

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5244591号
(P5244591)

(45) 発行日 平成25年7月24日 (2013. 7. 24)

(24) 登録日 平成25年4月12日 (2013. 4. 12)

(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 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 14 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-522672 (P2008-522672)
 (86) (22) 出願日 平成19年6月26日 (2007. 6. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2007/063207
 (87) 国際公開番号 W02008/001930
 (87) 国際公開日 平成20年1月3日 (2008. 1. 3)
 審査請求日 平成22年4月27日 (2010. 4. 27)
 (31) 優先権主張番号 特願2006-177950 (P2006-177950)
 (32) 優先日 平成18年6月28日 (2006. 6. 28)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(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
 (72) 発明者 蓮見 幸市
 神奈川県川崎市高津区下作延1604番地
 あすか製薬研究所内
 (72) 発明者 太田 修治
 神奈川県川崎市高津区下作延1604番地
 あすか製薬研究所内
 (72) 発明者 齋藤 教久
 神奈川県川崎市高津区下作延1604番地
 あすか製薬研究所内

最終頁に続く

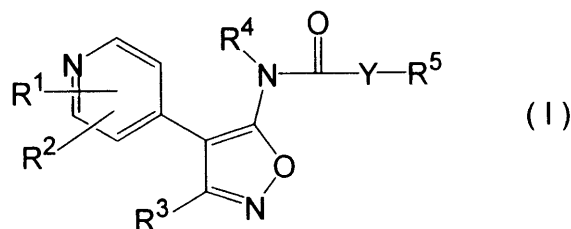
(54) 【発明の名称】 ピリジリイソオキサゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化1】

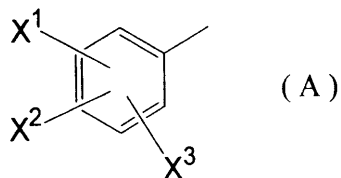


式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、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、フェニル低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキルチオ基又は低級アルキルスルフィニル基を表し、

R^3 はナフチル基、場合により低級アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基又は下記式 (A)

【化 2】



の基を表し、ここで、 X^1 、 X^2 及び X^3 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、ヒドロキシル基、低級アルカノイル基、低級ハロアルカノイル基又はフェニル基を表すか、或いは X^1 と X^2 は一緒になって低級アルキレンジオキシ基を表し、

10

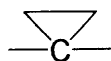
R^4 は水素原子又は低級アルキル基を表し、

R^5 は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、低級アルカノイル基、低級ハロアルカノイル基、低級アルキルチオカルボニル基、低級ハロアルキルチオカルボニル基、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及びニトロ基から選ばれる1～3個の置換基によって置換されていてもよい、フェニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基又はイソオキサゾリル基を表し、

Y は $-(CH_2)_n-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 又は

20

【化 3】



を表し、ここで、 n は1～3の整数を表す、

ただし、 R^1 及び R^2 の両方が水素原子を表しそして R^3 が式(A)の基を表し且つ X^1 、 X^2 及び X^3 の2つが水素原子を表す場合、 X^1 、 X^2 及び X^3 の残りの1つは水素原子及びハロゲン原子以外の基を表す、

で示されるイソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

30

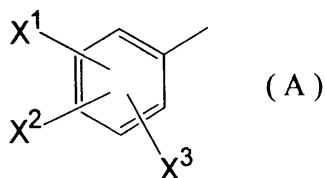
【請求項 2】

R^1 及び R^2 がそれぞれ独立に水素原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基又はジ低級アルキルアミノ基を表す請求項1に記載のイソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 3】

R^3 が下記式

【化 4】



40

の基を表す請求項1又は2に記載のイソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 4】

X^1 、 X^2 及び X^3 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表す請求項3に記載のイソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 5】

50

R⁴が水素原子を表す請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のイソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 6】

R⁵が場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、低級アルカノイル基、低級ハロアルカノイル基、低級アルキルチオカルボニル基、低級ハロアルキルチオカルボニル基、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及びニトロ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていてもよいフェニル基を表す請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のイソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 7】

R⁵が場合によりハロゲン原子及び低級アルキル基から選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基によって置換されていてもよいフェニル基を表す請求項 6 に記載のイソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 8】

R⁵がフェニル基、2 - ハロフェニル基、2 , 6 - ジハロフェニル基、2 - 低級アルキルフェニル基、3 - 低級アルキルフェニル基又は 2 , 5 - ジ低級アルキルフェニル基を表す請求項 7 に記載のイソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 9】

Y が - CH₂ - 又は - CH₂CH₂ - を表す請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のイソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 10】

3 - (3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール、

3 - (3 - メチルフェニル) - 5 - [(2 - メチルフェニル) プロピオニルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール、

5 - [(3 - クロロフェニル) プロピオニルアミノ] - 3 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール、

3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール、

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール、及び

3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

よりなる群から選ばれるイソオキサゾール誘導体又はそれらの製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のイソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩を有効成分として含有することを特徴とする p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のイソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩を含有する医薬。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のイソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩の有効量を、無毒性の添加物と共に含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のイソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩を有効成分として含有することを特徴とする、急性炎症、慢性炎症、関節リウマチ、変形性膝関節症、痛風、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、胃炎、大腸ポリープ、大腸癌、結腸癌、喘息、気管支炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、ARDS、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、鬱血性心疾患、虚血性心疾患、心筋梗塞、動脈硬化、高

10

20

30

40

50

血圧、狭心症、アルツハイマー病、再灌流傷害、血管炎、脳血管障害、髄膜炎、多発性大脳硬化症、骨粗鬆症、骨硬化症、ベーチェット病、骨転移、多発性骨髄腫、急性感染症、エンドトキシンショック、敗血症、毒素性ショック症候群、結核、DIC、乾癬、アトピー性皮膚炎、肝硬変、腎線維症、悪液質、AIDS、悪性腫瘍、自己免疫疾患、糖尿病、キャスルマン病、メサングウム細胞増殖性腎炎、子宮内膜症又は早産の処置剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なピリジルイソオキサゾール誘導体又はその塩、その製造方法及び用途に関する。本発明の化合物は、p38MAPキナーゼ阻害作用及びそれに基づく腫瘍壊死因子- α （以下「TNF- α 」という）、インターロイキン-1（以下「IL-1」という）、インターロイキン-6（以下「IL-6」という）、インターロイキン-8（以下「IL-8」という）、シクロオキシゲナーゼ-11（以下「COX-11」という）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、IL-8関連疾患、COX-11関連疾患等の処置のために有用である。

【背景技術】

【0002】

TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8及びCOX-11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（サイトカイン）であり、免疫調節機能や炎症症状等のほか、造血系、内分泌系、神経系等にも関与する重要な因子の一つとして知られている。

- 方、p38MAPキナーゼは、NF- κ B、AP-1、CREB等の転写因子を活性化する作用を有しているが、これらの転写因子は、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、COX-11等に共通した配列のDNAに結合して、それぞれのサイトカインを合成するmRNAの転写を促進するため、p38MAPキナーゼはTNF- α 等のサイトカインの産生を促進する働きを有する。また、転写されたmRNAは特定の蛋白質と結合することにより不活性化され、その後速やかに分解されるが、p38MAPキナーゼはmRNAと特定の蛋白質との結合を解離させる働きがあり、この点からしても、p38MAPキナーゼはTNF- α 等のサイトカインの産生に寄与しているといえる。

したがって、p38MAPキナーゼの阻害は、TNF- α 等のサイトカインの産生の抑制につながり、その結果、TNF- α 等のサイトカインが関連する疾患、例えば、急性炎症、慢性炎症、関節リウマチ、変形性膝関節症、痛風、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、胃炎、大腸ポリープ、大腸癌、結腸癌、喘息、気管支炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、ARDS、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、鬱血性心疾患、虚血性心疾患、心筋梗塞、動脈硬化、高血圧、狭心症、アルツハイマー病、再灌流傷害、血管炎、脳血管障害、髄膜炎、多発性大脳硬化症、骨粗鬆症、骨硬化症、ベーチェット病、骨転移、多発性骨髄腫、急性感染症、エンドトキシンショック、敗血症、毒素性ショック症候群、結核、DIC、乾癬、アトピー性皮膚炎、肝硬変、腎線維症、悪液質、AIDS、悪性腫瘍、自己免疫疾患、糖尿病、キャスルマン病、メサングウム細胞増殖性腎炎、子宮内膜症、早産等の処置又は予防に有効であることが期待される。

これまでに、p38MAPキナーゼ阻害作用を有する化合物として、例えば、イミダゾール誘導体（Bioorganic & Medicinal Chemistry, VOL. 5, No. 1, 49-64 (1997) 及び特表平7-503017号公報参照）、ピラゾール誘導体（PCT国際公開WO98/52940パンフレット及びPCT国際公開WO00/39116パンフレット参照）、イソオキサゾール誘導体（特表平11-503722号公報、特開2002-179656号公報、PCT国際公開WO2004/17968パンフレット、特開2000-86657号公報及びPCT国際公開WO2004/22555パンフレット参照）などが提案されている。しかしながら、これらの化合物は、その多くに副作用がみられるなどの問題があり、医薬品として上市されるまでに至っていない。

10

20

30

40

50

最近になって、ある種のトリアジン誘導体が強力な p 3 8 M A P キナーゼ阻害作用を有しつつ代謝が速いことから、副作用の軽減が期待され、抗リウマチ薬としての可能性がある旨の報告がなされた (J . M e d . C h e m . , V O L . 4 7 , 6 2 8 3 - 6 2 9 1 (2 0 0 4) 参照)。

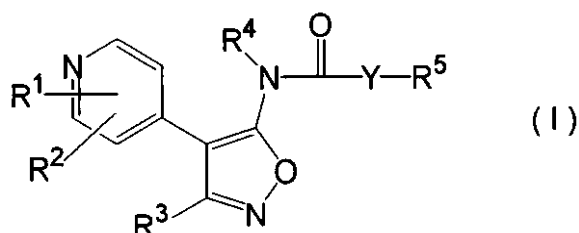
【発明の開示】

【 0 0 0 3 】

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有しつつ副作用が軽減されたピリジリソオキサゾール誘導体を提供することである。

本発明者らは、今回、ある種の 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール誘導体が、優れた p 3 8 M A P キナーゼ阻害作用を有し、しかも、血中における代謝消失速度が速く、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤においてこれまで問題となっていた副作用が軽減される可能性があることを見出し、本発明を完成するに至った。

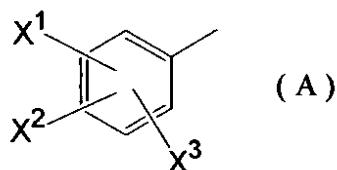
かくして、本発明によれば、式 (I)



式中、

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、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、フェニル低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキルチオ基又は低級アルキルスルフィニル基を表し、

R³ はナフチル基、場合により低級アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基又は下記式 (A)

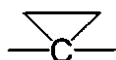


の基を表し、ここで、X¹、X² 及び X³ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、ヒドロキシル基、低級アルカノイル基、低級ハロアルカノイル基又はフェニル基を表すか、或いは X¹ と X² は一緒になって低級アルキレンジオキシ基を表し、

R⁴ は水素原子又は低級アルキル基を表し、

R⁵ は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、低級アルカノイル基、低級ハロアルカノイル基、低級アルキルチオカルボニル基、低級ハロアルキルチオカルボニル基、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及びニトロ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていてもよい、フェニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基又はイソオキサゾリル基を表し、

Y は - (C H ₂)_n - 、 - C O - 、 - C H (C H ₃) - 、 - C (C H ₃)₂ - 、 - O - 、 - N H - 又は



10

20

30

40

50

を表し、ここで、 n は 1 ~ 3 の整数を表す、

ただし、 R^1 及び R^2 の両方が水素原子を表しそして R^3 が式 (A) の基を表し且つ X^1 、 X^2 及び X^3 の 2 つが水素原子を表す場合、 X^1 、 X^2 及び X^3 の残りの 1 つは水素原子及びハロゲン原子以外の基を表す、

で示されるピリジリソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩が提供される。

本発明によれば、また、式 (I) のピリジリソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩を含むことを特徴とする p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤が提供される。

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

しかして、「低級アルキル基」は、直鎖状もしくは分岐鎖状であることができ、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、 n -ヘキシル基等を挙げることができ、中でも、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル及び n -ブチル基が好ましく、「低級アルコキシ基」は、該低級アルキル基が結合したオキシ (O) 基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブチルオキシ、*sec*-ブチルオキシ、 n -ペンチルオキシ、 n -ヘキシルオキシ基等を挙げることができ、中でも、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ及び n -ブトキシ基が好ましい。また、「低級アルカノイル基」は、該低級アルキル基が結合したカルボニル (C=O) 基であり、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル基等を挙げることができ、中でも、アセチル及びプロピオニル基が好ましい。

さらに、「ハロゲン原子」及び「ハロ」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が含まれ、特に、フッ素、塩素及び臭素原子が好ましい。

R^1 の定義における「低級アルキルアミノ基」は、アミノ基 ($-NH_2$) の水素原子の 1 つが前記低級アルキル基によって置換されたアミノ基を意味し、また、「ジ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基の 2 個の水素原子が前記低級アルキル基によって置換されたアミノ基を意味する。ここで、ジ低級アルキルアミノ基における 2 個の低級アルキル基は、同一であってもよく、また、互いに異なってもよい。また、 R^1 の定義における「フェニル低級アルキルアミノ基」は、前記低級アルキルアミノ基の低級アルキル部分がフェニル基で置換された基であり、例えば、ベンジルアミノ、2-フェニルエチルアミノ、3-フェニル- n -プロピルアミノ、4-フェニル- n -ブチルアミノ、1-フェニルエチルアミノ、1-(フェニルメチル)エチルアミノ基等を挙げることができ、中でも、ベンジルアミノ及び 2-フェニルエチルアミノ基が好ましい。

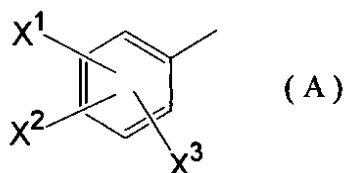
R^1 の定義における「アシルアミノ基」は、アシル化されたアミノ基を意味し、アシル基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどの低級アルカノイル基や、ベンゾイルなどのアロイル基等を挙げることができ、中でも、アセチル及びベンゾイル基が好ましい。

R^1 の定義における「低級アルキルチオ基」及び「低級アルキルスルフィニル基」は、それぞれ、前記低級アルキル基が結合したチオ (S) 基及びスルフィニル (SO) 基を意味する。

R^3 の定義における「場合により低級アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基」は、未置換であるか又は前記低級アルキル基で置換された単環式もしくは多環式のヘテロアリール基を意味し、ここで、該ヘテロアリール基としては、N、O 及び S より選ばれるヘテロ原子を環中に 1 ~ 3 個含有する 5 ~ 10 員の芳香族基が含まれ、具体的には、例えば、フリル、ピロリル、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、イソチアゾリル、ピリジリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル基等を挙げることができ、中でも、フリル、ピロリル、チエニル及びピリジリル基が好

ましい。

R^3 の定義における下記式



の基において、 X^1 、 X^2 及び X^3 はベンゼン環のそれぞれ異なるどの位置に置換していてもよく、その結合部位は特に制限されない。

10

上記式 (A) の X^1 、 X^2 及び X^3 の定義における「低級ハロアルキル基」は、1 個もしくはそれ以上の同一もしくは異なるハロゲン原子によって置換された前記のような低級アルキル基を意味し、例えば、フルオロメチル、トリフルオロメチル、1, 2 - ジクロロエチル、1 - クロロ - 2 - ブロモエチル、ペンタフルオロエチル、1 - クロロ - n - プロピル、2 - ブロモ - 2 - メチルエチル、3 - クロロ - n - ペンチル、2 - ブロモ - 3 - クロロ - n - ヘキシル基等を挙げることができ、中でも、1 ~ 5 個の同一もしくは異なるハロゲン原子によって置換された炭素数が 1 又は 2 個の低級アルキル基が好ましい。

前記式 (A) の X^1 、 X^2 及び X^3 の定義における「低級ハロアルコキシ基」は、前記低級ハロアルキル基が結合したオキシ (O) 基であり、特に、1 ~ 5 個の同一もしくは異なるハロゲン原子によって置換された炭素数が 1 もしくは 2 個の低級ハロアルコキシ基が好ましい。

20

式 (A) の X^1 、 X^2 及び X^3 の定義における「低級ハロアルカノイル基」は、1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子によって置換された前記低級アルカノイル基を意味し、例えば、フルオロアセチル、クロロアセチル、ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、3 - フルオロプロピオニル、3 - クロロプロピオニル、3 - ブロモプロピオニル、4 - クロロブチリル基等を挙げることができ、中でも、フルオロアセチル、トリフルオロアセチル、3 - フルオロプロピオニル、3 - クロロプロピオニル基が好ましい。

式 (A) の X^1 、 X^2 及び X^3 の定義における「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、トリメチレンジオキシ基等を挙げることができ、中でも、メチレンジオキシ及びエチレンジオキシ基が好ましい。

30

R^5 の定義における「低級ハロアルキル基」、「低級アルカノイル基」及び「低級ハロアルカノイル基」は、それぞれ、前記式 (A) の X^1 、 X^2 及び X^3 の定義における「低級ハロアルキル基」、「低級アルカノイル基」及び「低級ハロアルカノイル基」における同様の基を挙げることができ、また、それぞれにおける好ましい基も同様のものを挙げることができる。

R^5 の定義における「低級アルキルチオカルボニル基」は、前記低級アルキル基が結合したチオカルボニル ($C=S$) 基を意味し、例えば、チオアセチル、チオプロピオニル、チオブチリル、チオペンタノイル、チオヘキサノイル基等を挙げることができ、中でも、チオアセチル及びチオプロピオニル基が好ましい。

R^5 の定義における「低級ハロアルキルチオカルボニル基」は、1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子によって置換された前記低級アルキルチオカルボニル基を意味し、例えば、フルオロチオアセチル、クロロチオアセチル、ブロモチオアセチル、トリフルオロチオアセチル、クロロチオプロピオニル、クロロチオブチリル、ブロモチオペンタノイル、フルオロチオヘキサノイル基等を挙げることができ、中でも、フルオロチオアセチル、クロロチオアセチル、ブロモチオアセチル及びトリフルオロチオアセチル基が好ましい。

40

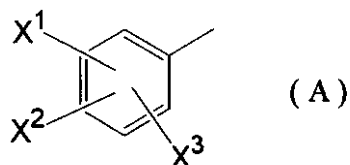
前記式 (I) において、 R^1 及び R^2 の両方が水素原子を表しそして R^3 が式 (A) の基を表し且つ X^1 、 X^2 及び X^3 の 2 つが水素原子を表す場合、 X^1 、 X^2 及び X^3 の残りの 1 つが水素原子又はハロゲン原子を表す場合の化合物は、特開 2000 - 86657 号公報に開示されており、本発明の式 (I) の化合物から除外される。

本発明において好ましい一群の化合物は、 R^1 及び R^2 がそれぞれ独立に水素原子、ア

50

ミノ基、低級アルキルアミノ基又はジ低級アルキルアミノ基を表す場合の式 (I) の化合物であり、中でも、 R^1 及び R^2 がともに水素原子を表す場合の式 (I) の化合物がより好適である。また、 R^1 又は R^2 のいずれか一方が水素原子を表し且つ他方が水素原子以外の基を表す場合の、該水素原子以外の基は、ピリジン環の 2 位に置換していることが好ましい。

本発明において好ましい別の一群の化合物は、 R^2 が下記式



10

の基を表す場合の式 (I) の化合物であり、中でも、 X^1 、 X^2 及び X^3 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表す場合の式 (I) の化合物がより好適である。

本発明において好ましい更に別の一群の化合物は、 R^4 が水素原子を表す場合の式 (I) の化合物である。

本発明において好ましい更に別の一群の化合物は、 R^5 が場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイル基、低級ハロアルカノイル基、低級アルキルチオカルボニル基、低級ハロアルキルチオカルボニル基、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及びニトロ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていてもよいフェニル基を表す場合の式 (I) の化合物であり、中でも、 R^5 が場合によりハロゲン原子及び低級アルキル基から選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基によって置換されていてもよいフェニル基を表す場合の式 (I) の化合物がより好ましく、特に、 R^5 がフェニル基、2 - ハロフェニル基、2, 6 - ジハロフェニル基、2 - 低級アルキルフェニル基、3 - 低級アルキルフェニル基又は 2, 5 - ジ低級アルキルフェニル基である場合の式 (I) の化合物がより好適である。

20

本発明において好ましい更に別の一群の化合物は、 Y が $-CH_2-$ 又は $-(CH_2)_2-$ を表す場合の式 (I) の化合物である。

本発明において特に好ましい化合物は以下のとおりである。

30

3 - (3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール、

3 - (3 - メチルフェニル) - 5 - [(2 - メチルフェニル) プロピオニルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール、

5 - [(3 - クロロフェニル) プロピオニルアミノ] - 3 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール、

3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール、

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール、及び

40

3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール。

また、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、後記実施例に掲げるものの他に、例えば次のものを挙げることができる。

3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (2 - メチルアミノピリジル)] - 5 - フェニルアセチルアミノイソオキサゾール、

3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (2 - メチルアミノピリジル)] - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) イソオキサゾール、

4 - [4 - (2 - ベンジルアミノピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - フェニルアセチルアミノイソオキサゾール、

50

4 - [4 - (2 - ベンジルアミノピリジル)] - 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) イソオキサゾ - ル、
 4 - [4 - (2 - アセチルアミノピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 -
 フェニルアセチルアミノイソオキサゾ - ル、
 4 - [4 - (2 - アセチルアミノピリジル)] - 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) イソオキサゾ - ル、
 4 - [4 - (2 - ベンゾイルアミノピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5
 - フェニルアセチルアミノイソオキサゾ - ル、
 4 - [4 - (2 - ベンゾイルアミノピリジル)] - 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) イソオキサゾ - ル、
 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - (N - メチル - フェニルアセチルア
 ミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾ - ル、
 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - [N - メチル - (3 - フェニルプロ
 ピオニル) アミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾ - ル、
 5 - [(2 - アミノフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフ
 ェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾ - ル、
 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - [(2 - ヒドロキシフェニル) アセ
 チルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾ - ル、
 3 , 4 - ジ (4 - ピリジル) - 5 - フェニルアセチルアミノイソオキサゾ - ル、
 3 , 4 - ジ (4 - ピリジル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) イソオキサゾ
 - ル、
 3 - [4 - (2 - メチルピリジル)] - 5 - フェニルアセチルアミノ - 4 - (4 - ピリ
 ジル) イソオキサゾ - ル、
 3 - [4 - (2 - メチルピリジル)] - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4
 - (4 - ピリジル) イソオキサゾ - ル等。

10

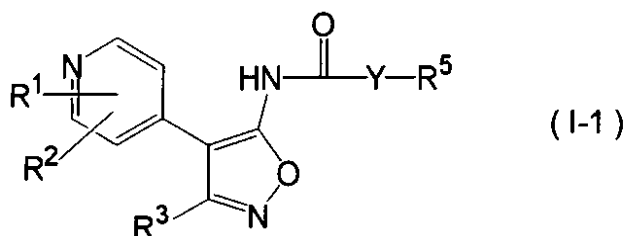
20

本発明の式 (I) の化合物は、また、場合により塩の形態で存在することができ、その
 塩としては、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、
 蔞酸、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、製薬学的に許容されうる塩が好ましい。

本発明の式 (I) の化合物は、例えば、以下に述べる方法 (a) 又は (b) によって製
 造することができる。

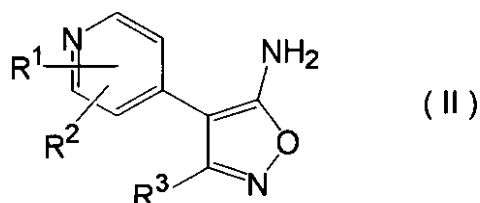
30

方法 (a) : 前記式 (I) において R⁴ が水素原子を表す場合の化合物、すなわち、下記
 式



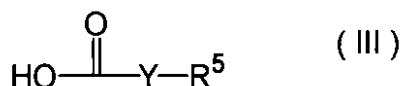
40

式中、R¹、R²、R³、R⁵ 及び Y は前記の意味を有する、
 の化合物は、下記式



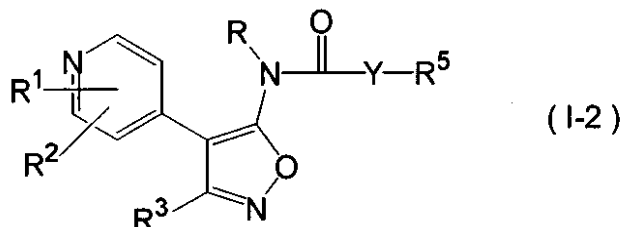
50

式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記の意味を有する、
の化合物を、下記式



式中、 R^5 及び Y は前記の意味を有する、
のカルボン酸化合物又はその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル等）と反応させることにより製造することができる。

方法（b）：前記式（I）において R^4 が低級アルキル基を表す場合の式（I）の化合物
、すなわち、下記式



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及び Y は前記の意味を有し、R は低級アルキル基を表す、
の化合物は、前記式（I - 1）の化合物を N - 低級アルキル化することにより製造することができる。

方法（a）において、式（III）のカルボン酸化合物は、予め、例えば、1, 1 - カルボニルジイミダゾール（CDI）、1, 1 - チオニルジイミダゾール等で処理して、活性アミド等の反応性誘導体に変換しておくことが望ましい。また、前記式（III）のカルボン酸化合物の反応性誘導体として酸ハライド、例えば酸クロリドを用いる場合、該酸ハライドは、予め、例えば、イミダゾール及び 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おくこともできる。

なお、前記式（II）の化合物において、 R^1 がアミノ基、低級アルキルアミノ基又はフェニル低級アルキルアミノ基を表す場合には、必要に応じて、該アミノ基、該低級アルキルアミノ基又は該フェニル低級アルキルアミノ基は、予め、適当な保護基で保護された状態、例えば、ジ - tert - ブチルジカーボネイト（BOC）、アセトニルアセトン、ベンジルオキシカルボニルクロリド（Z - クロリド）等を用いて保護された状態にしておき、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。

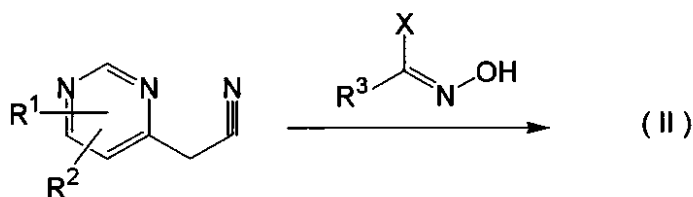
上記式（II）の化合物と上記式（III）のカルボン酸化合物又はその反応性誘導体との反応は、一般に、不活性有機溶媒、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等の中で、必要に応じて、塩基、例えば、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン（DBU）、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の存在下に行うことができる。反応温度は、通常、0 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは氷冷下乃至 50 の範囲内の温度が適している。

式（III）のカルボン酸化合物又はその反応性誘導体は、一般に、式（II）の化合物 1 モルあたり、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 モルの範囲内で使用することができる。また、塩基の使用割合は、一般に、式（III）のカルボン酸化合物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。

なお、出発物質として用いられる前記式（II）の化合物は、それ自体既知の合成方法、例えば、下記反応式 1 に示すルートに従って容易に合成することができる。反応式 1 に

おける反応条件等の詳細については、後記実施例 1 の a) を参照されたい。

反応式 1 :



式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記の意味を有し、 X はハロゲン原子を表す。

10

方法 (b) に従う上記式 (I - 1) の化合物の N - 低級アルキル化反応は、一般に、不活性有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパ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；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；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、適当な塩基、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン等の存在下に、式 (I - 1) の化合物を、低級アルキルハライド、例えば、ヨードメタン、エチルブロマイド、プロピルブロマイド等と反応させることにより行うことができる。その際の反応温度は、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。

低級アルキルハライドは、一般に、式 (I - 1) の化合物 1 モルあたり、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 1.2 ~ 4 モルの範囲内で使用することができる。また、塩基の使用割合は、一般に、式 (I - 1) の化合物 1 モルあたり、少なくとも 1 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルの範囲内とすることができる。

20

以上に述べた方法に従い製造される本発明の式 (I) の化合物は、それ自体既知の手段、例えば、再結晶、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。

本発明の式 (I) で示されるピリジリソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩は、優れた p38 MAP キナーゼ阻害作用を有しながら副作用が軽減されており、ヒト、その他の哺乳動物における TNF - α 、IL - 1、IL - 6、IL - 8、COX - II 等が関連する疾患、例えば、急性炎症、慢性炎症、関節リウマチ、変形性膝関節症、痛風、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、胃炎、大腸ポリープ、大腸癌、結腸癌、喘息、気管支炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、ARDS、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、鬱血性心疾患、虚血性心疾患、心筋梗塞、動脈硬化、高血圧、狭心症、アルツハイマー病、再灌流傷害、血管炎、脳血管障害、髄膜炎、多発性大脳硬化症、骨粗鬆症、骨硬化症、ペーチェット病、骨転移、多発性骨髄腫、急性感染症、エンドトキシンショック、敗血症、毒素性ショック症候群、結核、DIC、乾癬、アトピー性皮膚炎、肝硬変、腎線維症、悪液質、AIDS、悪性腫瘍、自己免疫疾患、糖尿病、キャスルマン病、メサングウム細胞増殖性腎炎、子宮内膜症、早産等の処置又は予防のために有効である。

30

本発明の式 (I) の化合物がもつ p38 MAP キナーゼ阻害作用に基づく TNF - α 産生抑制作用及び本発明の式 (I) の化合物の血中における代謝消失速度は、以下に述べる実験によって示すことができる。

40

(1) TNF - α 産生阻害作用の測定：

ヒト由来の培養細胞である THP - 1 (大日本製薬より購入) を、RPMI 1640 培地 (10% 子ウシ胎仔血清、100 単位 / mL のペニシリン含有) に懸濁させた (1×10^5 cells / mL)。培養用 24 穴プレートに、THP - 1 細胞懸濁液 1.6 mL を播種し、さらに、被験物質の濃度が最終的に 100 nM となるように RPMI 1640 培地に溶解した被験物質溶液及び 10 μ g / mL 濃度の LPS (E. coli 055:B5 由来、RPMI 1640 培地に溶解、Difco) 0.2 mL を加えた後、37、5% CO₂ 条件下で 2 時間培養した。遠心分離 (500 $\times$ g、5 分) して得られた上清を ELISA (Amersham Biosciences, TNF - α Human, EL

50

ISA Biotrak System)にて測定し、TNF- α の定量を行った。各被験物質の100 nMにおけるTNF- α 産生阻害率(%)を、以下の式により求めた。

$$\left(1 - \frac{\text{各被験物質を用いた場合のTNF-}\alpha\text{量}}{\text{対照実験におけるTNF-}\alpha\text{量}}\right) \times 100$$

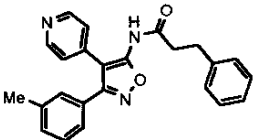
その結果を後記表Aに示す。

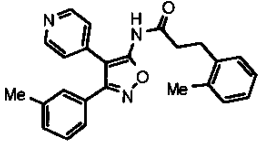
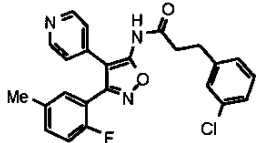
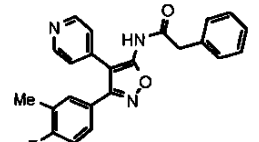
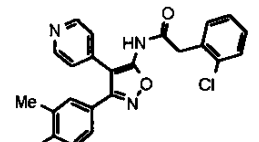
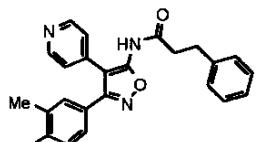
(2) 化合物の代謝速度の測定：

NADPH生成系(3.3 mmol/L MgCl₂、3.3 mmol/L グルコース6-リン酸、1.3 mmol/L β -NADP⁺及び0.4 unit/mL グルコース6-リン酸脱水素酵素からなる)を含んだリン酸カリウム緩衝液(50 mmol/L, pH 7.4)に化合物を添加し(この際、最終濃度が1 μ mol/Lとなるようにする)、37℃で2分間インキュベートした。インキュベーション後、ヒト肝S9(ヒト肝細胞破砕液を9000 $\times$ gで遠心分離した上清分画)のリン酸カリウム緩衝液懸濁液を、最終濃度が0.5 mg protein/mLとなるように添加した。この反応混合液を37℃で5分間インキュベートした後、反応混合液の4倍容のアセトニトリルを添加し、混合して氷冷した。氷冷後、遠心分離(2000 $\times$ g、10分間)し、上清の一部を採取して、LC/MS/MSにて分析し、反応溶液中の未変化体残存率を算出した。その結果を、上記(1)のTNF- α 産生阻害作用の測定結果と併せて下記表Aに示す。

【表A】

表 A

化合物	構造式	TNF- α 産生阻害作用 (阻害率:%, 100 nM)	代謝速度 (未変化体残存率:%)
実施例103		65.5	17.6

実施例 106		52.9	23.3
実施例 117		58.1	50.5
実施例 123		78.1	58.0
実施例 124		85.2	59.7
実施例 125		66.0	20.1

かくして、本発明の式 (I) で示されるピリジリソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩は、優れた作用を有しつつ代謝速度が早い p38MAPキナーゼ阻害剤として、ヒト又はヒト以外の哺乳動物の疾患の治療、処置、予防等のための医薬として、治療、処置、予防を必要とする患者に経口的又は非経口的に投与（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。

本発明の化合物は、医薬として用いる場合、その用途に応じて、無毒性の添加剤と共に、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（例えば、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することができる。上記製剤に使用しう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。該製剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

かくして、本発明によれば、式 (I) で示されるピリジリソオキサゾール誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩の有効量を、無毒性の添加物と共に含んでなる製薬学的組成物が提供される。

該製剤又は組成物における本発明の化合物の含有量は、その剤形等に応じて異なるが、一般に、固体及び半固体形態の場合には 0.1 ~ 50 重量 % の範囲内、また、液体形態の場合には 0.05 ~ 10 重量 % の範囲内の濃度であることが望ましい。

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、年齢、体重、投与経路、症状の軽重、医師等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日あたり 0.02 ~ 20 mg/kg、好適には 0.2 ~ 8 mg/kg の範囲内とす

ることができる。しかし、患者等の症状の軽重、医師等の診断等に応じて、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。また、上記投与量を1日1回又は数回に分けて投与することもできる。

【実施例】

【0004】

以下、実施例及び製剤例により本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1

3 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

10

28%ナトリウムメトキシド・メタノール溶液2.31gをメタノール15mLに溶解し、4-ピリジリアセトニトリル塩酸塩0.93gのTHF10mL懸濁液を加えた後、室温にて1時間攪拌した。次いで、2,3-ジフルオロベンズフィードロキシモイルクロリド1.15gのメタノール5mL溶液を滴下した後、室温にて20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。酢酸エチル抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー100g(溶出溶媒, 酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1)にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物1.06g(収率:65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta: 8.51(\text{dd}, J=1.7\text{Hz}, 4.4\text{Hz}, 2\text{H}), 7.31\sim 7.21(\text{m}, 2\text{H}), 7.19\sim 7.13(\text{m}, 1\text{H}), 7.00(\text{dd}, J=1.7\text{Hz}, 4.4\text{Hz}, 2\text{H}), 4.94(\text{bs}, 2\text{H})$

20

Mass, m/e: 273(M^+), 63(base)

b) 3 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

イミダゾール68mg及びDBU152mgをTHF3mLに溶解し、氷冷攪拌下、フェニルアセチルクロリド155mgを滴下した後、室温にて1.5時間攪拌した。次いで、5-アミノ-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソオキサゾール137mgとDBU152mgのTHF3mL溶液を滴下した後、室温にて26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。酢酸エチル抽出液を飽和NaHCO₃水溶液、次いで飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒, ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、無色結晶の標題化合物88mg(収率:45%)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta: 8.43(\text{dd}, J=1.6\text{Hz}, 4.5\text{Hz}, 2\text{H}), 7.78(\text{bs}, 1\text{H}), 7.43\sim 7.13(\text{m}, 8\text{H}), 6.81(\text{dd}, J=1.6\text{Hz}, 4.5\text{Hz}, 2\text{H}), 3.78(\text{s}, 2\text{H})$

Mass, m/e: 391(M^+), 91(base)

実施例 2

5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

40

2'-クロロフェニル酢酸0.171gのTHF5mL溶液にCDI0.162gを加え、室温にて1.5時間攪拌した。次いで、DBU0.152gと5-アミノ-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソオキサゾール0.137gのTHF1mL溶液を加え、室温にて18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。酢酸エチル抽出液を飽和NaHCO₃水溶液、次いで飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥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3g(溶出溶媒, 酢酸エチル)にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物0.126g(収率:59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta: 8.45(\text{dd}, J=1.5\text{Hz}, 4.4\text{Hz}, 2\text{H})$

50

, 7.83 (bs, 1H), 7.47 ~ 7.43 (m, 1H), 7.36 ~ 7.12 (m, 6H), 6.91 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H)

Mass, m/e: 425 (M⁺), 125 (base)

以下、実施例 1 及び実施例 2 と同様にして、実施例 3 ~ 183 の化合物を合成した。

実施例 3

3 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.41 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 8.02 (bs, 1H), 7.32 ~ 7.13 (m, 8H), 6.87 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H)

Mass, m/e: 405 (M⁺), 91 (base)

実施例 4

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.50 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.52 ~ 7.45 (m, 1H), 7.00 ~ 6.96 (m, 3H), 6.87 ~ 6.80 (m, 1H), 4.93 (bs, 2H)

Mass, m/e: 273 (M⁺), 63 (base)

b) 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.43 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.50 ~ 7.34 (m, 4H), 7.30 ~ 7.25 (m, 2H), 7.00 ~ 6.94 (m, 1H), 6.83 ~ 6.77 (m, 3H), 3.77 (s, 2H)

Mass, m/e: 391 (M⁺), 91 (base)

実施例 5

5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 11.24 (bs, 1H), 8.49 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.68 ~ 7.61 (m, 1H), 7.46 ~ 7.36 (m, 3H), 7.33 ~ 7.24 (m, 3H), 7.09 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H)

Mass, m/e: 425 (M⁺), 125 (base)

実施例 6

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.45 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.76 (bs, 1H), 7.50 ~ 7.43 (m, 1H), 7.33 ~ 7.17 (m, 5H), 7.01 ~ 6.95 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 6.84 ~ 6.78 (m, 1H), 3.01 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H)

Mass, m/e: 405 (M⁺), 91 (base)

実施例 7

5 - [(2 - クロロフェニル) プロピオニルアミノ] - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.42 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.26 (bs, 1H), 7.49 ~ 7.43 (m, 1H), 7.35 ~ 7.31 (m, 1H), 7.

10

20

30

40

50

2.4 ~ 7.15 (m, 3H), 6.99 ~ 6.94 (m, 1H), 6.91 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.82 ~ 6.77 (m, 1H), 3.11 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H)

Mass, m/e: 439 (M⁺), 273 (base)

実施例 8

5 - [(3 - クロロフェニル)プロピオニルアミノ] - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.44 (bs, 1H), 8.39 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.48 ~ 7.43 (m, 1H), 7.21 ~ 7.18 (m, 3H), 7.08 ~ 7.06 (m, 1H), 6.99 ~ 6.94 (m, 1H), 6.88 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.82 ~ 6.77 (m, 1H), 2.98 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

Mass, m/e: 439 (M⁺), 273 (base)

実施例 9

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - [(2 - メチルフェニル)プロピオニルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.40 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.22 (bs, 1H), 7.49 ~ 7.43 (m, 1H), 7.15 ~ 7.10 (m, 4H), 6.99 ~ 6.94 (m, 1H), 6.89 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.82 ~ 6.77 (m, 1H), 3.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)

Mass, m/e: 419 (M⁺), 105 (base)

実施例 10

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - [(3 - メチルフェニル)プロピオニルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.43 (dd, J = 1.7 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.83 (bs, 1H), 7.49 ~ 7.43 (m, 1H), 7.11 ~ 7.06 (m, 4H), 6.99 ~ 6.95 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 1.7 Hz, 4.5 Hz, 2H), 6.83 ~ 6.77 (m, 1H), 2.96 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H)

Mass, m/e: 419 (M⁺), 105 (base)

実施例 11

3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.48 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.47 ~ 7.39 (m, 1H), 7.00 ~ 6.95 (m, 4H), 4.97 (bs, 2H)

Mass, m/e: 273 (M⁺), 63 (base)

b) 3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.42 (dd, J = 1.5 Hz, 4.7 Hz, 2H), 7.45 ~ 7.37 (m, 5H), 7.31 ~ 7.29 (m, 2H), 6.98 ~ 6.92 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H)

Mass, m/e: 391 (M⁺), 91 (base)

実施例 12

5 - [2 - (2 - クロロフェニル)アセチルアミノ] - 3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.43 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.79 (bs, 1H), 7.47 ~ 7.30 (m, 5H), 6.97 ~ 6.93 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H)

Mass, m/e : 425 (M^+), 125 (base)

実施例 13

3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.44 (dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz, 2H), 7.54 ~ 7.36 (m, 2H), 7.32 (bs, 2H), 7.19 ~ 7.13 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz, 2H)

Mass, m/e : 273 (M^+), 63 (base)

b) 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 11.09 (bs, 1H), 8.47 (dd, J = 1.3 Hz, 4.8 Hz, 2H), 7.56 ~ 7.45 (m, 2H), 7.36 ~ 7.23 (m, 5H), 7.22 ~ 7.17 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 1.3 Hz, 4.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H)

Mass, m/e : 391 (M^+), 91 (base)

実施例 14

5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 11.14 (bs, 1H), 8.54 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.51 ~ 7.18 (m, 7H), 7.18 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H)

Mass, m/e : 391 (M^+), 91 (base)

実施例 15

3 - (3 - クロロ - 2 - 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) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.40 (dd, J = 1.5 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.78 ~ 7.73 (m, 1H), 7.48 ~ 7.44 (m, 3H), 7.36 (td, J = 0.8 Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.5 Hz, 4.5 Hz, 2H)

Mass, m/e : 289 (M^+), 63 (base)

b) 3 - (3 - クロロ - 2 - 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) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.43 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.78 (bs, 1H), 7.53 ~ 7.48 (m, 1H), 7.43 ~ 7.32 (m, 5H), 7.30 ~ 7.28 (m, 1H), 7.17 (td, J = 1.2 Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H)

Mass, m/e : 407 (M^+), 91 (base)

実施例 16

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 11.28 (bs, 1H), 8.49 (dd, J =

10

20

30

40

50

1.6 Hz, 4.5 Hz, 2 H), 7.82 ~ 7.76 (m, 1 H), 7.55 ~ 7.50 (m, 1 H), 7.47 ~ 7.36 (m, 3 H), 7.34 ~ 7.29 (m, 2 H), 7.10 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2 H), 3.91 (s, 2 H)
 Mass, m/e: 441 (M⁺), 125 (base)

実施例 17

3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.42 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 8.00 (bs, 1 H), 7.54 ~ 7.49 (m, 1 H), 7.37 ~ 7.27 (m, 3 H), 7.25 ~ 7.15 (m, 4 H), 6.86 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 3.02 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.78 (t, J = 7.4 Hz, 2 H)

Mass, m/e: 421 (M⁺), 91 (base)

実施例 18

3 - (4 - クロロ - 2 - 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) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 8.40 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 7.53 ~ 7.51 (m, 2 H), 7.43 (m, 3 H), 6.98 (d, J = 5.4 Hz, 2 H)

Mass, m/e: 289 (M⁺), 63 (base)

b) 3 - (4 - クロロ - 2 - 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) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.43 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 7.66 (bs, 1 H), 7.43 ~ 7.35 (m, 4 H), 7.28 ~ 7.22 (m, 3 H), 7.07 (dd, J = 1.9 Hz, 9.6 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 3.77 (s, 2 H)

Mass, m/e: 407 (M⁺), 91 (base)

実施例 19

5 - [(2 - クロロフェニル)アセチルアミノ] - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 11.25 (bs, 1 H), 8.49 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 7.62 ~ 7.56 (m, 2 H), 7.48 ~ 7.38 (m, 3 H), 7.33 ~ 7.28 (m, 2 H), 7.10 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 3.91 (s, 2 H)

Mass, m/e: 441 (M⁺), 125 (base)

実施例 20

3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.44 (bs, 1 H), 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.30 ~ 7.17 (m, 6 H), 7.07 (dd, J = 1.9 Hz, 9.6 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.00 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.76 (t, J = 7.3 Hz, 2 H)

Mass, m/e: 421 (M⁺), 91 (base)

実施例 21

3 - (4 - クロロ - 3 - 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) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イ

10

20

30

40

50

ソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.56 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.9 Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.13 ~ 7.11 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 4.91 (bs, 2H)

Mass, m/e : 289 (M^+), 63 (base)

b) 3 - (4 - クロロ - 3 - 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) イソオキサゾール

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 11.12 (bs, 1H), 8.48 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 1.9 Hz, 10 Hz, 1H), 7.35 ~ 7.25 (m, 5H), 7.19 (dd, J = 1.1 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H)

Mass, m/e : 407 (M^+), 91 (base)

実施例 2 2

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 11.17 (bs, 1H), 8.54 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.9 Hz, 10 Hz, 1H), 7.44 ~ 7.41 (m, 1H), 7.38 ~ 7.35 (m, 1H), 7.31 ~ 7.29 (m, 2H), 7.22 ~ 7.20 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H)

Mass, m/e : 442 (M^+), 125 (base)

実施例 2 3

3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - (フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 10.91 (bs, 1H), 8.52 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 1.9 Hz, 10 Hz, 1H), 7.30 ~ 7.27 (m, 2H), 7.22 ~ 7.18 (m, 4H), 7.09 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H)

Mass, m/e : 421 (M^+), 91 (base)

実施例 2 4

3 - (2 - クロロ - 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) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.36 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.61 ~ 7.56 (m, 2H), 7.37 (td, J = 2.7 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H)

Mass, m/e : 289 (M^+), 163 (base)

b) 3 - (2 - クロロ - 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) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.39 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.84 (bs, 1H), 7.45 ~ 7.27 (m, 6H), 7.14 (dd, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H)

Mass, m/e : 407 (M^+), 91 (base)

実施例 2 5

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

10

20

30

40

50

ニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8.41 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.2 Hz, 2H), 7.89 (bs, 1H), 7.48 ~ 7.29 (m, 5H), 7.15 (dd, $J = 2.5\text{ Hz}$, 8.3 Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 2.5\text{ Hz}$, 8.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H)

Mass, m/e : 441 (M^+), 125 (base)

実施例 263 - (2 - クロロ - 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) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8.39 (dd, $J = 1.7\text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 7.99 (bs, 1H), 7.42 (dd, $J = 5.8\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.33 ~ 7.27 (m, 2H), 7.24 ~ 7.18 (m, 3H), 7.15 (dd, $J = 2.7\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.11 ~ 7.06 (m, 1H), 6.81 (dd, $J = 1.7\text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.78 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 421 (M^+), 91 (base)

実施例 273 - (3 - クロロ - 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) イソオキサゾールa) 5 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (DMSO - d₆) δ : 8.45 (dd, $J = 1.6\text{ Hz}$, 4.5 Hz, 2H), 7.56 (dd, $J = 2.1\text{ Hz}$, 7.1 Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.35 ~ 7.29 (m, 3H), 7.05 (dd, $J = 1.6\text{ Hz}$, 4.5 Hz, 2H)

Mass, m/e : 289 (M^+), 63 (base)

b) 3 - (3 - クロロ - 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) イソオキサゾール

^1H - NMR (DMSO - d₆) δ : 11.10 (bs, 1H), 8.47 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.6 Hz, 2H), 7.62 (dd, $J = 2.5\text{ Hz}$, 7.1 Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.37 ~ 7.24 (m, 6H), 7.07 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H)

Mass, m/e : 407 (M^+), 91 (base)

実施例 285 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (DMSO - d₆) δ : 11.15 (bs, 1H), 8.54 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 7.63 (dd, $J = 2.1\text{ Hz}$, 7.1 Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.45 ~ 7.27 (m, 5H), 7.19 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H)

Mass, m/e : 441 (M^+), 125 (base)

実施例 293 - (3 - ブロモ - 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) イソオキサゾールa) 5 - アミノ - 3 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8.57 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.2 Hz, 2H), 7.72 (dd, $J = 1.9\text{ Hz}$, 6.6 Hz, 1H), 7.30 ~ 7.26 (m, 1H), 7.10 (t, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.2 Hz, 2H), 4.69 (bs, 2H)

10

20

30

40

50

Mass, m/e: 333 (M⁺), 63 (base)

b) 3 - (3 - ブロモ - 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) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.51 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 2.3 Hz, 6.6 Hz, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.42 ~ 7.37 (m, 3H), 7.27 ~ 7.18 (m, 3H), 7.07 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H)

Mass, m/e: 451 (M⁺), 91 (base)

実施例 30

3 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.53 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 2.3 Hz, 6.6 Hz, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.46 ~ 7.43 (m, 1H), 7.34 ~ 7.29 (m, 3H), 7.21 ~ 7.20 (m, 1H), 7.08 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H)

Mass, m/e: 487 (M⁺), 125 (base)

実施例 31

3 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - (3 - メトキシフェニル) アセチルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.52 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 2.3 Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 ~ 7.18 (m, 1H), 7.08 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 3H), 6.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (bs, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 2H)

Mass, m/e: 482 (M⁺), 121 (base)

実施例 32

3 - (3 - ブロモ - 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) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.53 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 1.9 Hz, 6.6 Hz, 1H), 7.58 (bs, 1H), 7.32 ~ 7.17 (m, 6H), 7.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H)

Mass, m/e: 465 (M⁺), 91 (base)

実施例 33

5 - (フェニルアセチルアミノ) - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.57 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 1.9 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 4.89 (bs, 2H)

Mass, m/e: 305 (M⁺), 63 (base)

b) 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.51 (dd, J = 1.5 Hz, 4.3 Hz, 2H)

10

20

30

40

50

, 7.55 (bs, 1H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 ~ 7.34 (m, 4H), 7.27 ~ 7.24 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 1.9 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.6 Hz, 4.3 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H)

Mass, m/e: 423 (M⁺), 91 (base)

実施例 3 4

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.53 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.70 (bs, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 ~ 7.39 (m, 2H), 7.35 ~ 7.28 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H)

Mass, m/e: 457 (M⁺), 125 (base)

実施例 3 5

3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 8.53 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 ~ 7.25 (m, 3H), 7.24 ~ 7.18 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H)

Mass, m/e: 437 (M⁺), 91 (base)

実施例 3 6

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 8.36 (dd, J = 1.9 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.64 ~ 7.54 (m, 5H), 6.90 (dd, J = 1.9 Hz, 4.6 Hz, 2H)

Mass, m/e: 305 (M⁺), 63 (base)

b) 5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 11.44 (bs, 1H), 8.44 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.67 ~ 7.58 (m, 3H), 7.46 ~ 7.40 (m, 2H), 7.33 ~ 7.29 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H)

Mass, m/e: 457 (M⁺), 125 (base)

実施例 3 7

3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.38 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 8.10 (bs, 1H), 7.38 ~ 7.18 (m, 8H), 6.86 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H)

Mass, m/e: 437 (M⁺), 91 (base)

実施例 3 8

3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

10

20

30

40

50

a) 5 - アミノ - 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (DMSO - d_6) δ : 8 . 47 (dd , J = 1 . 6 Hz , 4 . 5 Hz , 2 H) , 7 . 75 (t , J = 1 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 41 ~ 7 . 37 (bs , 2 H) , 7 . 35 (d , J = 1 . 9 Hz , 2 H) , 7 . 06 (dd , J = 1 . 6 Hz , 4 . 5 Hz , 2 H)

Mass , m/e : 305 (M^+) , 63 (base)

b) 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8 . 52 (dd , J = 1 . 5 Hz , 4 . 4 Hz , 2 H) , 7 . 60 (bs , 1 H) , 7 . 42 ~ 7 . 36 (m , 4 H) , 7 . 28 ~ 7 . 23 (m , 4 H) , 6 . 89 (dd , J = 1 . 5 Hz , 4 . 4 Hz , 2 H) , 3 . 76 (s , 2 H)

Mass , m/e : 423 (M^+) , 91 (base)

実施例 39

5 - [(2 - フルオロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8 . 53 (dd , J = 4 . 5 Hz , 6 . 2 Hz , 2 H) , 7 . 79 ~ 7 . 72 (bs , 1 H) , 7 . 42 (t , J = 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 39 ~ 7 . 09 (m , 6 H) , 6 . 97 (dd , J = 4 . 5 Hz , 6 . 2 Hz , 2 H) , 3 . 77 (s , 2 H)

Mass , m/e : 441 (M^+) , 109 (base)

実施例 40

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8 . 55 (dd , J = 4 . 4 Hz , 6 . 2 Hz , 2 H) , 7 . 55 ~ 7 . 50 (bs , 1 H) , 7 . 47 ~ 7 . 40 (m , 2 H) , 7 . 36 ~ 7 . 29 (m , 3 H) , 7 . 28 ~ 7 . 24 (m , 2 H) , 6 . 99 (dd , J = 4 . 4 Hz , 6 . 2 Hz , 2 H) , 3 . 87 (s , 2 H)

Mass , m/e : 457 (M^+) , 125 (base)

実施例 41

3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8 . 54 (dd , J = 1 . 6 Hz , 4 . 3 Hz , 2 H) , 7 . 56 ~ 7 . 52 (bs , 1 H) , 7 . 42 (t , J = 1 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 33 ~ 7 . 16 (m , 7 H) , 6 . 96 (dd , J = 1 . 6 Hz , 4 . 3 Hz , 2 H) , 3 . 01 (t , J = 7 . 3 Hz , 2 H) , 2 . 75 (t , J = 7 . 3 Hz , 2 H)

Mass , m/e : 437 (M^+) , 91 (base)

実施例 42

5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8 . 53 (dd , J = 1 . 5 Hz , 4 . 4 Hz , 2 H) , 7 . 23 ~ 7 . 19 (m , 1 H) , 7 . 09 ~ 7 . 03 (m , 1 H) , 6 . 99 (dd , J = 1 . 5 Hz , 4 . 4 Hz , 2 H) , 4 . 95 (bs , 2 H)

Mass , m/e : 291 (M^+) , 63 (base)

b) 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8 . 45 (dd , J = 1 . 5 Hz , 4 . 6 Hz , 2 H)

, 7.67 (bs, 1H), 7.43 ~ 7.35 (m, 3H), 7.30 ~ 7.27 (m, 2H), 7.22 ~ 7.18 (m, 1H), 7.09 ~ 7.05 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H)

Mass, m/e: 409 (M⁺), 91 (base)

実施例 4 3

5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.47 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.75 (bs, 1H), 7.35 ~ 7.30 (m, 4H), 7.23 ~ 7.19 (m, 1H), 7.10 ~ 7.03 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H)

Mass, m/e: 443 (M⁺), 125 (base)

実施例 4 4

5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.53 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.40 ~ 7.34 (m, 1H), 7.00 ~ 6.92 (m, 3H), 4.94 (bs, 2H)

Mass, m/e: 291 (M⁺), 63 (base)

b) 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.45 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.63 (bs, 1H), 7.41 ~ 7.28 (m, 7H), 6.94 ~ 6.88 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H)

Mass, m/e: 409 (M⁺), 91 (base)

実施例 4 5

5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.47 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.69 (bs, 1H), 7.47 ~ 7.44 (m, 1H), 7.37 ~ 7.30 (m, 4H), 6.95 ~ 6.89 (m, 3H), 3.89 (s, 2H)

Mass, m/e: 443 (M⁺), 125 (base)

実施例 4 6

5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 11.00 (bs, 1H), 8.47 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.83 ~ 7.66 (m, 2H), 7.32 ~ 7.28 (m, 2H), 7.23 ~ 7.20 (m, 3H), 7.01 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.3 Hz, 2H)

Mass, m/e: 423 (M⁺), 91 (base)

実施例 4 7

5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.51 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H)

, 7.03 ~ 6.64 (m, 4H), 4.96 (bs, 2H)

Mass, m/e: 291 (M⁺), 163 (base)

b) 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.45 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.53 (bs, 1H), 7.43 ~ 7.35 (m, 3H), 7.29 ~ 7.27 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 6.75 ~ 6.70 (m, 2H), 3.78 (s, 2H)

Mass, m/e: 409 (M⁺), 91 (base)

実施例 48

5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.46 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.77 (bs, 1H), 7.47 ~ 7.45 (m, 1H), 7.37 ~ 7.30 (m, 3H), 6.91 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 6.76 ~ 6.70 (m, 2H), 3.90 (s, 2H)

Mass, m/e: 443 (M⁺), 125 (base)

実施例 49

5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 11.10 (bs, 1H), 8.46 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.44 ~ 7.39 (m, 2H), 7.32 ~ 7.29 (m, 2H), 7.23 ~ 7.20 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.3 Hz, 2H)

Mass, m/e: 423 (M⁺), 91 (base)

実施例 50

5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.58 (dd, J = 1.9 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.09 ~ 7.05 (m, 4H), 4.90 (bs, 2H)

Mass, m/e: 291 (M⁺, base)

b) 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.52 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.66 (bs, 1H), 7.41 ~ 7.23 (m, 5H), 7.01 (dd, J = 6.5 Hz, 8.0 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H)

Mass, m/e: 409 (M⁺), 91 (base)

実施例 51

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.54 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.76 (bs, 1H), 7.44 ~ 7.42 (m, 1H), 7.33 ~ 7.28 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 6.5 Hz, 7.7 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H)

Mass, m/e: 443 (M⁺), 125 (base)

実施例 52

10

20

30

40

50

5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) イソオキサゾール

^1H - NMR (DMSO - d_6) δ : 10 . 93 (bs , 1 H) , 8 . 52 (dd , J = 1 . 7 Hz , 4 . 4 Hz , 2 H) , 7 . 36 (dd , J = 6 . 9 Hz , 8 . 4 Hz , 2 H) , 7 . 30 ~ 7 . 27 (m , 2 H) , 7 . 23 ~ 7 . 19 (m , 3 H) , 7 . 09 (dd , J = 1 . 7 Hz , 4 . 4 Hz , 2 H) , 2 . 86 (t , J = 7 . 5 Hz , 2 H) , 2 . 68 (t , J = 7 . 5 Hz , 2 H)

Mass , m/e : 423 (M^+) , 91 (base)

実施例 5 3

3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

10

a) 5 - アミノ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8 . 45 (dd , J = 4 . 6 Hz , 6 . 2 Hz , 2 H) , 7 . 49 ~ 7 . 40 (m , 2 H) , 7 . 04 (td , J = 1 . 0 Hz , 7 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 97 (dd , J = 4 . 6 Hz , 6 . 2 Hz , 2 H) , 6 . 85 (d , J = 7 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 88 ~ 4 . 77 (bs , 2 H) , 3 . 37 (s , 3 H)

Mass , m/e : 267 (M^+) , 63 (base)

b) 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

20

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8 . 39 (dd , J = 1 . 5 Hz , 4 . 2 Hz , 2 H) , 7 . 53 ~ 7 . 26 (m , 7 H) , 7 . 04 (td , J = 0 . 8 Hz , 7 . 7 Hz , 1 H) , 6 . 82 ~ 6 . 75 (m , 3 H) , 3 . 78 (s , 2 H) , 3 . 24 (s , 3 H)

Mass , m/e : 385 (M^+) , 91 (base)

実施例 5 4

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8 . 40 (d , J = 6 . 0 Hz , 2 H) , 7 . 58 ~ 7 . 51 (bs , 1 H) , 7 . 50 ~ 7 . 28 (m , 6 H) , 7 . 05 (t , J = 7 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 88 (d , J = 6 . 0 Hz , 2 H) , 6 . 80 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 3 . 90 (s , 2 H) , 3 . 25 (s , 3 H)

30

Mass , m/e : 419 (M^+) , 125 (base)

実施例 5 5

3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8 . 42 (d , J = 5 . 8 Hz , 2 H) , 7 . 61 ~ 7 . 54 (bs , 1 H) , 7 . 50 ~ 7 . 40 (m , 2 H) , 7 . 32 ~ 7 . 17 (m , 5 H) , 7 . 05 (m , 1 H) , 6 . 87 (dd , J = 1 . 5 Hz , 4 . 6 Hz , 2 H) , 6 . 80 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 3 . 26 (s , 3 H) , 3 . 01 (t , J = 7 . 3 Hz , 2 H) , 2 . 76 (t , J = 7 . 3 Hz , 2 H)

40

Mass , m/e : 399 (M^+) , 91 (base)

実施例 5 6

3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8 . 54 (dd , J = 1 . 5 Hz , 4 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 35 (dt , J = 2 . 5 Hz , 8 . 9 Hz , 2 H) , 7 . 07 (dd , J = 1 . 5 Hz , 4 . 6 Hz , 2 H) , 6 . 88 (dd , J = 2 . 5 Hz , 8 . 9 Hz , 2 H) , 4 . 76 (bs , 2 H) , 3 . 82 (s , 3 H)

50

Mass, m/e: 267 (M⁺), 63 (base)

b) 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 10.99 (bs, 1H), 8.46 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.36 ~ 7.24 (m, 7H), 7.06 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.02 ~ 6.97 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 2H)

Mass, m/e: 385 (M⁺), 91 (base)

実施例 57

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

10

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.50 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.53 (bs, 1H), 7.45 ~ 7.42 (m, 1H), 7.35 ~ 7.26 (m, 5H), 7.00 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 6.88 ~ 6.84 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)

Mass, m/e: 419 (M⁺), 125 (base)

実施例 58

3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

20

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.48 (dd, J = 1.4 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.77 (bs, 1H), 7.32 ~ 7.16 (m, 7H), 6.98 (dd, J = 1.4 Hz, 4.5 Hz, 2H), 6.88 ~ 6.83 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H)

Mass, m/e: 399 (M⁺), 91 (base)

実施例 59

5 - [(2 - クロロフェニル) プロピオニルアミノ] - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 10.81 (bs, 1H), 8.51 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.44 ~ 7.41 (m, 1H), 7.30 ~ 7.24 (m, 5H), 7.09 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.3 Hz, 2H)

30

Mass, m/e: 433 (M⁺), 267 (base)

実施例 60

5 - [(3 - クロロフェニル) プロピオニルアミノ] - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.99 (bs, 1H), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.20 ~ 7.18 (m, 3H), 7.07 ~ 7.05 (m, 1H), 6.99 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H)

40

Mass, m/e: 433 (M⁺), 135 (base)

実施例 61

5 - [(4 - クロロフェニル) プロピオニルアミノ] - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 10.77 (bs, 1H), 8.50 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.3

50

H z , 2 H)

Mass, m/e : 433 (M⁺) , 125 (base)

実施例 6 2

3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [(2 - メチルフェニル) プロピオニルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ : 10 . 77 (bs , 1 H) , 8 . 51 (dd , J = 1 . 5 Hz , 4 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 29 (d , J = 8 . 9 Hz , 2 H) , 7 . 16 ~ 7 . 10 (m , 4 H) , 7 . 08 (dd , J = 1 . 5 Hz , 4 . 6 Hz , 2 H) , 6 . 99 (d , J = 8 . 9 Hz , 2 H) , 3 . 78 (s , 3 H) , 2 . 83 (t , J = 7 . 5 Hz , 2 H) , 2 . 62 (t , J = 7 . 5 Hz , 2 H) , 2 . 27 (s , 3 H)

Mass, m/e : 413 (M⁺) , 105 (base)

実施例 6 3

3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [(3 - メチルフェニル) プロピオニルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 8 . 47 (d , J = 5 . 8 Hz , 2 H) , 7 . 73 (bs , 1 H) , 7 . 28 (d , J = 8 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 17 (t , J = 7 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 04 ~ 7 . 00 (m , 3 H) , 6 . 97 (d , J = 5 . 8 Hz , 2 H) , 6 . 85 (d , J = 8 . 6 Hz , 2 H) , 3 . 80 (s , 3 H) , 2 . 96 (t , J = 7 . 3 Hz , 2 H) , 2 . 73 (t , J = 7 . 3 Hz , 2 H) , 2 . 31 (s , 3 H)

Mass, m/e : 413 (M⁺) , 105 (base)

実施例 6 4

3 - (4 - エトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (4 - エトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 8 . 52 (dd , J = 1 . 6 Hz , 4 . 5 Hz , 2 H) , 7 . 33 (dt , J = 2 . 5 Hz , 8 . 9 Hz , 2 H) , 7 . 07 (dd , J = 1 . 6 Hz , 4 . 5 Hz , 2 H) , 6 . 87 (dt , J = 2 . 5 Hz , 8 . 9 Hz , 2 H) , 4 . 83 (bs , 2 H) , 4 . 04 (q , J = 6 . 9 Hz , 2 H) , 1 . 42 (t , J = 6 . 9 Hz , 3 H)

Mass, m/e : 281 (M⁺ , base)

b) 3 - (4 - エトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 8 . 46 (dd , J = 1 . 9 Hz , 4 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 55 (bs , 1 H) , 7 . 40 ~ 7 . 31 (m , 3 H) , 7 . 27 ~ 7 . 24 (m , 4 H) , 6 . 91 (dd , J = 1 . 9 Hz , 4 . 6 Hz , 2 H) , 6 . 83 (d , J = 8 . 9 Hz , 2 H) , 4 . 02 (q , J = 6 . 9 Hz , 2 H) , 3 . 75 (s , 2 H) , 1 . 40 (t , J = 6 . 9 Hz , 3 H)

Mass, m/e : 399 (M⁺) , 91 (base)

実施例 6 5

5 - (2 - クロロフェニルアセチルアミノ) - 3 - (4 - エトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ : 11 . 02 (bs , 1 H) , 8 . 52 (dd , J = 1 . 9 Hz , 4 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 44 ~ 7 . 42 (m , 1 H) , 7 . 38 ~ 7 . 36 (m , 1 H) , 7 . 32 ~ 7 . 27 (m , 4 H) , 7 . 16 (dd , J = 1 . 9 Hz , 4 . 6 Hz , 2 H) , 6 . 97 (d , J = 8 . 9 Hz , 2 H) , 4 . 05 (q , J = 6 . 9 Hz , 2 H) , 3 . 75 (s , 2 H) , 1 . 32 (t , J = 6 . 9 Hz , 3 H)

Mass, m/e : 433 (M⁺) , 125 (base)

実施例 6 6

3 - (4 - エトキシフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 -

ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.46 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 7.76 (bs, 1H), 7.30 ~ 7.17 (m, 7H), 6.97 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2H), 4.02 (q, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.74 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 1.40 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 413 (M^+), 91 (base)

実施例 67

3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

10

a) 5 - アミノ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.49 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.6 Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (dd, 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 6.76 (dd, $J = 6.1\text{ Hz}$, 8.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 2.7\text{ Hz}$, 11.9 Hz, 1H), 4.84 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H)

Mass, m/e : 285 (M^+), 63 (base)

b) 3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.41 (d, $J = 5.97\text{ Hz}$, 2H), 7.72 (bs, 1H), 7.41 ~ 7.26 (m, 4H), 6.81 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H), 6.75 (dd, $J = 2.3$, 8.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 2.3\text{ Hz}$, 11.5 Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 2H)

20

Mass, m/e : 403 (M^+), 91 (base)

実施例 68

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 11.19 (bs, 1H), 8.48 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.6 Hz, 2H), 7.48 ~ 7.38 (m, 3H), 7.33 ~ 7.28 (m, 2H), 7.09 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.6 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.91 ~ 6.90 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)

30

Mass, m/e : 437 (M^+), 125 (base)

実施例 69

3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.37 (d, $J = 5.78\text{ Hz}$, 2H), 7.34 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.30 ~ 7.17 (m, 5H), 6.88 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.2 Hz, 2H), 6.74 (dd, $J = 2.3\text{ Hz}$, 8.48 Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 2.3\text{ Hz}$, 11.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.00 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.76 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H)

40

Mass, m/e : 417 (M^+), 91 (base)

実施例 70

3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.55 (dd, $J = 1.7\text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 7.10 ~ 7.01 (m, 4H), 6.91 ~ 6.87 (m, 1H), 4.87 (s,

50

2 H), 3.78 (s, 3 H)

Mass, m/e: 285 (M⁺), 151 (base)

b) 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.50 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 7.53 (bs, 1 H), 7.42 ~ 7.35 (m, 4 H), 7.28 ~ 7.24 (m, 1 H), 7.05 ~ 6.98 (m, 2 H), 6.92 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 6.83 ~ 6.79 (m, 1 H), 3.76 (bs, 2 H), 3.75 (s, 3 H)

Mass, m/e: 403 (M⁺), 91 (base)

10

実施例 7 1

5 - [(2 - クロロフェニル)アセチルアミノ] - 3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.51 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2 H), 7.63 (bs, 1 H), 7.46 ~ 7.42 (m, 1 H), 7.35 ~ 7.28 (m, 3 H), 7.05 ~ 6.99 (m, 4 H), 6.85 ~ 6.80 (m, 1 H), 3.87 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H)

Mass, m/e: 437 (M⁺), 125 (base)

実施例 7 2

3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - (フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

20

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.51 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 7.69 (bs, 1 H), 7.32 ~ 7.16 (m, 5 H), 7.05 ~ 7.01 (m, 2 H), 6.98 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 6.84 ~ 6.79 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.00 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2 H)

Mass, m/e: 417 (M⁺), 91 (base)

実施例 7 3

3 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

30

a) 5 - アミノ - 3 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.43 (dd, J = 1.7 Hz, 4.5 Hz, 2 H), 7.09 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J = 1.7 Hz, 8.5 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J = 1.7 Hz, 4.5 Hz, 2 H), 6.92 (dd, J = 1.7 Hz, 7.7 Hz, 1 H), 4.91 ~ 4.85 (bs, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H)

Mass, m/e: 297 (M⁺), 51 (base)

b) 3 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

40

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.36 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 7.65 ~ 7.58 (bs, 1 H), 7.43 ~ 7.33 (m, 3 H), 7.29 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 1.5 Hz, 8.5 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.79 (s, 2 H), 3.48 (s, 3 H)

Mass, m/e: 415 (M⁺), 91 (base)

実施例 7 4

5 - [(2 - クロロフェニル)アセチルアミノ] - 3 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

50

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.38 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.83 ~ 7.75 (bs, 1H), 7.50 ~ 7.27 (m, 4H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 1.5 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.94 ~ 6.89 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49 (s, 3H)
Mass, m/e : 449 (M^+), 125 (base)

実施例 7 5

3 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.37 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 8.00 ~ 7.80 (bs, 1H), 7.32 ~ 7.17 (m, 5H), 7.10 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 1.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 1.5 Hz, 7.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.3 Hz, 2H)
Mass, m/e : 429 (M^+), 91 (base)

10

実施例 7 6

3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

20

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.55 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 1.9 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)
Mass, m/e : 297 (M^+), 164 (base)

b) 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.50 (d, J = 4.4 Hz, 6.2 Hz, 2H), 7.42 ~ 7.33 (m, 4H), 7.28 ~ 7.23 (m, 2H), 6.96 ~ 6.93 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 1.9 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)
Mass, m/e : 415 (M^+), 91 (base)

30

実施例 7 7

5 - [(2 - フルオロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.51 (dd, J = 4.4 Hz, 6.0 Hz, 2H), 7.54 ~ 7.48 (bs, 1H), 7.39 ~ 7.08 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 4.4 Hz, 6.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.1 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)
Mass, m/e : 433 (M^+), 109 (base)

40

実施例 7 8

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.51 (dd, J = 4.6 Hz, 6.2 Hz, 2H), 7.56 ~ 7.51 (bs, 1H), 7.47 ~ 7.40 (m, 1H), 7.35 ~ 7.27 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 4.6 Hz, 6.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 1.9 Hz, 8.3 Hz, 1H)

50

, 6.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

Mass, m/e: 449 (M⁺), 125 (base)

実施例 79

3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.53 (dd, J = 1.6 Hz, 4.3 Hz, 2H), 7.33 ~ 7.14 (m, 5H), 7.02 (dd, J = 1.6 Hz, 4.3 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 1.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H)

Mass, m/e: 429 (M⁺), 91 (base)

実施例 80

3 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.35 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.57 (bs, 1H), 7.39 ~ 7.28 (m, 6H), 6.79 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.58 (s, 6H)

Mass, m/e: 415 (M⁺), 91 (base)

実施例 81

5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 11.13 (bs, 1H), 8.39 (dd-like, 2H), 7.47 ~ 7.40 (m, 3H), 7.34 ~ 7.30 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.59 (s, 6H)

Mass, m/e: 450 (M⁺), 125 (base)

実施例 82

3 - (2, 3 - メチレンジオキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (2, 3 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.52 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 1H), 6.91 ~ 6.80 (m, 4H), 5.78 (s, 2H), 4.88 (bs, 2H)

Mass, m/e: 281 (M⁺), 63 (base)

b) 3 - (2, 3 - メチレンジオキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.45 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.56 (bs, 1H), 7.41 ~ 7.36 (m, 3H), 7.28 ~ 7.26 (m, 2H), 6.90 ~ 6.81 (m, 5H), 5.70 (s, 2H), 3.77 (s, 2H)

Mass, m/e: 399 (M⁺), 91 (base)

実施例 83

3 - (2, 3 - メチレンジオキシフェニル) - 5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.47 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.63 (bs, 1H), 7.45 ~ 7.43 (m, 1H), 7.35 ~ 7.29 (m

10

20

30

40

50

, 3 H), 6.99 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 6.89 ~ 6.81 (m, 3 H), 5.71 (s, 2 H), 3.88 (s, 2 H)

Mass, m/e: 433 (M⁺), 125 (base)

実施例 8 4

3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 8.41 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 7.18 (bs, 2 H), 7.04 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 1.5 Hz, 8.1 Hz, 1 H), 6.05 (s, 2 H)

Mass, m/e: 281 (M⁺), 148 (base)

b) 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.49 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2 H), 7.62 (bs, 1 H), 7.42 ~ 7.35 (m, 3 H), 7.28 ~ 7.24 (m, 2 H), 6.92 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 1.5 Hz, 8.1 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 3.76 (s, 2 H)

Mass, m/e: 399 (M⁺), 91 (base)

実施例 8 5

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 11.02 (bs, 1 H), 8.52 (dd, J = 1.4 Hz, 4.7 Hz, 2 H), 7.43 ~ 7.38 (m, 1 H), 7.37 ~ 7.33 (m, 1 H), 7.32 ~ 7.25 (m, 2 H), 7.16 (dd, J = 1.4 Hz, 4.7 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 1.5 Hz, 8.1 Hz, 1 H), 6.06 (s, 2 H), 3.84 (s, 2 H)

Mass, m/e: 433 (M⁺), 125 (base)

実施例 8 6

3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 10.78 (s, 1 H), 8.51 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 7.32 ~ 7.17 (m, 5 H), 7.08 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 1.5 Hz, 8.1 Hz, 1 H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.67 (t, J = 7.3 Hz, 2 H)

Mass, m/e: 413 (M⁺), 91 (base)

実施例 8 7

3 - (3, 4 - エチレンジオキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (3, 4 - エチレンジオキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 8.44 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2 H), 7.18 (bs, 2 H), 7.06 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1 H), 4.30 ~ 4.22 (m, 4 H)

Mass, m/e: 295 (M⁺), 51 (base)

b) 3 - (3 , 4 - エチレンジオキシフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.22 (dd , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.6 Hz , 2H) , 7.51 (bs , 1H) , 7.40 ~ 7.32 (m , 3H) , 7.25 ~ 7.23 (m , 2H) , 6.91 ~ 6.90 (m , 3H) , 6.79 (s , 2H) , 4.28 ~ 4.21 (m , 4H) , 3.74 (s , 2H)

Mass , m/e : 413 (M^+) , 91 (base)

実施例 88

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3 , 4 - エチレンジオキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.02 (bs , 1H) , 8.54 (dd , $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 2H) , 7.44 ~ 7.41 (m , 1H) , 7.37 ~ 7.27 (m , 3H) , 7.18 (dd , $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 2H) , 6.90 (d , $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H) , 6.85 (d , $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H) , 6.80 (dd , $J = 1.9 \text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H) , 4.28 ~ 4.23 (m , 4H) , 3.85 (s , 2H)

Mass , m/e : 447 (M^+) , 125 (base)

実施例 89

3 - (3 , 4 - エチレンジオキシフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.76 (bs , 1H) , 8.51 (dd , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.6 Hz , 2H) , 7.30 ~ 7.26 (m , 2H) , 7.22 ~ 7.18 (m , 3H) , 7.08 (dd , $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.6 Hz , 2H) , 6.89 (d , $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H) , 6.84 (d , $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H) , 6.78 (dd , $J = 1.9 \text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H) , 4.28 ~ 4.23 (m , 4H) , 2.85 (t , $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H) , 2.65 (t , $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H) ,

Mass , m/e : 427 (M^+) , 91 (base)

実施例 90

5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.56 (dd , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 2H) , 7.53 ~ 7.28 (m , 4H) , 7.05 (dd , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 2H) , 4.89 (bs , 2H)

Mass , m/e : 321 (M^+) , 63 (base)

b) 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.50 (dd , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.6 Hz , 2H) , 7.52 (bs , 1H) , 7.40 ~ 7.23 (m , 9H) , 6.89 (dd , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.6 Hz , 2H) , 3.76 (s , 2H)

Mass , m/e : 439 (M^+) , 91 (base)

実施例 91

5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.51 (dd , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.2 Hz , 2H) , 7.65 (bs , 1H) , 7.45 ~ 7.37 (m , 2H) , 7.35 ~ 7.24 (m , 6H) , 6.98 (dd , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.2 Hz , 2H) , 3.87 (s , 2H)

Mass , m/e : 473 (M^+) , 125 (base)

10

20

30

40

50

実施例 9 2

5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (3 - トリフル
オロメトキシフェニル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.53 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.6 Hz, 2H), 7.53 (bs, 1H), 7.43 ~ 7.39 (m, 2H), 7.32 ~ 7.17 (m, 7H), 6.97 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.6 Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.75 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 453 (M^+), 91 (base)

実施例 9 3

5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (4 - トリフルオロメト
キシフェニル) イソオキサゾール

10

a) 5 - アミノ - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) イ
ソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.57 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.5 Hz, 2H), 7.53 ~ 7.40 (m, 2H), 7.19 ~ 7.02 (m, 4H), 4.85 (bs, 2H)

Mass, m/e : 321 (M^+ , base)

b) 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (4 - トリフルオロ
メトキシフェニル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.50 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.2 Hz, 2H), 7.59 (bs, 1H), 7.42 ~ 7.18 (m, 9H), 6.90 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H)

20

Mass, m/e : 439 (M^+), 91 (base)

実施例 9 4

5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (4
- トリフルオロメトキシフェニル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.52 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.2 Hz, 2H), 7.56 (bs, 1H), 7.46 ~ 7.40 (m, 3H), 7.34 ~ 7.29 (m, 3H), 7.21 ~ 7.19 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 1.5\text{ Hz}$, 4.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H)

30

Mass, m/e : 473 (M^+), 125 (base)

実施例 9 5

3 - (2 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル)
イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (2 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.42 (dd, $J = 1.6\text{ Hz}$, 4.5 Hz, 2H), 7.38 ~ 7.32 (m, 1H), 7.30 ~ 7.21 (m, 3H), 6.89 (dd, $J = 1.6\text{ Hz}$, 4.5 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)

Mass, m/e : 251 (M^+), 65 (base)

b) 3 - (2 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジ
ル) イソオキサゾール

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.36 (dd, $J = 4.6\text{ Hz}$, 6.2 Hz, 2H), 7.66 ~ 7.61 (bs, 1H), 7.45 ~ 7.28 (m, 6H), 7.24 ~ 7.17 (m, 3H), 6.71 (dd, $J = 4.6\text{ Hz}$, 6.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)

Mass, m/e : 369 (M^+), 91 (base)

実施例 9 6

5 - [(2 - フルオロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (2 - メチルフェニル) - 4 -
(4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.37 (dd, $J = 4.5\text{ Hz}$, 6.2 Hz, 2H)

50

, 7.90 ~ 7.80 (bs, 1H), 7.39 ~ 7.29 (m, 4H), 7.25 ~ 7.10 (m, 4H), 6.80 (dd, J = 4.5 Hz, 6.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.04 (s, 3H)

Mass, m/e: 387 (M⁺), 109 (base)

実施例 97

5 - [(2-クロロフェニル)アセチルアミノ] - 3 - (2-メチルフェニル) - 4 - (4-ピリジル) イソオキサゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.38 (dd, J = 4.6 Hz, 6.0 Hz, 2H), 7.67 ~ 7.62 (bs, 1H), 7.49 ~ 7.44 (m, 1H), 7.40 ~ 7.30 (m, 4H), 7.24 ~ 7.18 (m, 3H), 6.82 (dd, J = 4.6 Hz, 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.04 (s, 3H)

Mass, m/e: 403 (M⁺), 125 (base)

10

実施例 98

3 - (2-メチルフェニル) - 5 - (3-フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4-ピリジル) イソオキサゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.38 (dd, J = 1.6 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.71 ~ 7.63 (bs, 1H), 7.38 ~ 7.18 (m, 9H), 6.79 (dd, J = 1.6 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H)

Mass, m/e: 383 (M⁺), 91 (base)

20

実施例 99

3 - (3-メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4-ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (3-メチルフェニル) - 4 - (4-ピリジル) イソオキサゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.47 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.14 ~ 7.11 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 5.06 (bs, 2H), 2.31 (s, 3H)

Mass, m/e: 251 (M⁺), 91 (base)

b) 3 - (3-メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4-ピリジル) イソオキサゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.44 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.68 (bs, 1H), 7.40 ~ 7.17 (m, 8H), 7.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)

Mass, m/e: 369 (M⁺), 91 (base)

30

実施例 100

5 - [(2-クロロフェニル)アセチルアミノ] - 3 - (3-メチルフェニル) - 4 - (4-ピリジル) イソオキサゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.46 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.80 (bs, 1H), 7.44 ~ 7.41 (m, 1H), 7.34 ~ 7.18 (m, 6H), 7.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)

Mass, m/e: 403 (M⁺), 125 (base)

40

実施例 101

5 - [(2-フルオロフェニル)アセチルアミノ] - 3 - (3-メチルフェニル) - 4 - (4-ピリジル) イソオキサゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.45 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.96 (bs, 1H), 7.34 ~ 7.18 (m, 8H), 6.96 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)

50

Mass, m/e: 387 (M⁺), 109 (base)

実施例 102

3 - (3 - メチルフェニル) - 5 - [(1 - フェニル) シクロプロピルカルボキシアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.48 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.46 ~ 7.37 (m, 6H), 7.23 ~ 7.17 (m, 3H), 7.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.69 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 1.23 (q, J = 3.8 Hz, 2H)

Mass, m/e: 395 (M⁺), 117 (base)

10

実施例 103

3 - (3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.39 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 8.34 (bs, 1H), 7.30 ~ 7.16 (m, 8H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)

Mass, m/e: 383 (M⁺), 91 (base)

実施例 104

20

5 - [(2 - クロロフェニル) プロピオニルアミノ] - 3 - (3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.95 (bs, 1H), 7.35 ~ 7.31 (m, 1H), 7.25 ~ 7.15 (m, 6H), 7.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)

Mass, m/e: 417 (M⁺), 251 (base)

実施例 105

5 - [(3 - クロロフェニル) プロピオニルアミノ] - 3 - (3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

30

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.43 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.18 (bs, 1H), 7.23 ~ 7.18 (m, 6H), 7.07 ~ 7.04 (m, 2H), 6.97 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)

Mass, m/e: 417 (M⁺), 251 (base)

実施例 106

3 - (3 - メチルフェニル) - 5 - [(2 - メチルフェニル) プロピオニルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.03 (bs, 1H), 7.24 ~ 7.18 (m, 3H), 7.15 ~ 7.10 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.03 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

40

Mass, m/e: 397 (M⁺), 105 (base)

実施例 107

3 - (3 - メチルフェニル) - 5 - [(3 - メチルフェニル) プロピオニルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.45 (dd, J = 1.4 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.79 (bs, 1H), 7.24 ~ 7.18 (m, 3H), 7.10 ~ 7.04 (m

50

, 5 H), 6.95 (dd, J = 1.4 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 2.96 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.73 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H)

Mass, m/e: 397 (M⁺), 105 (base)

実施例 108

3 - (4 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル)

イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 8.40 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2 H), 7.21 (s, 4 H), 7.20 (bs, 1 H), 7.01 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2 H), 2.33 (bs, 2 H)

Mass, m/e: 251 (M⁺), 118 (base)

b) 3 - (4 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジ

ル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.46 (dd, J = 1.5 Hz, 4.5 Hz, 2 H), 7.67 (bs, 1 H), 7.42 ~ 7.35 (m, 3 H), 7.28 ~ 7.22 (m, 4 H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 6.90 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H)

Mass, m/e: 369 (M⁺), 91 (base)

実施例 109

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 11.04 (bs, 1 H), 8.50 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 7.44 ~ 7.34 (m, 2 H), 7.31 ~ 7.27 (m, 2 H), 7.24 (s, 4 H), 7.13 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H)

Mass, m/e: 403 (M⁺), 125 (base)

実施例 110

3 - (4 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジ

ル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.45 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 7.82 (bs, 1 H), 7.30 ~ 7.13 (m, 9 H), 6.95 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2 H), 3.00 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H)

Mass, m/e: 383 (M⁺), 91 (base)

実施例 111

3 - (4 - エチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル)

イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (4 - エチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.52 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.07 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 4.83 (bs, 2 H), 2.67 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)

Mass, m/e: 265 (M⁺), 132 (base)

b) 3 - (4 - エチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジ

ル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.46 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 7.57 (bs, 1 H), 7.40 ~ 7.33 (m, 3 H), 7.27 ~ 7.24 (m, 4 H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 6.90 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2 H),

10

20

30

40

50

1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

Mass, m/e: 383 (M⁺), 91 (base)

実施例 112

5 - (2 - クロロフェニルアセチルアミノ) - 3 - (4 - エチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.47 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.71 (bs, 1H), 7.44 ~ 7.41 (m, 1H), 7.33 ~ 7.26 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.65 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

Mass, m/e: 417 (M⁺), 125 (base)

実施例 113

3 - (4 - エチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.45 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.84 (bs, 1H), 7.30 ~ 7.15 (m, 9H), 6.96 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.65 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.7 Hz, 3H)

Mass, m/e: 397 (M⁺), 91 (base)

実施例 114

3 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.43 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 1.9 Hz, 6.5 Hz, 1H), 7.23 ~ 7.20 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 6.93 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.11 (bs, 2H), 2.33 (s, 3H)

Mass, m/e: 269 (M⁺), 63 (base)

b) 3 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.41 (dd, J = 1.9 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.57 (bs, 1H), 7.43 ~ 7.35 (m, 3H), 7.29 ~ 7.27 (m, 3H), 7.24 ~ 7.20 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4 Hz, 9.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

Mass, m/e: 387 (M⁺), 91 (base)

実施例 115

3 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.36 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.25 (bs, 1H), 7.30 ~ 7.17 (m, 7H), 6.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H)

Mass, m/e: 401 (M⁺), 91 (base)

実施例 116

5 - [(2 - クロロフェニル) プロピオニルアミノ] - 3 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.41 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.03 (b

10

20

30

40

50

s, 1H), 7.35~7.32 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 1.7 Hz, 6.3 Hz, 1H), 7.25~7.17 (m, 4H), 6.93~6.88 (m, 3H), 3.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)

Mass, m/e: 435 (M⁺), 269 (base)

実施例 117

5 - [(3 - クロロフェニル)プロピオニルアミノ] - 3 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.07 (bs, 1H), 7.28 (dd, J = 1.7 Hz, 6.2 Hz, 1H), 7.23~7.19 (m, 4H), 7.08~7.06 (m, 1H), 6.92~6.88 (m, 3H), 2.99 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H)

Mass, m/e: 435 (M⁺), 269 (base)

実施例 118

3 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 5 - [(2 - メチルフェニル)プロピオニルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.70 (bs, 1H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16~7.10 (m, 4H), 7.08~7.04 (m, 1H), 6.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (d, J = 1.6 Hz, 3H)

Mass, m/e: 415 (M⁺), 105 (base)

実施例 119

3 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 5 - [(3 - メチルフェニル)プロピオニルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.39 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.99 (bs, 1H), 7.28 (dd, J = 2.1 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 7.11~7.06 (m, 4H), 6.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)

Mass, m/e: 415 (M⁺), 105 (base)

実施例 120

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

a) 5 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.51 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 1.9 Hz, 10.4 Hz, 1H), 7.06~7.04 (m, 3H), 4.96 (bs, 2H), 2.28 (s, 3H)

Mass, m/e: 269 (M⁺), 63 (base)

b) 3 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.46 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.71 (bs, 1H), 7.40~7.33 (m, 3H), 7.26~7.24 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 1.9 Hz, 10 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.89 (

10

20

30

40

50

dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.6 Hz , 2 H), 3.75 (s, 2 H), 2.27 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 3 H)

Mass, m/e : 387 (M^+), 91 (base)

実施例 121

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 11.1 (bs, 1 H), 8.53 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.6 Hz , 2 H), $7.44 \sim 7.42$ (m, 1 H), $7.38 \sim 7.34$ (m, 2 H), $7.32 \sim 7.28$ (m, 2 H), 7.17 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.6 Hz , 2 H), 7.15 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 8.8 Hz , 1 H), 7.08 (dd, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 8.0 Hz , 1 H), 3.86 (s, 2 H), 2.26 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 3 H)

Mass, m/e : 421 (M^+), 125 (base)

実施例 122

3 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl $_3$) δ : 8.46 (dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.6 Hz , 2 H), 7.96 (bs, 1 H), $7.31 \sim 7.27$ (m, 2 H), $7.24 \sim 7.17$ (m, 3 H), 7.14 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.04 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 10 Hz , 1 H), 6.98 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 7.7 Hz , 1 H), 6.96 (dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.6 Hz , 2 H), 3.00 (t, $J = 7.32 \text{ Hz}$, 2 H), 2.75 (t, $J = 7.32 \text{ Hz}$, 2 H), 2.27 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 3 H)

Mass, m/e : 401 (M^+), 91 (base)

実施例 123

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

a) 5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl $_3$) δ : 8.54 (dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 2 H), $7.34 \sim 7.30$ (m, 1 H), $7.16 \sim 7.12$ (m, 1 H), 7.05 (dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 2 H), 6.98 (t, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 2.24 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 3 H)

Mass, m/e : 269 (M^+), 63 (base)

b) 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl $_3$) δ : 8.45 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.6 Hz , 2 H), 7.60 (bs, 1 H), $7.42 \sim 7.33$ (m, 3 H), $7.29 \sim 7.22$ (m, 3 H), $7.08 \sim 7.03$ (m, 1 H), 6.94 (t, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1 H), 6.89 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.6 Hz , 2 H), 3.76 (s, 2 H), 2.22 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 3 H)

Mass, m/e : 387 (M^+), 91 (base)

実施例 124

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl $_3$) δ : 8.49 (dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 2 H), 7.63 (bs, 1 H), $7.45 \sim 7.42$ (m, 1 H), $7.35 \sim 7.26$ (m, 4 H), $7.09 \sim 7.05$ (m, 1 H), 6.98 (dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 2 H), 6.95 (t, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H), 3.87 (s, 2 H), 2.22 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 3 H)

Mass, m/e : 421 (M^+), 125 (base)

実施例 1 2 5

3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ)
- 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.49 (d , $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H) , 7.69 (s , 1 H) , 7.32 ~ 7.16 (m , 5 H) , 7.09 ~ 7.04 (m , 1 H) , 6.98 ~ 6.94 (m , 3 H) , 3.01 (t , $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H) , 2.77 (t , $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H) , 2.23 (s , 3 H)

Mass , m/e : 401 (M^+) , 91 (base)

実施例 1 2 6

5 - [(2 - クロロフェニル) プロピオニルアミノ] - 3 - (4 - フルオロ - 5 - メチル
フェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.49 (dd , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 2 H) , 7.79 (bs , 1 H) , 7.35 ~ 7.32 (m , 1 H) , 7.28 (dd , $J = 1.7 \text{ Hz}$, 7.2 Hz , 1 H) , 7.24 ~ 7.17 (m , 3 H) , 7.08 ~ 7.04 (m , 1 H) , 6.99 (dd , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 2 H) , 6.95 (t , $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H) , 3.11 (t , $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H) , 2.76 (t , $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H) , 2.22 (d , $J = 1.7 \text{ Hz}$, 3 H)

Mass , m/e : 435 (M^+) , 269 (base)

実施例 1 2 7

5 - [(3 - クロロフェニル) プロピオニルアミノ] - 3 - (4 - フルオロ - 5 - メチル
フェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.52 (d , $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H) , 7.53 (bs , 1 H) , 7.29 ~ 7.27 (m , 1 H) , 7.21 ~ 7.18 (m , 3 H) , 7.09 ~ 7.05 (m , 2 H) , 6.98 (d , $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H) , 6.95 (m , 1 H) , 2.98 (t , $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H) , 2.74 (t , $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H) , 2.22 (d , $J = 1.7 \text{ Hz}$, 3 H)

Mass , m/e : 435 (M^+) , 269 (base)

実施例 1 2 8

3 - (4 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 5 - [(2 - メチルフェニル) プロピオニルアミノ]
- 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39 (d , $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2 H) , 8.17 (bs , 1 H) , 7.29 (dd , $J = 2.0 \text{ Hz}$, 6.6 Hz , 1 H) , 7.23 ~ 7.21 (m , 1 H) , 7.14 ~ 7.12 (m , 4 H) , 6.92 ~ 6.88 (m , 3 H) , 3.00 (t , $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2 H) , 2.72 (t , $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2 H) , 2.33 (s , 3 H) , 2.29 (s , 3 H)

Mass , m/e : 415 (M^+) , 105 (base)

実施例 1 2 9

3 - (4 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 5 - [(3 - メチルフェニル) プロピオニルアミノ]
- 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.48 (dd , $J = 1.3 \text{ Hz}$, 4.7 Hz , 2 H) , 7.66 (bs , 1 H) , 7.27 (dd , $J = 1.7 \text{ Hz}$, 7.2 Hz , 1 H) , 7.11 ~ 7.04 (m , 5 H) , 6.97 ~ 6.92 (m , 3 H) , 2.96 (t , $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H) , 2.72 (t , $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H) , 2.32 (s , 3 H) , 2.22 (d , $J = 1.7 \text{ Hz}$, 3 H)

Mass , m/e : 415 (M^+) , 105 (base)

実施例 1 3 0

3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4
- ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソ
オキサゾール

50

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.53 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.3 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 4.87 (bs, 2H), 2.34 (s, 3H)

Mass, m/e : 285 (M^+), 63 (base)

b) 3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.48 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.55 (bs, 1H), 7.42 ~ 7.25 (m, 7H), 7.02 (dd, J = 1.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)

Mass, m/e : 403 (M^+), 91 (base)

実施例 131

3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - [(2 - クロロフェニル)アセチルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.50 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.69 (bs, 1H), 7.46 ~ 7.41 (m, 1H), 7.35 ~ 7.26 (m, 5H), 7.03 (dd, J = 1.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)

Mass, m/e : 437 (M^+), 125 (base)

実施例 132

3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.48 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.78 (bs, 1H), 7.32 ~ 7.16 (m, 7H), 7.02 (dd, J = 2.1 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)

Mass, m/e : 417 (M^+), 91 (base)

実施例 133

3 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.52 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 2.3 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.81 (bs, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

Mass, m/e : 281 (M^+), 148 (base)

b) 3 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.46 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.57 (bs, 1H), 7.41 ~ 7.32 (m, 3H), 7.28 ~ 7.23 (m, 2H), 7.22 ~ 7.19 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 1.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)

Mass, m/e : 399 (M^+), 91 (base)

実施例 134

5 - [(2 - クロロフェニル)アセチルアミノ] - 3 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェ

10

20

30

40

50

ニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8.48 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.65 (bs, 1H), 7.45 ~ 7.41 (m, 1H), 7.34 ~ 7.27 (m, 3H), 7.23 ~ 7.21 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 2.3 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)

Mass, m/e : 433 (M^+), 125 (base)

実施例 1353 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

10

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.74 (bs, 1H), 7.30 ~ 7.17 (m, 6H), 7.06 (dd, J = 1.9 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H)

Mass, m/e : 413 (M^+), 91 (base)

実施例 1363 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

20

a) 5 - アミノ - 3 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8.40 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.24 ~ 7.22 (m, 1H), 7.16 ~ 7.13 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2H), 4.98 (bs, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)

Mass, m/e : 265 (M^+), 77 (base)

b) 3 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8.34 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.62 (bs, 1H), 7.43 ~ 7.30 (m, 5H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)

Mass, m/e : 383 (M^+), 91 (base)

実施例 1375 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8.35 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 8.01 (bs, 1H), 7.46 ~ 7.43 (m, 1H), 7.37 ~ 7.35 (m, 1H), 7.33 ~ 7.29 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)

Mass, m/e : 417 (M^+), 125 (base)

実施例 1383 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 8.34 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.00 (bs, 1H), 7.31 ~ 7.19 (m, 6H), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 1H)

50

, 7.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)

Mass, m/e: 397 (M⁺), 91 (base)

実施例 139

5 - [(2 - クロロフェニル)プロピオニルアミノ] - 3 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.35 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 8.19 (bs, 1H), 7.35 ~ 7.31 (m, 1H), 7.27 ~ 7.09 (m, 6H), 6.82 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)

Mass, m/e: 431 (M⁺), 265 (base)

実施例 140

5 - [(3 - クロロフェニル)プロピオニルアミノ] - 3 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.92 (bs, 1H), 7.22 ~ 7.20 (m, 4H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 ~ 7.06 (m, 2H), 6.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)

Mass, m/e: 431 (M⁺), 265 (base)

実施例 141

3 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 5 - [(2 - メチルフェニル)プロピオニルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.82 (bs, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 ~ 7.07 (m, 5H), 6.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)

Mass, m/e: 411 (M⁺), 105 (base)

実施例 142

3 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 5 - [(3 - メチルフェニル)プロピオニルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.35 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.84 (bs, 1H), 7.23 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.15 ~ 7.06 (m, 6H), 6.78 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)

Mass, m/e: 411 (M⁺), 105 (base)

実施例 143

3 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル)イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.42 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.18 ~ 7.08 (m, 3H), 6.90 (dd, J = 1.7 Hz, 4.4 Hz, 2H), 4.93 (bs, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)

Mass, m/e: 266 (M⁺), 77 (base)

b) 3 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 -

10

20

30

40

50

ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.35 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.68 (bs, 1H), 7.43 ~ 7.37 (m, 3H), 7.31 ~ 7.30 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 ~ 7.04 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)

Mass, m/e : 383 (M^+), 91 (base)

実施例 144

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

10

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.66 (bs, 1H), 7.48 ~ 7.45 (m, 1H), 7.39 ~ 7.36 (m, 1H), 7.33 ~ 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 ~ 7.06 (m, 2H), 6.83 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)

Mass, m/e : 417 (M^+), 125 (base)

実施例 145

3 - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

20

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.35 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.97 (bs, 1H), 7.32 ~ 7.28 (m, 2H), 7.24 ~ 7.19 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 ~ 7.05 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)

Mass, m/e : 397 (M^+), 91 (base)

実施例 146

3 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

30

a) 5 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.52 (dd, J = 1.5 Hz, 4.5 Hz, 2H), 7.18 ~ 7.03 (m, 5H), 4.83 (bs, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)

Mass, m/e : 265 (M^+), 77 (base)

b) 3 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

40

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.46 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.51 (bs, 1H), 7.40 ~ 7.20 (m, 6H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.5 Hz, 7.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

Mass, m/e : 383 (M^+), 91 (base)

実施例 147

5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.48 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.65 (bs, 1H), 7.37 ~ 7.26 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.18 ~ 7.07 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

50

Mass, m/e: 401 (M⁺), 109 (base)

実施例 148

5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.48 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.45 ~ 7.43 (m, 1H), 7.35 ~ 7.29 (m, 4H), 7.21 (bs, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 ~ 6.99 (m, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

Mass, m/e: 417 (M⁺), 125 (base)

実施例 149

5 - [2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 11.05 (bs, 1H), 8.53 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.46 ~ 7.41 (m, 2H), 7.22 ~ 7.15 (m, 5H), 7.01 (dd, J = 1.5 Hz, 7.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

Mass, m/e: 435 (M⁺), 143 (base)

実施例 150

3 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.49 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.58 (bs, 1H), 7.31 ~ 7.17 (m, 6H), 7.08 ~ 7.06 (m, 1H), 7.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

Mass, m/e: 397 (M⁺), 91 (base)

実施例 151

3 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.51 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.06 ~ 7.04 (m, 3H), 7.01 (s, 2H), 4.84 (bs, 2H), 2.26 (s, 6H)

Mass, m/e: 265 (M⁺), 77 (base)

b) 3 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.45 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.55 (bs, 1H), 7.41 ~ 7.26 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.89 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)

Mass, m/e: 383 (M⁺), 91 (base)

実施例 152

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.47 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.63 (bs, 1H), 7.44 ~ 7.42 (m, 1H), 7.33 ~ 7.28 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)

Mass, m/e: 417 (M⁺), 125 (base)

10

20

30

40

50

実施例 1 5 3

3 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8 . 4 6 (d d , $J = 1 . 1 \text{ Hz}$, 4 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 6 9 (b s , 1 H) , 7 . 3 1 ~ 7 . 1 7 (m , 5 H) , 7 . 0 4 (s , 1 H) , 6 . 9 6 ~ 6 . 9 5 (m , 4 H) , 3 . 0 0 (t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 7 5 (t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 2 3 (s , 6 H)

Mass , m/e : 3 9 7 (M^+) , 9 1 (b a s e)

実施例 1 5 4

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

10

a) 5 - アミノ - 3 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8 . 2 8 (d d , $J = 1 . 9 \text{ Hz}$, 4 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 4 4 (b s , 2 H) , 7 . 2 8 (t , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 1 4 (d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$, 2 H) , 6 . 8 5 (d d , $J = 1 . 9 \text{ Hz}$, 4 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 0 3 (s , 6 H)

Mass , m/e : 2 6 5 (M^+) , 7 7 (b a s e)

b) 5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1 1 . 3 0 (b s , 1 H) , 8 . 3 9 (d d , $J = 1 . 7 \text{ Hz}$, 4 . 4 Hz , 2 H) , 7 . 4 6 ~ 7 . 4 0 (m , 2 H) , 7 . 3 3 ~ 7 . 2 9 (m , 3 H) , 7 . 1 6 (d , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$, 2 H) , 6 . 9 9 (d d , $J = 1 . 7 \text{ Hz}$, 4 . 4 Hz , 2 H) , 3 . 9 4 (s , 2 H) , 2 . 0 0 (s , 6 H)

Mass , m/e : 4 1 7 (M^+) , 1 2 5 (b a s e)

実施例 1 5 5

5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) イソオキサゾール

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8 . 5 7 (d d , $J = 1 . 5 \text{ Hz}$, 4 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (d , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 6 (d , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 0 (t , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 6 (d d , $J = 1 . 5 \text{ Hz}$, 4 . 6 Hz , 2 H) , 4 . 9 3 (b s , 2 H)

Mass , m/e : 3 0 5 (M^+) , 1 7 3 (b a s e)

b) 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8 . 5 0 (d d , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$, 4 . 5 Hz , 2 H) , 7 . 7 3 ~ 7 . 6 3 (m , 3 H) , 7 . 4 9 ~ 7 . 4 6 (m , 2 H) , 7 . 4 1 ~ 7 . 3 7 (m , 3 H) , 7 . 2 9 ~ 7 . 2 7 (m , 1 H) , 6 . 9 0 (d d , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$, 4 . 5 Hz , 2 H) , 3 . 7 7 (s , 2 H)

40

Mass , m/e : 4 2 3 (M^+) , 9 1 (b a s e)

実施例 1 5 6

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1 1 . 1 7 (b s , 1 H) , 8 . 5 2 (d d , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$, 4 . 5 Hz , 2 H) , 7 . 8 8 ~ 7 . 8 4 (m , 1 H) , 7 . 7 1 ~ 7 . 6 4 (m , 3 H) , 7 . 4 5 ~ 7 . 4 0 (m , 1 H) , 7 . 3 8 ~ 7 . 3 4 (m , 1 H) , 7 . 3 1 ~ 7 . 2 6 (m , 2 H) , 7 . 1 7 (d d , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$, 4 . 5 Hz , 2 H) , 3 . 8 7 (s , 2 H)

50

Mass, m/e: 457 (M⁺), 125 (base)

実施例 157

5 - [(2-クロロフェニル)アセチルアミノ] - 3 - (2-フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4-ピリジル)イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (2-フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4-ピリジル)イソオキサゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.50 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 4.98 (bs, 2H)

Mass, m/e: 323 (M⁺), 63 (base)

b) 5 - [(2-クロロフェニル)アセチルアミノ] - 3 - (2-フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4-ピリジル)イソオキサゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11.31 (bs, 1H), 8.48 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.98 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 ~ 7.38 (m, 2H), 7.33 ~ 7.28 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H)

Mass, m/e: 475 (M⁺), 125 (base)

実施例 158

3 - (2-フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4-ピリジル)イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (2-フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4-ピリジル)イソオキサゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.48 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 5.13 (bs, 2H)

Mass, m/e: 323 (M⁺), 63 (base)

b) 3 - (2-フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4-ピリジル)イソオキサゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.45 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.51 (d, J = 9.25 Hz, 1H), 7.39 ~ 7.38 (m, 3H), 7.32 ~ 7.27 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H)

Mass, m/e: 441 (M⁺), 91 (base)

実施例 159

5 - [(2-クロロフェニル)アセチルアミノ] - 3 - (2-フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4-ピリジル)イソオキサゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11.29 (bs, 1H), 8.49 (dd, J = 1.9 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.85 ~ 7.82 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 ~ 7.38 (m, 2H), 7.33 ~ 7.30 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 1.9 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H)

Mass, m/e: 475 (M⁺), 125 (base)

実施例 160

3 - (2-フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4-ピリジル)イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (2-フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4-ピリジル)イソオキサゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.51 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 2.3 Hz, 6.1 Hz, 1H), 7.75 ~ 7.71 (m, 1

10

20

30

40

50

H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 4.97 (bs, 2H)

Mass, m/e: 323 (M⁺), 63 (base)

b) 3 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.45 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 2.3 Hz, 6.1 Hz, 1H), 7.75 ~ 7.71 (m, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.43 ~ 7.23 (m, 5H), 7.15 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H)

Mass, m/e: 441 (M⁺), 91 (base)

実施例 161

5 - [(2 - クロロフェニル)アセチルアミノ] - 3 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.45 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 2.3 Hz, 5.8 Hz, 2H), 7.75 ~ 7.71 (m, 1H), 7.46 ~ 7.44 (m, 1H), 7.36 ~ 7.28 (m, 3H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H)

Mass, m/e: 475 (M⁺), 125 (base)

実施例 162

3 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.40 (dd, J = 1.6 Hz, 4.4 Hz, 2H), 8.19 (bs, 1H), 7.82 (dd, J = 2.3 Hz, 6.1 Hz, 1H), 7.75 ~ 7.71 (m, 1H), 7.32 ~ 7.13 (m, 6H), 6.86 (dd, J = 1.6 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H)

Mass, m/e: 455 (M⁺), 91 (base)

実施例 163

3 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.53 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 5.15 (bs, 2H)

Mass, m/e: 323 (M⁺), 63 (base)

b) 3 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.51 (m, 2H), 7.71 (bs, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 ~ 7.37 (m, 4H), 7.26 ~ 7.23 (m, 3H), 6.90 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H)

Mass, m/e: 441 (M⁺), 91 (base)

実施例 164

5 - [(2 - クロロフェニル)アセチルアミノ] - 3 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.52 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.83 (bs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 ~ 7.42 (m, 1H), 7.38 (d,

10

20

30

40

50

$J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), $7.34 \sim 7.28$ (m , 3 H), 7.25 (d , $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H), 6.99 (d , $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H), 3.87 (s , 2 H)

$\text{Mass}, m/e: 475 (M^+), 125 (\text{base})$

実施例 165

3 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta: 8.49$ (dd , $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.5 Hz , 2 H), 7.98 (bs , 1 H), 7.46 (s , 1 H), 7.38 (d , $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), $7.31 \sim 7.17$ (m , 6 H), 6.95 (dd , $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.5 Hz , 2 H), 3.01 (q , $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2 H), 2.76 (q , $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2 H)

$\text{Mass}, m/e: 455 (M^+), 91 (\text{base})$

実施例 166

3 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta: 8.57$ (dd , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.2 Hz , 2 H), 7.79 (dd , $J = 2.1 \text{ Hz}$, 6.7 Hz , 1 H), $7.56 \sim 7.51$ (m , 1 H), 7.19 (t , $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.05 (dd , $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.2 Hz , 2 H), 4.92 (bs , 2 H)

$\text{Mass}, m/e: 323 (M^+, \text{base})$

b) 3 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta: 8.52$ (dd , $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 2 H), 7.73 (dd , $J = 2.1 \text{ Hz}$, 6.7 Hz , 1 H), 7.54 (bs , 1 H), $7.49 \sim 7.44$ (m , 1 H), $7.43 \sim 7.36$ (m , 3 H), $7.28 \sim 7.24$ (m , 2 H), 7.17 (t , $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1 H), 6.90 (dd , $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 2 H), 3.76 (s , 2 H)

$\text{Mass}, m/e: 441 (M^+), 91 (\text{base})$

実施例 167

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta: 8.53$ (dd , $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 2 H), 7.74 (dd , $J = 2.1 \text{ Hz}$, 6.7 Hz , 1 H), 7.69 (bs , 1 H), $7.51 \sim 7.42$ (m , 2 H), $7.35 \sim 7.28$ (m , 3 H), 7.17 (t , $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1 H), 6.99 (dd , $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 2 H), 3.87 (s , 2 H)

$\text{Mass}, m/e: 475 (M^+), 125 (\text{base})$

実施例 168

3 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \delta: 8.52$ (dd , $J = 1.6 \text{ Hz}$, 4.5 Hz , 2 H), $7.76 \sim 7.71$ (m , 2 H), $7.50 \sim 7.44$ (m , 1 H), $7.32 \sim 7.27$ (m , 2 H), $7.25 \sim 7.16$ (m , 3 H), 6.96 (dd , $J = 1.6 \text{ Hz}$, 4.5 Hz , 2 H), 3.01 (t , $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2 H), 2.75 (t , $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2 H)

$\text{Mass}, m/e: 455 (M^+), 91 (\text{base})$

実施例 169

3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4

- (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.58 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.5 Hz, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.5 Hz, 2H), 4.90 (bs, 2H)

Mass, m/e : 339 (M^+), 63 (base)

b) 3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.53 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.40 ~ 7.35 (m, 4H), 7.27 ~ 7.24 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H)

Mass, m/e : 457 (M^+), 91 (base)

実施例 170

3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロフェニル) - 5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.54 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.6 Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.49 ~ 7.39 (m, 3H), 7.35 ~ 7.29 (m, 3H), 6.99 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H)

Mass, m/e : 491 (M^+), 125 (base)

実施例 171

3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.53 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.2 Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.48 ~ 7.37 (m, 2H), 7.32 ~ 7.17 (m, 5H), 6.96 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.2 Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.75 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 471 (M^+), 91 (base)

実施例 172

3 - (4 - ビフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (4 - ビフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.56 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 7.63 ~ 7.58 (m, 4H), 7.52 ~ 7.42 (m, 4H), 7.39 ~ 7.33 (m, 1H), 7.11 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.4 Hz, 2H), 4.82 (bs, 2H)

Mass, m/e : 313 (M^+), 152 (base)

b) 3 - (4 - ビフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.48 (dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.6 Hz, 2H), 7.61 (bs, 1H), 7.58 ~ 7.56 (m, 4H), 7.45 ~ 7.34 (m, 9H), 7.28 ~ 7.25 (m, 1H), 6.94 (dd, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 4.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H)

Mass, m/e : 431 (M^+), 91 (base)

実施例 173

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (4 - ビフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

10

20

30

40

50

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.50 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.66 (bs, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.45 ~ 7.41 (m, 5H), 7.38 ~ 7.28 (m, 4H), 7.04 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H)

Mass, m/e : 465 (M^+), 179 (base)

実施例 174

3 - (4 - ピフェニル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 10.84 (bs, 1H), 8.52 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.50 ~ 7.44 (m, 4H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 ~ 7.27 (m, 2H), 7.23 ~ 7.20 (m, 3H), 7.12 (dd, J = 1.5 Hz, 4.2 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.5 Hz, 2H)

Mass, m/e : 445 (M^+), 91 (base)

実施例 175

3 - (1 - ナフチル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (1 - ナフチル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.30 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.97 ~ 7.92 (m, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 ~ 7.44 (m, 3H), 7.39 ~ 7.35 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 5.02 (bs, 2H)

Mass, m/e : 287 (M^+ , base)

b) 3 - (1 - ナフチル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.22 (dd, J = 1.9 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 ~ 7.29 (m, 9H), 6.65 (dd, J = 1.9 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H)

Mass, m/e : 405 (M^+), 91 (base)

実施例 176

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (1 - ナフチル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.25 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 ~ 7.30 (m, 8H), 6.77 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H)

Mass, m/e : 439 (M^+), 125 (base)

実施例 177

3 - (1 - ナフチル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.23 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 8.05 (bs, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.41 ~ 7.20 (m, 8H), 6.73 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7

10

20

30

40

50

. 3 H z , 2 H)

Mass, m/e : 419 (M⁺) , 91 (base)

実施例 178

3 - (2 - ナフチル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - (2 - ナフチル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 8.52 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H) , 7.97 (s, 1H) , 7.87 ~ 7.76 (m, 3H) , 7.56 ~ 7.44 (m, 3H) , 7.08 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H) , 4.87 (bs, 2H)

Mass, m/e : 287 (M⁺) , 154 (base)

b) 3 - (2 - ナフチル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 8.46 (dd, J = 1.6 Hz, 4.3 Hz, 2H) , 7.90 ~ 7.72 (m, 4H) , 7.63 (bs, 1H) , 7.55 ~ 7.46 (m, 2H) , 7.43 ~ 7.34 (m, 4H) , 7.30 ~ 7.26 (m, 2H) , 6.92 (dd, J = 1.6 Hz, 4.3 Hz, 2H) , 3.78 (s, 2H)

Mass, m/e : 405 (M⁺) , 91 (base)

実施例 179

5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (2 - ナフチル) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 8.47 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H) , 7.90 (bs, 1H) , 7.85 ~ 7.73 (m, 4H) , 7.55 ~ 7.27 (m, 7H) , 7.02 (dd, J = 1.6 Hz, 4.5 Hz, 2H) , 3.89 (s, 2H)

Mass, m/e : 439 (M⁺) , 153 (base)

実施例 180

3 - (2 - ナフチル) - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) インオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 8.45 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H) , 7.92 (bs, 1H) , 7.88 (s, 1H) , 7.81 (dd, J = 8.2 Hz, 14.8 Hz, 2H) , 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H) , 7.56 ~ 7.46 (m, 2H) , 7.39 (dd, J = 1.9 Hz, 8.5 Hz, 1H) , 7.32 ~ 7.17 (m, 4H) , 6.99 (dd, J = 1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H) , 3.02 (t, J = 7.3 Hz, 2H) , 2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H)

Mass, m/e : 419 (M⁺) , 91 (base)

実施例 181

3 - [2 - (5 - メチルフリル)] - 5 - フェニルアセチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

a) 5 - アミノ - 3 - [2 - (5 - メチルフリル)] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 8.61 (dd, J = 4.2 Hz, 5.8 Hz, 2H) , 7.26 (dd, J = 1.7 Hz, 4.2 Hz, 2H) , 6.46 (d, J = 3.5 Hz, 1H) , 6.02 (dd, J = 3.5 Hz, 4.2 Hz, 1H) , 4.82 ~ 4.72 (bs, 2H) , 2.30 (s, 3H)

Mass, m/e : 241 (M⁺) , 118 (base)

b) 3 - [2 - (5 - メチルフリル)] - 5 - フェニルアセチルアミノ - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 8.57 (dd, J = 4.6 Hz, 6.2 Hz, 2H) , 7.41 ~ 7.31 (m, 4H) , 7.24 ~ 7.20 (m, 2H) , 7.10 (dd

10

20

30

40

50

, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 6.2 Hz , 2 H), 6.35 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1 H), $6.01 \sim 5.98$ (m, 1 H), 3.72 (s, 2 H), 2.28 (s, 3 H)

Mass, m/e : 359 (M^+), 91 (base)

実施例 182

5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - [2 - (5 - メチルフリル)] - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.58 (dd, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 6.2 Hz , 2 H), $7.53 \sim 7.50$ (bs, 1 H), $7.44 \sim 7.40$ (m, 1 H), $7.33 \sim 7.24$ (m, 3 H), 7.17 (dd, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 6.2 Hz , 2 H), 6.36 (d, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 1 H), $6.02 \sim 5.98$ (m, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 2.28 (s, 3 H)

Mass, m/e : 393 (M^+), 125 (base)

実施例 183

3 - [2 - (5 - メチルフリル)] - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 4 - (4 - ピリジル) イソオキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.58 (dd, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 6.2 Hz , 2 H), $7.56 \sim 7.50$ (bs, 1 H), $7.30 \sim 7.19$ (m, 5 H), 7.15 (dd, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 6.2 Hz , 2 H), 6.34 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1 H), $6.01 \sim 5.98$ (m, 1 H), 2.97 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H), 2.71 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H), 2.28 (s, 3 H)

Mass, m/e : 373 (M^+), 91 (base)

実施例 184

3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (2 - フルオロピリジル)] - 5 - (フェニルアセチルアミノ) イソオキサゾール

a) 4 - (2 - フルオロピリジル) アセトニトリル

2 - フルオロ - 4 - メチルピリジン 1.0 g 及び t - ブトキシビスジメチルアミノメタン 2.2 g の混合物を 180°C にて 18 時間攪拌した。反応溶液を冷却後、減圧下 t - ブトキシビスジメチルアミノメタンを留去し、褐色油状残渣を得た。本残渣に水 10 mL とヒドロキシルアミン - O - スルホン酸 2.5 g を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応溶液を、氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒留去し、淡黄色結晶の標題化合物 0.93 g (収率: 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.26 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1 H), $7.20 \sim 7.17$ (m, 1 H), $6.97 \sim 6.95$ (m, 1 H), 3.81 (s, 2 H)

Mass, m/e : 136 (M^+ , base)

b) 5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (2 - フルオロピリジル)] イソオキサゾール

ナトリウムエトキシド 0.132 g をエタノール 5 mL に溶解し、2 - フルオロ - 4 - ピリジルアセトニトリル 0.39 g の THF 5 mL 溶液を滴下した後、氷冷下にて 20 分間攪拌した。次いで、4 - フルオロベンズヒドロキシモイルクロリド 0.50 g のエタノール 5 mL 溶液を氷冷下滴下した後、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧下にて溶媒留去した後、水を加え析出した残渣を濾取し、水洗後減圧下にて乾燥した。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→クロロホルム: メタノール = $100:1$) にて精製し、淡褐色結晶の標題化合物 0.597 g (収率: 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.05 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H), $7.43 \sim 7.37$ (m, 4 H), $7.30 \sim 7.24$ (m, 2 H), $6.86 \sim 6.84$ (m, 1 H), 6.78 (bs, 1 H)

Mass, m/e : 273 (M^+), 123 (base)

c) 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (2 - フルオロピリジル)] - 5 - (フ

エニルアセチルアミノ)イソオキサゾール

イミダゾール 0.180 g 及び DBU 0.43 mL を THF 5 mL に溶解し、氷冷攪拌下、フェニルアセチルクロリド 0.24 mL を滴下した後、室温にて 10 分間攪拌した。次いで、5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (2 - フルオロピリジル)] イソオキサゾール 0.120 g の THF 4 mL 溶液を滴下した後、室温にて 8 時間攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去し、水を加え塩化メチレンにて抽出した。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 20 g (溶出溶媒, クロロホルム→クロロホルム:メタノール = 50:1) にて精製した後、エーテル - ヘキサンにて再結晶し無色結晶の標題化合物 0.132 g (収率: 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.10 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.50 ~ 7.24 (m, 8H), 7.10 ~ 7.04 (m, 2H), 6.89 (dt, $J = 1.5$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 6.57 (bs, 1H), 3.77 (s, 2H)

Mass, m/e : 391 (M^+), 91 (base)

実施例 1855 - [2 - (2 - クロロフェニル)アセチルアミノ] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (2 - フルオロピリジル)]イソオキサゾール

実施例 184 と同様にして、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.11 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.47 ~ 7.45 (m, 1H), 7.37 ~ 7.30 (m, 5H), 7.09 ~ 7.04 (m, 2H), 6.85 (dt, $J = 1.5$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 6.63 (bs, 1H), 3.87 (s, 2H)

Mass, m/e : 425 (M^+), 125 (base)

実施例 1864 - [4 - (2 - ブロモピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ)イソオキサゾールa) 4 - (2 - ブロモピリジル)アセトニトリル

2 - ブロモ - 4 - メチルピリジン 1.5 g 及び t - ブトキシビスジメチルアミノメタン 3.0 g の混合物を 110 にて 15 時間攪拌した。反応溶液を冷却後、減圧下 t - ブトキシビスジメチルアミノメタンを留去し、褐色油状残渣を得た。本残渣に水 20 mL とヒドロキシルアミン - O - スルホン酸 2.5 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液中で析出した結晶を濾取、水洗後乾燥し茶褐色結晶の標題化合物 1.06 g (収率: 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.40 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 0.8$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.27 ~ 7.24 (m, 1H), 3.75 (s, 2H)

Mass, m/e : 196 (M^+), 117 (base)

b) 5 - アミノ - 4 - [4 - (2 - ブロモピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル)イソオキサゾール

ナトリウムエトキシド 0.380 g をエタノール 5 mL に溶解し、2 - ブロモ - 4 - ピリジルアセトニトリル 1.0 g の THF 10 mL 溶液を滴下した後、室温にて 30 分間攪拌した。次いで、4 - フルオロベンズヒドロキシモイルクロリド 0.881 g のエタノール 5 mL 溶液を滴下した後、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液を減圧下にて溶媒留去した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 50 g (溶出溶媒, クロロホルム→クロロホルム:メタノール = 50:1) にて精製し、赤褐色結晶の標題化合物 0.77 g (収率: 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.41 ~ 7.38 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.11 ~ 7.07 (m

10

20

30

40

50

, 2 H), 6.93 (dd, J = 1.5 Hz, 5.0 Hz, 1 H), 4.91 (bs, 2 H)

Mass, m/e: 335 (M⁺), 123 (base)

c) 4-[4-(2-プロモピリジル)]-3-(4-フルオロフェニル)-5-(フェニルアセチルアミノ)イソオキサゾール

イミダゾール 0.124 g 及び DBU 0.54 mL を THF 3 mL に溶解し、氷冷攪拌下、フェニルアセチルクロリド 0.23 mL を滴下した後、室温にて 10 分間攪拌した。ついで、5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(2-プロモピリジル)]イソオキサゾール 0.200 g の THF 10 mL 溶液を滴下した後、室温にて 17 時間攪拌した。反応溶液を減圧下にて溶媒留去し、水を加え塩化メチレンにて抽出した。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 10 g (溶出溶媒, クロロホルム→クロロホルム:メタノール = 100:1) にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物 0.260 g (収率: 96%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.24 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.44 ~ 7.26 (m, 8 H), 7.17 (bs, 1 H), 7.10 ~ 7.03 (m, 2 H), 6.84 (dd, J = 1.5 Hz, 5.0 Hz, 1 H), 3.76 (s, 2 H)

Mass, m/e: 453 (M⁺), 91 (base)

実施例 187

3-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(2-メトキシピリジル)]-5-(フェニルアセチルアミノ)イソオキサゾール

a) 5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(2-メトキシピリジル)]イソオキサゾール

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(2-フルオロピリジル)]イソオキサゾール 0.100 g、メタノール 3 mL 及び 28% NaOMe のメタノール溶液 0.2 mL の混合物をアルゴン雰囲気下、4.5 時間加熱還流した。反応終了後、反応溶液を減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。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 g (溶出溶媒, クロロホルム:メタノール = 50:1) にて精製し、標題化合物 0.162 g (97%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.08 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.47 ~ 7.41 (m, 2 H), 7.11 ~ 7.03 (m, 2 H), 6.57 (dd, J = 1.5 Hz, 5.2 Hz, 1 H), 6.54 (m, 1 H), 4.78 (bs, 2 H), 3.92 (s, 3 H)

Mass, m/e: 285 (M⁺, base)

b) 3-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(2-メトキシピリジル)]-5-(フェニルアセチルアミノ)イソオキサゾール

イミダゾール 0.050 g 及び DBU 0.22 mL を THF 5 mL に溶解し、氷冷攪拌下、フェニルアセチルクロリド 0.10 mL を滴下した後、室温にて 10 分間攪拌した。ついで、5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(2-メトキシピリジル)]イソオキサゾール 0.050 g の THF 5 mL 溶液を滴下した後、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液を減圧下にて溶媒留去し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。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 10 g (溶出溶媒, クロロホルム→クロロホルム:メタノール = 60:1) にて精製し、無色結晶の標題化合物 0.132 g (収率: 61%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.05 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.40 ~ 7.36 (m, 5 H), 7.30 ~ 7.26 (m, 1 H), 7.06 ~ 7.02 (m, 2 H), 6.45 (dd, J = 1.5 Hz, 5.2 Hz, 1 H), 6.39 (bs, 1 H), 4.78 (bs, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.77 (s, 2 H)

Mass, m/e: 403 (M⁺), 91 (base)

実施例 1883 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (2 - メトキシピリジル)] - 5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] イソオキサゾール

実施例 187 と同様にして、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 ~ 8.05 (m, 1H), 7.45 ~ 7.23 (m, 7H), 7.08 ~ 7.02 (m, 2H), 6.58 ~ 6.52 (m, 1H), 6.47 (bs, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 2H)

Mass, m/e: 437 (M^+), 125 (base)

実施例 1894 - [4 - (2 - アミノピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (フェニル アセチルアミノ) イソオキサゾール

10

a) 2 - [1 - (2, 4 - ジメチルピロリル)] - 4 - メチルピリジン

2 - アミノ - 4 - メチルピリジン 5.00 g 及びアセトニルアセトン 5.96 g のベンゼン溶液 100 mL に酢酸 3.20 mL を加え 12 時間加熱還流した。その後、アセトニルアセトン 2.98 g と酢酸 1.6 mL を追加し更に 9 時間加熱還流した。次いで、反応液に水 - メタノールを加え室温にて 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、減圧下にて乾燥し、淡褐色結晶の表題化合物 6.24 g (収率: 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.44 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.20 ~ 7.00 (m, 2H), 5.87 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.11 (s, 6H)

20

b) 2 - [1 - (2, 5 - ジメチルピロリル)] - 4 - ピリジリアセトニトリル

2 - [1 - (2, 4 - ジメチルピロリル)] - 4 - メチルピリジン 3.0 g 及び t - ブトキシビスジメチルアミノメタン 8.3 g の混合物を 110 にて 4 時間攪拌した。反応溶液を冷却後、減圧下 t - ブトキシビスジメチルアミノメタンを留去し、黒褐色油状残渣を得た。本残渣に水 10 mL とヒドロキシルアミン - O - スルホン酸 4.6 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液を氷冷下にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 100 g (溶出溶媒, クロロホルム: メタノール = 100:1) にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物 2.8 g (収率: 82%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.62 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.40 ~ 7.20 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.13 (s, 6H)

c) 5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - [2 - [1 - (2, 5 - ジメチルピロリル)] ピリジル]] イソオキサゾール

ナトリウムエトキシド 0.707 g をエタノール 10 mL に溶解し、2 - [1 - (2, 5 - ジメチルピロリル)] - 4 - ピリジリアセトニトリル 1.1 g の THF 10 mL 溶液を滴下した後、室温にて 30 分間攪拌した。次いで、4 - フルオロベンズヒドロキシモイルクロリド 0.900 g のエタノール 10 mL 溶液を滴下した後、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧下にて溶媒留去した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 50 g (溶出溶媒, クロロホルム: メタノール = 50:1) にて精製し、薄茶色結晶の標題化合物 0.96 g (収率: 53%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.55 (d, $J = 5.0\text{ Hz}$, 1H), 7.44 ~ 7.40 (m, 2H), 7.12 ~ 7.06 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.88 (bs, 2H), 2.01 (s, 6H)

Mass, m/e: 348 (M^+ , base)

d) 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - [2 - [1 - (2, 5 - ジメチルピロリル)] ピリジル]] - 5 - (フェニルアセチルアミノ) イソオキサゾール

50

イミダゾール 0.080 g 及び THF 3 mL の混合物に DBU 0.17 mL 次いでフェニルアセチルクロリド 0.15 mL を加え室温にて 15 分間攪拌した。反応溶液に 5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - [2 - [1 - (2, 5 - ジメチルピロリル)]ピリジル]] イソオキサゾール 0.10 g 及び DBU 0.17 mL の THF 5 mL 溶液を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え塩化メチレンにて抽出し、飽和 NaHCO₃ 水溶液次いで飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 10 g (溶出溶媒, クロロホルム→クロロホルム:メタノール = 50:1) にて精製後、エーテルにて洗浄し標題化合物の結晶 0.037 g (収率: 27%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 8.49 (dd, J = 0.8 Hz, 5.1 Hz, 1H), 7.39 ~ 7.33 (m, 6H), 7.23 ~ 7.21 (m, 2H), 7.07 ~ 7.03 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 1.5 Hz, 5.1 Hz, 1H), 6.83 (bs, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.00 (s, 6H)
Mass, m/e: 466 (M⁺), 91 (base)
e) 4 - [4 - (2 - アミノピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) イソオキサゾール

3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - [2 - [1 - (2, 5 - ジメチルピロリル)]ピリジル]] - 5 - (フェニルアセチルアミノ) イソオキサゾール 0.032 g、ヒドロキシルアミン塩酸塩 0.058 g、エタノール 1 mL 及び水 1 mL の混合物を室温にて 19 時間攪拌した。反応溶液を冷却後、減圧下にて溶媒留去し水を加えクロロホルムにて抽出した。クロロホルム抽出液は飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 10 g (溶出溶媒, クロロホルム→クロロホルム:メタノール = 50:1) にて精製し、結晶の標題化合物 0.011 g (収率: 41%) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 7.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.42 ~ 7.35 (m, 5H), 7.29 ~ 7.26 (m, 3H), 7.06 ~ 7.02 (m, 2H), 6.20 (dd, J = 1.5 Hz, 5.4 Hz, 1H), 6.05 (bs, 1H), 4.39 (bs, 2H), 3.79 (s, 2H)
Mass, m/e: 388 (M⁺), 91 (base)

以下、実施例 189 と同様にして、実施例 190 ~ 193 の化合物を合成した。

実施例 190

4 - [4 - (2 - アミノピリジル)] - 5 - [2 - (2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (4 - フルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 7.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.44 ~ 7.40 (m, 3H), 7.35 ~ 7.28 (m, 3H), 7.26 ~ 7.23 (m, 1H), 7.07 ~ 7.02 (m, 2H), 6.28 (dd, J = 1.5 Hz, 5.4 Hz, 1H), 6.21 (bs, 1H), 4.53 (bs, 2H), 3.89 (s, 2H)
Mass, m/e: 422 (M⁺), 125 (base)

実施例 191

4 - [4 - (2 - アミノピリジル)] - 5 - [2 - (2, 6 - ジクロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (4 - フルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ: 11.03 (bs, 1H), 7.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.49 ~ 7.46 (m, 4H), 7.36 ~ 7.28 (m, 3H), 6.32 (dd, J = 1.5 Hz, 5.4 Hz, 1H), 6.21 (bs, 1H), 5.93 (bs, 2H), 4.04 (s, 2H)
Mass, m/e: 456 (M⁺), 159 (base)

実施例 192

4 - [4 - (2 - アミノピリジル)] - 5 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (4 - フルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ: 7.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.45 ~ 7

10

20

30

40

50

. 4 1 (m , 3 H) , 7 . 2 5 (b s , 3 H) , 7 . 0 5 (t , J = 8 . 9 H z , 2 H) , 6 . 3 1 (d d , J = 1 . 5 H z , 5 . 4 H z , 1 H) , 6 . 2 2 (b s , 1 H) , 4 . 4 8 (b s , 2 H) , 3 . 8 6 (s , 2 H)

M a s s , m / e : 4 5 6 (M ⁺) , 1 5 9 (b a s e)

実施例 1 9 3

4 - [4 - (2 - アミノピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - メチル - 2 - フェニル (アセチルアミノ)] イソオキサゾール

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

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

実施例 1 9 4

4 - [4 - (2 - ジメチルアミノピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) イソオキサゾール

4 - [4 - (2 - ブロモピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (フェニルアセチルアミノ) イソオキサゾール 8 0 m g 及び H M P A 0 . 3 m L の混合物を 2 0 0 にて 5 0 分間攪拌した。反応液を減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 , クロロホルム : メタノール = 1 0 0 : 1) にて精製し、標題化合物 2 m g (収率 : 3 %) を得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ : 8 . 0 5 (d , J = 5 . 7 H z , 1 H) , 7 . 5 3 ~ 6 . 9 3 (m , 1 0 H) , 6 . 1 3 ~ 6 . 0 7 (m , 2 H) , 3 . 7 7 (s , 2 H) , 2 . 9 5 (s , 6 H)

M a s s , m / e : 4 1 6 (M ⁺) , 9 1 (b a s e)

実施例 1 9 5

4 - [4 - (2 - ジメチルアミノピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [2 - メチル - 2 - フェニル (アセチルアミノ)] イソオキサゾール

実施例 1 9 4 と同様にして、標題化合物を合成した。

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

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

実施例 1 9 6

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (2 - メチルピリジル)] イソオキサゾール

a) 4 - クロロメチル - 2 - メチルピリジン

4 - (2 - メチルピリジル) メタノール (P C T 国際公開 W O 9 8 / 2 1 2 1 0 パンフレット参照) 2 . 1 6 g の塩化メチレン溶液 1 0 0 m L に室温にて塩化チオニル 2 3 m L を滴下し、室温にて 2 0 時間攪拌した。反応液を減圧下にて溶媒留去し、残渣に飽和 N a H C O ₃ 水溶液を加え塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒留去し茶色結晶の標題化合物 2 . 4 6 g (収率 : 1 0 0 %) を得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ : 8 . 4 5 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (s , 1 H) , 7 . 2 5 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 4 . 7 4 (s , 2 H) , 2 . 4 8 (s , 3 H)

M a s s , m / e : 1 4 1 (M ⁺ , b a s e)

b) 4 - (2 - メチルピリジル) アセトニトリル

シアン化ナトリウム 1 . 7 g の D M S O 溶液 1 0 m L に氷冷下にて 4 - クロロメチル -

10

20

30

40

50

2 - メチルピリジン 2 . 4 6 g の D M S O 溶液 3 m L を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下に溶媒留去して、赤褐色油状物質の標題化合物 1 . 8 6 g (収率 : 8 0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8 . 4 3 (d , $J = 5 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 2 2 (s , 1 H) , 7 . 1 6 (d , $J = 5 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 0 8 (s , 2 H) , 2 . 4 7 (s , 3 H)

Mass , m/e : 132 (M^+ , base)

c) 5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (2 - メチルピリジル)] イソオキサゾール

10

28 % ナトリウムメトキシド - メタノール溶液 3 . 3 m L に、メタノール 15 m L 及び 4 - (2 - メチルピリジル) アセトニトリル 1 . 8 6 g の THF 溶液 15 m L を加え、室温にて 30 分間攪拌した。次いで、4 - フルオロベンズヒドロキシモイルクロリド 2 . 9 g のメタノール溶液 15 m L を加え室温にて 30 分間攪拌した。反応液を減圧下にて溶媒留去し、残渣に水を加えクロロホルム : メタノール = 1 : 1 の混合溶媒にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 100 g (溶出溶媒 , クロロホルム : メタノール = 100 : 1 $\rightarrow$ 20 : 1) にて精製し、赤褐色結晶の標題化合物 0 . 955 g (収率 : 25 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8 . 41 (d , $J = 5 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 32 (d d , $J = 5 . 4 \text{ Hz}$, 8 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 05 (t , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 6 . 93 (bs , 1 H) , 6 . 83 (dd , $J = 1 . 5 \text{ Hz}$, 5 . 2 Hz , 1 H) , 4 . 80 (bs , 2 H) , 2 . 50 (s , 3 H)

20

Mass , m/e : 269 (M^+ , base)

d) 5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (2 - メチルピリジル)] イソオキサゾール

2 - クロロフェニル酢酸 0 . 21 g の THF 溶液 5 m L に CDI 0 . 2 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。次いで、5 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (2 - メチルピリジル)] イソオキサゾール 0 . 1 g の THF 溶液 10 m L 及び DBU 0 . 4 m L を加え 12 時間攪拌した。反応液を減圧下にて溶媒留去し、残渣に水を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 15 g (溶出溶媒 , クロロホルム : メタノール = 100 : 1) にて精製し、無色結晶の標題化合物 0 . 12 g (収率 : 77 %) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8 . 38 (d , $J = 5 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 55 (bs , 1 H) , 7 . 44 ~ 7 . 42 (m , 1 H) , 7 . 38 ~ 7 . 28 (m , 5 H) , 7 . 04 (t , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, 2 H) , 6 . 87 (s , 1 H) , 6 . 77 (dd , $J = 1 . 1 \text{ Hz}$, 5 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 87 (s , 2 H) , 2 . 47 (s , 3 H)

Mass , m/e : 421 (M^+) , 125 (base)

実施例 197

40

3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (2 - メチルピリジル)] - 5 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) イソオキサゾール

実施例 196 と同様にして、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8 . 38 (d , $J = 5 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 66 (bs , 1 H) , 7 . 35 (dd , $J = 5 . 3 \text{ Hz}$, 8 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 29 ~ 7 . 16 (m , 5 H) , 7 . 03 (t , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 6 . 86 (s , 1 H) , 6 . 78 (d , $J = 5 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 3 . 00 (t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 75 (t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 46 (s , 3 H)

Mass , m/e : 401 (M^+) , 91 (base)

実施例 198

50

4 - [4 - (2 , 6 - ジメチルピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - フェニルアセチルアミノイソオキサゾール

a) 4 - クロロメチル - 2 , 6 - ジメチルピリジン

4 - (2 , 6 - ジメチルピリジル) メタノール (P C T 国際公開 W O 9 8 / 2 1 2 1 0 パンフレット参照) 1 . 0 g の塩化メチレン溶液 4 5 m L に塩化チオニルを室温にて滴下し、21時間攪拌した。反応液を減圧下にて溶媒留去し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒留去し、黄色油状物質の標題化合物 1 . 0 g (収率 : 8 8 %) を得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ : 6 . 9 5 (s , 2 H) , 4 . 4 3 (s , 2 H) , 2 . 5 0 (s , 6 H)

M a s s , m / e : 1 5 5 (M ⁺ , b a s e)

b) 4 - (2 , 6 - ジメチルピリジル) アセトニトリル

シアン化ナトリウム 0 . 6 3 g の D M S O 溶液 4 m L に氷冷下 4 - クロロメチル - 2 , 6 - ジメチルピリジン 1 . 0 0 g の D M S O 溶液 1 m L を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下に溶媒留去して、赤褐色油状物質の標題化合物 0 . 8 6 g (収率 : 9 2 %) を得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ : 7 . 0 1 (s , 2 H) , 4 . 0 2 (s , 2 H) , 2 . 4 9 (s , 6 H)

M a s s , m / e : 1 4 6 (M ⁺ , b a s e)

c) 5 - アミノ - 4 - [4 - (2 , 6 - ジメチルピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) イソオキサゾール

2 8 % ナトリウムメトキシド - メタノール溶液 1 . 4 m L に 4 - (2 , 6 - ジメチルピリジル) アセトニトリル 0 . 8 6 g の T H F 溶液 7 m L を加え、室温にて20分間攪拌した。次いで、4 - フルオロベンズヒドロキシモイルクロリド 1 . 2 3 g のメタノール溶液 7 m L を加え室温にて13時間攪拌した。反応液を減圧下にて溶媒留去し、残渣に水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 8 0 g (溶出溶媒 , クロロホルム : メタノール = 1 0 0 : 1 → 4 0 : 1) にて精製し、赤褐色結晶の標題化合物 0 . 4 2 5 g (収率 : 2 5 %) を得た。

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

M a s s , m / e : 2 8 3 (M ⁺ , b a s e)

d) 4 - [4 - (2 , 6 - ジメチルピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - フェニルアセチルアミノイソオキサゾール

イミダゾール 9 0 m g 及び D B U 0 . 4 m L の T H F 溶液 8 m L に氷冷下フェニルアセチルクロリド 0 . 1 6 m L を加え、室温にて1時間攪拌した。次いで 5 - アミノ - 4 - [4 - (2 , 6 - ジメチルピリジル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) イソオキサゾール 0 . 1 g の T H F 溶液 8 m L を加え3日間攪拌した。反応液を減圧下にて溶媒留去し、得られた残渣に水を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 1 5 g (溶出溶媒 , クロロホルム : メタノール = 1 0 0 : 1) にて精製後、薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 , クロロホルム : メタノール = 1 0 0 : 1) にて精製し、黄色結晶の標題化合物 5 3 m g (収率 : 3 7 %) を得た。

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ : 7 . 3 8 ~ 7 . 2 3 (m , 8 H) , 7 . 0 3 (t , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 6 . 5 6 (s , 2 H) , 3 . 7 6 (s , 2 H) , 2 . 4 2 (s , 6 H)

M a s s , m / e : 4 0 1 (M ⁺) , 9 1 (b a s e)

以下、実施例 1 9 8 と同様にして、実施例 1 9 9 ~ 2 0 0 の化合物を合成した。

実施例 199

5 - [(2 - クロロフェニル) アセチルアミノ] - 4 - [4 - (2 , 6 - ジメチルピリジ
ル)] - 3 - (4 - フルオロフェニル) イソオキサゾール

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ : 11.02 (bs , 1H) , 7.45 ~ 7.42 (m , 3H) , 7.39 ~ 7.36 (s , 1H) , 7.33 ~ 7.27 (m , 4H) , 6.82 (s , 2H) , 3.86 (s , 2H) , 2.35 (s , 6H)

Mass , m / e : 435 (M⁺) , 125 (base)

実施例 200

4 - [4 - (2 , 6 - ジメチルピリジル)] - 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) イソオキサゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 7.40 (bs , 1H) , 7.37 (dd , J = 5.3 Hz , 8.8 Hz , 2H) , 7.29 ~ 7.27 (m , 2H) , 7.22 ~ 7.16 (m , 3H) , 7.03 (t , J = 8.8 Hz , 2H) , 6.69 (s , 2H) , 3.00 (t , J = 7.3 Hz , 2H) , 2.76 (m , 2H) , 2.46 (s , 6H)

Mass , m / e : 415 (M⁺) , 91 (base)

製剤例 1

錠剤 :

	<u>mg / 錠</u>
活性成分	5.0
でん粉	10.0
乳糖	73.0
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10.0
タルク	1.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0
	<u>100.0</u>

活性成分を 70 μm 以下の粒度に粉碎し、それにでん粉、乳糖及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを加えてよく混合する。10% のでん粉のりを上記混合粉体に加えて攪拌混合し、顆粒を製造する。乾燥後粒径を 1000 μm 前後に整粒し、これにタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠する。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 31/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 31/06	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
		A 6 1 P 3/10	
		A 6 1 P 15/08	

- (72)発明者 佐藤 秀一郎
神奈川県川崎市高津区下作延 1 6 0 4 番地あすか製薬研究所内
- (72)発明者 加藤 淳也
神奈川県川崎市高津区下作延 1 6 0 4 番地あすか製薬研究所内
- (72)発明者 佐藤 潤
神奈川県川崎市高津区下作延 1 6 0 4 番地あすか製薬研究所内
- (72)発明者 鈴木 弘幸
神奈川県川崎市高津区下作延 1 6 0 4 番地あすか製薬研究所内
- (72)発明者 浅野 創
神奈川県川崎市高津区下作延 1 6 0 4 番地あすか製薬研究所内
- (72)発明者 岡田 真美
神奈川県川崎市高津区下作延 1 6 0 4 番地あすか製薬研究所内
- (72)発明者 松本 康浩
神奈川県川崎市高津区下作延 1 6 0 4 番地あすか製薬研究所内
- (72)発明者 代田 和彦
神奈川県川崎市高津区下作延 1 6 0 4 番地あすか製薬研究所内

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 特開2000-086657(JP,A)
国際公開第00/039116(WO,A1)
国際公開第2006/070927(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
C07D 413/00
A61K 31/4439
CA/REGISTRY(STN)