

(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 I

C O 7 D 413/04 (2006.01)

C O 7 D 413/04 C S P

C O 7 D 413/14 (2006.01)

C O 7 D 413/14

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 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

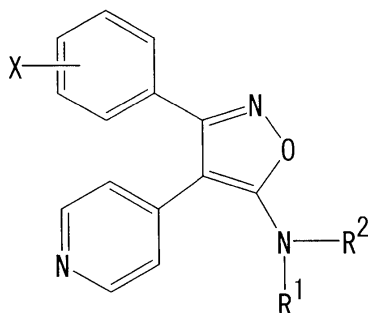
(54) 【発明の名称】 5-アミノイソキサゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



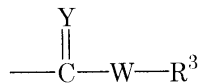
(1)

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）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；

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】



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。

【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。

【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。

【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 - 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 - 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

10

20

30

40

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、A I D S、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、D I C、多発性骨髄腫、キャスルマン病、メサング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 1 1 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、P 3 8 M A P キナーゼ (C S B P キナーゼ) 阻害作用及びそれに基づく腫瘍壊死因子 - (以下「T N F - 」という)、インターロイキン - 1 (以下「I L - 1」という)、
インターロイキン - 6 (以下「I L - 6」という) 又はシクロオキシゲナーゼ I I (以下「C O X - I I」という) 等の産生阻害作用を有しており、T N F - 関連疾患、I L - 1 関連疾患、I L - 6 関連疾患又は C O X - I I 関連疾患等の治療剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】

T N F - 、I L - 1、I L - 6 及び C O X - I I 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する重要な因子の一つである。また、T N F - 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、T N F - 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、T N F - 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 P 3 8 M A P 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、N F - B、A P - 1、C R E B 等の転写因子は、T N F - 、I L - 1、I L - 6、C O X - I I 等に共通したある配列の D N A に結合し転写を促進するが、細胞核内で P 3 8 M A P 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 m R N A から T N F - 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 m R N A 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 P 3 8 M A P キナーゼが存在すると、m R N A 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、T N F - 、I L - 1、I L - 6、C O X - I I 等の蛋白合成が促進されることが知られている。

【0004】

従って、この P 3 8 M A P キナーゼを阻害することにより T N F - 、I L - 1、I L - 6、C O X - I I 等の産生は阻害されることが考えられ、この考えに沿って P 3 8 M A P キナーゼ阻害作用及びそれに基づく T N F - 、I L - 1、I L - 6、C O X - I I 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 - 5 0 3 0 1 7 号公報参照)。

【0005】

これらの T N F - 産生阻害剤、I L - 1 産生阻害剤、I L - 6 産生阻害剤又は C O X - I I 産生阻害剤は、T N F - 関連疾患、I L - 1 関連疾患、I L - 6 関連疾患又は C O X - I I 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、A I D S、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、D I C、多発性骨髄腫、キャスルマン病、メサング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 P 3 8 M A P 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。

【 0 0 0 7 】

本発明の別の目的は、優れた P 3 8 M A P キナーゼ阻害作用に基づく T N F - 関連疾患、I L - 1 関連疾患、I L - 6 関連疾患又は C O X - I I 関連疾患の処置剤を提供することにある。

【 0 0 0 8 】

【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 P 3 8 M A P キナーゼ阻害作用を有しており、それに基づく T N F - 、I L - 1、I L - 6、C O X - I I 等の産生阻害作用を有することを

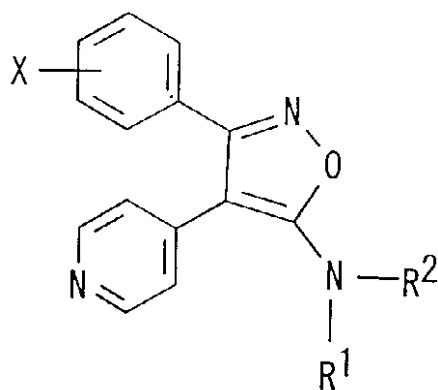
10

【 0 0 0 9 】

しかして、本発明によれば一般式 (I)

【 0 0 1 0 】

【化 4】



(I)

20

【 0 0 1 1 】

式中、

X は水素又はハロゲン原子を表わし、

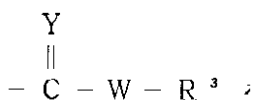
R¹ は水素原子又は低級アルキル基を表わし、

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

30

【 0 0 1 2 】

【化 5】



【 0 0 1 3 】

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 - N H - 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が提供される。

40

【 0 0 1 4 】

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。

【 0 0 1 5 】

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、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、

50

n - ヘキシル基等を挙げることができる。

【 0 0 1 6 】

「アラルキル基」は、アリアル基で置換されたアルキル基であり、好ましくはアリア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。

【 0 0 1 7 】

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

【 0 0 1 8 】

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。

【 0 0 1 9 】

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、アリアル、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アル基が挙げられ、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 個のアリアル基が挙げられる。

20

【 0 0 2 0 】

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、「アリアル基」には一般に炭素原子数が 6 ~ 20 個のアリアル基が包含され、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、例えばビスシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル、ビスシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - イル、ビスシクロ [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。

30

40

【 0 0 2 1 】

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】

しかして、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、プリニル、ナフチジニル、プテリジニル、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。

【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ることができる。

【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

10

20

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、オキシ基が挙げられ、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】

20

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】

40

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

【 0 0 3 1 】

「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。

【 0 0 3 2 】

「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。

【 0 0 3 3 】

「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

【 0 0 3 4 】

「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。

【 0 0 3 5 】

「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。

【 0 0 3 6 】

「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 - ナフトイルチオ基等が挙げられる。

【 0 0 3 7 】

「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。

20

【 0 0 3 8 】

「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。

【 0 0 3 9 】

「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。

【 0 0 4 0 】

「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

【 0 0 4 1 】

「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。

【 0 0 4 2 】

「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。

【 0 0 4 3 】

「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

【 0 0 4 4 】

「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。

【 0 0 4 5 】

「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。

【 0 0 4 6 】

「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】

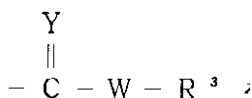
本発明において好ましい別の一群の化合物は、R¹が水素原子を表わす場合の式(I)の化合物である。

【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) イソキサゾール、
- 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

10

20

30

40

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 - ブトキシ - グリシルアミノ) - 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
 ザゾール、
 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 - ブ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 20
 ル) 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

- 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 - トリプトフィルアミノ) イソキサゾール、
- 5 - シクロペンチルカルボニルアミノ - 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 - メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
- 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
- 5 - (2 - クロロベンゾイルアミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、 10
- 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
- 5 - (4 - アセチルアミノベンゾイルアミノ) - 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 - (3 - ピロリルカルボニルアミノ) イソキサゾール、
- 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - フロイルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
- 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) - 5 - (2 - テノイルアミノ) イソキサゾール、 20
- 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - インドリルカルボニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
- 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - イソキノリルカルボニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
- 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メチルピペラジニルカルボニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
- 3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (4 - クロ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 - (3 - クロロフェニル) - 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、 30
- 3 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (4 - ヒドロキシフェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
- 5 - (4 - アミノフェニルアセチルアミノ) - 3 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
- 3 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) - 5 - (3 - チエニルアセチルアミノ) イソキサゾール、
- 5 - (L - アラニルアミノ) - 3 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
- 3 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) - 5 - (4 - キノリルカルボニルアミノ) イソキサゾール、 40
- 5 - エトキサリルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
- 5 - ベンジルオキシオキサリルアミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール、
- 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - メトキシエトキシオキサリルアミノ) - 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 - メトキシフェニルオキサリルアミノ) - 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 - ニトロフェニルオキサリルアミノ) - 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 - (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】

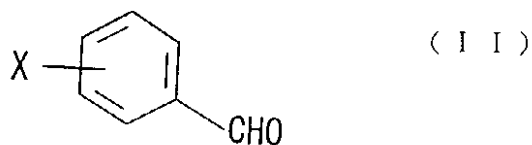
本発明の式(I)の化合物は、また、塩を形成することができ、その塩の例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、蓚酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられ、中でも製薬学的に許容しうる塩が好ましい。

【0061】

本発明によれば、前記式(I)において R^1 及び R^2 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】

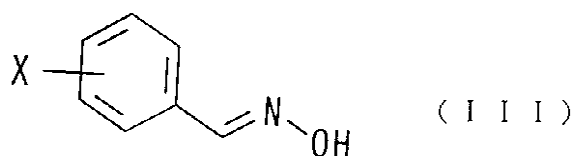


【0063】

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】



10

20

30

40

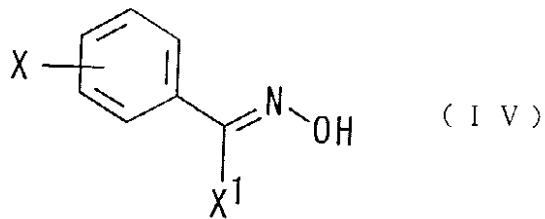
50

【 0 0 6 5 】

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

【 0 0 6 6 】

【化 9】



10

【 0 0 6 7 】

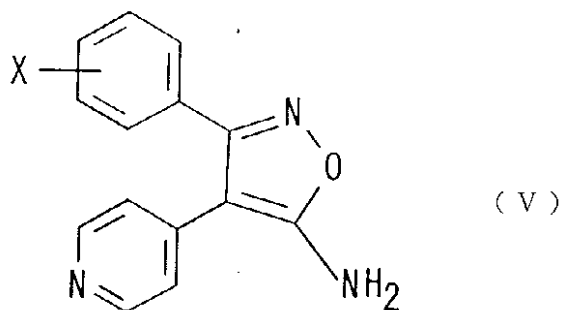
式中、X¹ はハロゲン原子を表わし、Xは前記の意味を有する、
のハライド化合物と4 - ピリジルアセトニトリルとを反応させることにより製造することができる。

【 0 0 6 8 】

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 (I) の化合物、すなわち式

【 0 0 6 9 】

【化 1 0】



30

【 0 0 7 0 】

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。

【 0 0 7 1 】

上記式 (V) の化合物は、前記式 (I) 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 (I) 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る。

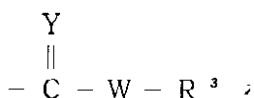
【 0 0 7 2 】

前記式 (I) 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 (I) 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 (I) において R¹ が水素原子を表わし、R² が

【 0 0 7 3 】

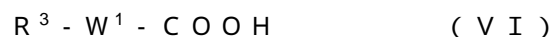
【化 1 1】



【 0 0 7 4 】

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



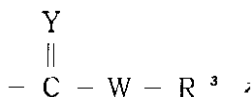
式中、W¹ は直接結合又は酸素原子を表わし、R³ は前記の意味を有する、のカルボン酸又はその反応性誘導体とを反応させることにより製造することができる。

【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】

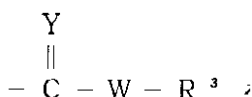
を表わし、ここで Y が酸素原子であり、W が酸素原子又は -NH- を表わす場合の式 (I) の化合物は、前記式 (V) の化合物をクロロギ酸フェニル及び式 R³ - OH のアルコール又は式 R³ - NH₂ のアミンで処理することにより製造することができる。

【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ル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-プロモこはく酸イミド、スルフルルクロリド、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(III)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る。

【0088】

かくして得られる前記式(IV)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(IV)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(IV)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る。

【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 R^1 及び/又は R^2 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る。

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DBU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る。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る。

10

【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、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。

20

【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る。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。

30

【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。

40

【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-ジシア-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 R^2 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

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)、(ii) 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、例えばベンジルブロマイド、フェネチルブロマイド、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る。

【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る。

30

【0107】

前記方法 (f) における R^1 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】

R^1 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る。

【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 R^1 の水素原子の低級アル

50

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關与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P38MAPキナーゼ阻害作用及びそれに基づくTNF- α 、IL-1、IL-6及びCOX-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-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P38MAPキナーゼ(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リド)、1 mM ペプスタチンA、1 mM ロイペプチン、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 \times 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℃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 μ g蛋白量)と被験化合物を15℃で30分間インキュベートした後、ラジオリガンドとして 3 H-SB202190(925 GBq/mmol、アマシャム社製、英国)を1.11 KBq添加し、15℃で3時間反応させた。非特異的結合は、20 μ M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℃)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 3 H-SB202190は、4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジ- 3 H-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-メタンサルホニルフェニル)-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】

化 合 物	<u>I C₅₀ (nM)</u>
実施例 2	0. 2 4 1
実施例 1 8	0. 2 7
実施例 2 0	0. 0 2 0
実施例 2 8	0. 4 4
実施例 5 8	7. 0 5
実施例 6 1	8. 1
実施例 7 8	4. 7

10

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 P 3 8 M A P K 結合阻害活性を有しており、P 3 8 M A P 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。

【 0 1 1 9 】

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。

20

【 0 1 2 0 】

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 ~ 5 0 重量%の濃度で、そして液体形態の場合には 0 . 0 5 ~ 1 0 重量%の濃度で含有していることが望ましい。

30

【 0 1 2 1 】

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、医師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 . 0 2 ~ 1 0 m g / k g、好適には 0 . 1 ~ 2 m g / k g とすることができる。しかし、患者の症状の軽重、医師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。

【 0 1 2 2 】

40

【 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。

【 0 1 2 3 】

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 2 5 g および塩酸ヒドロキシルアミン 1 5 . 4 g にエタノール 4 7 m l および氷水 1 3 7 m l を加えた。内温 2 5 ~ 3 0 にて 5 0 % 水酸化ナトリウム水溶液 4 2 . 8 m l 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 - ヘ

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 (CDCl_3) : 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オキシム 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 - クロロコハク酸イミド 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 (CDCl_3) : 8.08 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 6.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 6.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 6.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 6.8 Hz, 1H)

Mass, m/e: 175 ($\text{M}^+ + 2$), 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 (CDCl_3) : 8.55 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 7.50 ~ 6.90 (m, 4H), 7.05 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 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 (CDCl_3) : 8.48 (dd, $J = 1.7\text{ Hz}$, 4.5 Hz , 2H),
7.69 (bs, 1H), 7.50～6.97 (m, 9H), 6.89 (dd, $J = 1.7\text{ Hz}$, 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

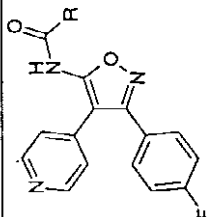
対応する酸クロリドを用い、実施例2と同様に処理し、表1の化合物を得た。

【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)
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 Hz, 2H), 8.51(br s, 1H), 7.47-6.95(m, 6H), 4.16(q, J=7.3 Hz, 2H), 2.71(s, 4H), 1.26(t, J=7.3 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(br s, 1H), 8.59(dd, J=1.5, 4.6 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 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 Hz, 2H), 8.52-8.25(br s, 1H), 7.48-6.94(m, 6H), 4.72(s, 2H), 2.19(s, 3H)



【 0 1 2 9 】

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 71 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 15 ml を

10

20

30

40

50

加えた後、1 N 塩酸 0.40 ml で中和した。クロロホルム 20 ml で3回抽出し、有機層を併せ、飽和食塩水 10 ml 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 22 g (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 56 mg (収率：100%) を得た。

融点：160.0 ~ 163.0

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.87 ~ 8.97 (br, 1H), 8.49 (dd, $J = 1.6, 4.5 \text{ Hz}$, 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)

10

実施例 8

5 - (3 - カルボ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 58 mg をエタノール 15 ml とテトラヒドロフラン 5 ml の混液に溶解し、室温攪拌下、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.30 ml を滴下した後、21 時間攪拌した。減圧下濃縮し、水 30 ml を加えた後、エーテル 10 ml で2回洗浄し、1 N 塩酸 0.30 ml で中和した。クロロホルム 30 ml で3回抽出し、有機層を併せ、飽和食塩水 5 ml 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 24 mg (収率：45%) を得た。

20

【0130】

融点：172.0 ~ 174.0 (クロロホルム - メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 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 265 mg、1, 1' - カルボニルジイミダゾール 286 mg をテトラヒドロフラン 10 ml 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 150 mg および DBU 268 mg の無水テトラヒドロフラン 2 ml 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 80 g (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 118 mg (収率 52%) を得た。

30

【0131】

融点：191.3 ~ 192.0 (n - ヘキサン - エチルアルコ - ル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.49 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.6 Hz , 2H), 7.49 (bs, 1H), 7.44 - 6.96 (m, 8H), 6.90 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.6 Hz , 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)

40

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】

50

表 2

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) ν max: cm ⁻¹	NMR (CDCl ₃) (ppm)
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	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(t, 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	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	186.8-188.5	391(M ⁺), 255, 136, 109(base)	1712, 1630, 1604, 1510, 1432	8.51(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.77(bs, 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	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	ベンジル	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(t, J=8.8Hz, 2H)
実施例 16	4-tert-ブトキシカルボニルフェニル	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)

【 0 1 3 3 】

【 表 3 】

10

20

30

40

表 3

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) ν max: cm ⁻¹	NMR (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	8.52(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.46-6.80(m, 6H), 7.13(t, J=8.1Hz, 2H), 6.89(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 3.69(s, 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)	3216, 1696, 1606, 1548	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-フェネチル	150.8-153.7	387(M ⁺), 105(base)	3264, 1692, 1632, 1602	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-フリル	201.9-203.2	349(M ⁺), 95(base)	1668, 1586, 1432, 1298, 1222	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)	1682, 1632, 1598, 1500, 1434, 1412, 1280, 1230, 1200, 830	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)	1674, 1486	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)	1702, 1628, 1606, 1226, 838, 782	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)	1710, 1602, 1524, 1430, 1224, 812	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 】

10

20

30

40

表 4

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) ν max: cm ⁻¹	NMR (CDCl ₃) (ppm)
実施例 26	4-ピリジル	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-ピリジル	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-チニル	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, 1500, 1474, 1424, 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	メキシメチル	148.5-149.0	327(M ⁺), 63 (base)	1686, 1638	8.60(dd, J=1.75, 4.4Hz, 2H), 8.60(brs, 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 】

10

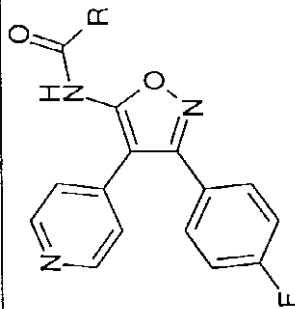
20

30

40

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-クロロプロフェニルメチル	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-ジクロロプロフェニルメチル	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-ニトロプロフェニルメチル	217.7-218.7	418(M ⁺), 225(base), 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)



【 0 1 3 6 】

【 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)
実施例 37	N'-カルボベンゾ キシ-グリニル	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'-カルボベンゾ キシ-L-アラニル	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, 11H), 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'-カルボベンゾ キシ-L-バリン	171.4-174.6	381(M-OBzl ⁺), 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'-カルボベンゾ キシ-L-プロリン	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'-カルボベンゾ キシ-L-フェニル アラニル	185.3-187.8	429(M-OBzl ⁺), 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)

【 0 1 3 7 】

【 表 7 】

10

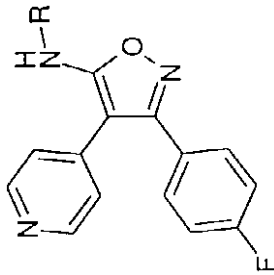
20

30

40

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-O ⁺ Bu ⁺), 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-バニル	155.1-157.3	381(M-O ⁺ Bu ⁺), 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-O ⁺ Bu ⁺), 57(base)	3064, 2980, 1686, 1518	9.14(br s, 1H), 8.51(m, 2H), 7.46-6.95(m, 1.1H), 4.82(m, 1H), 3.20(m, 2H), 2.73(s, 3H), 1.39(s, 9H)



【 0 1 3 8 】

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 1 0 m l に溶解し、 1 5 % 塩化

10

20

30

40

50

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、室温にて一晚攪拌した。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 - NMR (CD_3OD) : 8 . 7 4 (d , $J = 5 . 7 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 8 6 (d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 5 6 ~ 7 . 1 1 (m , 4 H) , 4 . 2 2 (q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 1 . 6 8 (d , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$, 3 H)

IR (KBr) 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 cm^{-1}

Mass , m / e : 3 2 6 (M^+)

実施例 4 8 ~ 5 0

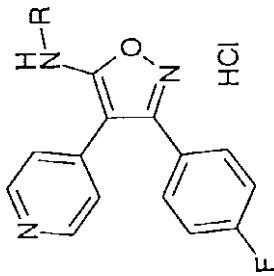
対応する原料を用いて、実施例 4 7 と同様に処理し、表 8 の化合物を得た。

【 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-バシル	190.5-195.8	354(M ⁺)	3600-2500, 1720, 1634, 1426	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), 1.11(m, 6H)
実施例 49	L-プロリン	166.4-169.3	352(M ⁺)	3600-2600, 1722, 1626, 1528, 1434	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 ニルアラニン	178.6-181.9	416(M ⁺)	3660-2500, 1716, 1608, 1516, 1430	8.71(d, J=5.1Hz, 2H), 7.67(d, J=5.3Hz, 2H), 7.54-7.11(m, 9H), 4.14(m, 1H), 3.31(m, 3H), 2.71(br s, 2H)



【 0 1 4 1 】

実施例 5 1

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 2 5
5 m g をクロロホルム 2 0 m l に溶解し、氷冷攪拌下、イソブチリルクロリド 3 3 0 m g
とトリエチルアミン 0 . 4 4 m l を加えた後、室温にて 9 0 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 (CDCl_3) : 8.57 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}, 4.6 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 7.76 (bs, 1H), 7.47 ~ 6.95 (m, 6H), 2.61 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}, 6\text{H}$)

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)
実施例 52	メチル	189.5-194	297(M ⁺), 255	1722, 1630, 1440, 1225	1.150-10.50(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)	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	インブチル	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 1 0 】

10

20

30

40

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(base), 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(base), 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(t, J=8.4Hz, 2H), 7.54-7.14(m, 3H), 7.08(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 3.72(s, 2H) (DMSO-d6)
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(t, J=7.5Hz, 2H), 2.50-2.34(m, 2H), 2.19-1.91(m, 2H)

【 0 1 4 5 】

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 10
0 m g およびトリエチルアミン 119 m g、DBU 179 m g のクロロホルム溶液 10 m

10

20

30

40

50

1ヘカルボベンゾキシクロリド200mg、ジメチルアミノピリジン10mgを加え、室温で3時間撹拌した。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40g（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63mg（収率：41%）を得た。

【0146】

融点：183.5～184.1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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)

10

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150mgおよびトリエチルアミン178mg、DBU268mgのエタノールを含むクロロホルム溶液10mlへクロロギ酸フェニル276mg、ジメチルアミノピリジン10mgを加え、室温で一晩撹拌した。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40g（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106mg（収率：55%）を得た。

【0147】

20

融点：172.1～172.6

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.58 (dd, $J=1.54\text{Hz}$, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 7.47～6.95 (m, 6H), 4.14 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.22 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 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

30

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、トリエチルアミン178mgおよびn-ブタノール131mgをテトラヒドロフランに溶解し、クロロギ酸フェニル276mgを加え、10分撹拌した後、DBU268mg、ジメチルアミノピリジン10mgを加え、室温で一晩撹拌した。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40g（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103mg（収率：49%）を得た。

【0148】

融点：134.0～136.7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.61 (dd, $J=1.5\text{Hz}$, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 7.48～6.96 (m, 4H), 7.14 (dd, $J=1.5\text{Hz}$, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 4.14 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.68～1.14 (m, 4H), 0.92 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 3H)

40

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】

50

【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(base) 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- NH ₄ ⁺)	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- NH ₄ ⁺)	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)

【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) イソキサゾール

10

20

30

40

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。

10

【0151】

第一溶出物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.42 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 7.50 ~ 6.93 (m, 9H), 6.50 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 3.93 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H)

IR (KBr) max: 1690, 1630 cm^{-1}

20

Mass, m/e : 401 (M^+), 105 (base)

第二溶出物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.50 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 7.50 ~ 6.93 (m, 9H), 6.69 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 4.4 Hz, 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

30

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

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.32 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.43 ~ 6.99 (m, 9H), 6.90 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.94 (bt, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.66 ~ 3.44 (m, 2H), 2.77 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 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

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 51 (dd , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$, 4 . 5 Hz , 2 H) , 7 . 49 ~ 6 . 95 (m , 6 H) , 4 . 88 (bt , $J = 5 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 3 . 66 ~ 3 . 35 (m , 2 H) , 1 . 31 (t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$, 3 H)

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。ついでベンジルブロマイド 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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 49 (d , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 49 ~ 6 . 96 (m , 11 H) , 5 . 185 (bt , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 62 (d , $J = 8 . 35 \text{ Hz}$, 2 H)

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 - フェネチルブロマイド 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)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 45 (dd , $J = 2 . 9 \text{ Hz}$, 6 . 2 Hz , 2 H) , 7 . 52 ~ 6 . 95 (m , 9 H) , 6 . 87 (dd , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$, 6 . 2 Hz , 2 H) , 4 . 90 (t - like , 1 H) , 3 . 71 (q , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 6 . 4 Hz , 2 H) , 2 . 98 (t , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 2 H)

IR (KBr) max: 1624, 1602, 1446, 1224 cm⁻¹

Mass, m/e: 359 (M⁺), 239 (base)

実施例 75

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) イソキサゾールの合成

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) イソキサゾール 100 mg を 4 ml のエチルアルコールに分散し、水冷下 2 ml 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 44 mg (収率: 55%) を得た。

10

【0156】

融点: 198.5 ~ 206.8 (n - ヘキサン - 酢酸エチル)

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.52 (dd, J = 1.8 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.46 (bs, 1H), 7.40 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.6 Hz, 5.3 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 1.8 Hz, 4.4 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.76 (bs, 2H), 3.62 (s, 2H)

IR (KBr) max: 1712, 1632, 1604, 1510, 1224 cm⁻¹

Mass, m/e: 388 (M⁺), 255, 133, 106 (base)

20

実施例 76

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) イソキサゾールの合成

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) イソキサゾール 63 mg を 30 ml のメタノールに溶解し、1 ml の 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、室温で 15 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 - 25 g (溶出溶媒, クロロホルム: メタノール = 30:1) で精製し、標題化合物 45 mg を得た。

30

【0157】

融点: 221.6 ~ 234.7

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 10.91 (bs, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 1.8 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.5 - 7.1 (m, 4H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 1.8 Hz, 4.6 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H)

IR (KBr) max: 1700, 1680, 1628, 1614, 1512 cm⁻¹

Mass, m/e: 389 (M⁺), 372, 255, 134, 107 (base)

実施例 77

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

3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソブチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソキサゾール 162 mg 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 220 mg とのトルエン 10 ml 中混合物を 100 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 - 50 g (溶出溶媒, クロロホルム: メタノール = 50:1) にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物 127 mg (収率: 74%) を得た。

40

【0158】

融点: 177.6 ~ 179.6 (n - ヘキサン - 酢酸エチル)

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.92 (bs, 1H), 8.56 (dd, J = 1.5 H

50

$z, 4.4 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 7.52 \sim 6.98 (\text{m}, 4 \text{ H}), 7.10 (\text{dd}, J = 1.5 \text{ Hz}, 4.4 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 3.06 (\text{m}, 1 \text{ H}), 1.31 (\text{d}, J = 6.8 \text{ Hz}, 6 \text{ H})$

IR (KBr) max: $1632, 1606, 1436 \text{ cm}^{-1}$

Mass, m/e : $341 (\text{M}^+), 220 (\text{base})$

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】

10

融点: $151.6 \sim 154.5$ (n - ヘキサン - 酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: $8.46 (\text{dd}, J = 1.5 \text{ Hz}, 4.4 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 7.45 \sim 6.92 (\text{m}, 9 \text{ H}), 6.84 (\text{dd}, J = 1.3 \text{ Hz}, 4.6 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 4.26 (\text{s}, 2 \text{ H})$

IR (KBr) max: $1642, 1600, 1410 \text{ cm}^{-1}$

Mass, m/e : $389 (\text{M}^+), 268 (\text{base})$

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。

20

【0160】

融点: $153.1 \sim 155.7$

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: $8.69 (\text{d}, J = 3.5 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 8.10 (\text{m}, 2 \text{ H}), 7.60 (\text{d}, J = 7.5 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 7.50 \sim 6.98 (\text{m}, 7 \text{ H})$

30

IR (KBr) max: $1642, 1518, 1428, 1368, 1154 \text{ cm}^{-1}$

Mass, m/e : $395 (\text{M}^+)$

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: $165.2 \sim 168.0$

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: $8.73 (\text{dd}, J = 1.5 \text{ Hz}, J = 4.4 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 8.04 (\text{d}, J = 8.6 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 7.65 \sim 6.98 (\text{m}, 9 \text{ H}), 2.39 (\text{s}, 3 \text{ H})$

40

IR (KBr) max: $3080, 1640, 1512, 1424, 1370, 1154 \text{ cm}^{-1}$

Mass, m/e : $409 (\text{M}^+), 91 (\text{base})$

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】

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: $8.09 (\text{s}, 1 \text{ H}), 7.60 \sim 7.25 (\text{m}, 5 \text{ H})$

Mass, m/e : $155 (\text{M}^+, \text{base})$

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】

^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】

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】

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)

10

20

30

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 K	31/497	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	31/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	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 - 1 6 - 2 0
- (72)発明者 山本 則夫
神奈川県川崎市多摩区中野島 1 - 2 0 - 1
- (72)発明者 慶野 勝幸
神奈川県川崎市宮前区小台 2 - 2 0 - 1 4 - 3 0 1
- (72)発明者 松井 照明
神奈川県川崎市多摩区菅馬場 2 - 1 3 - 3 6 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 - 1 4 - 6 - 2 6
- (72)発明者 太田 修治
神奈川県川崎市中原区下小田中 1 - 2 2 - 1 2 - 3 0 1
- (72)発明者 斎藤 教久
神奈川県川崎市中原区上小田中 5 - 1 4 - 6 - 2 8
- (72)発明者 佐藤 秀一郎
神奈川県川崎市中原区下小田中 1 - 2 2 - 1 2 - 3 1 2
- (72)発明者 朝烏 章
神奈川県川崎市中原区下小田中 1 - 2 2 - 1 2 - 4 1 2
- (72)発明者 土井 知
神奈川県川崎市中原区下小田中 1 - 2 2 - 1 2 - 2 0 7
- (72)発明者 小林 基博
神奈川県川崎市高津区千年 4 5 8 - 2
- (72)発明者 佐藤 潤
神奈川県川崎市多摩区南生田 5 - 1 0 - 2
- (72)発明者 浅野 創
神奈川県川崎市多摩区菅馬場 2 - 1 3 - 3 6 帝国臓器寮

審査官 齋藤 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)