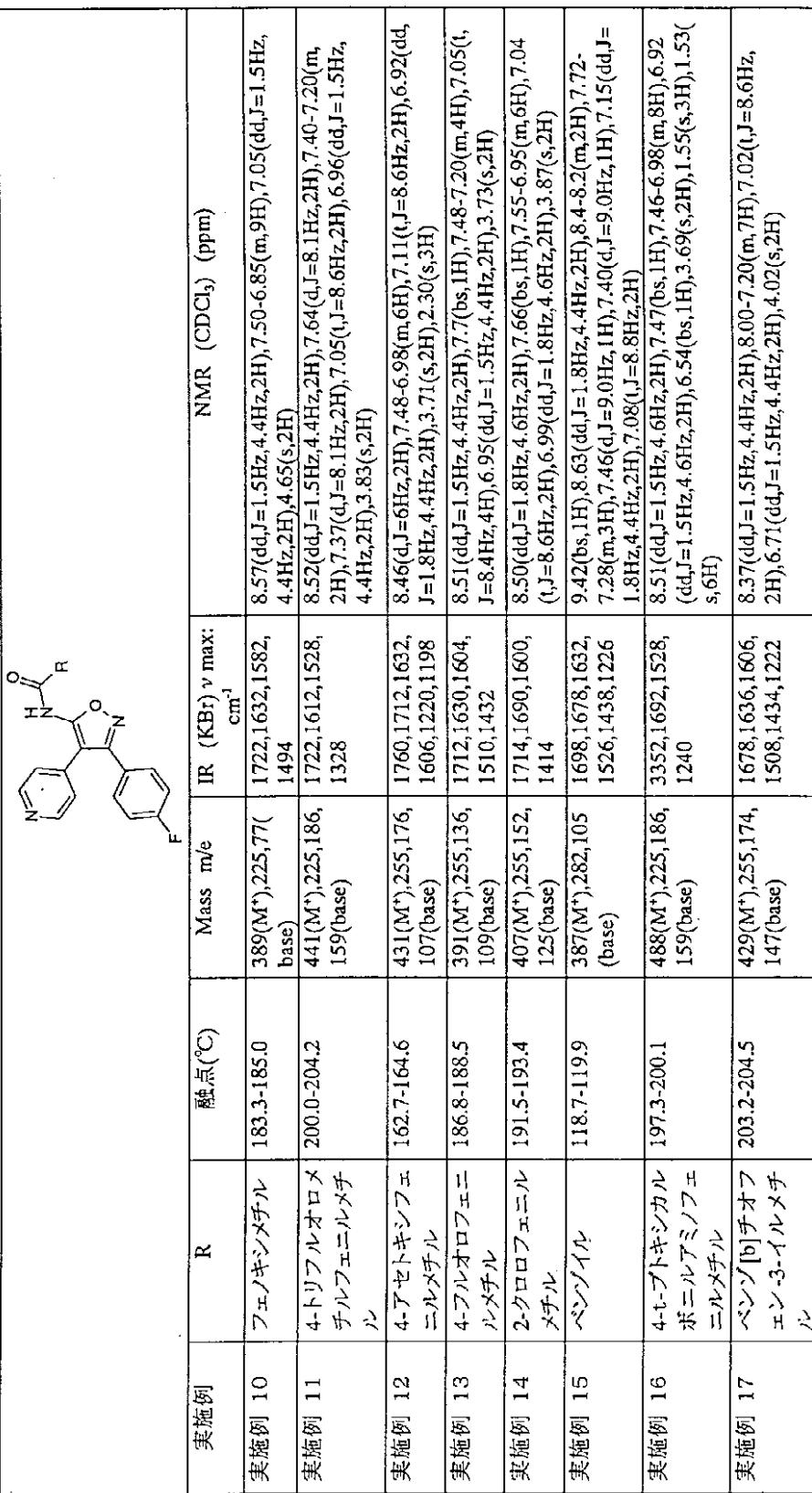


表 3

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) ν max: cm ⁻¹	NMR ($^{13}\text{CDCl}_3$) (ppm)	
					IR (KBr) ν max: cm ⁻¹	NMR ($^{13}\text{CDCl}_3$) (ppm)
実施例 18	4-メトキシフェニルメチル	199.9-203.5	403(M ⁺),255,148, 121(base)	1719,1628,1604, 1512,1432,1248 2H),6.89(dd,J=1.5Hz,4.6Hz,2H),7.46-6.80(m,6H),7.13(J=8.1Hz, 2H)	8.52(dd,J=1.5Hz,4.6Hz,2H),8.50(m,6H),7.46-6.80(m,6H),7.13(J=8.1Hz, 2H)	
実施例 19	3-ヒドロキシフェニルメチル	164.8-167.5	389(M ⁺),107(base) e)	3216,1696,1606, 1548 (m,11H),3.68(s,2H)	8.60-8.10(bs,1H),8.41(dd,J=1.5Hz,4.6Hz,2H),7.45-6.65 (m,11H),3.68(s,2H)	
実施例 20	1-フエネチル	150.8-153.7	387(M ⁺),105(base) e)	3264,1692,1632, 1602 (dd,J=1.5Hz,4.6Hz,2H),3.78(q,J=7.0Hz,1H),1.54(d,3H)	8.44(dd,J=1.5Hz,4.6Hz,2H),7.57(bs,1H),7.50-6.90(m,9H),6.82 (dd,J=1.5Hz,4.6Hz,2H),3.78(q,J=7.0Hz,1H),1.54(d,3H)	
実施例 21	2-ブリル	201.9-203.2	349(M ⁺),95(base)	1668,1586,1432, 1298,1222 (m,11H),3.68(s,2H)	8.53(dd,J=1.5Hz,4.6Hz,2H),7.60-6.95(m,9H),6.61-6.56(m,1H)	
実施例 22	2-ナフチル	214.0-215.5	409(M ⁺),155(base) e)	1682,1632,1598, 1500,1434,1412, 1280,1230,1200, 830 (m,11H),3.68(s,2H)	8.56-8.39(m,3H),8.00-7.85(m,4H),7.70-6.96(m,9H)	
実施例 23	1-ナフチル	219.3-222.2	409(M ⁺),155(base) e)	1674,1486 (m,11H),3.68(s,2H)	8.50(dd,J=1.6Hz,4.5Hz,2H),8.29-8.10(m,1H),8.03-6.95(m,13H)	
実施例 24	1-ナフチルメチル	192.4-193.1	423(M ⁺),141(base) e)	1702,1628,1606, 1226,838,782 (m,11H),3.68(s,2H)	8.31(dd,J=1.6Hz,4.5Hz,2H),8.00-7.79(m,3H),7.68-7.22(m,8H), 7.10-6.88(m,2H),6.62(dd,J=1.7Hz,4.5Hz,2H),4.20(s,2H)	
実施例 25	2-ナフチルメチル	193.3-194.7	423(M ⁺),141(base) e)	1710,1602,1524, 1430,1224,812 (m,11H),3.68(s,2H)	8.31(dd,J=1.6Hz,4.5Hz,2H),7.91-6.87(m,12H),6.79 (dd,J=1.6Hz,4.5Hz,2H),3.92(s,2H)	

【0 1 3 4】

【表 4】

表 4

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) ν max: cm ⁻¹	NMR ($CDCl_3$) (ppm)	
					e)	e)
実施例 26	4-ビニジル	170.7-171.9	360(M ⁺),106(bas e)	1606,1514,1498, 1468,1462,1434, 1418,1328,1310, 1218,822,694	8.74(dd,J=1.7Hz,4.5Hz,2H),8.50(dd,J=1.6Hz,4.5Hz,2H),7.78 (dd,J=1.6Hz,4.5Hz,2H),7.61(s,1H),7.56-7.33(m,1H),7.21-6.93 (m,5H)	
実施例 27	3-ビニジル	194.0-194.6	360(M ⁺),106(bas e)	1692,1636,1588, 1562,1520,1412, 1390,1300,1230, 840	9.07(d,like,1H),8.77(dd,J=1.6Hz,4.7Hz,1H),8.47(dd,J=1.5Hz, 4.4Hz,2H),8.19(dt-like,1H),7.50-6.93(m,8H)	
実施例 28	3-テニル	185.5-187.3	379(M ⁺),97(base)	1710,1620,1522, 1430,1410,1232, 1218,1156,842	8.46(dd,J=1.6Hz,4.5Hz,2H),7.44-6.89(m,10H),3.74(s,2H)	
実施例 29	2-キノリル	218.1-219.4	410(M ⁺),128(bas e)	1722,1624,1590, 1224	8.60(dd,J=1.6Hz,4.5Hz,2H),8.46-7.00(m,13H)	
実施例 30	2-ピラジニル	205.7-207.5	361(M ⁺),79(base)	1690,1632,1600, 1508,836	9.94(br,1H),9.43(d,J=1.3Hz,1H),8.88(d,J=2.4Hz,1H),8.89-8.59 (m,3H),7.52-7.36(m,2H),7.20-6.95(m,4H)	
実施例 31	(1-メチル-2-ピロリル)メチル	203.5-206.1	376(M ⁺),94(base)	1712,1616,1214	8.56(dd,J=1.5Hz,4.4Hz,2H),7.66(br,1H),7.46-7.26(m,2H),7.17-6.91(m,4H),6.67(t-like,1H),6.13(d,J=2.2Hz,2H),3.72(s,2H),3.48 (s,3H)	
実施例 32	ストキシンドチル	148.5-149.0	327(M ⁺),63 (base)	1686,1638	8.60(dd,J=1.75-4.4Hz,2H),8.60(br,s,1H),7.45-6.92(m,6H), 4.03(s,2H),3.49(s,2H)	
実施例 33	ジメチルアミノメチル	167.5-169.5	340(M ⁺),58(base)	1678,1644	8.60(dd,J=1.75-4.4Hz,2H),7.49-6.95(m,6H), 3.10(s,2H), 2.37(s,3H)	

【0 1 3 5】

【表5】

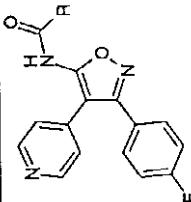
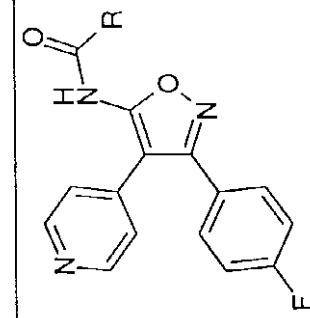


表 5

実施例	R	融点(°C)	Mass (m/e)	IR (KBr) ν max: cm ⁻¹	NMR (DMSO-d ₆) (ppm)
実施例 34	3-クロロロフェニルメチル	180.3-182.3	407(M ⁺),255,125 (base)	1728,1628,1600, 1436	11.07(bs,1H),8.47(dd,J=1.5Hz,4.4Hz,2H),7.55-7.12(m,8H),7.06 (dd,J=1.5Hz,4.4Hz,2H),3.71(s,2H)
実施例 35	2,6-ジクロロフェニルメチル	234.7-236.0	443(M ⁺ +2),441(M ⁺),255,186,159 (base)	1712,1604,1554, 1439	11.20(bs,1H),8.53(dd,J=1.5Hz,4.6Hz,2H),7.55-7.22(m,7H),7.16 (dd,J=1.5Hz,4.6Hz,2H),4.05(s,2H)
実施例 36	4-ニトロフェニルメチル	217.7-218.7	418(M ⁺),225(bas e),136	1716,1635,1604, 1518,1438,1346	11.15(bs,1H),8.49(dd,J=1.5Hz,4.4Hz,2H),8.19(d,J=8.6Hz,2H), 7.65-7.16(m,4H),7.53(d,J=8.6Hz,2H),7.09(dd,J=1.5Hz,4.4Hz, 2H),3.88 (s,2H)



【0136】
【表6】

10

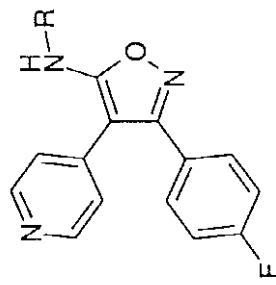
20

30

40

表 6

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) ν max: cm ⁻¹	NMR (CDCl ₃) (ppm)	
					IR (KBr) ν max: cm ⁻¹	NMR (CDCl ₃) (ppm)
実施例 37	N'-カルボベニンゾ キシングリシル	207.1-210.0	446(M ⁺), 91(base)	3160, 3024, 1680, 1600, 1534	8.54(br d,J=5.9Hz, 2H), 7.46-6.97(m, 7H), 7.11(dd,J=1.5Hz, J=6.2 Hz, 2H), 6.06(m, 1H), 5.12(s, 2H), 3.97(m, 2H)	
実施例 38	N'-カルボベニンゾ キシ-L-アラニル キシ-L-ノバリル	183.5-184.1	460(M ⁺), 91(base)	3212, 1678, 1534	8.47(dd,J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.46-6.95(m, 1H), 5.92(br d, J=7.7Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 4.34(m, 1H), 1.43(d,J=7.3Hz, 3H)	
実施例 39	N'-カルボベニンゾ キシ-L-アラニル キシ-L-ノバリル	171.4-174.6	381(M-OBzI ⁺), 91(base)	3288, 2972, 1686, 1636, 1516	9.56(br s, 1H), 8.50(dd,J=1.5Hz, J=4.4Hz, 2H), 7.43-6.93(m, 9H), 7.03(dd,J=1.5Hz, J=4.4Hz, 2H), 5.61(br d,J=8.6Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 4.22(m, 1H), 2.19(m, 1H), 0.96(m, 6H)	
実施例 40	N'-カルボベニンゾ キシ-L-ロイシル	69.9-71.9	502(M ⁺), 91(base)	3212, 2960, 1720, 1630, 1504, 1434	9.37(br s, 1H), 8.47(dd,J=1.5Hz, J=4.4Hz, 2H), 7.45-7.26(m, 9H), 7.00(m, 2H), 5.41(br d,J=7.9Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.28(m, 1H), 1.81- 1.25(m, 3H), 0.90(m, 6H)	
実施例 41	N'-カルボベニンゾ キシ-L-プロリル	68.3-71.2	351(M-Z'), 91(base)	3204, 2960, 1688, 1636, 1512, 1418	8.51(m, 2H), 7.47-6.92(m, 11H), 5.15(s, 2H), 4.45(m, 1H), 3.46(m, 2H), 2.04-1.17(m, 4H)	
実施例 42	N'-カルボベニンゾ キシ-L-フェニル アラニル	185.3-187.8	429(M-OBzI ⁺), 91(base)	3292, 3236, 1688, 1600, 1526, 1434	8.46(dd,J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.47-7.05(m, 14H), 7.00(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 6.01(br d,J=7.9Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.06(dd,J=2.8Hz, 2.6Hz, 3H)	

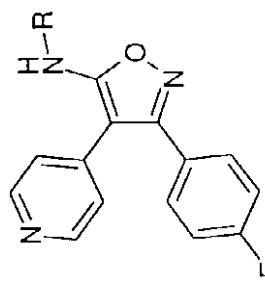


【0137】

【表7】

表 7

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) ν max: cm ⁻¹	NMR (CDCl ₃) (ppm)
実施例 43	N'-カルボ-t-ブト キシ-L-アラニル	166.9-168.4	353(M-OBu ⁺), 57(base)	3344,2980,1680, 1642,1598,1508	9.45(br s,1H),8.58(dd,J=1.5Hz,J=4.4Hz,2H),7.46-6.94(m,4H), 7.11(dd,J=1.5Hz,J=4.4Hz,2H),5.05(br d,J=7.0Hz,1H),4.29(t, J=7.0Hz,1H),1.29(d,J=6.9Hz,3H),1.27(s,9H),
実施例 44	N'-カルボ-t-ブト キシ-L-アラニル	155.1-157.3	381(M-OBu ⁺), 57(base)	3340,3268,2976, 1680,1506	9.18(br s,1H),8.57(dd,J=1.5Hz,J=4.4Hz,2H),7.46-6.94(m,6H), 5.04(br d,J=8.1Hz,1H),4.04(m,1H),2.17(m,1H),1.44(s,9H), 0.99(m,6H)
実施例 45	N'-カルボ-t-ブト キシ-L-プロリル	86.1-88.8	452(M ⁺),57(base)	3212,2980,1686, 1638,1522	8.59(dd,J=1.5Hz,J=4.4Hz,2H),7.47-6.94(m,4H),7.11 (dd,J=1.5Hz,J=4.4Hz,2H),4.45(d,J=5.1Hz,1H),3.37(m,2H), 2.04-1.26(m,4H),1.43(s,9H)
実施例 46	N'-カルボ-t-ブト キシ-N'-メチル- L-フェニルアラニ ル	163.8-165.1	443(M-OBu ⁺), 57(base)	3064,2980,1686, 1518	9.14(br s,1H),8.51(m,2H),7.46-6.95(m,11H),4.82(m,1H), 3.20(m,2H),2.73(s,3H),1.39(s,9H)



【0138】

実施例 47

5 - (L - アラニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール 塩酸塩の合成

5 - (N' - カルボ - t - ブトキシ - L - アラニルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾールを酢酸エチル 10 ml に溶解し、15% 塩化

水素メタノール溶液を 6 m l または、 3 N 塩化水素 - ジオキサン溶液 1 0 m l を加え、 室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに懸濁し、析出している粉末を濾取し、白色粉末の標題化合物 4 2 m g (収率 5 9 %)を得た。

【 0 1 3 9 】

融点： 1 7 4 . 5 ~ 1 7 7 . 6

¹H - N M R (C D₃OD) : 8 . 7 4 (d , J = 5 . 7 H z , 2 H) , 7 . 8 6 (d , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 7 . 5 6 ~ 7 . 1 1 (m , 4 H) , 4 . 2 2 (q , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 1 . 6 8 (d , J = 7 . 0 H z , 3 H)

I R (K B r) max : 3 6 0 0 ~ 2 7 0 0 , 1 7 2 4 , 1 6 3 0 , 1 5 2 0 , 1 4 3 4 c m⁻¹

M a s s , m / e : 3 2 6 (M⁺)

実施例 4 8 ~ 5 0

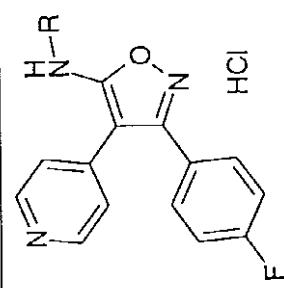
対応する原料を用いて、実施例 4 7 と同様に処理し、表 8 の化合物を得た。

【 0 1 4 0 】

【表 8】

表 8

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) ν max: cm ⁻¹	NMR (CD ₃ OD) (ppm)	
					実施例 48 L-ペリル	166.4-169.3 352(M ⁺) 1626,1528,1434 3600-2600,1722, 7.80(d,J=6.6Hz,2H), 7.55-7.11(m,4H), 4.14(q,J=7.0Hz,1H), 3.45(m,2H), 2.24-2.01(m,4H)
実施例 48	L-ペリル	190.5-195.8	354(M ⁺) 1634,1426 3600-2500,1720, 1.11(m,6H)	8.75(d,J=6.4Hz,2H), 7.83(d,J=6.2Hz,2H), 7.56-7.10(m,2H), 4.06(t,J=2.4Hz,1H), 2.40(m,1H)	実施例 49 L-プロリル	8.74(d,J=5.9Hz,2H), 7.80(d,J=6.6Hz,2H), 7.55-7.11(m,4H), 4.14(q,J=7.0Hz,1H), 3.45(m,2H), 2.24-2.01(m,4H)
実施例 50	N'-メチル-L-フェニルアラニル ニルアラニル	178.6-181.9 416(M ⁺) 1608,1516,1430	3660-2500,1716, 1.14(m,1H),3.31(m,3H), 2.71(br s,2H), 7.54-7.11(m,9H), 4.14(m,1H)	8.71(d,J=5.1Hz,2H), 7.67(d,J=5.3Hz,2H), 7.54-7.11(m,9H), 4.14(m,1H)		



【0141】

実施例 51

3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソブチリルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾールの合成

5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール 25

5 mg をクロロホルム 20 ml に溶解し、氷冷攪拌下、イソブチリルクロリド 330 mg とトリエチルアミン 0.44 ml を加えた後、室温にて 90 分攪拌した。反応溶液に水を

10

20

30

40

50

加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を室温にてメタノール 10 ml に溶解し 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を水 10 ml に溶解し 2 N 塩酸で中和し析出した固体をクロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 30 g (溶出溶媒、クロロホルム : メタノール = 30 : 1) にて精製し、無色結晶の標題化合物 250 mg (収率: 77%)を得た。

【0142】

融点: 213.5 ~ 215.8 (n-ヘキサン - 酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.57 (dd, J = 1.8 Hz, 4.6 Hz, 2H), 10.76 (bs, 1H), 7.47 ~ 6.95 (m, 6H), 2.61 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 6H)

IR (KBr) max: 1692, 1634, 1596, 1436 cm⁻¹

Mass, m/e: 325 (M⁺), 255 (base)

実施例 52 ~ 62

対応する酸クロリドを用い、実施例 51 と同様に処理し、表 9 および 10 の化合物を得た。

【0143】

【表 9】

表 9

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR(KBr) ν max cm ⁻¹	NMR(CDCl ₃)δ (ppm)	
					IR(KBr) ν max cm ⁻¹	NMR(CDCl ₃)δ (ppm)
実施例 52	メチル	189.5-194	297(M ⁺),255	1722,1630,1440, 1225	11.50-10.50(br s,1H),8.54(d,J=5.9Hz,2H),7.54-7.00(m,6H),2.05 (s,3H)(DMSO-d ₆)	
実施例 53	エチル	173.2-177.2	311(M ⁺),57(base)	1726,1634,1596, 1436	8.58(dd,J=1.5Hz,4.4Hz,2H),7.75(bs,1H),7.49-6.96(m,4H),7.10 (dd,J=1.5Hz,4.4Hz,2H),2.47(q,J=7.5Hz,2H),1.20(t,J=7.5Hz,3H)	
実施例 54	ブチル	181.2-183.6	339(M ⁺),255(base) e)	1710,1624,1606	8.56(dd,J=1.5Hz,4.4Hz,2H),7.89(bs,1H),7.47-6.95(m,4H),7.10 (dd,J=1.5Hz,4.4Hz,2H),2.43(t,J=7.1Hz,2H),1.75-1.16(m,4H), 0.92(t,J=6.2Hz,3H)	
実施例 55	イソブチル	185.7-188.6	339(M ⁺),255,57(base)	1710,1626,1606, 1422	8.56(dd,J=1.5Hz,4.6Hz,2H),7.90(bs,1H),7.49-6.95(m,6H), 2.51-2.07(m,2H),1.75-1.49(m,1H),0.97(d,J=6.4Hz,6H)	
実施例 56	t-ブチル	171.2-183.3	339(M ⁺),57(base)	1702,1632,1604, 1436	8.58(dd,J=1.5Hz,4.6Hz,2H),7.59(bs,1H),7.48-6.96(m,6H),1.28 (s,9H)	
実施例 57	シクロヘキシルメ チル	191.2-183.4	379(M ⁺), 255(base)	1720,1616,1440	8.59(dd,J=1.2Hz,4.7Hz,2H),7.47-6.95(m,6H),2.27(d,J=6.6Hz, 2H),1.80-0.80(m,11H)	

【0 1 4 4】
【表 10】

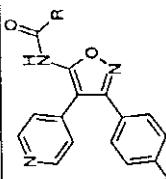


表10

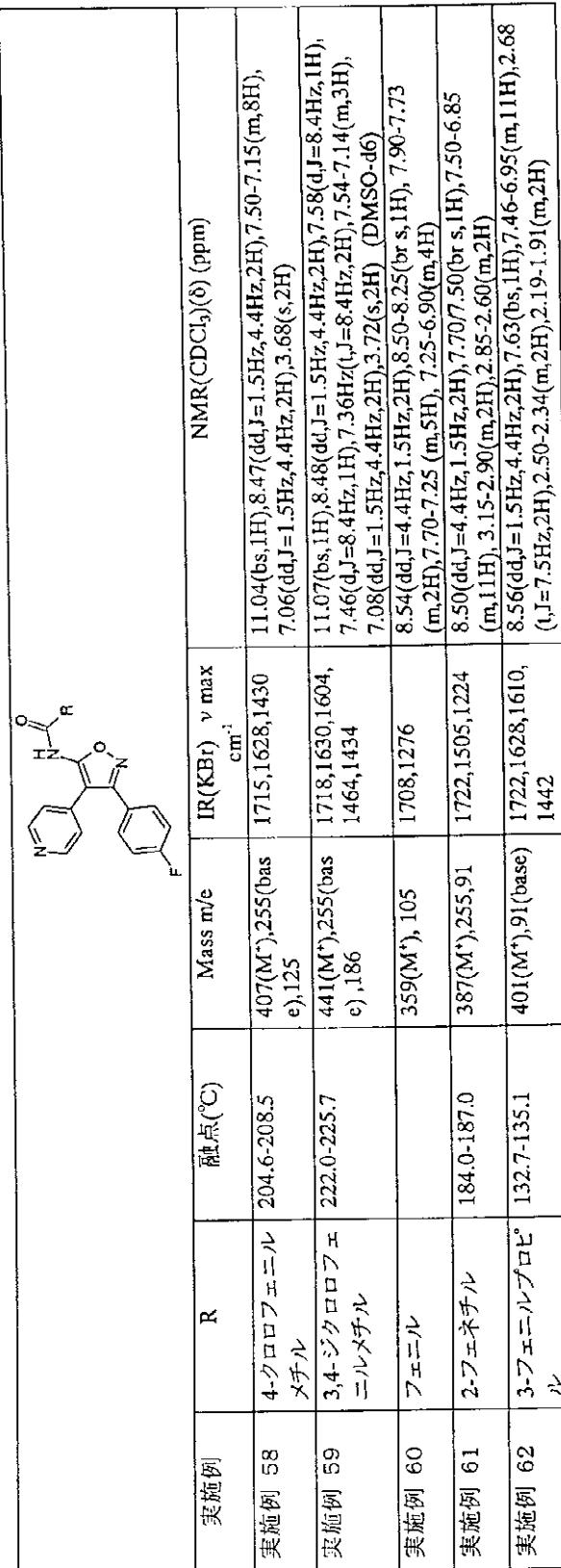
実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR(KBr) ν max cm⁻¹	NMR(CDCl_3)(δ) (ppm)
実施例 58	4-クロロフェニルメチル	204.6-208.5	407(M^+), 255(bas e), 125	1715, 1628, 1430 11.04(bs, 1H), 8.47(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.50-7.15(m, 8H), 7.06(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 3.68(s, 2H)	
実施例 59	3,4-ジクロロフェニルメチル	222.0-225.7	441(M^+), 255(bas e), 186	1718, 1630, 1604, 1464, 1434 11.07(bs, 1H), 8.48(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.58(d, J=8.4Hz, 1H), 7.46(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36Hz(J=8.4Hz, 2H), 7.54-7.14(m, 3H), 7.08(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 3.72(s, 2H) (DMSO-d ₆)	
実施例 60	フェニル		359(M^+), 105	1708, 1276 8.54(dd, J=4.4Hz, 1.5Hz, 2H), 8.50-8.25(br s, 1H), 7.90-7.73 (m, 2H), 7.70-7.25 (m, 5H), 7.25-6.90(m, 4H)	
実施例 61	2-フェネチル	184.0-187.0	387(M^+), 255, 91	1722, 1505, 1224 8.50(dd, J=4.4Hz, 1.5Hz, 2H), 7.70-7.50(br s, 1H), 7.50-6.85 (m, 11H), 3.15-2.90(m, 2H), 2.85-2.60(m, 2H)	
実施例 62	3-フェニルプロピル	132.7-135.1	401(M^+), 91(base)	1722, 1628, 1610, 1442 8.56(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.63(bs, 1H), 7.46-6.95(m, 11H), 2.68 (J=7.5Hz, 2H), 2.50-2.34(m, 2H), 2.19-1.91(m, 2H)	

【0145】

実施例 63

5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾールの合成

5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール 1.0
0 mg およびトリエチルアミン 119 mg、DBU 179 mg のクロロホルム溶液 1.0 m



1-カルボベンゾキシクロリド 200 mg、ジメチルアミノピリジン 10 mg を加え、室温で 3 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 40 g (溶出溶媒、クロロホルム : メタノール = 50 : 1) にて精製し、白色粉末の標題化合物 63 mg (収率 : 41 %) を得た。

【0146】

融点 : 183.5 ~ 184.1

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.50 (m, 2H), 7.45 ~ 6.96 (m, 9H), 5.11 (s, 2H)

IR (KBr) max : 1746, 1630, 1602 cm⁻¹

Mass, m/e : 389 (M⁺), 91 (base)

実施例 64

5-エトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール 150 mg およびトリエチルアミン 178 mg、DBU 268 mg のエタノールを含むクロロホルム溶液 10 ml へクロロギ酸フェニル 276 mg、ジメチルアミノピリジン 10 mg を加え、室温で一晩攪拌した。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 40 g (溶出溶媒、クロロホルム : メタノール = 100 : 1) にて精製し、白色粉末の標題化合物 106 mg (収率 : 55 %) を得た。

【0147】

融点 : 172.1 ~ 172.6

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.58 (dd, J = 1.54 Hz, J = 4.4 Hz, 2H), 7.47 ~ 6.95 (m, 6H), 4.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

IR (KBr) max : 2988, 1742, 1638, 1606, 1520, 1442 cm⁻¹

Mass, m/e : 327 (M⁺)

実施例 65

5-(n-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール 150 mg、トリエチルアミン 178 mg および n-ブタノール 131 mg をテトラヒドロフランに溶解し、クロロギ酸フェニル 276 mg を加え、10 分攪拌した後、DBU 268 mg、ジメチルアミノピリジン 10 mg を加え、室温で一晩攪拌した。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 40 g (溶出溶媒、クロロホルム : メタノール = 100 : 1) にて精製し、白色粉末の標題化合物 103 mg (収率 : 49 %) を得た。

【0148】

融点 : 134.0 ~ 136.7

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.61 (dd, J = 1.5 Hz, J = 4.4 Hz, 2H), 7.48 ~ 6.96 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 1.5 Hz, J = 4.4 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.68 ~ 1.14 (m, 4H), 0.92 (t, J = 5.7 Hz, 3H)

IR (KBr) max : 3076, 2964, 1740, 1640, 1606, 1442 cm⁻¹

Mass, m/e : 355 (M⁺), 57 (base)

実施例 66 ~ 69

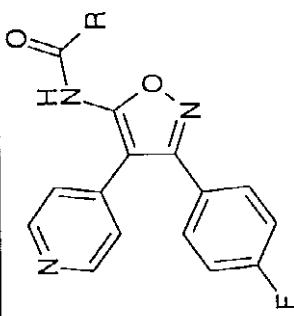
対応するアルコールあるいはアミンを用いて、実施例 65 と同様に処理し、表 11 の化合物を得た。

【0149】

【表 1 1】

表 1.1

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) ν max: cm ⁻¹	NMR ($CDCl_3$) (ppm)
実施例 66	2-フェニルエトキシ	165.2-166.3	403(M ⁺), 105(bas e)	3076, 2820, 1738, 1642, 1524, 1440	8.51(d,J=5.9Hz,2H), 7.69(br s,1H), 7.47-6.96(m,11H), 4.36(t,J=6.8Hz,2H), 2.92(t,J=6.8Hz,2H)
実施例 67	n-ブチルアミノ	153.6-156.5	312, 282(M-NHBu ⁺)	3348, 2956, 1750, 1676, 1606, 1528	8.58(m,2H), 7.80(br s,1H), 7.47-6.96(m,6H), 6.26(br s,1H), 3.32(m,2H), 1.74-1.26(m,4H), 0.95(m,3H)
実施例 68	シクロヘキシルアミノ	136.0-139.0	282(M-NHcHex ⁺)	3836, 2936, 1752, 1642, 1442	8.61(d,J=5.9Hz,2H), 7.47-6.95(m,4H), 7.13(dd, J=1.8Hz, J=4.4Hz, 2H), 6.17(m,1H), 3.35(m,1H), 2.08-1.16(m,10H)
実施例 69	アニリノ	190.1-192.5	374(M ⁺ , 93(base))	1735, 1599, 1547, 1442	8.51(dd,J=1.7Hz,4.5Hz,2H), 7.46-6.96(m,13H)



10

20

30

40

【0150】

実施例 70

3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [N - メチル - N - (2 - フェニルプロピオニル)アミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾールおよび3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (N - メチル - N - フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾー

50

ルの合成

60%水素化ナトリウム48mgのジメチルホルムアミド懸濁液5mlに、3-(4-フルオロフェニル)-5-フェニルアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾール255mgのジメチルホルムアミド溶液5mlを滴下した後、室温にて30分攪拌した。ついで、よう化メチル170mgのジメチルホルムアミド溶液2mlを滴下した後、室温にて1時間攪拌した。ジメチルホルムアミドを減圧留去し、クロロホルムにて抽出後、有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー-30g(溶出溶媒、n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1)にて精製し、第一溶出物として、3-(4-フルオロフェニル)-5-[N-メチル-N-(2-フェニルプロピオニル)アミノ]-4-(4-ピリジル)イソキサゾール80mg(無色油状物、収率:29%)、第二溶出物として、3-(4-フルオロフェニル)-5-(N-メチル-N-フェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール60mg(無色油状物、収率:23%)を得た。

【0151】

第一溶出物

¹H-NMR(CDC1₃) : 8.42(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.50~6.93(m, 9H), 6.50(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 3.93(q, J=6.8Hz, 1H), 3.05(s, 3H), 1.45(d, J=6.8Hz, 3H)

IR(KBr) max: 1690, 1630 cm⁻¹

Mass, m/e: 401(M⁺), 105(base)

第二溶出物

¹H-NMR(CDC1₃) : 8.50(dd, J=1.8Hz, 4.4Hz, 2H), 7.50~6.93(m, 9H), 6.69(dd, J=1.8Hz, 4.4Hz, 2H), 3.72(s, 1H), 3.11(s, 3H)

IR(NaCl) max: 1690, 1630 cm⁻¹

Mass, m/e: 387(M⁺), 91(base)

実施例 71

3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-フェニルプロピルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

1.0MBH₃-テトラヒドロフラン溶液1mlをテトラヒドロフラン10mlに加え、氷冷攪拌下、3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール131.0mgを加えた後、加熱還流下30分攪拌した。反応溶液を室温に戻した後、2N塩酸2mlを滴下し、減圧下溶媒を留去了した。4N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH10とし、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去了した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー-20g(溶出溶媒、クロロホルム-クロロホルム:メタノール=40:1)にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物29.7mg(収率:24%)を得た。

【0152】

融点: 147.1~149.3

¹H-NMR(CDC1₃) : 8.32(d, J=6.6Hz, 2H), 7.43~6.99(m, 9H), 6.90(d, J=6.6Hz, 2H), 4.94(bt, J=5.1Hz, 1H), 3.66~3.44(m, 2H), 2.77(t, J=7.0Hz, 2H), 2.22~1.99(m, 2H)

IR(KBr) max: 1634, 1604, 1528, 1168 cm⁻¹

Mass, m/e: 373(M⁺), 91(base)

実施例 72

5-エチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

1.0MBH₃-テトラヒドロフラン溶液2.1mlをテトラヒドロフラン20mlに加

10

20

30

40

50

え、氷冷攪拌下、5 - アセチルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール 301.1 mg を加えた後、加熱還流下 30 分攪拌した。反応溶液を室温に戻した後、2 N 塩酸 7 ml を滴下し、減圧下溶媒を留去した。4 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 10 とし、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 45 g (溶出溶媒、クロロホルム - クロロホルム : メタノール = 20 : 1) にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物 124.6 mg (収率: 43%)を得た。

【0153】

融点: 155.4 ~ 157.7

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.51 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.49 ~ 6.95 (m, 6H), 4.88 (bt, J = 5.7 Hz, 1H), 3.66 ~ 3.35 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
IR (KBr) max: 1624, 1600, 1514, 1438, 1230 cm⁻¹
Mass, m/e: 283 (M⁺), 63 (base)

実施例 73

5 - ベンジルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾールの合成

水素化ナトリウム 84.5 mg をテトラヒドロフラン 20 ml に懸濁し、氷冷攪拌下、5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール 530.6 mg を加えて 40 分攪拌した。ついでベンジルプロマイド 431.4 mg を滴下した後、室温にて一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 45 g (溶出溶媒、クロロホルム) にて精製し、橙色結晶の標題化合物 102.0 mg (収率: 14%)を得た。

【0154】

融点: 154.3 ~ 156.8

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.49 ~ 6.96 (m, 11H), 5.185 (bt, J = 5.9 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 8.35 Hz, 2H)
IR (KBr) max: 1612, 1600, 1510, 1442, 1222 cm⁻¹
Mass, m/e: 345 (M⁺), 91 (base)

実施例 74

3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - フェネチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾールの合成

水素化ナトリウム (60% in oil) 96 mg の無水ジメチルホルムアミド (DMF) 5 ml の懸濁溶液に氷冷下、5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール 600 mg の DMF 溶液 20 ml を加え 10 分攪拌した。ついで、2 - フェネチルプロマイド 0.66 ml の DMF 溶液 10 ml を同温にて滴下した後、30 分攪拌した。反応溶液を留去した後、残留物をクロロホルム 40 ml に溶解し、水 20 ml とトリエチルアミン 1 ml を加え洗浄した。さらに、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 30 g (溶出溶媒、酢酸エチル) にて精製した後、結晶残渣を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、無色結晶の標題化合物 195 mg (収率: 23%)を得た。

【0155】

融点: 148.3 ~ 151.2 (酢酸エチル - ヘキサン)

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.45 (dd, J = 2.9 Hz, 6.2 Hz, 2H), 7.52 ~ 6.95 (m, 9H), 6.87 (dd, J = 2.4 Hz, 6.2 Hz, 2H), 4.90 (t-like, 1H), 3.71 (q, J = 6.8 Hz, 6.4 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

10

20

30

40

50

I R (K B r) max : 1 6 2 4 , 1 6 0 2 , 1 4 4 6 , 1 2 2 4 c m -1

M a s s , m / e : 3 5 9 (M +) , 2 3 9 (b a s e)

実施例 7 5

5 - (4 - アミノフェニルアセチルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾ - ルの合成

5 - (t - ブトキシカルボニルアミノフェニルアセトキシアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾ - ル 1 0 0 m g を 4 m l の エチルアルコ - ルに分散し、水冷下 2 m l の 8 N 塩化水素 - ジオキサン溶液を滴下した。室温で 4 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機溶媒層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣結晶を n - ヘキサン - 酢酸エチルから再結晶し、標題化合物 4 4 m g (収率 : 5 5 %) を得た。

10

【 0 1 5 6 】

融点 : 1 9 8 . 5 ~ 2 0 6 . 8 (n - ヘキサン - 酢酸エチル)

¹H - N M R (C D C l₃) : 8 . 5 2 (d d , J = 1 . 8 H z , 4 . 4 H z , 2 H) , 7 . 4 6 (b s , 1 H) , 7 . 4 0 (t , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 3 7 (d d , J = 8 . 6 H z , 5 . 3 H z , 2 H) , 7 . 0 2 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 6 . 9 0 (d d , J = 1 . 8 H z , 4 . 4 H z , 2 H) , 6 . 6 7 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 3 . 7 6 (b s , 2 H) , 3 . 6 2 (s , 2 H)

I R (K B r) max : 1 7 1 2 , 1 6 3 2 , 1 6 0 4 , 1 5 1 0 , 1 2 2 4 c m -1

M a s s , m / e : 3 8 8 (M +) , 2 5 5 , 1 3 3 , 1 0 6 (b a s e)

20

実施例 7 6

3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ヒドロキシフェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾ - ルの合成

5 - (4 - アセトキシフェニルアセチルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾ - ル 6 3 m g を 3 0 m l の メタノ - ルに溶解し、1 m l の 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、室温で 1 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、2 N 塩酸で弱酸性にし、飽和重曹水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムフロマトグラフィ - 2 5 g (溶出溶媒、クロロホルム : メタノ - ル = 3 0 : 1) で精製し、標題化合物 4 5 m g を得た。

30

【 0 1 5 7 】

融点 : 2 2 1 . 6 ~ 2 3 4 . 7

¹H - N M R (D M S O - d₆) : 1 0 . 9 1 (b s , 1 H) , 9 . 2 7 (s , 1 H) , 8 . 4 5 (d d , J = 1 . 8 H z , 4 . 6 H z , 2 H) , 7 . 5 - 7 . 1 (m , 4 H) , 7 . 0 4 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 0 2 (d d , J = 1 . 8 H z , 4 . 6 H z , 2 H) , 6 . 6 9 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 3 . 5 2 (s , 2 H)

I R (K B r) max : 1 7 0 0 , 1 6 8 0 , 1 6 2 8 , 1 6 1 4 , 1 5 1 2 c m -1

M a s s , m / e : 3 8 9 (M +) , 3 7 2 , 2 5 5 , 1 3 4 , 1 0 7 (b a s e)

実施例 7 7

3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) - 5 - チオイソブチリルアミノイソキサゾールの合成

40

3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソブチリルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール 1 6 2 m g と 2 , 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1 , 3 - ジチア - 2 , 4 - ジホスフェタン - 2 , 4 - ジスルフィド 2 2 0 m g とのトルエン 1 0 m l 中混合物を 1 0 0 分間加熱還流した。混合物を冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 5 0 g (溶出溶媒、クロロホルム : メタノール = 5 0 : 1) にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物 1 2 7 m g (収率 : 7 4 %) を得た。

【 0 1 5 8 】

融点 : 1 7 7 . 6 ~ 1 7 9 . 6 (n - ヘキサン - 酢酸エチル)

¹H - N M R (C D C l₃) : 8 . 9 2 (b s , 1 H) , 8 . 5 6 (d d , J = 1 . 5 H

50

z , 4.4 Hz, 2 H), 7.52 ~ 6.98 (m, 4 H), 7.10 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 3.06 (m, 1 H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6 H)

IR (KBr) max: 1632, 1606, 1436 cm⁻¹

Mass, m/e: 341 (M⁺), 220 (base)

実施例 78

3-(4-フルオロフェニル)-5-フェニルチオアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

実施例 76 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

【0159】

融点: 151.6 ~ 154.5 (n-ヘキサン-酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.46 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 7.45 ~ 6.92 (m, 9 H), 6.84 (dd, J = 1.3 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 4.26 (s, 2 H)

IR (KBr) max: 1642, 1600, 1410 cm⁻¹

Mass, m/e: 389 (M⁺), 268 (base)

実施例 79

3-(4-フルオロフェニル)-5-フェニルスルホニルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

アルゴンガス気流下、60% NaH 31 mg をテトラヒドロフラン 5 mL に懸濁し、5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール 150 mg のテトラヒドロフラン溶液 5 mL を滴下した。室温で 30 分攪拌後、フェニルスルホニルクロリド 114 mg を滴下し、室温にて 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムに懸濁後、塩を濾過し、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 20 g (溶出溶媒、クロロホルム:メタノール = 100:1) にて精製し、褐色粉末の標題化合物 3 mg (収率: 1.3%)を得た。

【0160】

融点: 153.1 ~ 155.7

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.69 (d, J = 3.5 Hz, 2 H), 8.10 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.50 ~ 6.98 (m, 7 H)

IR (KBr) max: 1642, 1518, 1428, 1368, 1154 cm⁻¹

Mass, m/e: 395 (M⁺)

実施例 80

3-(4-フルオロフェニル)-5-(p-トルエンスルホニルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

実施例 79 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

【0161】

融点: 165.2 ~ 168.0

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.73 (dd, J = 1.5 Hz, J = 4.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.65 ~ 6.98 (m, 9 H), 2.39 (s, 3 H)

IR (KBr) max: 3080, 1640, 1512, 1424, 1370, 1154 cm⁻¹

Mass, m/e: 409 (M⁺), 91 (base)

実施例 81

(a) 3-クロロベンズアルデヒドオキシムの合成

実施例 1 の (a) 工程と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

【0162】

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.09 (s, 1 H), 7.60 ~ 7.25 (m, 5 H)

Mass, m/e: 155 (M⁺, base)

10

20

30

40

50

(b) N - ヒドロキシ - 3 - クロロベンゼンカルボキシミドイル クロリドの合成
実施例 1 の (b) 工程と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

【0163】

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.92 (s, 1H) 7.87 ~ 7.61 (m, 2H),
7.49 ~ 7.23 (m, 2H)

Mass, m/e : 189 (M⁺), 111 (base)

(c) 5 - アミノ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾールの合成

実施例 1 の (c) 工程と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

【0164】

10

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.54 (dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 2H), 7.52 ~ 7.19 (m, 4H), 7.05 (dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 2H), 4.94 (brs, 2H)

Mass, m/e : 271 (M⁺), 63 (base)

実施例 82

3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - フェニルアセチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾールの合成

実施例 2 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

【0165】

20

融点 : 150.5 ~ 152.0

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.49 (dd, J = 1.6, 4.5 Hz, 2H), 7.65 (brs, 1H), 7.47 ~ 7.08 (m, 9H), 6.90 (dd, J = 1.6, 4.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H)

IR (KBr) max : 1712, 1638 cm⁻¹

Mass, m/e : 389 (M⁺), 91 (base)

実施例 83

3 - フェニル - 5 - フェニルアセチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾールの合成

実施例 2 と同様の操作を行い、収率 87 % で標題化合物を得た。

【0166】

30

融点 : 184.2 ~ 186.4 (n - ヘキサン - エチルアルコール)

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.46 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.61 (bs, 1H), 7.50 - 7.10 (m, 10H), 6.89 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H)

IR (KBr) max : 1726, 1630, 1602, 1432, 1120 cm⁻¹

Mass, m/e : 355 (M⁺), 237, 118, 91 (base)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/497	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
		A 6 1 K 31/497
		A 6 1 P 1/04
		A 6 1 P 3/10
		A 6 1 P 7/00
		A 6 1 P 7/04
		A 6 1 P 9/10
		A 6 1 P 13/12
		A 6 1 P 17/06
		A 6 1 P 19/02
		A 6 1 P 29/00
		A 6 1 P 29/00 101
		A 6 1 P 31/00
		A 6 1 P 31/04
		A 6 1 P 31/06
		A 6 1 P 31/18
		A 6 1 P 35/00
		A 6 1 P 35/02
		A 6 1 P 37/00
		A 6 1 P 37/04

(72)発明者 蓮見 幸市

東京都町田市鶴間3 - 16 - 20

(72)発明者 山本 則夫

神奈川県川崎市多摩区中野島1 - 20 - 1

(72)発明者 麻野 勝幸

神奈川県川崎市宮前区小台2 - 20 - 14 - 301

(72)発明者 松井 照明

神奈川県川崎市多摩区菅馬場2 - 13 - 36帝国臓器寮

(72)発明者 金田 有弘

神奈川県川崎市中原区上小田中5 - 14 - 6 - 26

(72)発明者 太田 修治

神奈川県川崎市中原区下小田中1 - 22 - 12 - 301

(72)発明者 斎藤 教久

神奈川県川崎市中原区上小田中5 - 14 - 6 - 28

(72)発明者 佐藤 秀一郎

神奈川県川崎市中原区下小田中1 - 22 - 12 - 312

(72)発明者 朝鳥 章

神奈川県川崎市中原区下小田中1 - 22 - 12 - 412

(72)発明者 土井 知

神奈川県川崎市中原区下小田中1 - 22 - 12 - 207

(72)発明者 小林 基博

神奈川県川崎市高津区千年458 - 2

(72)発明者 佐藤 潤

神奈川県川崎市多摩区南生田5 - 10 - 2

(72)発明者 浅野 創

神奈川県川崎市多摩区菅馬場2 - 13 - 36帝国臓器寮

審査官 斎藤 恵

(56)参考文献 特開昭58-177992(JP,A)

BECCALLI, E. M. , Alkynes from 5-aminoisoxazoles , The Journal of Organic Chemistry , 1985年 , Vol.50, No.13 , 2372-2375

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/00-421/14

A61K 31/33-31/80

A61P 1/00-43/00

REGISTRY (STN)

CAplus (STN)

MARPAT (STN)