

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002年5月23日 (23.05.2002)

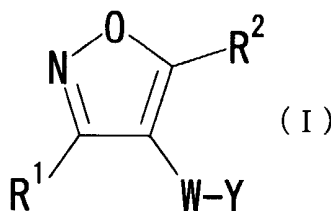
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/40458 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 261/08, 417/12, 413/12, 413/06, 413/14, 413/04, A61K 31/42, 31/675, 31/427, 31/4709, 31/496, 31/454  
番14号 Osaka (JP). 坂井 望 (SAKAI, Nozomu) [JP/JP]; 〒652-0045 兵庫県神戸市兵庫区松本通5丁目3番12号 Hyogo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/10001 (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).
- (22) 国際出願日: 2001年11月16日 (16.11.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願 2000-350869 2000年11月17日 (17.11.2000) JP (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 百瀬 祐 (MO-MOSE, Yu) [JP/JP]; 〒665-0847 兵庫県宝塚市すみれガ丘2丁目8番7号 Hyogo (JP). 前川毅志 (MAEKAWA, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒636-0124 奈良県生駒郡斑鳩町五百井1丁目2番21号 Nara (JP). 浅川智子 (ASAKAWA, Tomoko) [JP/JP]; 〒569-0084 大阪府高槻市沢良木町12
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ISOXAZOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: イソオキサゾール誘導体



(57) Abstract: Compounds of the general formula (I) or their salts or prodrugs have excellent insulin secretion promoting and blood sugar decreasing effects and are lowly toxic, thus being useful as drugs, particularly preventive and therapeutic agents for diabetes and diabetic complication, wherein one of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> is hydrogen or a substituent and the other is an optionally substituted cyclic group; W is a free valency or a divalent aliphatic hydrocarbon group; and Y is a group represented by the general formula: -OR<sup>3</sup> (wherein R<sup>3</sup> is hydrogen, optionally substituted hydrocarbyl, an optionally substituted heterocyclic group, or optionally substituted acyl) or carboxyl which may be converted into an ester or an amide.

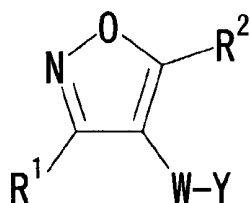
[続葉有]

WO 02/40458 A1



(57) 要約:

一般式 (I)



[式中、 $R^1$ および $R^2$ の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていてもよい環状基を；

Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；

Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグは、優れたインスリン分泌促進作用および血糖低下作用を有し、かつ低毒性であるため、医薬、とくに糖尿病および糖尿病性合併症の予防・治療剤などとして有用である。

## 明細書

## イソオキサゾール誘導体

## 技術分野

本発明は、イソオキサゾール誘導体を含有してなる、糖尿病、耐糖能不全または  
5 糖尿性合併症の予防・治療剤に関する。

また、本発明は、イソオキサゾール誘導体を含有してなる、インスリン分泌促進  
剤に関する。

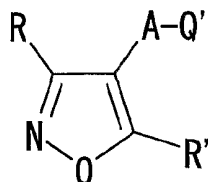
さらに、本発明は、優れた血糖低下作用を有し、糖尿病、耐糖能不全、糖尿病性  
合併症などの予防・治療剤として有用な新規イソオキサゾール誘導体、および該新  
10 規イソオキサゾール誘導体を哺乳動物に投与することからなる糖尿病または糖尿病  
性合併症の予防・治療方法、ならびに、糖尿病の予防・治療剤または糖尿病性合併  
症の予防・治療剤製造のための該新規イソオキサゾール誘導体の使用に関する。

## 背景技術

現在、糖尿病の治療剤としては、スルホニルウレア剤、ビグアナイド剤および $\alpha$ -  
15  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤などが用いられている。しかし、スルホニルウレア剤は強  
力な血糖低下作用を有するが、しばしば重篤な低血糖を引き起こし、使用上の注意  
が必要である。ビグアナイド剤は、副作用として比較的重篤な乳酸アシドーシスを  
引き起こしやすい。また、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は消化管における糖質の消  
化・吸収を遅延させ食後の血糖上昇を抑制するが、膨満感あるいは下痢などの副作  
20 用が問題となっている(JOSLIN'S DIABETES MELLITUS 13Th Edition 521-522)。

一方、イソオキサゾール誘導体としては、例えば以下の化合物が知られている。

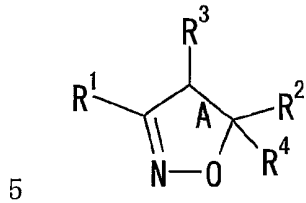
(1) 特公昭44-29656には、式



[式中、Rはフェニル基、R'は水素または低級アルキル基、Aは炭素数2～5の

直鎖または有枝の2価炭化水素基、Q' はヒドロキシ基、アミノ基またはアシルアミノ基を示す] で表される化合物が鎮痛作用、鎮咳作用、解熱作用および抗炎症作用を有することが記載されている。

(2) 特表平9-509951には、式



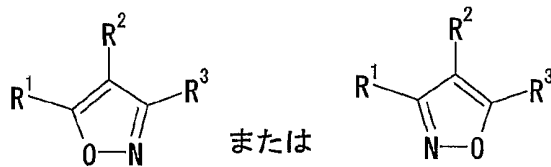
[式中、一方のR<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>は、3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルを、他方のR<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>は、ピリジル等；Aは二重結合等；R<sup>4</sup>は、水素原子等；R<sup>3</sup>は、水素原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルまたはヒドロキシ-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキルを示す] で表される化合物が炎症、喘息、リウマチ性疾患および自己免疫疾患の治療

10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995

10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995

10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995

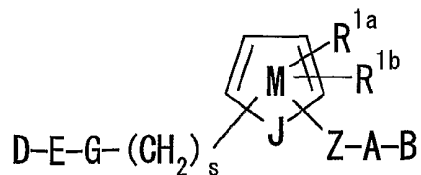
(3) WO00/08001には、式



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は、置換されていてもよい低級アルキル、アリール等を、R<sup>2</sup>は水素原子等を示す] で表される化合物がエストロゲン・レセプター・モジュレーターとして有用であることが記載されている。

15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995

(4) WO98/28282には、式



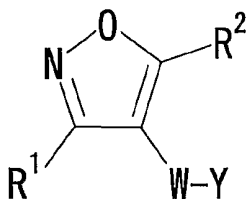
[環MはJの他に0-2個のN原子を含んでいてよく；JはOまたはSを；DはCNなどを；Eはフェニル等を；Gは存在しないかNHCH<sub>2</sub>等を；ZはC<sub>1-4</sub>アルキ

レン等を； $R^{1a}$ および $R^{1b}$ は、独立して存在しないか、 $-(CH_2)_r-R^{1'}$  ( $r$ は0、1、2または3を、 $R^{1'}$ は水素原子等を示す)等を；Aは $C_{3-10}$ 炭素環残基等を；Bは $C_{3-10}$ 炭素環残基等を； $s$ は0、1または2を示す]で表される化合物がXa因子阻害剤として有用であることが記載されている。

- 5 しかしながら、上記したイソキサゾール誘導体が糖尿病または耐糖能不全の予防・治療剤、インスリン分泌促進剤などとして有用であることは知られていない。

#### 発明の開示

- 本発明者らは、イソキサゾール環の4位に式： $-W-Y$  [Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)で示される基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。]で示される基が結合している点に構造上の特徴を有する、  
10 一般式 (I a)



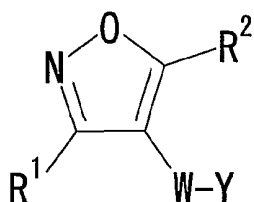
- 15 [式中、 $R^1$ および $R^2$ の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていてもよい環状基を；  
WおよびYは前記と同意義を示す。ただし、 $R^1$ または $R^2$ が3, 5-ジ tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル、Wが $C_{1-4}$ アルキレンであるとき、YはOHでない。]  
20 で表される化合物が、その特徴的な化学構造に基づいて、予想外にも優れたインスリン分泌促進作用および血糖低下作用を有し、糖尿病、耐糖能不全、糖尿病性合併症などの予防・治療剤として有用であることを初めて見出し、この知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- 1) 一般式 (I a) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含

有してなる糖尿病の予防・治療剤；

2) 一般式 (I)



[式中、 $R^1$ および $R^2$ の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていても

5 よい環状基を；

Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；

Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基

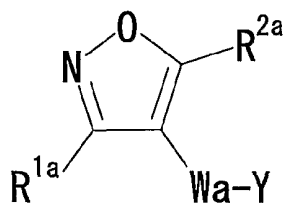
10 またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる耐糖能不全の予防・治療剤；

3) 一般式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン分泌促進剤；

15 4) 一般式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる糖尿病性合併症の予防・治療剤；

5) 糖尿病性合併症が神経障害である前記4) 記載の予防・治療剤；

6) 一般式 (II)



[式中、 $R^{1a}$ および $R^{2a}$ の一方は水素原子を、他方は置換されていてもよい環状基

20 を；

Waは2価の脂肪族炭化水素基を；

- Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。ただし、Waが $C_{1-3}$ アルキレンかつYが式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、前記と同意義を示す)
- 5 で示される基またはメチルエステル化されていてもよいカルボキシル基であるとき、 $R^{1a}$ は水素原子、 $R^{2a}$ は置換されていてもよい環状基である] で表される化合物 (ただし、5-フェニル-4-イソオキサゾリルメタノールおよび5-フェニル-4-イソオキサゾリル酢酸を除く) またはその塩;
- 7)  $R^{1a}$ または $R^{2a}$ で示される置換されていてもよい環状基が置換されていてもよい芳香族基である前記6) 記載の化合物;
- 10 8)  $R^{1a}$ が水素原子、 $R^{2a}$ が置換されていてもよい環状基である前記6) 記載の化合物;
- 9)  $R^{2a}$ が置換されていてもよい芳香族基である前記8) 記載の化合物;
- 10) Waが炭素数1~4の2価の脂肪族炭化水素基である前記6) 記載の化合物;
- 15 11) Yがアミド化されていてもよいカルボキシル基である前記6) 記載の化合物;
- 12) 前記6) 記載の化合物のプロドラッグ;
- 13). 3-[5-(3,4-ジクロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパン-1-オール;
- 20 3-[5-(3,4-ジクロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸もしくはその塩;
- 3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパン-1-オール;
- 25 3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸もしくはその塩;
- 3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパン-

- 1-オール；
- 3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸もしくはその塩；
- N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオンアミド；
- 5 N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド；
- N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオンアミド；
- 10 N-{4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオンアミド；
- N-ベンジル-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド；または
- N-ベンジル-N-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミドである前記6)記載の化合物；
- 15 14) 前記6)記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；
- 15) イソキサゾール誘導体を含有してなるグルコース依存性インスリン分泌促進剤；
- 20 16) 哺乳動物に一般式(I a)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防・治療方法；
- 17) 哺乳動物に一般式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病性合併症
- 25 の予防・治療方法；
- 18) 哺乳動物に一般式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における耐糖能不全の予



防・治療方法。

- 1 9) 哺乳動物に一般式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるインスリン分泌を促進する方法。
- 5 2 0) 糖尿病の予防・治療剤製造のための、一般式 (I a) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；
- 2 1) 糖尿病性合併症の予防・治療剤製造のための、一般式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；
- 10 2 2) 耐糖能不全の予防・治療剤製造のための、一般式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；
- 2 3) インスリン分泌促進剤製造のための、一般式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；
- 2 4) 前記 1) 記載の糖尿病の予防・治療剤、および当該薬剤を糖尿病の予防・治療に使用しうるかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ；
- 15 2 5) 前記 2) 記載の耐糖能不全の予防・治療剤、および当該薬剤を耐糖能不全の予防・治療に使用しうるかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ；
- 2 6) 前記 3) 記載のインスリン分泌促進剤、および当該薬剤をインスリン分泌を促進するために使用しうるかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ；
- 20 2 7) 前記 4) 記載の糖尿病合併症の予防・治療剤、および当該薬剤を糖尿病合併症の予防・治療に使用しうるかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ；などに関する。

25 発明の詳細な説明

以下に、一般式 (I)、(I a) または (II) で表される化合物について詳述する。

(1) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の定義

一般式 (I) および (I a) 中、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基などが挙げられる。

- 5 脂環式炭化水素基としては、炭素数3～12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。

シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘ  
10 プチル、シクロオクチル、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチル、ビスクロ [2. 2. 2] オクチル、ビスクロ [3. 2. 1] オクチル、ビスクロ [3. 2. 2] ノニル、ビスクロ [3. 3. 1] ノニル、ビスクロ [4. 2. 1] ノニル、ビスクロ [4. 3. 1] デシルなどが挙げられる。

シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニル基、  
15 例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数4～10のシクロアルカジエニル基、例えば2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

- 20 芳香族炭化水素基としては、例えば炭素数6～14の芳香族炭化水素基（例、アリール基等）が挙げられる。該芳香族炭化水素基の好適な例としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニル、インデニルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。該芳香族炭化水素基は、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和さ  
25 れた芳香族炭化水素基（炭素数6～14のアリール基）としては、例えばジヒドロインデニルなどが挙げられる。

非芳香族複素環基としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、

硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の単環式非芳香族複素環基または縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該非芳香族縮合複素環基としては、例えばこれら5～7員の単環式非芳香族複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。

非芳香族複素環基の好適な例としては、ピロリジニル（例、1-ピロリジニル）、ピペリジニル（例、ピペリジノ）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン-1-イル）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン-3-イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン-3-イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン-3-イル）、オキソイミダゾリジニル（例、2-オキソイミダゾリジン-1-イル）、ジオキソイミダゾリジニル（例、2, 4-ジオキソイミダゾリジン-3-イル）、ジオキソオキサゾリジニル（例、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル）、ジオキソチアゾリジニル（例、2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イル）、テトラヒドロフラニル、アゼパニル、テトラヒドロピリジニル（例、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル）などが挙げられる。

芳香族複素環基としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の単環式芳香族複素環基または縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えばこれら5～7員の単環式芳香族複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。

芳香族複素環基の好適な例としては、フリル（例、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル）、ピリダジニル（例、3-ピリダ

ジニル、4-ピリダジニル)、ピラジニル(例、2-ピラジニル)、ピロリル(例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、イソオキサゾリル、  
5 イソチアゾリル、チアゾリル(例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリル(例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、オキサジアゾリル(例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル(例、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、  
10 テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル)、キノリル(例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル)、キナゾリル(例、2-キナゾリル、4-キナゾリル)、キノキサリル(例、2-キノキサリル)、ベンゾフリル(例、2-ベンゾフリル、3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル)、ベンゾオキサゾリル(例、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル(例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル)、インドリル(例、インドール-1-イル、インドール-3-イル)、1H-インダゾリル(例、1H-インダゾール-3-イル)、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジニル(例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジニル-2-イル)、1H-ピロロピリジニル(例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル-6-イル)、1H-イミダゾピリジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジニル-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジニル-2-イル)、1H-イミダゾピラジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジニル-2-イル)、トリアジニル、イソキノリル、ベンゾチアジアゾリルなどが挙げられる。  
25

芳香族複素環基は、好ましくはベンゼン環と縮合していてもよい5または6員芳

香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル）などである。「環状基」は、好ましくは芳香族炭化水素基および芳香族複素環基などの芳香族基であり、さらに好ましくは炭素数6～14の芳香族炭化水素基（例、アリアル基等）である。とりわけフェニルが好ましい。

一般式 (I) および (I a) 中、 $R^1$  または  $R^2$  で示される「環状基」は、環状基上の置換可能な位置に、1～5個、好ましくは1～3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「シアノ基」、「 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基」、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」などが挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、なかでもフッ素および塩素が好ましい。

「 $C_{1-3}$ 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、エチレンジオキシが挙げられる。

「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における脂肪族炭化水素基としては、炭素数1～15の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。

アルキル基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec.*-ブチル、*t.*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

アルケニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニル基、例えばエテ

ニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどが挙げられる。

アルキニル基の好適な例としては炭素数2~10のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる。

「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における置換基としては、例えば炭素数3~10のシクロアルキル基、炭素数6~14のアリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）、非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニルなど）、炭素数7~13のアラルキル基、アミノ基、炭素数1~4のアルキル基あるいは炭素数2~8のアシル基（例、アルカノイル基など）でモノあるいはジ置換されたアミノ基、アミノジノ基、炭素数2~8のアシル基（例、アルカノイル基など）、カルバモイル基、炭素数1~4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基、スルファモイル基、炭素数1~4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたスルファモイル基、カルボキシ基、炭素数2~8のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1~6のアルコキシ基、1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2~5のアルケニルオキシ基、炭素数3~7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7~13のアラルキルオキシ基、炭素数6~14のアリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど）、チオール基、1~3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で

置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数7～13のアラルキ  
ルチオ基、炭素数6～14のアリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオな  
ど）、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子（例、  
フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1～3個  
5 である。

「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」および「置換されていてもよい芳香  
族炭化水素基」における脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基としては、 $R^1$ ま  
たは $R^2$ で示される「環状基」として例示したものがそれぞれ挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、 $R^1$ または $R^2$ で  
10 示される「環状基」として例示した芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げ  
られる。

前記「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香  
族炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、  
例えば1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換さ  
15 れられていてもよい炭素数1～6のアルキル基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、  
塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2～6のアルケニル基、  
炭素数3～10のシクロアルキル基、炭素数6～14のアリール基（例、フェニル、  
ナフチルなど）、芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリ  
ル、チアゾリルなど）、非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、  
20 チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニルなど）、炭素数7～1  
3のアラルキル基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基あるいは炭素数2～8の  
アシル基（例、アルカノイル基など）でモノあるいはジ置換されたアミノ基、アミ  
ジノ基、炭素数2～8のアシル基（例、アルカノイル基など）、カルバモイル基、  
炭素数1～4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基、スルファ  
25 モイル基、炭素数1～4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたスルファモイル  
基、カルボキシ基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、1  
～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていて

もよい炭素数1～6のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2～5のアルケニルオキシ基、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7～13のアラルキルオキシ基、炭素数6～14のアリアルオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど）、チオール基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数7～13のアラルキルチオ基、炭素数6～14のアリアルチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオなど）、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1～3個である。

「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基としては、炭素数1～13のアシル基、具体的にはホルミルの他、式： $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SOR}^4$  または $-\text{PO}_3\text{R}^4\text{R}^5$  [式中、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は、同一または異なって炭化水素基または芳香族複素環基を示す。また、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は、隣接するオキシ置換リン原子および2個の酸素原子とともに複素環を形成していてもよい]で表される基などが挙げられる。

$\text{R}^4$ または $\text{R}^5$ で示される炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基などが挙げられる。

該脂肪族炭化水素基としては、例えば $\text{R}^1$ または $\text{R}^2$ で示される「環状基」における置換基として例示した「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」が挙げられる。

該脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基としては、例えば $\text{R}^1$ または $\text{R}^2$ で示される「環状基」としてそれぞれ例示したものが挙げられる。

芳香脂肪族炭化水素基としては、例えば炭素数7～13の芳香脂肪族炭化水素基、例えばアラルキル基、アリアルアルケニル基などが挙げられる。

アラルキル基の好適な例としては、炭素数7～13のアラルキル基、例えばベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ベンズヒドリルなどが挙げられる。



アリーールアルケニル基の好適な例としては、炭素数 8 ~ 13 のアリーールアルケニル基、例えばスチリルなどが挙げられる。

炭化水素基は、好ましくは炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、炭素数 2 ~ 10 のアルケニル基、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルケニル基、炭素数 6 ~ 12 のアリーール基、炭素数 7 ~ 13 のアラルキル基などである。

R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>で示される芳香族複素環基としては、例えばR<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される「環状基」としてそれぞれ例示したものが挙げられる。なかでも、例えばチエニル、フリル、ピリジルなどが好ましい。

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が隣接するオキソ置換リン原子および2個の酸素原子とともに形成する複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外にオキソ置換リン原子および2個の酸素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい4ないし7員の複素環などが挙げられる。このような複素環の具体例としては、2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフォランなどが挙げられる。

アシル基の好適な例としては、炭素数 2 ~ 10 のアルカノイル基（例、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、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル）、炭素数 3 ~ 10 のアルケノイル基（例、クロトニル）、炭素数 4 ~ 10 のシクロアルカノイル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、炭素数 4 ~ 10 のシクロアルカノイル基（例、2-シクロヘキセンカルボニル）、炭素数 7 ~ 13 のアリーールカルボニル基（例、ベンゾイル）、芳香族複素環カルボニル（例、ニコチノイル、イソニコチノイル）、炭素数 1 ~ 10 のアルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、炭素数 1 ~ 10 のアルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）、環を形成していてもよい（モノ-もしくはジ-炭素数 1 ~ 10 のアルキル）ホスホスノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホ

ノ ; ジブチルホスホノ ; 2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナニル) などが挙げられる。

該アシル基は、置換可能な位置に1~3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、ヨウ素など)で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル、エチルなど)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシなど)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ等が挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば炭素数1~10のアルキル基、炭素数2~10のアルケニル基、炭素数3~10のシクロアルキル基、炭素数3~10のシクロアルケニル基、炭素数6~14のアリール基、炭素数1~13のアシル基または等でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

ここで、炭素数1~10のアルキル基および炭素数2~10のアルケニル基としては、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される「環状基」における置換基として例示したものがそれぞれ挙げられる。

炭素数3~10のシクロアルキル基、炭素数3~10のシクロアルケニル基および炭素数6~14のアリール基としては、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される「環状基」としてそれぞれ例示したものが挙げられる。

炭素数1~13のアシル基としては、前記「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基として例示したものが挙げられ、好ましくは炭素数2~10のアルカノイル基、炭素数7~13のアリールカルボニル基等である。

置換されたアミノ基としては、例えばモノーまたはジ-C<sub>1-10</sub>アルキルアミノ(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ)、モノーまたはジ-C<sub>2-10</sub>アルケニルアミノ(例、ジアリルアミノ)、モノーまたはジ-C<sub>3-10</sub>シクロアルキルアミノ(例、シクロヘキシルアミノ)、モノーまたはジ-C<sub>2-10</sub>アルカノイルアミノ(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ)、炭素数7~13のアリールカルボ

ニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、炭素数6～14のアリールアミノ（例、フェニルアミノ）、 $N-C_{1-10}$ アルキル- $N-C_{6-14}$ アリールアミノ（例、 $N$ -メチル- $N$ -フェニルアミノ）等が挙げられる。

「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えばそれぞれ置換されてい  
 5 「炭素数1～10のアルキル基」、「炭素数2～10のアルケニル基」、  
 「炭素数3～10のシクロアルキル基」、「炭素数3～10のシクロアルケニル  
 基」、「炭素数6～14のアリール基」、「炭素数7～13のアラルキル」、「炭  
 素数1～13のアシル基」または「ヘテロアリール基」で置換されていてもよいヒ  
 ドロキシ基が挙げられる。

10 ここで、「炭素数1～10のアルキル基」、「炭素数2～10のアルケニル基」、  
 「炭素数1～13のアシル基」としては、 $R^1$ または $R^2$ で示される「環状基」にお  
 ける置換基として例示したものがそれぞれ挙げられる。

「炭素数3～10のシクロアルキル基」、「炭素数3～10のシクロアルケニル  
 基」および「炭素数6～14のアリール基」としては、 $R^1$ または $R^2$ で示される  
 15 「環状基」として例示したものが挙げられる。

「炭素数7～13のアラルキル」としては、例えばベンジル、フェネチル、ナフ  
 チルメチル、ナフチルエチルなどが挙げられる。

これら「炭素数1～10のアルキル基」、「炭素数2～10のアルケニル基」、  
 「炭素数3～10のシクロアルキル基」、「炭素数3～10のシクロアルケニル  
 20 基」、「炭素数6～14のアリール基」、「炭素数7～13のアラルキル」および  
 「炭素数1～13のアシル基」は、置換可能な位置に1～2個の置換基を有してい  
 てもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、  
 臭素、ヨウ素など）、炭素数1～3のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシな  
 ど）等が挙げられる。

25 「ヘテロアリール基」としては、例えば $R^1$ または $R^2$ で示される「置換されてい  
 てもよい環状基」として例示した芳香族複素環基が挙げられる。なかでも、ピリジ  
 ル、イミダゾリル、トリアゾリルなどが好ましい。

置換されたヒドロキシ基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基等が挙げられる。

- 5 アルコキシ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシなどが挙げられる。

- アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルオキシ基、  
10 例えばアリル (allyl) オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシなどが挙げられる。

シクロアルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキルオキシ基、例えばシクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。

- 15 シクロアルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニルオキシ基、例えば2-シクロペンテニルオキシ、2-シクロヘキセニルオキシなどが挙げられる。

アリールオキシ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

- 20 アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数7～13のアラルキルオキシ基、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシ等が挙げられる。

アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルオキシ基、例えば炭素数2～4のアルカノイルオキシ (例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど) 等が挙げられる。

- 25 ヘテロアリールオキシ基の好適な例としては、5～7員の単環式ヘテロアリールオキシ基、例えば2-ピリジルオキシ、3-ピリジルオキシ、2-イミダゾリルオキシ、1, 2, 4-トリアゾール-5-イルオキシ等が挙げられる。

上記したアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基およびヘテロアリールオキシ基は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシなど）、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ等が挙げられる。例えば置換されたアリールオキシ基としては、例えば4-クロロフェノキシ、2-メトキシフェノキシ等が挙げられる。

置換されていてもよいチオール基としては、例えば「炭素数1～10のアルキル基」、「炭素数2～10のアルケニル基」、「炭素数3～10のシクロアルキル基」、「炭素数3～10のシクロアルケニル基」、「炭素数6～14のアリール基」、「炭素数7～13のアラルキル」、「炭素数1～13のアシル基」または「ヘテロアリール基」などで置換されていてもよいチオール基が挙げられる。

ここで、「炭素数1～10のアルキル基」、「炭素数2～10のアルケニル基」、「炭素数3～10のシクロアルキル基」、「炭素数3～10のシクロアルケニル基」、「炭素数6～14のアリール基」、「炭素数7～13のアラルキル」、「炭素数1～13のアシル基」および「ヘテロアリール基」としては、前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」において例示したものがそれぞれ挙げられる。

置換されたチオール基としては、例えばアルキルチオ、アルケニルチオ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニルチオ、アリールチオ、アラルキルチオ、アシルチオ、ヘテロアリールチオなどが挙げられる。

アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec.-ブチルチオ、t.-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。

アルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルチオ基、例えばアリル (allyl) チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチ

オなどが挙げられる。

シクロアルキルチオ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。

- 5 シクロアルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニルチオ基、例えば2-シクロペンテニルチオ、2-シクロヘキセニルチオなどが挙げられる。

アリールチオ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

- 10 アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数7～13のアラルキルチオ基、例えばベンジルチオ、フェネチルチオ、ナフチルメチルチオ等が挙げられる。

アシルチオ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルチオ基、例えば炭素数2～4のアルカノイルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど）等が挙げられる。

- 15 ヘテロアリールチオ基の好適な例としては、5～7員の単環式ヘテロアリールチオ基、例えば2-ピリジルチオ、3-ピリジルチオ、2-イミダゾリルチオ、1, 2, 4-トリアゾール-5-イルチオ等が挙げられる。

エステル化されていてもよいカルボキシル基において、エステル化されたカルボキシル基としては、例えば炭素数2～5のアルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）、炭素数8～14のアラルキルオキシカルボニル基（例、ベンジロキシカルボニルなど）、1ないし2個の炭素数1～3のアルキル基で置換されていてもよい炭素数7～15のアリールオキシカルボニル基（例、フェノキシカルボニル、p-トリロキシカルボニルなど）等が挙げられる。

- 25 アミド化されていてもよいカルボキシル基において、アミド化されたカルボキシル基としては、式： $-\text{CON}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$

（式中、 $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭

化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。)で表される基が挙げられる。

ここで、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、前記R<sup>4</sup>として例示した炭化水素基が挙げられる。該炭化水素基は、好ましくは、炭素数1~10のアルキル基(好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル);炭素数2~10のアルキニル基(好ましくは2-プロピニル);ベンゼン環と縮合していてもよい炭素数3~10のシクロアルキル基(好ましくはシクロプロピル、シクロヘキシル);炭素数3~10のシクロアルカン(好ましくはシクロペンタン)と縮合していてもよい炭素数6~14のアリール基(好ましくはフェニル、ジヒドロインデニル、ビフェニル);炭素数7~13のアラルキル基(好ましくはベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、ベンズヒドリル)などである。

また、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される「環状基」として例示した芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。該複素環基は、好ましくは、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、トリアジニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニルなどである。

該炭化水素基および複素環基は、置換可能な位置に1~4個(好ましくは1~3個)の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など);1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチルなど);1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例、メトキシ、イソ

- プロポキシ、トリフルオロメトキシなど) ; ニトロ ; ヒドロキシ ; アミノ ; カルバモイル基 ; (環を形成していてもよいモノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-ホスホノ)- $C_{1-6}$ アルキル基 [例、ジメチルホスホノメチル、ジエチルホスホノメチル、ジイソプロピルホスホノメチル、ジブチルホスホノメチル、ジエチルホスホノエチル、
- 5 (2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(メチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(ジエチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(5-ブチル-5-エチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(5-エチル-5-メチル-2-
- 10 オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチルなど] ; ホスホノ- $C_{1-6}$ アルキル基 (例、ホスホノメチルなど) ;  $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど) ;  $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルキル基 (例、エトキシカルボニルメチルなど) ; 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) 、 $C_{1-6}$ アルコキシ基またはカルバモイル基で置
- 15 換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基 (例、フェニルなど) ;  $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチルなど) またはオキシ基で置換されていてもよい複素環基 (例、インドリル、イミダゾリル、ピリジル、モルホリノ、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなど) ;  $C_{1-6}$ アルキル-複素環- $C_{1-6}$ アルコキシ基 (例、エチルトリアゾリルエトキシなど) ; ヒドロキシ基、 $C_{6-10}$ ア
- 20 リール基 (例、フェニルなど) または $C_{1-6}$ アルキル- $C_{6-10}$ アリール基 (例、メチルフェニルなど) で置換されていてもよいモノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基 (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、ジ-ヒドロキシエチル-アミノな
- 25 ど) ;  $C_{6-10}$ アリールアミノ基 (例、フェニルアミノなど) ;  $C_{3-10}$ シクロアルキル基 (例、シクロヘキシルなど) ;  $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基 (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど) ; 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基 (例、メチルチオな



- ど) ;  $C_{7-13}$  アラルキル基 (例、ベンジルなど) ; ニトロ基で置換されていてもよい芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノなど) ;  $C_{6-10}$  アリールオキシ基 (例、フェノキシなど) ; モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキル-ホスホノ基 (例、ジエチルホスホノなど) ;  $C_{2-5}$  アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど) で置換されていてもよいモノーまたはジ- (モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキル-ホスホノ) - $C_{2-6}$  アルケニル基 [例、ビス (ジエチルホスホノ) エテニル、2-ジエチルホスホノ-2-エトキシカルボニルエテニルなど] ; ビス (モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ) -ホスホリル- $C_{1-6}$  アルキル基 [例、ビス (エチルアミノ) ホスホリルメチルなど] ; オキシ基などが挙げられる。
- 10  $R^6$  および  $R^7$  が隣接する窒素原子とともに形成する含窒素複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5~8員 (好ましくは5~7員) の含窒素 (好ましくは飽和) 複素環基が挙げられる。該含窒素複素環基の好適な例としては、1-ピロリジニル、1-イミ
- 15 ダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、1-アゼパニル、1-アゾカニルなどが挙げられる。また、該含窒素複素環基は、ベンゼン環または $C_{3-10}$  シクロアルカン (例、シクロヘキサン) と縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えばテトラヒドロイソキノリン-2-イル、デカヒドロイソキノリン-
- 20 2-イルなどが挙げられる。
- 該含窒素複素環基は、置換可能な位置に1~2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) 、ヒドロキシ基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル) または5ないし6員含窒素複素環基 (例、ピロリジニルなど) で置換されて
- 25 いてもよい $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、エチルなど) ;  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基 (例、メチレンジオキシなど) で置換されていてもよい $C_{7-14}$  アラルキル基 (例、ベンジル、ジフェニルメチル、ベンズヒドリルなど) ; 1~3個のハロゲン

- 原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチルなど）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシなど）または $C_{2-10}$ アルカノイル基（例、アセチルなど）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニルなど）； $C_{6-14}$ アリール- $C_{2-6}$ アルケニル基（例、フェニルプロペニルなど）； $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチルなど）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールアミノ- $C_{1-6}$ アルキル基（例、フェニルアミノメチルなど）；シアノ基；オキソ基；ヒドロキシ基；1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）または $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチルなど）で置換されていてもよいモノ-またはジ- $C_{2-10}$ アルカノイルアミノ基（例、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノなど）； $C_{2-7}$ アルコキシカルボニルアミノ基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノなど）；5ないし6員含窒素複素環基（例、ピリジル、ペペリジニル、ピリミジニル、ピロリジニルなど）；芳香族複素環カルボニル基（例、フロイルなど）；カルバモイル基； $C_{2-10}$ アルカノイル基（例、アセチルなど）； $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）などが挙げられる。

$R^1$ または $R^2$ で示される「置換されていてもよい環状基」における「置換基」は、好ましくは

- 1) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）；
- 2) 1～5個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基（例、メチル、トリフルオロメチルなど）；
- 3) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基（例、メトキシ、トリフルオロメトキシなど）；
- 4) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルチオ基（例、メチルチオなど）；

- 5) ニトロ基；
- 6) シアノ基；
- 7)  $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシなど）；
- 8) 炭素数6～14のアリール基（例、フェニルなど）；
- 5 9) 炭素数1～6のアルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニルなど）；
- 10) 炭素数1～6のアルキルスルホニル基（例、メチルスルホニルなど）などである。置換基の数は、好ましくは1～3個、さらに好ましくは1または2個である。

「置換基」は、さらに好ましくは

- 1) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）；
- 10 2) 1～5個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基（例、メチル、トリフルオロメチルなど）；
- 3) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基（例、メトキシ、トリフルオロメトキシ
- 15 など）；
- 4) ニトロ基；
- 5) シアノ基；などから選ばれる1または2個である。

$R^1$ または $R^2$ で示される「置換されていてもよい環状基」は、好ましくは置換されていてもよい芳香族基であり、さらに好ましくは

- 20 1) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；
- 2) 1～5個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基（例、メチル、エチル、トリフルオロメチル）；
- 3) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されてい
- 25 てもよい炭素数1～6のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ）；
- 4) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されてい

てもよい炭素数1～6のアルキルチオ基（例、メチルチオ）；

5) ニトロ基；

6) シアノ基；

7)  $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ）；

5 8) 炭素数6～14のアリール基（例、フェニル）；

9) 炭素数1～6のアルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル）；および

10) 炭素数1～6のアルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）から選ばれる1～3個の置換基をそれぞれ有していてもよい芳香族炭化水素基（好ましくはフェニル、ナフチル）または芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、キノリル、さらに好ましくはチエニル、ピリジル）である。

$R^1$ または $R^2$ で示される「置換されていてもよい環状基」は、特に好ましくは1～3個のハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素）を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基（好ましくはフェニル）である。

一般式（I）および（I a）中、 $R^1$ または $R^2$ で示される「置換基」としては、  
15  $R^1$ または $R^2$ で示される「置換されていてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

該置換基は、好ましくは

1) 1～5個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基（例、メチル、エチル、トリフルオロメチ

20 ル）；

2) ヒドロキシ基；

3) 炭素数6～14のアリール基（例、フェニル）；などである。

一般式（I）および（I a）中、 $R^1$ が水素原子または置換基であり、 $R^2$ が置換されていてもよい環状基であることが好ましい。さらに、 $R^1$ が水素原子であり、

25  $R^2$ が置換されていてもよい環状基であることが好ましい。

(2)  $R^{1a}$ および $R^{2a}$ の定義

一般式（II）中、 $R^{1a}$ または $R^{2a}$ で示される「置換されていてもよい環状基」と

しては、一般式 (I) および (I a) における  $R^1$  または  $R^2$  として例示したものが挙げられる。

一般式 (II) 中、 $R^{1a}$  が水素原子であり、 $R^{2a}$  が置換されていてもよい環状基であることが好ましい。さらに、 $R^{2a}$  は置換されていてもよい芳香族基であることが好ましく、とりわけ 1～3 個のハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素）を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（好ましくはフェニル）であることが好ましい。

### (3) W および $W_a$ の定義

一般式 (I)、(I a) および (II) 中、W または  $W_a$  で示される「2 価の脂肪族炭化水素基」は、直鎖状、分枝状のどちらでもよく、また飽和、不飽和のいずれでもよい。

該「2 価の脂肪族炭化水素基」は、好ましくは炭素数 1 ないし 8 の 2 価の脂肪族炭化水素基であり、その具体例としては、

- (1)  $C_{1-8}$  アルキレン（例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_7-$ 、 $-(\text{CH}_2)_8-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2-$  など)；
- (2)  $C_{2-8}$  アルケニレン（例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$  など）などが挙げられる。

「2 価の脂肪族炭化水素基」は、さらに好ましくは炭素数 1 ないし 4 の 2 価の脂肪族炭化水素基であり、さらに飽和であることが好ましい。なかでも、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$  などが好ましく、とりわけ、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$  などが好ましい。

一般式 (I) および (I a) 中、W が「2 価の脂肪族炭化水素基」である化合物は、W が結合手である化合物に比べて、優れた血糖低下作用を有する。したがって、W は 2 価の脂肪族炭化水素基であることが好ましい。

W および  $W_a$  は、好ましくは炭素数 1 ないし 4 の 2 価の脂肪族炭化水素基、さらに好ましくは  $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$  である。なかでも、

$-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ などが好ましい。

一般式 (I)、(I a) および (II) 中、Y が式： $-OR^3$  ( $R^3$  は前記と同意義を示す) で示される基である場合、W および W a は特に好ましくは  $-(CH_2)_3-$  である。

- 5 また、一般式 (I)、(I a) および (II) 中、Y がエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基である場合、W および W a は特に好ましくは  $(CH_2)_2-$  である。

#### (4) Y の定義

- 10 一般式 (I)、(I a) および (II) 中、Y は、式： $-OR^3$  ( $R^3$  は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。

- 15 ここで、 $R^3$  で示される「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」としては、 $R^1$  または  $R^2$  で示される「置換されていてもよい環状基」における「置換基」としてそれぞれ例示したものが挙げられる。

ここで、 $R^3$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、 $R^1$  または  $R^2$  で示される「置換されていてもよい環状基」における「置換基」として例示した「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」および「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」が挙げられる。

- 20  $R^3$  は、好ましくは、水素原子、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基などであり、なかでも水素原子が好ましい。

Y で示される「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、 $R^1$  または  $R^2$  で示される「置換されていてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

- 25 該「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」の具体例としては、

1) カルボキシル基；

- 2) 炭素数2～5のアルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）；
- 3)  $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい複素環基を1～2個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基でモノーまたはジー置換されていてもよいカルバモイル基（例、カルバモイル、エチルカルバモイル、インドリルエチルカルバモイル、メチルピラジルメチルカルバモイルなど）；
- 4) （モノーまたはジー $C_{1-6}$ アルキル）-ホスホノ- $C_{1-6}$ アルキル基； $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル基；カルバモイル基； $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルキル基；複素環基；および $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい複素環- $C_{1-6}$ アルコキシ基；から選ばれる置換基を1～2個有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルバモイル基（例、ジエチルホスホノメチルフェニルカルバモイル、メトキシカルボニルフェニルカルバモイル、カルバモイルフェニルカルバモイル、エトキシカルボニルメチルフェニルカルバモイル、イミダゾリルフェニルカルバモイル、モルホリノフェニルカルバモイル、エチルトリアゾリルエトキシフェニルカルバモイルなど）；
- 5) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；および $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{7-13}$ アラルキル基；から選ばれる置換基を1～2個有していてもよい $C_{7-13}$ アラルキル-カルバモイル基（例、トリフルオロメチルベンジルカルバモイル、メトキシフェニルエチルカルバモイルなど）；
- 6) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基； $C_{1-6}$ アルキル；および $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい複素環基；から選ばれる置換基を1～2個有していてもよい複素環カルバモイル基（例、4-（4-クロロフェニル）チアゾール-2-イル-カルバモイル、5-メチル-3-フェニルチアゾール-2-イル-カルバモイル、キノリルカルバモイル、ピリジルカルバモイル、（2-メチル-1-イミダゾリル）ピリジルカルバモイル、ピラジルカルバモイル、モルホリノピリジルカルバモイル

など) ;

7)  $C_{7-14}$ アラルキル-含窒素 (好ましくは飽和) 複素環カルボニル基 (例、4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニルなど) 等が挙げられる。

5 これらのなかでもカルボキシル基 ; 炭素数 2~5 のアルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど) などが好ましい。

Yは、好ましくは「アミド化されていてもよいカルボキシル基」であり、さらに好ましくは、以下の a) ~ g) などの「アミド化されたカルボキシル基」である。

a)  $C_{1-6}$ アルコキシ基 (例、メトキシ、イソプロポキシなど) ;  $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチルなど) またはオキシ基で置換されていてもよい複素環基 (例、インド  
10 リル、イミダゾリル、ピリジル、モルホリノ、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ピペラジニルなど) ;  $C_{1-6}$ アルキルチオ基 (例、メチルチオなど) ; ヒドロキシ基、 $C_{6-10}$ アリール基 (例、フェニルなど) または  $C_{1-6}$ アルキル- $C_{6-10}$ アリール基 (例、メチルフェニルなど) で置換されていてもよいモノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基 (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、  
15 エチルメチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、ジ-ヒドロキシエチル-アミノなど) ;  $C_{6-10}$ アリールアミノ基 (例、フェニルアミノなど) ; ニトロ基で置換されていてもよい芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノなど) ; モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-ホスホノ基 (例、ジエチルホスホノなど) ; から選ばれる置換基を 1~2 個有していてもよい  $C_{1-6}$ 脂肪族炭化水素  
20 基 [例、アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、1-エチルプロピル、2,2-ジメチルプロピルなど)、 $C_{2-6}$ アルキニル基 (例、プロピニルなど) ] でモノ-またはジ-置換されていてもよいカルバモイル基。

b) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) ; 1~3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) ; 1~3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、  
25 塩素、臭素、ヨウ素など) で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基 (例、メトキシ、トリフルオロメトキシ) ; カルバモイル基 ; (環を形成していてもよいモノ-



- またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-ホスホノ)- $C_{1-6}$ アルキル基 [例、メチルホスホノメチル、エチルホスホノメチル、ジメチルホスホノメチル、ジエチルホスホノメチル、エチルメチルホスホノメチル、ジイソプロピルホスホノメチル、ジブチルホスホノメチル、ジエチルホスホノエチル、(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(メチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(ジエチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(5-ブチル-5-エチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(5-エチル-5-メチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチルなど] ; ホスホノ- $C_{1-6}$ アルキル基 (例、ホスホノメチルなど) ;  $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど) ;  $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルキル基 (例、エトキシカルボニルメチルなど) ; 複素環基 (例、イミダゾリル、モルホリノ) ;  $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル、エチル) で置換されていてもよい複素環- $C_{1-6}$ アルコキシ基 (例、トリアゾリルエトキシ) ;  $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基 (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど) ;  $C_{7-14}$ アラルキル基 (例、ベンジル) ;  $C_{6-10}$ アリーロキシ基 (例、フェノキシなど) ; モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-ホスホノ基 (例、ジエチルホスホノなど) ;  $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど) で置換されていてもよいモノ-またはジ- (モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-ホスホノ)- $C_{2-6}$ アルケニル基 [例、ビス(ジエチルホスホノ)エテニル、2-ジエチルホスホノ-2-エトキシカルボニルエテニルなど] ; から選ばれる置換基を1~2個有していてもよく、 $C_{3-10}$ シクロアルカン (例、シクロペンタン) と縮合していてもよい $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル、ジヒドロインデニルカルバモイル、ピフェニルカルバモイル) 。
- c) 1~2個の $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル-カルバモイル基 (例、シクロプロ

ピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル、ジヒドロインデニルカルバモイル)。

d) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)またはモノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(例、  
5 メチル、トリフルオロメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノエチル)；  
C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例、メトキシ)；C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基(例、メチレンジオキシなど)；C<sub>6-14</sub>アリール基(例、フェニル)；C<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例、エトキシカルボニルエチル)；から選ばれる置換基を1～  
10 2個有していてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキル-カルバモイル基(例、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、フェニルプロピルカルバモイル、ベンズヒドリルカルバモイル)。

e) C<sub>3-10</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基(例、シクロヘキシルメチルカルバモイル)。

f) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されて  
15 いてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基(例、フェニルなど)；1～3個のハロゲン原子  
(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル  
(例、メチル)；C<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい複素環基  
(例、イミダゾリル、モルホリノ)；C<sub>7-14</sub>アラルキル基(例、ベンジル)；オキ  
20 ソ基；から選ばれる置換基を1～4個(好ましくは1～2個)有していてもよい複  
素環カルバモイル基(例、ピペリジニルカルバモイル、アゼパニルカルバモイル、  
ピロリジニルカルバモイル、オキサゾリルカルバモイル、チアゾリルカルバモイル、  
ピリジニルカルバモイル、トリアジニルカルバモイル、キノリルカルバモイル、イソ  
キノリルカルバモイル、ベンゾチアゾリルカルバモイル、ピラゾリルカルバモイル、  
25 ピペラジニルカルバモイル、ベンゾチアジアゾリルカルバモイル、ピラジニルカル  
バモイル)。

g) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ヒドロキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基(例、エトキシカルボニル)または5ないし6

員含窒素複素環基（例、ピロリジニルなど）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチルなど）； $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシなど）で置換されていてもよい $C_{7-14}$ アラルキル基（例、ベンジル、ベンズヒドリルなど）；1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチルなど）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシなど）または $C_{2-10}$ アルカノイル基（例、アセチルなど）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリアル基（例、フェニルなど）； $C_{6-14}$ アリアル- $C_{2-6}$ アルケニル基（例、フェニルプロペニルなど）； $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチルなど）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリアルアミノ- $C_{1-6}$ アルキル基（例、フェニルアミノメチルなど）；シアノ基；オキシ基；ヒドロキシ基；1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）または $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチルなど）で置換されていてもよいモノ-またはジ- $C_{2-10}$ アルカノイルアミノ基（例、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノなど）； $C_{2-7}$ アルコキシカルボニルアミノ基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノなど）；5ないし6員含窒素複素環基（例、ピリジル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピロリジニルなど）；芳香族複素環カルボニル基（例、フロイルなど）；カルバモイル基； $C_{2-10}$ アルカノイル基（例、アセチルなど）； $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）；から選ばれる置換基を1～2個有していてもよく、ベンゼン環または $C_{3-10}$ シクロアルカン（例、シクロヘキサンなど）と縮合していてもよい含窒素複素環カルボニル基（例、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジニルカルボニル、テトラヒドロイソキノリンカルボニル、デカヒドロイソキノリンカルボニル、アゼパンカルボニル、アゾカンカルボニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンカルボニルなど）。

これらのうち、b)、d) および f) が好ましい。とりわけ、（環を形成してい

てもよいモノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-ホスホノ)- $C_{1-6}$ アルキル基 [例、ジメチルホスホノメチル、ジエチルホスホノメチル、ジイソプロピルホスホノメチル、ジブチルホスホノメチル、ジエチルホスホノエチル、(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(メチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(ジエチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(5-ブチル-5-エチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(5-エチル-5-メチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチルなど] で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基 (好ましくは、フェニルカルバモイル) が好ましい。

(5) 好ましい化合物

一般式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、一般式 (II) で表される化合物 (ただし、5-フェニル-4-イソオキサゾリルメタノールおよび5-フェニル-4-イソオキサゾリル酢酸を除く) またはその塩は新規化合物である。

15 一般式 (II) で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物 (A)、(B)、(C) などが挙げられる。

化合物 (A)

$R^{1a}$  が水素原子；

$R^{2a}$  が

- 20 1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ；
- 2) 1~5個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基 (例、メチル、エチル、トリフルオロメチル) ；
- 3) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい炭素数1~6のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ) ；
- 25 4) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されてい

てもよい炭素数1～6のアルキルチオ基（例、メチルチオ）；

5) ニトロ基；

6) シアノ基；

7)  $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ）；

5 8) 炭素数6～14のアリール基（例、フェニル）；

9) 炭素数1～6のアルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル）；および

10) 炭素数1～6のアルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）から選ばれる1～3個の置換基をそれぞれ有していてもよい芳香族炭化水素基（好ましくはフェニル、ナフチル）または芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、キノリル、さらに好ましくはチエニル、ピリジル）；

W<sub>a</sub>が炭素数1ないし4の2価の脂肪族炭化水素基（好ましくは $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ ；さらに好ましくは $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ ；特に好ましくは $-(CH_2)_3-$ ）；

15 Yが、式： $-OR^3$ で示される基であり、かつ $R^3$ が水素原子または炭素数1～10のアルキル基である化合物。

化合物（B）

$R^{1a}$ が水素原子；

$R^{2a}$ が

1) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；

20 2) 1～5個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基（例、メチル、エチル、トリフルオロメチル）；

3) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ）；

25 4) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルチオ基（例、メチルチオ）；

- 5) ニトロ基 ;
- 6) シアノ基 ;
- 7)  $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基 (例、メチレンジオキシ) ;
- 8) 炭素数6~14のアリール基 (例、フェニル) ;
- 5 9) 炭素数1~6のアルキルスルフィニル基 (例、メチルスルフィニル) ; および  
10) 炭素数1~6のアルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル) から選ばれ  
る1~3個の置換基をそれぞれ有していてもよい芳香族炭化水素基 (好ましくはフ  
ェニル、ナフチル) または芳香族複素環基 (好ましくはフリル、チエニル、ピリジ  
ル、キノリル、さらに好ましくはチエニル、ピリジル) ;
- 10 W a が炭素数1ないし4の2価の脂肪族炭化水素基 (好ましくは $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$  ; さらに好ましくは $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$  ; 特に好ましくは $-(CH_2)_2-$ ) ;
- Yがカルボキシ基または炭素数2~5のアルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど) である化合物。
- 15 化合物 (C)
- $R^{1a}$ が水素原子 ;
- $R^{2a}$ が
- 1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;
- 2) 1~5個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されてい  
20 てもよい炭素数1~6のアルキル基 (例、メチル、エチル、トリフルオロメチ  
ル) ;
- 3) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されてい  
てもよい炭素数1~6のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメ  
トキシ) ;
- 25 4) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されてい  
てもよい炭素数1~6のアルキルチオ基 (例、メチルチオ) ;
- 5) ニトロ基 ;

- 6) シアノ基；
- 7)  $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ）；
- 8) 炭素数6～14のアリール基（例、フェニル）；
- 9) 炭素数1～6のアルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル）；および
- 5 10) 炭素数1～6のアルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）から選ばれる1～3個の置換基をそれぞれ有していてもよい芳香族炭化水素基（好ましくはフェニル、ナフチル）または芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、キノリル、さらに好ましくはチエニル、ピリジル）；

Waが炭素数1ないし4の2価の脂肪族炭化水素基（好ましくは $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ ；さらに好ましくは $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ ；特に好ましくは $-(CH_2)_2-$ ）；

Yがa)  $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、イソプロポキシなど）； $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチルなど）またはオキシ基で置換されていてもよい複素環基（例、インドリル、イミダゾリル、ピリジル、モルホリノ、フリル、テトラヒドロフラン、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニルなど）； $C_{1-6}$ アルキルチオ基（例、メチルチオなど）；ヒドロキシ基、 $C_{6-10}$ アリール基（例、フェニルなど）または

15  $C_{1-6}$ アルキル- $C_{6-10}$ アリール基（例、メチルフェニルなど）で置換されていてもよいモノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、N-メチル-N-フェニルア

20 ミノ、ジ-ヒドロキシエチル-アミノなど）； $C_{6-10}$ アリールアミノ基（例、フェニルアミノなど）；ニトロ基で置換されていてもよい芳香族複素環アミノ基（例、ピリジリアミノなど）；モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-ホスホノ基（例、ジエチルホスホノなど）；から選ばれる置換基を1～2個有していてもよい $C_{1-6}$ 脂肪族炭化水素基〔例、アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、1-エチルプロピル、2,2-ジメチルプロピルなど）、 $C_{2-6}$ アルキニル基

25 （例、プロピニルなど）〕でモノーまたはジ-置換されていてもよいカルバモイル基；

- b) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) ; 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル) ; 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、メトキシ、トリフルオロメトキシ) ; カルバモイル基 ; (環を形成していてもよいモノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキル-ホスホノ) - $C_{1-6}$  アルキル基 [例、メチルホスホノメチル、エチルホスホノメチル、ジメチルホスホノメチル、ジエチルホスホノメチル、エチルメチルホスホノメチル、ジイソプロピルホスホノメチル、ジブチルホスホノメチル、ジエチルホスホノエチル、(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(メチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(ジエチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(5-ブチル-5-エチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチル、(5-エチル-5-メチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)メチルなど] ;  $C_{2-5}$  アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど) ;  $C_{2-5}$  アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$  アルキル基 (例、エトキシカルボニルメチルなど) ; ホスホノ- $C_{1-6}$  アルキル基 (例、ホスホノメチルなど) ; 複素環基 (例、イミダゾリル、モルホリノ) ;  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、エチル) で置換されていてもよい複素環- $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例、トリアゾリルエトキシ) ;  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基 (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど) ;  $C_{7-14}$  アラルキル基 (例、ベンジル) ;  $C_{6-10}$  アリールオキシ基 (例、フェノキシなど) ; モノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルキル-ホスホノ基 (例、ジエチルホスホノなど) ;  $C_{2-5}$  アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど) で置換されていてもよいモノ-またはジ- (モノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルキル-ホスホノ) - $C_{2-6}$  アルケニル基 [例、ビス (ジエチルホスホノ) エテニル、2-ジエチルホスホノ-2-エトキシカルボニルエテニルなど] ; から選ばれる置換基を1~2個有していてもよく、 $C_{3-10}$  シクロアルカン (例、シクロペンタ



- ン)と縮合していてもよい $C_{6-14}$ アリールカルバモイル基(例、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル、ジヒドロインデニルカルバモイル、ビフェニルカルバモイル)；
- 5 c) 1～2個の $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキルカルバモイル基(例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル、ジヒドロインデニルカルバモイル)；
- 10 d) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)またはモノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノエチル)； $C_{1-6}$ アルコキシ基(例、メトキシ)； $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基(例、メチレンジオキシなど)； $C_{6-14}$ アリール基(例、フェニル)； $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルキル基(例、エトキシカルボニルエチル)；から選ばれる置換基を1～2個有していてもよい $C_{7-13}$ アラルキルカルバモイル基(例、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、フェニルプロピルカルバモイル、ベンズヒドリルカルバモイル)；
- 15 e)  $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基(例、シクロヘキシルメチルカルバモイル)；
- f) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基(例、フェニルなど)；1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル)； $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい複素環基(例、イミダゾリル、モルホリノ)； $C_{7-14}$ アラルキル基(例、ベンジル)；オキソ基；から選ばれる置換基を1～4個(好ましくは1～2個)有していてもよい複
- 20 素環カルバモイル基(例、ピペリジニルカルバモイル、アゼパニルカルバモイル、ピロリジニルカルバモイル、オキサゾリルカルバモイル、チアゾリルカルバモイル、ピリジニルカルバモイル、トリアジニルカルバモイル、キノリルカルバモイル、イソ
- 25

キノリルカルバモイル、ベンゾチアゾリルカルバモイル、ピラゾリルカルバモイル、  
ピペラジニルカルバモイル、ベンゾチアジアゾリルカルバモイル、ピラジニルカル  
バモイル) ; または

- g) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ヒドロキシ基、  
5 C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル) または5ないし6員含窒素複素環基 (例、ピロリジニルなど) で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル (例、メチル、エチルなど) ; C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基 (例、メチレンジオキシなど) で置換されていてもよいC<sub>7-14</sub>アラルキル基 (例、ベンジル、ベンズヒドリルなど) ; 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) で置  
10 換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチルなど)、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシなど) またはC<sub>2-10</sub>アルカノイル基 (例、アセチルなど) で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基 (例、フェニルなど) ; C<sub>6-14</sub>アリール-C<sub>2-6</sub>アルケニル基 (例、フェニルプロペニルなど) ; C<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチルな  
15 ど) で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、フェニルアミノメチルなど) ; シアノ基 ; オキソ基 ; ヒドロキシ基 ; 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) またはC<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチル、エチルなど) で置換されていてもよいモノ-またはジ-C<sub>2-10</sub>アルカノイルアミノ基 (例、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノなど) ; C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニルアミノ基 (例、tert-ブトキシカルボニルアミノなど) ; 5ないし6員含窒素複素環基 (例、ピリジ  
20 ル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピロリジニルなど) ; 芳香族複素環カルボニル基 (例、フロイルなど) ; カルバモイル基 ; C<sub>2-10</sub>アルカノイル基 (例、アセチルなど) ; C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボ  
25 ニルなど) ; から選ばれる置換基を1~2個有していてもよく、ベンゼン環またはC<sub>3-10</sub>シクロアルカン (例、シクロヘキサンなど) と縮合していてもよい含窒素複素環カルボニル基 (例、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、モル

ホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジニルカルボニル、テトラヒドロイソキノリンカルボニル、デカヒドロイソキノリンカルボニル、アゼパンカルボニル、アゾカンカルボニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンカルボニルなど) ;である化合物。

5 前記した化合物 (A)、(B)、(C) のなかでも、とりわけ以下の化合物などが好ましい。

3-[5-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール;

3-[5-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン  
10 酸;

3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール;

3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸;

3-[5-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-  
15 1-オール;

3-[5-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン  
酸;

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-(5-フェニル-4-イソ  
キサゾリル)プロピオンアミド;

20 N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-  
4-イソキサゾリル]プロピオンアミド;

N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-(5-フェニル-4-イソ  
キサゾリル)プロピオンアミド;

N-{4-[(2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]  
25 フェニル}-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオンアミド;

N-ベンジル-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-[5-(4-フルオロフ  
ェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド;

N-ベンジル-N-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオンアミド。

(6) 塩

一般式 (I)、(I a) または (II) で表される化合物 (以下、それぞれ化合物  
5 (I)、(I a) または (II) と略記することがある) の塩としては、薬理的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ  
10 金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピ  
リジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールア  
ミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が  
15 挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など  
との塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、  
シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン  
20 酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンな  
どとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などと  
の塩が挙げられる。

25 上記した塩の中でもナトリウム塩、カリウム塩、塩酸塩などが好ましい。

(7) プロドラッグなど

化合物 (I) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等によ

る反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、

5 化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基

10 がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチル

15 ルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

20 また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

化合物（I a）および（II）のプロドラッグとしては、前記した化合物（I）のプロドラッグと同様のものが挙げられる。

25 また、化合物（I）、（I a）および化合物（II）は、同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$  など）などで標識されていてもよい。

さらに、化合物（I）、（I a）および化合物（II）は、無水物であっても、水

和物であってもよい。

(8) 処方

化合物 (I)、(I a)、(II) およびこれらの塩 (以下、単に本発明化合物と略記することがある) は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担  
5 体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物 (例、ヒト、マウス、ラ  
ット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等) に対して、後述する各種  
疾患の予防・治療剤として用いることができる。

ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種  
有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、  
10 崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛  
化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味  
剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、  
デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシ  
15 プロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキ  
ストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アル  
ミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシ  
ウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

20 結合剤の好適な例としては、 $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、  
メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナ  
トリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリ  
ン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル  
ロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

25 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロ  
ース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カ  
ルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロ  
ピ

ルセルロースなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

- 5 溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

- 懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。
- 10
- 15

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

- 20 無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

- 25 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素

(例、 $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラなど)などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

#### (9) 投与形態

- 5 前記医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤、徐放性製剤（例、徐放性マイクロカプセル
- 10 など）等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

- 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量などにより異なるが、例えば約0.1～100重量%である。
- 15

- 例えば、経口剤は、有効成分に、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 $\alpha$ 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、
- 20 ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

- 該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。
- 25

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼ



ラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチル  
5 ヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセル  
10 ルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギット  
15 トS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセル  
20 ロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

25 注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベ

ンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など)などと共に水性溶剤(例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等)あるいは油性溶剤(例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等)などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、5 所望により溶解補助剤(例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、安定剤(例、ヒト血清アルブミン等)、無痛化剤(例、ベンジルアルコール等)等の添加物を用いてもよい。

#### (10) 対象疾患

10 本発明化合物および本発明の医薬は、例えば糖尿病(例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等)の予防・治療剤;高脂血症(例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等)の予防・治療剤;動脈硬化の予防・治療剤;耐糖能不全[IGT (Impaired Glucose Tolerance)]の予防・治療剤;インスリン分泌促進剤;および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が $126\text{ mg/dl}$ 以上、75g経口ブドウ糖負荷試験(75g OGTT) 2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が $200\text{ mg/dl}$ 以上、随時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が $200\text{ mg/dl}$ 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が $110\text{ mg/dl}$ 未満または75g経口ブドウ糖負荷試験(75g OGTT) 2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が $140\text{ mg/dl}$ 未満を示す状態」(正常型)でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA(米国糖尿病学会)から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 以上であり、かつ、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上を示す状態である。

- 5 また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 未満であり、かつ、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 以上 $200\text{ mg/dl}$ 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $110\text{ mg/dl}$ 以上 $126\text{ mg/dl}$ 未満の状態をIFG (Impaired Fasting Glucose) と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG (Impaired Fasting Glucose) のうち、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 未満である状態をIFG (Impaired Fasting Glycemia) と呼ぶ。

- 15 本発明化合物および本発明の医薬は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) およびIFG (Impaired Fasting Glycemia) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物および本発明の医薬組成物は、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) またはIFG (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

- 20 本発明化合物および本発明の医薬は、例えば糖尿病性合併症 [例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等]、肥満、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期

腎臓疾患等)、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害(例、脳梗塞、脳卒中)、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍(例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等)、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患(例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎(非アルコール性脂肪性肝炎を含む)、肺炎、膝炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎、胃粘膜損傷(アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む)等)、内臓肥満症候群などの予防・治療剤としても用いることができる。

10 本発明化合物および本発明の医薬は、内臓脂肪の減少、内臓脂肪蓄積の抑制、糖代謝改善、脂質代謝改善、酸化LDL産生抑制、リポタンパク代謝改善、冠動脈代謝改善、心血管合併症の予防・治療、心不全合併症の予防・治療、血中レムナント低下、無排卵症の予防・治療、多毛症の予防・治療、高アンドロゲン血症の予防・治療などにも用いられる。

15 本発明化合物および本発明の医薬は、上記した各種疾患(例、心筋梗塞などの心血管イベント)の2次予防および進展抑制にも用いられる。

とりわけ、本発明化合物および本発明の医薬は、高濃度グルコースの存在下(例えば、空腹時血糖値が $126\text{ mg/dl}$ 以上または $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験( $75\text{ g OGT T}$ )2時間値が $140\text{ mg/dl}$ 以上である患者など)でのみ選択的にインスリン分泌促進作用を発揮する、グルコース依存性インスリン分泌促進剤として有用である。したがって、本発明化合物および本発明の医薬は、インスリンの弊害である血管合併症や低血糖誘発などの危険性の低い、安全な糖尿病の予防・治療剤などとして特に有用である。

本発明化合物および本発明の医薬の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、25 症状などによっても異なるが、例えば成人の糖尿病患者に経口投与する場合、有効成分である本発明化合物を通常1回量として約 $0.01\sim 100\text{ mg/kg}$ 体重、好ましくは $0.05\sim 30\text{ mg/kg}$ 体重、さらに好ましくは $0.1\sim 2\text{ mg/kg}$

g 体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

(11) 薬剤の併用

本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁・頻尿治療剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、インスリン抵抗性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、（マレイン酸）ロシグリタゾン、GI-262570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614、WO99/58510に記載の化合物（例えば（E）-4-[4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、NN-622、AR-H-039242、BMS-298585、EML-16336等）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグ

リニドまたはそのカルシウム塩水和物等]、GLP-1受容体アゴニスト [例、GLP-1、NN-2211、AC-2993 (exendin-4)、BIM-51077、Aib (8,35) hGLP-1 (7,37) NH<sub>2</sub>等]、アミリンアゴニスト (例、プラムリンチド等)、  
 フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤 (例、バナジン酸等)、ジペプチジル  
 5 ペプチダーゼIV阻害剤 (例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98等)、β3アゴニスト (例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等)、糖新生阻害剤 (例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT (sodium-  
 10 glucose cotransporter) 阻害剤 (例、T-1095等) 等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤 (例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、SNK-860、CT-112等)、神経栄養因子およびその  
 15 増加薬 (例、NGF、NT-3、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤 (例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど) 等)、神経再生促進薬 (例、Y-128等)、PKC阻害剤 (例、LY-333531等)、AGE阻害剤 (例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド (ALT766)、EXO-  
 20 226等)、活性酸素消去薬 (例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤 (例、チアプリド、メキシレチン等) 等が挙げられる。

抗高脂血症剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物 (例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらの塩 (例、ナトリウム塩)  
 25 等)、スクアレン合成酵素阻害剤 (例、WO97/10224に記載の化合物、例えばN-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-

イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸など) あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブレート系化合物 (例、ベザフィブレート、クロフィブレート、シムフィブレート、クリノフィブレート等) 等が挙げられる。

5 降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等) あるいはアンジオテンシン II 拮抗剤 (例、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等)、カルシウム拮抗剤 (例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等)、クロニジン等が挙げられる。

10 抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬 (例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等)、腓理パーゼ阻害薬 (例、オルリスタット等)、 $\beta$ 3アゴニスト (例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等)、ペプチド性食欲抑制薬 (例、レプチン、CNTF (毛様体神経栄養因子) 等)、コレシストキニンアゴニスト (例、リンチトリプト、FPL-15849等) 等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体 (例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤 (例、エチアジド、20 シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤 (例、スピロラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤 (例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤 (例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、25 イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤 (例、サイクロフォスファミド、イフ

オスファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体  
5 であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、中でもIL-1、IL-2、IL-12などが好ましい。  
10

抗血栓剤としては、例えばヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など)、ワルファリン(例、ワルファリンカリウムなど)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(aragatroban)など)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラナーゼ(alteplase)、ナテプラナーゼ(nateplase)、モンテプラナーゼ(montepilase)、パミテプラナーゼ(pamiteplase)など)、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など)などが挙げられる。  
15  
20

骨粗鬆症治療剤としては、例えばアルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカルトニン(elcaltonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)等が挙げられる。  
25

抗痴呆剤としては、例えばタクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リ



バスチグミン (rivastigmine) 、ガランタミン (galantamine) 等が挙げられる。

勃起不全改善剤としては、例えばアポモルフィン (apomorphine) 、クエン酸シルデナフィル (sildenafil citrate) 等が挙げられる。

- 尿失禁・頻尿治療剤としては、例えば塩酸フラボキサート (flavoxate hydrochloride) 、塩酸オキシブチニン (oxybutynin hydrochloride) 、塩酸プロピペリン (propiverine hydrochloride) 等が挙げられる。

- さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (例、インドメタシン等) [キャンサー・リサーチ (Cancer Reseach) 、第49巻、5935～5939頁、1989年] 、プロゲステロン誘導体 (例、メゲステロールアセテート) [ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー (Journal of Clinical Oncology) 、第12巻、213～225頁、1994年] 、糖質ステロイド (例、デキサメサゾン等) 、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤 (文献はいずれも上記と同様) 、脂肪代謝改善剤 (例、エイコサペンタエン酸等) [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー (British Journal of Cancer) 、第68巻、314～318頁、1993年] 、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明化合物と併用することができる。

- 併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤 (好ましくはスルホニルウレア剤) などである。

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。2種以上の併用薬剤を用いる場合の好ましい組み合わせとしては、例えば以下のものが挙げられる。

- 25 1) インスリン分泌促進剤 (好ましくはスルホニルウレア剤) および $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 ;
- 2) インスリン分泌促進剤 (好ましくはスルホニルウレア剤) およびビグアナイド

剤；

- 3) インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）、ビグアニド剤および $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤；
- 4) インスリン抵抗性改善剤および $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤；
- 5) インスリン抵抗性改善剤およびビグアニド剤；
- 6) インスリン抵抗性改善剤、ビグアニド剤および $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤。

本発明化合物または本発明の医薬が併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、お互いの剤の量は、それらの剤の反対効果を考慮して安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）およびビグアニド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病合併症剤、抗高脂血剤、降圧剤の投与量は低減でき、その結果これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は効果的に防止できる。

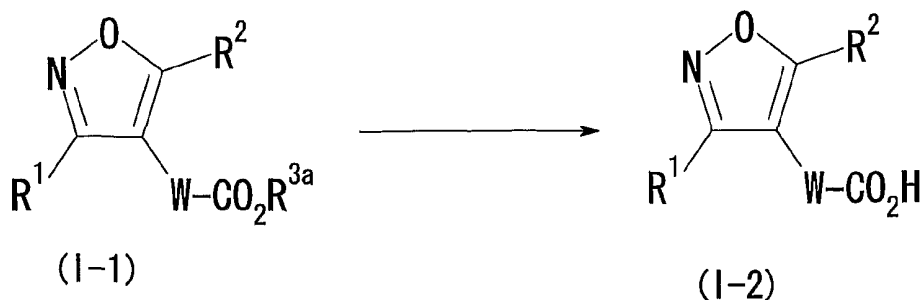
#### (12) 製造法

以下、本発明化合物の製造法について説明する。なお、化合物(Ia)および(I)は、化合物(I)に含まれるので、化合物(I)の製造法について説明する。

化合物(I)は、自体公知の方法、例えば以下に示すA法～I法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

一般式(I)中、Yがカルボキシル基である化合物(I-2)は、例えば以下のA法によって製造される。

[A法]



[式中、 $R^{3a}$ は、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環

基または置換されていてもよいアシル基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R<sup>3a</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」としては、それぞれR<sup>3</sup>として例示したものが挙げられる。

本法では、化合物(I-1)を加水分解反応に付すことにより、化合物(I-2)を製造する。

本加水分解反応は、常法に従い、酸または塩基の存在下、含水溶媒中で行われる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、臭化水素酸などが挙げられる。

10 塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウムなどのアルカリ土類金属炭酸塩；ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属などが挙げられる。

15 酸または塩基の使用量は、通常、化合物(I-1)に対して過剰量である。好ましくは、酸の使用量は、化合物(I-1)に対し、約2～約50当量、塩基の使用量は、化合物(I-1)に対し、約1.2～約5当量である。

含水溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドおよびアセトンなどから選ばれる1種以上の溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。また、酸性条件下で反応を行う場合、過剰の酸を溶媒として用いてもよい。

反応温度は、通常、約-20～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

25 反応時間は、通常、約0.1～約20時間である。

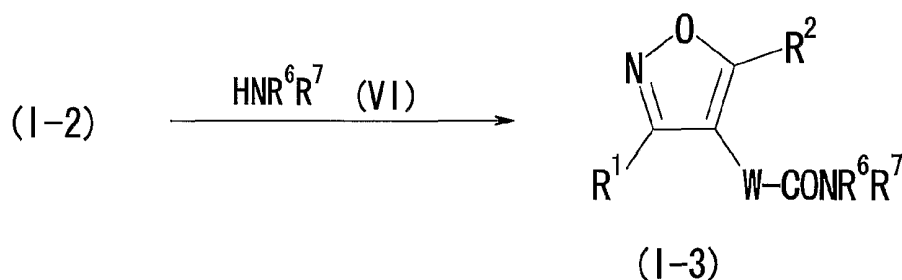
このようにして得られる化合物(I-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精

製することができる。

なお、上記A法で原料化合物として用いられる化合物 (I-1) は、例えばジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)、28巻、453頁 (1991年) ; ジャーナル オブ オーガニック  
 5 ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、49巻、4419頁 (1984年) ; テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters)、34巻、485頁 (1993年) などに記載されている方法、あるいはこれに準じた方法によって製造することができる。

一般式 (I) 中、Yがアミド化されたカルボキシル基である化合物 (I-3) は、  
 10 例えば以下のB法によって製造される。

[B法]



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (I-2) をアミド化反応に付すことにより、化合物 (I-  
 15 3) を製造する。本反応は、自体公知の方法、例えば、化合物 (I-2) と化合物 (VI) とを縮合剤を用いて直接縮合させる方法、あるいは、化合物 (I-2) の反応性誘導体と、化合物 (VI) とを適宜反応させる方法などを用いて行われる。該縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド及びその塩酸塩  
 20 などのカルボジイミド系縮合試薬 ; シアノりん酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホルルなどのりん酸系縮合試薬 ; カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレートなど一般に知られている縮合剤が挙げられる。

縮合剤を用いる反応に用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (VI) の使用量は、化合物 (I-2) に対して、0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

縮合剤の使用量は、化合物 (I-2) に対して、0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

10 縮合剤として、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド及びその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬を用いる場合、必要に応じて適当な縮合促進剤（例、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミドなど）を用いること  
15 により反応効率を向上させることができる。また、縮合剤として、シアノりん酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのりん酸系縮合試薬を用いる場合、通常トリエチルアミンなどの有機アミン性塩基を添加することにより反応効率を向上させることができる。

上記した縮合促進剤や有機アミン性塩基の使用量は、化合物 (I-2) に対して、  
20 0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃~100℃である。

反応時間は、通常、0.5~60時間である。

化合物 (I-2) の反応性誘導体を用いる方法において化合物 (I-2) の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物、酸ハライド（酸クロリド、酸ブロミド）、  
25 イミダゾリド、あるいは混合酸無水物（例えばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物など）などが挙げられる。

例えば、酸無水物または酸ハライドを用いる場合、反応は、通常、塩基の存在下、

反応に影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられる。

反応に影響をおよぼさない溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。なお、反応に影響をおよぼさない溶媒として、上記アミド類を用いる場合、塩基の非存在下に反応を行うこともできる。

化合物 (VI) の使用量は、化合物 (I-2) に対して、0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。塩基の使用量は、化合物 (I-2) に対して、0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃~100℃である。

反応時間は、通常、0.5~20時間である。

また、混合酸無水物を用いる場合、化合物 (I-2) とクロロ炭酸エステル (例、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルなど) を塩基 (例、トリエチルアミン、アニリン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等) の存在下に反応させ、さらに化合物 (VI) と反応させる。

化合物 (VI) の使用量は、化合物 (I-2) に対して、通常0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃~100℃である。

反応時間は、通常、0.5~20時間である。

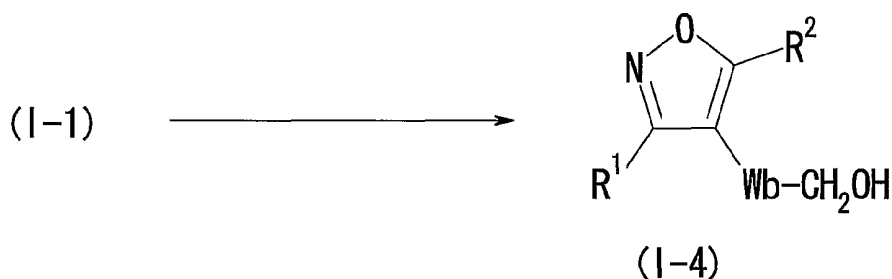
このようにして得られる化合物 (I-3) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

5 なお、上記B法で原料化合物として用いられる化合物 (I-2) は、例えば上記A法により製造される。

また、上記B法で原料化合物として用いられる化合物 (VI) は、自体公知の方法により製造することができる。

一般式 (I) 中、Yがヒドロキシ基である化合物 (I-4) は、例えば以下のC法によって製造される。

10 [C法]



[式中、Wbは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

15 Wbで示される「2価の脂肪族炭化水素基」としては、前記Wとして例示したものが挙げられる。

本法では、化合物 (I-1) を還元反応に付すことにより化合物 (I-4) を製造する。

本反応は、自体公知の方法に従い、還元剤の存在下、反応に影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

20 還元剤としては、例えば水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、ジヒドロビス(2-メトキシエトキシ)アルミン酸ナトリウム、ボラン及びその錯体(例、ボラン-テトラヒドロフラン、ピリジンボラン、ボラン-ジメチルスルフィドなど)などが挙げられ

る。

還元剤の使用量は、化合物 (I-1) に対し、好ましくは約 0.5 ~ 約 10 モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

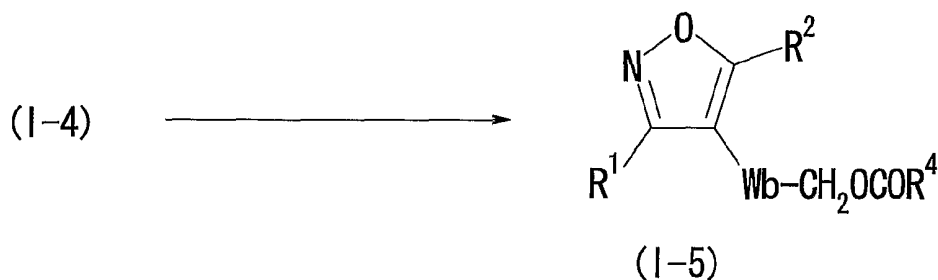
反応温度は、通常、約 -50 ~ 約 150 °C、好ましくは約 -10 ~ 約 100 °C である。

反応時間は、通常、約 0.5 ~ 約 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (I-4) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

一般式 (I) 中、Y が式：-OCOR<sup>4</sup> (R<sup>4</sup> は前記と同意義を示す) で示される基である化合物 (I-5) は、例えば以下の D 法によって製造される。

[D 法]



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (I-4) をアシル化反応に付すことにより、化合物 (I-5) を製造する。本反応は、自体公知の方法により行うことができる。このような方法としては、例えば化合物 (I-4) とカルボン酸誘導体 (R<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>H) とを縮合剤を用いて直接縮合させる方法、あるいは、カルボン酸誘導体 (R<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>H) の



反応性誘導体と、化合物（I-4）とを適宜反応させる方法などが挙げられる。ここで、化合物（I-4）とカルボン酸誘導体（ $R^4CO_2H$ ）とを縮合剤を用いて直接縮合させる方法は、前記した「化合物（I-2）と化合物（VI）とを縮合剤を用いて直接縮合させる方法」と同様に行われる。

- 5 カルボン酸誘導体の反応性誘導体を用いる方法において、カルボン酸誘導体の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物、酸ハライド（酸クロリド、酸ブロミド）、イミダゾリド、あるいは混合酸無水物（例えばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物など）などが挙げられる。

例えば酸無水物または酸ハライドを用いる場合、反応は、通常、塩基の存在下、

- 10 反応に影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられる。

- 15 反応に影響をおよぼさない溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。なお、
- 20 反応に影響をおよぼさない溶媒として、上記アミド類を用いる場合、塩基の非存在下に反応を行うこともできる。

カルボン酸の反応性誘導体の使用量は、化合物（I-4）に対して0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。塩基の使用量は、化合物（I-4）に対して、0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

- 25 反応温度は、通常、-30℃~100℃である。

反応時間は、通常、0.5~20時間である。

また、混合酸無水物を用いる場合、カルボン酸誘導体（ $R^4CO_2H$ ）とクロロ炭

- 酸エステル（例、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルなど）を塩基（例、トリエチルアミン、アニリン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）の存在下に反応させ、さらに化合物（I-4）と反応させる。

カルボン酸誘導体の使用量は、化合物（I-4）に対して、通常0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

反応温度は、通常、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ である。

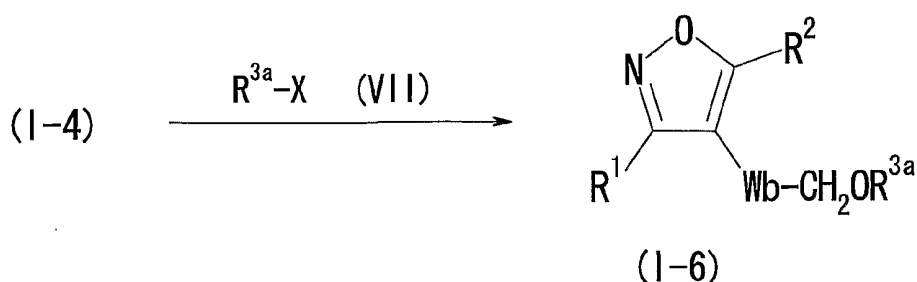
反応時間は、通常、0.5～20時間である。

- 10 このようにして得られる化合物（I-5）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

なお、上記D法で原料化合物として用いられる化合物（I-4）は、例えば上記C法により製造される。

- 15 一般式（I）において、Yが式： $-\text{OR}^{3a}$ （ $\text{R}^{3a}$ は前記と同意義を示す）で示される基である化合物（I-6）は、例えば以下のE法およびF法によっても製造される。

[E法]



20

[式中、Xはヒドロキシ基、ハロゲン原子または式： $-\text{OSO}_2\text{R}^8$ （ $\text{R}^8$ は炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基を示す）で示される基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

す。]

ここで、R<sup>8</sup>で示される「炭素数1～4のアルキル基」および「炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基」における炭素数1～4のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、  
5 イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルなどが挙げられ、なかでもメチルが好ましい。

また、R<sup>8</sup>で示される「炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基」における炭素数6～10のアリール基としては、フェニル、ナフチルなどが挙げられ、なかでもフェニルが好ましい。

10 本法では、化合物(I-4)と化合物(VII)との反応により化合物(I-6)を製造する。

Xがヒドロキシ基である場合、本反応は、自体公知の方法、例えば、シンセシス(Synthesis) 1頁(1981年)に記載の方法、あるいはこれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、有機リン化合物および親電子剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

15 有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。

親電子剤としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジピペリジンなどが挙げられる。

20 有機リン化合物および親電子剤の使用量は、化合物(I-4)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃で

ある。

反応時間は、通常、約 0.5～約 20 時間である。

X がハロゲン原子または式： $-\text{OSO}_2\text{R}^8$  ( $\text{R}^8$  は前記と同意義を示す) で示される基である場合、本反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビスクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物 (I-4) に対し、好ましくは約 1～約 5 モル当量である。

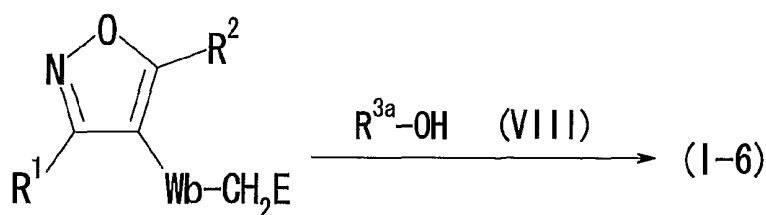
反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 -50～約 150℃、好ましくは約 -10～約 100℃である。

反応時間は、通常、約 0.5～約 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (I-6) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[F法]



(III-1)

[式中、Eはハロゲン原子または式： $-\text{OSO}_2\text{R}^8$  ( $\text{R}^8$ は前記と同意義を示す)で示される基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

5 本法では、化合物(III-1)と化合物(VIII)との反応により化合物(I-6)を製造する。

本反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

10 塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

15 これら塩基の使用量は、化合物(III-1)に対し、好ましくは約1~約5モル当量である。

20 反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

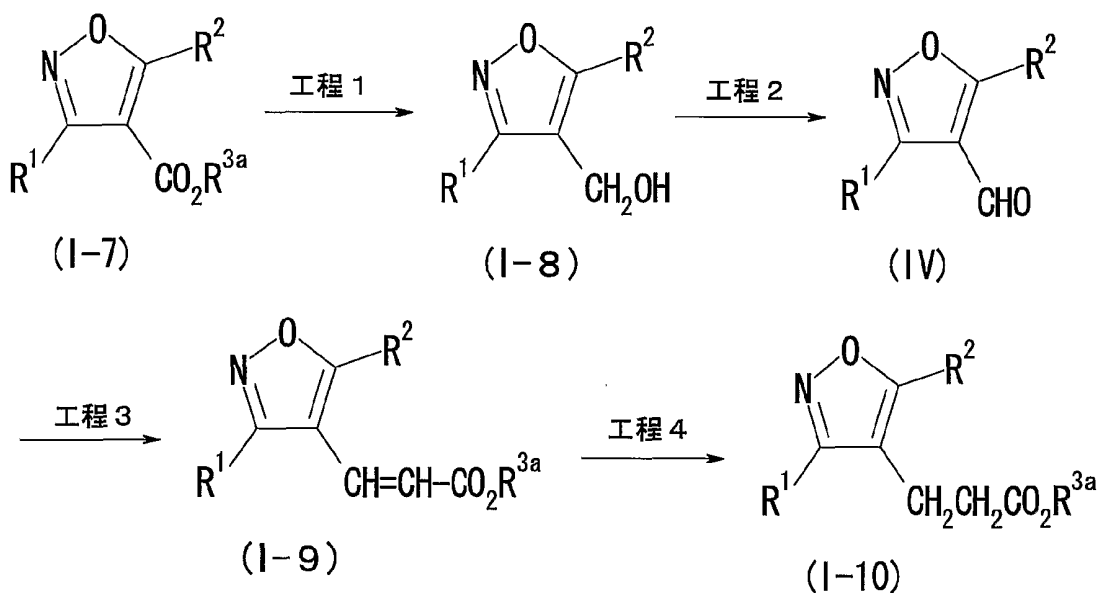
反応温度は、通常、約 $-50$ ～約 $150$ ℃、好ましくは約 $-10$ ～約 $100$ ℃である。

反応時間は、通常、約 $0.5$ ～約 $20$ 時間である。

このようにして得られる化合物 (I-6) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

一般式 (I) 中、Yがエステル化されたカルボキシル基であり、Wが $-CH=C$   
H-または $-(CH_2)_2-$ である化合物 [それぞれ化合物 (I-9) または (I-10)] は、以下のG法によっても製造される。

10 [G法]



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

(工程 1) 還元反応

本反応は、常法に従い、還元剤の存在下、反応に影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、ジヒドロビス(2-メトキシエトキシ)アルミン酸ナトリウム、ボラン及びその錯体 (例、ボラン-テトラ

ヒドロフラン、ピリジンボラン、ボラン-ジメチルスルフィドなど)などが挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物(I-7)に対し、好ましくは約0.5~約10モル当量である。

- 5 反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。
- 10 反応温度は、通常、約-50~約150℃、好ましくは約-10~約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5~約20時間である。

このようにして得られる化合物(I-8)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精

- 15 製することができる。

なお、上記G法の工程1において原料化合物として用いられる化合物(I-7)は、例えばジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)、28巻、453頁(1991年)；ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、49巻、441

20 9頁(1984年)；テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters)、34巻、485頁(1993年)等に記載されている方法、あるいはこれに準じた方法によって製造することができる。

#### (工程2) 酸化反応

- 本反応は、常法に従い、酸化剤の存在下、反応に影響をおよぼさない溶媒中で行
- 25 われる。

酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム、酸化ルテニウムなどの金属酸化剤などが挙げられる。

酸化剤の使用量は、化合物（I-8）に対し、好ましくは約1～約10モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

10 また、化合物（IV）は、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類とクロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類との混合溶媒中、化合物（I-8）に、三酸化硫黄ピリジン錯体またはオキサリルクロリドなどの反応試剤を加え、さらにトリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基を反応させることによっても製造することができる。

15 反応試剤の使用量は、化合物（I-8）に対し、好ましくは約1～約10モル当量である。

有機塩基の使用量は、化合物（I-8）に対し、好ましくは約1～約10モル当量である。

20 反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物（IV）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

25 （工程3）増炭反応

本反応では、塩基存在下、有機リン試薬と化合物（IV）との反応により、化合物（I-9）を製造する。



本法は、常法に従い、塩基の存在下、反応に影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

有機リン試薬としては、例えばジメチルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチル、ジメチルホスホノ酢酸エチルなどが挙げられる。

5 有機リン試薬の使用量は、化合物 (IV) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 10 モル当量である。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、  
10 N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

15 これら塩基の使用量は、化合物 (IV) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 5 モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

20 反応温度は、通常、約 -50 ~ 約 150 °C、好ましくは約 -10 ~ 約 100 °C である。

反応時間は、通常、約 0.5 ~ 約 20 時間である。

25 このようにして得られる化合物 (I-9) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

## (工程4) 水素化反応

本法は、常法に従い、水素雰囲気下あるいはギ酸などの水素源、および、金属触媒存在下、反応に影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

金属触媒としては、例えばパラジウム-炭素、パラジウム-炭酸バリウム、パラジウム黒、酸化白金、白金-炭素、ラネーニッケル、ウィルキンソン触媒などの遷移金属触媒などが挙げられる。

これら遷移金属触媒の使用量は、化合物(I-9)に対し、好ましくは約0.01~約10モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

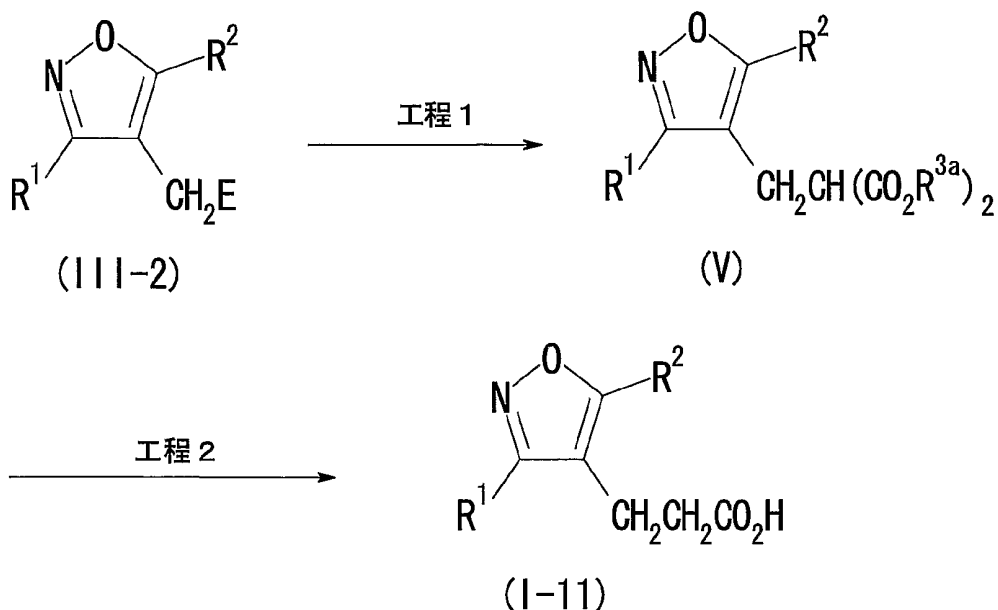
反応温度は、通常、約-50~約150℃、好ましくは約-10~約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5~約20時間である。

このようにして得られる化合物(I-10)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより分離精製することができる。

一般式(I)中、Yがカルボキシル基であり、Wが $-(CH_2)_2-$ である化合物(I-11)は、以下のH法によっても製造される。

[H法]



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

(工程 1) 増炭反応

本法では、化合物 (III-2) を、マロン酸ジエステルを用いた 2 炭素増炭反応に  
5 付すことにより、化合物 (V) を製造する。

本反応は、常法に従い、マロン酸ジエステルおよび塩基の存在下、反応に悪影響  
をおよぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭  
酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリ  
10 ウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金  
属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザ  
ビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水  
素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシ  
ド、カリウム t-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

15 マロン酸ジエステルとしては、例えばマロン酸ジエチル、マロン酸ジメチル、マ  
ロン酸ジプロピル、マロン酸ジブチルなどが挙げられる。

これら塩基およびマロン酸ジエステルの使用量は、化合物 (III-2) に対し、好  
ましくは約 1 ~ 約 5 モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物(V)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

#### (工程2) 脱炭酸反応

本法では、化合物(V)を脱炭酸反応に付すことにより、化合物(I-11)を製造する。

本脱炭酸反応は、常法に従い、酸性条件下または塩基性条件下で行われる。

酸性条件下で行われる場合、本法は、常法に従い、反応に影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、臭化水素酸などが挙げられる。

酸の使用量は、通常、化合物(V)に対して過剰量である。好ましくは、化合物(V)に対し、約2～約50当量である。

反応に影響をおよぼさない溶媒溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類から選ばれる1種以上の溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。また、過剰の酸を溶媒として用いてもよい。

塩基性条件下で行われる場合、本法は、常法に従い、加水分解により化合物(V)をジカルボン酸とした後、熱分解して化合物(I-11)を製造する。

加水分解反応は、塩基存在下、常法に従い、反応に影響をおよぼさない含水溶媒

中で行われる。

塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩；

- 5 ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

塩基の使用量は、通常、化合物（V）に対して過剰量である。好ましくは、化合物（V）に対し、約2.5～約20当量である。

- 10 反応に影響をおよぼさない含水溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドおよびアセトンなどから選ばれる1種以上の溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。

反応温度は、通常、約-20～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.1～約20時間である。

- 15 本熱分解反応は、常法に従い、反応に影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

反応に影響をおよぼさない溶媒としては、例えばピリジン、キノリン、コリジンなどが挙げられる。

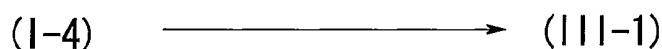
反応温度は、通常、約-20～約250℃、好ましくは約50～約200℃である。

- 20 反応時間は、通常、約0.1～約20時間である。

このようにして得られる化合物（I-11）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

- 25 F法において原料化合物として用いられる化合物（III-1）のうち、Eがハロゲン原子または式： $-\text{OSO}_2\text{R}^8$ （ $\text{R}^8$ は前記と同意義を示す）で示される基である化合物は、例えば下記I法により製造することができる。なお、化合物（III-1）は、H法において原料化合物として用いられる化合物（III-2）を含む。

[I法]



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

Eがハロゲン原子である化合物(III-1)は、例えば化合物(I-4)とハロゲン化剤とを反応させることにより製造される。

本法は、常法に従い、ハロゲン化剤の存在下、反応に影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニルあるいは三臭化リンなどが挙げられる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物(I-4)に対し、好ましくは約1～約20モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。また、過剰のハロゲン化剤を溶媒として用いてもよい。

反応温度は、通常、約-20～約150℃、好ましくは約0～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.1～約20時間である。

Eが式： $-OSO_2R^8$  ( $R^8$ は前記と同意義を示す)で示される基である化合物(III-1)は、例えば化合物(I-4)とスルホニル化剤とを、適宜の塩基の存在下、反応させることにより製造される。

本法は、常法に従い、スルホニル化剤存在下、反応に影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

スルホニル化剤としては、例えばメシルクロリド、トシルクロリドあるいはベンゼンスルホニルクロリドなどが挙げられる。この場合、Eがそれぞれメシルオキシ、トシルオキシおよびベンゼンスルホニルオキシである化合物(I-1)が生成する。

スルホニル化剤および塩基の使用量は、化合物(I-4)に対し、好ましくは約

1～約2モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、アセトンなどが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-20～約150℃、好ましくは約0～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.1～約20時間である。

10 このようにして得られる化合物(III-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、C<sub>7-13</sub>アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、C<sub>7-13</sub>アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N，N-ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C<sub>2-6</sub>アルケニル(例、1-アリルなど)などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボキシの保護基としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、 $C_{7-13}$ アラルキル（例、ベンジルなど）、フェニル、トリチル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、 $C_{2-6}$ アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

ヒドロキシの保護基としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、トリチル、 $C_{7-13}$ アラルキル（例、ベンジルなど）、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、ベンゾイル、 $C_{7-13}$ アラルキル-カルボニル（例、ベンジルカルボニルなど）、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、 $C_{2-6}$ アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサランなど）、非環状アセタール（例、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアセタールなど）などが挙げられる。

また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブグループズ イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パ



ラジウム、トリアルキルシリルハライド（例、トリメチルシリルエーゼド、トリメチルシリルブロミドなど）などを使用する方法、還元法などが用いられる。

また、前記の各反応において、原料化合物が塩を形成し得る場合、該化合物を塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば化合物（I）の塩として例示したものが用いられる。

化合物（I）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物（I）として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（I）に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

#### 1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、（+）-マンデル酸、（-）-マンデル酸、（+）-酒石酸、（-）-酒石酸、（+）-1-フェネチルアミン、（-）-1-フェネチルアミン、シンコニン、（-）-シンコニジン、プルシンなど）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

#### 2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（トソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオ

ロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、C P-Chirasil-DeX CB (ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

5 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(I)が分子内にヒドロキシまたは1, 2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA [ $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などとの縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(I)がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

本発明は、さらに、イソオキサゾール誘導体を含有してなるグルコース依存性インスリン分泌促進剤に関する。

20 ここで、イソオキサゾール誘導体は、イソオキサゾール骨格を有する化合物であれば特に限定されない。該イソオキサゾール誘導体としては、例えばイソオキサゾール骨格の4位に、式： $-W-Y$  (WおよびYは、前記と同意義を示す)で示される基を有する化合物などが挙げられる。

イソオキサゾール誘導体は、好ましくは化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグであり、さらに好ましくは化合物(II)もしくはその塩またはそのプロドラッグである。

グルコース依存性インスリン分泌促進剤とは、高濃度グルコースの存在下(例え

ば、空腹時血糖値が126 mg/dl以上または75 g 経口ブドウ糖負荷試験（75 g OGTT）2時間値が140 mg/dl以上である患者など）でのみ選択的にインスリン分泌促進作用を發揮する薬剤を意味する。したがって、本発明のグルコース依存性インスリン分泌促進剤は、インスリンの弊害である血管合併症や低血糖誘発などの危険性の低い、安全な糖尿病の予防・治療剤などとして有用である。

本発明のグルコース依存性インスリン分泌促進剤は、前記した医薬組成物と同様に製造することができ、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対して、安全に用いることができる。

また、本発明のグルコース依存性インスリン分泌促進剤の投与量、投与方法は、前記した本発明の化合物の場合と同様である。さらに、本発明のグルコース依存性インスリン分泌促進剤は、前記した併用薬剤と組み合わせて用いることもできる。

以下に、試験例、参考例、実施例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

なお、以下の参考例および実施例において、%は特記しない限り重量パーセントを示す。また、室温とは、1～30℃の温度を示す。

実施例において、HPLCは以下の条件により測定した。

測定機器：島津製作所 LC-10Avp システム

カラム：CAPSEL PAK C18UG120 S-3  $\mu$ m, 2.0 X 50mm

溶媒：A液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

20 B液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクル： 0.00分（A液/B液 = 90/10）， 4.00分（A液/B液 = 5/95）， 5.50分（A液/B液 = 5/95）， 5.51分（A液/B液 = 90/10）， 8.00分（A液/B液 = 90/10）

注入量：2  $\mu$ l、流速：0.5 ml/min、検出法：UV 220nm

25 実施例において、マスマスペクトル（MS）は以下の条件により測定した。

測定機器：マイクロマス社 プラットフォーム II、ウオーターズ社 ZQ、またはウオーターズ社 ZMD

イオン化法：大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI) または電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization: ESI)

分取HPLC機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

5 カラム：YMC Combiprep ODS-A S-5  $\mu$ m, 50 X 20 mm

溶媒：A液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

B液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクル： 0.00分 (A液/B液 = 90/10) , 1.20分 (A液/B液 = 90/10) , 4.75分 (A液/B液 = 0/100) , 7.30分 (A液/B液 =

10 0/100) , 7.40分 (A液/B液 = 90/10) , 7.50分 (A液/B液 = 90/10)

流速：25 ml/min、検出法：UV 220nm

実施例

#### 試験例 1

15 ラットにおける血糖低下作用

雄のSDラット (7週齢、1群5匹) を一晩絶食し、試験化合物投与前の血糖値を測定するため、尾静脈より採血した。ついで0.5%メチルセルロースに懸濁した試験化合物 (30mg/kg体重/10mL (実施例8、16、66、68、79、94、123の化合物) または50mg/kg体重/10mL (実施例58、70の化合物)) を、胃ゾンデを用いて経口投与し、60分後に経口グルコース負荷 (2g/kg体重/10mL) を開始した。糖負荷後30分の時点で採血し、血糖値を測定した。血糖値は自動測定装置 (日立7070) を用いて測定した。試験化合物群の血糖値は、対照群に対する相対値 (%) で表し、[表1] に示した。

25

[表 1]

	被検化合物 (実施例番号)	血糖値 (% of control)
5	8	85
	16	88
	58	85
	66	80
	68	75
10	70	88
	79	77
	94	81
	123	86

このように、本発明化合物は、優れた血糖（血中グルコース）低下作用を有する  
15 ので、糖尿病予防・治療剤として有用である。

#### 試験例 2

##### ラットの膵ラ氏島におけるインスリン分泌促進作用

8週齢の雄性SDラットの膵をコラゲナーゼ処理し、単離したラ氏島を24穴培養  
プレートで、2.8 mmol/Lグルコースを含む培地（KRB）にて1時間プレイン  
20 キュベーションした後、100 μmol/Lの試験化合物（表2参照）および7.5  
mmol/Lグルコースを含む（対照群は試験化合物を含まない）KRBにて1時間イ  
ンキュベーションした。培地を回収し、ラジオイムノアッセイキット（商品名：シ  
オノリアインスリンキット（塩野義製薬製））を用いて、分泌されたインスリン量  
を測定した。ラ氏島は超音波破碎後DNA量を測定し、その値により培地中のインス  
25 リン値を補正した。試験化合物群のインスリン分泌量は、対照群に対する相対値  
（%）で表し、[表2]に示した。

[表 2]

	試験化合物 (実施例番号)	インスリン分泌促進作用 (%)
5	8	256
	64	273
	70	235
	77	201
	92	156

10 このように、本発明化合物は、優れたインスリン分泌促進作用を有するので、糖尿病予防・治療剤として有用である。

#### 参考例 1

4'-トリフルオロメトキシアセトフェノン (6.30 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1.22 g) および炭酸ジエチル (70 ml) の混合物を 80°C  
 15 で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で 30 分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物および N, N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール (5.54 g) の混合物を 1.5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (120 ml) に溶解した。得られた溶液に、  
 20 塩酸ヒドロキシルアミン (4.29 g) を加え、5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から 5- (4'-トリフルオロメトキシフェニル) イソキサゾール-4-カルボン酸エチル (6.  
 25 60 g, 収率 71%) を黄色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.38(3H, t, J=7.0 Hz), 4.36(2H, q, J=7.0 Hz), 7.35(2H, d, J=8.8 Hz), 8.22(2H, d, J=8.8 Hz), 8.64(1H, s)。

## 参考例 2

5- (4-トリフルオロメトキシフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (6.60 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 55 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、5- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -4-イソオキサゾリルメタノール (5.70 g, 収率 99%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 45~46°C。

## 10 参考例 3

4'-トリフルオロメチルアセトフェノン (10.0 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.13 g) および炭酸ジエチル (80 ml) の混合物を 80°C で 90 分間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。15 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から、3-オキソ-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) プロピオン酸エチルを油状物として得た。この油状物および N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (9.50 g) の混合物を 1 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (80 ml) に溶解した。得られた溶液 20 に、塩酸ヒドロキシルアミン (7.39 g) を加え、2 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から得られた結晶をヘキサンから再結晶して、5- (4-トリフルオロメチルフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (8.42 g, 収率 56%) を無色プリズム晶として得た。融点 53~54°C。

## 参考例 4

N-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩 (9.28 g)、トリエチルアミン (14 ml) およびN, N-ジメチルホルムアミド (500 ml) の混合物を室温で30分間かき混ぜた後、5-フェニルイソキサゾール-4-カルボン酸 (14.95 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (14.08 g) および塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (18.00 g) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部からN-メトキシ-N-メチル- (5-フェニル-4-イソキサゾリル) カルボアミド (13.95 g, 収率76%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.36(3H, s), 3.57(3H, s), 7.44-7.56(3H, m), 7.86-7.98(2H, m), 8.52(1H, s)。

#### 参考例5

N-メトキシ-N-メチル- (5-フェニル-4-イソキサゾリル) カルボアミド (13.01 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 120 ml) を0℃でゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から5-フェニルイソキサゾール-4-カルボアルデヒド (8.54 g, 収率88%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.53-7.66(3H, m), 7.87-7.96(2H, m), 8.72(1H, s), 10.10(1H, s)。

#### 参考例6

4'-フルオロベンゾイル酢酸メチル (10.02 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (8.63 g) の混合物を1.5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (150 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (6.75 g) を加え、5時間還流した。反応混合



物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から 5-(4-フルオロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸メチル (9.75 g, 5 収率 91%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点  $92 \sim 93^\circ C$ 。

#### 参考例 7

5-(4-フルオロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸メチル (7.06 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 80 ml) を  $0^\circ C$  でゆっくりと加えた後、10 室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮し、5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリルメタノール (6.35 g, 収率 90%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点  $41 \sim 42^\circ C$ 。

#### 15 参考例 8

3', 4'-ジフルオロアセトフェノン (10.27 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.60 g) および炭酸ジエチル (150 ml) の混合物を  $80^\circ C$  で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で 30 分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物および N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (11.80 g) の混合物を 1.5 時間還流した。20 反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (200 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (9.18 g) を加え、5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から 5-(3, 4-ジフルオロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (11. 25

60 g, 収率70%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点64~65°C。

#### 参考例9

5- (3, 4-ジフルオロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル  
5 (6.68 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチル  
アルミニウム (1.0 Mテトラヒドロフラン溶液, 75 ml) を0°Cでゆっくりと  
加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで  
抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、5-  
10 (3, 4-ジフルオロフェニル) -4-イソオキサゾリルメタノール (6.68  
g, 収率92%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。  
融点72~73°C。

#### 参考例10

4'-ブromoアセトフェノン (9.00 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、  
1.80 g) および炭酸ジエチル (100 ml) の混合物を80°Cで1時間かき混  
15 ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で30分間かき混  
ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥  
(MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物およびN, N-ジメチルホルムアミド ジメチ  
ルアセタール (8.10 g) の混合物を1.5時間還流した。反応混合物を濃縮し、  
残留物をエタノール (150 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシ  
20 ルアミン (6.33 g) を加え、5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に  
希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥  
(MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、  
酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から5- (4-ブromoフェニル)  
イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (10.17 g, 収率76%) を無色結  
25 晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点47~48°C。

#### 参考例11

5- (4-ブromoフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (9.5

0 g) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 70 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、5-(4-ブ  
5 ロモフェニル) -4-イソオキサゾリルメタノール (8.03 g, 収率 98%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 104~105°C。

#### 参考例 12

4'-ニトロベンゾイル酢酸エチル (10.61 g) および N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (8.06 g) の混合物を 1.5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (200 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (6.33 g) を加え、5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロ  
15 マトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から 5-(4-ニトロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (9.78 g, 収率 83%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 78~79°C。

#### 参考例 13

5-(4-ニトロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (9.06 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 80 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、5-(4-ニ  
25 トロフェニル) -4-イソオキサゾリルメタノール (7.16 g, 収率 94%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 170~171°C。

## 参考例 14

3'-クロロアセトフェノン (7.00 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1.80 g) および炭酸ジエチル (100 ml) の混合物を 80°C で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で 30 分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物および N, N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール (8.15 g) の混合物を 1.5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (100 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (6.30 g) を加え、5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から 5-(3-クロロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (9.13 g, 収率 80%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 77~78°C。

## 15 参考例 15

5-(3-クロロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (8.50 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0M テトラヒドロフラン溶液, 80 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、5-(3-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリルメタノール (6.87 g, 収率 97%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 80~81°C。

## 参考例 16

5-アセチル-1, 3-ベンゾジオキサール (7.45 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1.80 g) および炭酸ジエチル (100 ml) の混合物を 80°C で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で 30 分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食

塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物およびN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (8.30 g) の混合物を1.5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (100 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (6.33 g) を加え、5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から5-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (9.49 g, 収率80%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点73~74°C。

#### 参考例17

5-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (8.56 g) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 70 ml) を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮し、5-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -4-イソオキサゾリルメタノール (6.97 g, 収率97%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点92~93°C。

#### 20 参考例18

3'-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (9.54 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.15 g) および炭酸ジエチル (100 ml) の混合物を80°Cで1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で30分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物およびN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (9.63 g) の混合物を1.5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (100 ml) に溶解した。得られた溶液

に、塩酸ヒドロキシルアミン (7.47 g) を加え、5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から 5-

5 (3-クロロ-4-フルオロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (10.33 g, 収率71%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点106~107°C。

#### 参考例19

5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (9.50 g) のテトラヒドロフラン (75 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 75 ml) を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮し、

10 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリルメタノール (7.58 g, 収率95%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点106~107°C。

#### 参考例20

3',4'-ジメトキシアセトフェノン (9.20 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1.99 g) および炭酸ジエチル (100 ml) の混合物を80°Cで

20 1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で30分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物およびN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (8.95 g) の混合物を1.5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (100 ml) に溶解した。得られた溶液に、

25 酸ヒドロキシルアミン (6.98 g) を加え、5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から5-(3,4-ジメトキシフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (10.81 g, 収率78%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点113~114°C。

5 参考例21

5-(3,4-ジメトキシフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (8.40 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 Mテトラヒドロフラン溶液, 65 ml) を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、5-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-イソオキサゾリルメタノール (6.85 g, 収率96%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点83~84°C。

参考例22

15 4'-クロロ-3'-フルオロアセトフェノン (12.50 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.88 g) および炭酸ジエチル (150 ml) の混合物を80°Cで1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で30分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物およびN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (12.99 g) の混合物を1.5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (150 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (10.10 g) を加え、5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (14.86 g, 収率76%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンか

ら再結晶した。融点76～77℃。

#### 参考例 2 3

5- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) イソキサゾール-4-カルボン酸エチル (12.00 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 Mテトラヒドロフラン溶液, 100 ml) を0℃でゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、5- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -4-イソキサゾリルメタノール (9.73 g, 収率96%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点87～88℃。

#### 参考例 2 4

4'-メトキシアセトフェノン (7.52 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.00 g) および炭酸ジエチル (100 ml) の混合物を80℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で30分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物およびN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (8.93 g) の混合物を1.5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (100 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (6.97 g) を加え、5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から5- (4-メトキシフェニル) イソキサゾール-4-カルボン酸エチル (9.48 g, 収率77%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点54～55℃。

#### 25 参考例 2 5

5- (4-メトキシフェニル) イソキサゾール-4-カルボン酸エチル (8.56 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミ



ニウム (1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 80ml) を0℃でゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、5-(4-メトキシフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (6.87g, 収率9  
5 7%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点57~58℃。

#### 参考例26

3'-ブromo-4'-フルオロアセトフェノン (12.46g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.30g) および炭酸ジエチル (100ml) の混合物を  
10 80℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で30分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物およびN,N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール (10.29g) の混合物を1.5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (150ml) に溶解した。得られた溶  
15 液に、塩酸ヒドロキシルアミン (12.06g) を加え、5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から5-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸エチル  
20 ル (13.55g, 収率75%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点111~112℃。

#### 参考例27

5-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-イソキサゾール-4-カルボン酸エチル (10.01g) のテトラヒドロフラン (70ml) 溶液に、水素化ジイソ  
25 ブチルアルミニウム (1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 70ml) を0℃でゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮

し、5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール(8.26g, 収率95%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点134~135°C。

#### 参考例28

- 5 3'-ブロモ-4'-クロロアセトフェノン(6.27g)、水素化ナトリウム(60%、油性、1.06g)および炭酸ジエチル(90ml)の混合物を80°Cで1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で30分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物およびN,N-ジメチルホルムアミド
- 10 ジメチルアセタール(4.84g)の混合物を1.5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール(100ml)に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン(3.75g)を加え、5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ
- 15 ラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9, 容積比)溶出部から5-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸エチル(6.25g, 収率70%)を無色結晶として得た。ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶した。融点109~110°C。

#### 参考例29

- 20 5-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸エチル(6.19g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 40ml)を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮し、
- 25 5-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール(5.10g, 収率94%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.73(2H, d, J=4.8 Hz), 7.59(1H, d, J=8.4 Hz), 7.72(1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 8.10(1H, d, J=2.

2 Hz), 8.37(1H, s)。

### 参考例 30

3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロパン-1-オール(15.0 g) およびトリエチルアミン(21.0 ml)の酢酸エチル(500 ml)溶液  
5 に、塩化メタンスルホニル(9.0 ml)を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で終  
夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層  
は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物、シアン化ナトリ  
ウム(7.33 g)、ヨウ化ナトリウム(13.48 g)およびN,N-ジメチル  
ホルムアミド(150 ml)の混合物を70°Cで5時間かき混ぜた。反応混合物を  
10 水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(M  
g SO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢  
酸エチル-ヘキサン(1:2, 容積比)溶出部から4-(5-フェニル-4-イソ  
キサゾリル)ブチロニトリル(13.47 g, 収率86%)を無色油状物として  
得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.91-2.09(2H, m), 2.36-2.46(2H, m), 2.78-2.94(2H, m),  
15 7.44-7.58(3H, m), 7.64-7.74(2H, m), 8.22(1H, s)。

### 参考例 31

2',4'-ジクロロアセトフェノン(17.01 g)、水素化ナトリウム(6  
0%, 油性, 3.58 g)および炭酸ジエチル(200 ml)の混合物を80°Cで  
1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で3  
20 0分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で  
洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物およびN,N-ジメチルホルムアミ  
ド ジメチルアセタール(16.23 g)の混合物を1.5時間還流した。反応混  
合物を濃縮し、残留物をエタノール(200 ml)に溶解した。得られた溶液に、  
塩酸ヒドロキシルアミン(12.53 g)を加え、5時間還流した。反応混合物を  
25 濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食  
塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9, 容積比)溶出部から5-(2,

4-ジクロロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (17.51 g, 収率68%) を淡黄色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.24(3H, t, J=7.0 Hz), 4.25(2H, q, J=7.0 Hz), 7.39(1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.46(1H, d, J=8.4 Hz), 7.56(1H, d, J=1.8 Hz), 8.67(1H, s)。

#### 5 参考例32

5-(2,4-ジクロロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (8.60 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 Mテトラヒドロフラン溶液, 65 ml) を0℃でゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

- 10 酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、5-(2,4-ジクロロフェニル)-4-イソオキサゾリルメタノール (7.09 g, 収率96%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点76~77℃。

#### 参考例33

- 15 3',4'-ジクロロアセトフェノン (8.64 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1.83 g) および炭酸ジエチル (100 ml) の混合物を80℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で30分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物およびN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (8.15 g) の混合物を1.5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (100 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (6.51 g) を加え、5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに  
25 付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から5-(3,4-ジクロロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (10.33 g, 収率79%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点117

～118℃。

#### 参考例34

5 5-（3,4-ジクロロフェニル）イソキサゾール-4-カルボン酸エチル（8.60g）のテトラヒドロフラン（50ml）溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 65ml）を0℃でゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮し、5-（3,4-ジクロロフェニル）-4-イソキサゾリルメタノール（6.97g, 収率95%）を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点101～102℃。

#### 参考例35

15 3',5'-ジクロロアセトフェノン（12.80g）、水素化ナトリウム（60%、油性、2.71g）および炭酸ジエチル（150ml）の混合物を80℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で30分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物およびN,N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール（12.18g）の混合物を1.5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール（200ml）に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン（9.49g）を加え、5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1:9, 容積比）溶出部から5-（3,5-ジクロロフェニル）イソキサゾール-4-カルボン酸エチル（12.48g, 収率64%）を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点25 50～51℃。

#### 参考例36

5-（3,5-ジクロロフェニル）イソキサゾール-4-カルボン酸エチル（1

0.82 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 100 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、5  
5 - (3,5-ジクロロフェニル) - 4-イソオキサゾリルメタノール (10.28 g, 収率 94%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 104~105°C。

#### 参考例 37

4'-フェニルアセトフェノン (10.00 g)、水素化ナトリウム (60%、  
10 油性、1.96 g) および炭酸ジエチル (150 ml) の混合物を 80°C で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で 30 分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物および N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (8.89 g) の混合物を 1.5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (200 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (6.88 g) を加え、5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から 5-(4-フェニルフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (10.98 g, 収率 76%)  
20 を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 73~75°C。

#### 参考例 38

5-(4-フェニルフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (10.68 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 83.7 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、5-

(4-フェニルフェニル) - 4-イソオキサゾリルメタノール (7.55 g, 収率 83%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 108~110°C。

#### 参考例 39

- 5 プロピオール酸エチル (7.50 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、ピロリジン (6.4 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を 0°C でゆっくりと加えた後、0°C で 30 分間かき混ぜた。得られた混合液に、3, 4-ジクロロ-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドクロリド (11.40 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を 0°C で加えた後、トリエチルアミン (15 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を 0°C でゆっくりと加えた。室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部
- 10 から 3- (3, 4-ジクロロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル
- 15 (12.26 g, 収率 84%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 129~130°C。

#### 参考例 40

- 3- (3, 4-ジクロロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (7.80 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0M テトラヒドロフラン溶液, 60 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、3-
- 20 (3, 4-ジクロロフェニル) - 4-イソオキサゾリルメタノール (6.43 g, 収率 96%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点
- 25 103~104°C。

#### 参考例 41

プロピオール酸エチル (7.51 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、

ピロリジン (6.4 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を 0°C でゆっくりと加えた後、0°C で 30 分間かき混ぜた。得られた混合液に、3-クロロ-4-フルオロ-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイルクロリド (10.20 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を 0°C で加えた後、トリエチルアミン (15 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を 0°C でゆっくりと加えた。室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) イソキサゾール-4-カルボン酸エチル (10.93 g, 収率 83%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 108~109°C。

#### 参考例 4 2

3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) イソキサゾール-4-カルボン酸エチル (9.70 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0M テトラヒドロフラン溶液, 80 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (7.91 g, 収率 97%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 87~88°C。

#### 参考例 4 3

プロピオール酸エチル (8.61 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、ピロリジン (7.4 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を 0°C でゆっくりと加えた後、0°C で 30 分間かき混ぜた。得られた混合液に、4-クロロ-3-フルオロ-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイルクロリド (11.70 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を 0°C で加えた後、トリエチルアミン (16 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を 0°C でゆっくりと加えた。



室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から 3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) イソキサゾール-4-カルボン酸エチル (12.63 g, 収率 83%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 77~78°C。

#### 参考例 44

3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) イソキサゾール-4-カルボン酸エチル (12.00 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 100 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮し、3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (9.75 g, 収率 96%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 124~125°C。

#### 参考例 45

プロピオール酸エチル (6.13 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、ピロリジン (5.2 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を 0°C でゆっくりと加えた後、0°C で 30 分間かき混ぜた。得られた混合液に、3-ブロモ-4-フルオロ-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイルクロリド (10.10 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を 0°C で加えた後、トリエチルアミン (11.5 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を 0°C でゆっくりと加えた。室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から 3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル) イソキサゾール-4-カルボン酸エチル (13.96 g, 収率 71%) を無色結晶として得た。酢酸エ

チルーヘキサンから再結晶した。融点96～97℃。

#### 参考例46

3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸  
エチル(10.47g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、水素化ジイ  
5 ソブチルアルミニウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 75ml)を0℃でゆ  
っくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸  
エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃  
縮し、3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリルメタノ  
ール(9.75g, 収率96%)を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンか  
10 ら再結晶した。融点93～94℃。

#### 参考例47

N-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩(4.53g)、トリエチルアミン(7.  
0ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)の混合物を室温で30  
分間かき混ぜた後、3-メチル-5-フェニルイソキサゾール-4-カルボン酸  
15 (8.26g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和  
物(6.58g)および塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カル  
ボジイミド(8.33g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注  
ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和  
食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマ  
20 トグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:4,容積比)溶出部からN-メ  
トキシ-N-メチル-(3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾリル)カル  
ボアミド(13.95g, 収率76%)を淡黄色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>)  
δ: 2.36(3H, s), 3.20-3.60(6H, m), 7.42-7.52(3H, m), 7.72-7.84(2H, m)。

#### 参考例48

25 N-メトキシ-N-メチル-(3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾリ  
ル)カルボアミド(7.51g)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に、水  
素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 70ml)を

0℃でゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4,容積比)溶出部から3-メチル-5-フェニルイソキサゾール-4-カルボアルデヒド(5.39g,収率94%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点87~88℃。

#### 参考例49

プロピオール酸エチル(5.01g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、ピロリジン(4.3ml)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を0℃でゆっくりと加えた後、0℃で30分間かき混ぜた。得られた混合液に、4-フェニル-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイルクロリド(9.28g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液を0℃で加えた後、トリエチルアミン(12.0ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を0℃でゆっくりと加えた。室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9,容積比)溶出部から3-(4-フェニルフェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸エチル(13.04g,収率87%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点81~82℃。

#### 20 参考例50

3-(4-フェニルフェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸エチル(10.00g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液,80ml)を0℃でゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮し、3-(4-フェニルフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール(8.32g,収率97%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点138

～139℃。

#### 参考例51

3-(4-フェニルフェニル)-4-イソキサゾールメタノール(4.16g)および塩化チオニル(10.0ml)の混合物を0℃で30分間かき混ぜた。

- 5 反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、4-クロロメチル-3-(4-フェニルフェニル)イソキサゾール(3.84g, 収率92%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点102～103℃。

#### 10 参考例52

プロピオール酸エチル(5.00g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、ピロリジン(4.3ml)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を0℃でゆっくりと加えた後、0℃で30分間かき混ぜた。得られた混合液に、4-トリフルオロメチル-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイルクロリド(7.50g)のテ  
15 トラヒドロフラン(100ml)溶液を0℃に加えた後、トリエチルアミン(10.0ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を0℃でゆっくりと加えた。室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9, 容積比)溶  
20 出部から3-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸エチル(8.09g, 収率85%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32(3H, t, J=7.0 Hz), 4.32(2H, q, J=7.0 Hz), 7.70-7.78(2H, m), 7.88-7.97(2H, m), 9.05(1H, s)。

#### 参考例53

- 25 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸エチル(8.00g)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 60ml)を0℃でゆっく

りと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮し、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (6.46 g, 収率95%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点70~71°C。

#### 参考例54

3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (6.00 g) および塩化チオニル (10.0 ml) の混合物を0°Cで30分間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、4-クロロメチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキサゾール (6.16 g, 収率95%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点84~85°C。

#### 参考例55

アセト酢酸メチル (8.88 g) および4-クロロ-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイルクロリド (9.65 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、トリエチルアミン (15 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を0°Cでゆっくりと加えた。室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 Mテトラヒドロフラン溶液, 110 ml) を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮し、3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾリルメタノール (7.69 g, 収率8%) を無色結晶として得た。エタノールから再結晶した。融点94~95°C。

## 参考例 5 6

3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾリルメタノール (2.23 g) および塩化チオニル (5.0 ml) の混合物を 0℃ で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。

- 5 酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、4-クロロメチル-3-(4-クロロフェニル)-5-メチルイソキサゾール (2.20 g, 収率 91%) を得た。ジイソプロピルエーテルから再結晶した。融点 91~92℃。

## 参考例 5 7

- 10 アセト酢酸メチル (8.88 g) および 4-トリフルオロメチル-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイルクロリド (11.35 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、トリエチルアミン (15 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を 0℃ でゆっくりと加えた。室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥
- 15 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 110 ml) を 0℃ でゆっくりと加えた後、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。
- 20 酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、5-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (7.86 g, 収率 60%) を無色結晶として得た。ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。融点 72~73℃。

## 参考例 5 8

- 25 5-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (1.75 g) および塩化チオニル (5.0 ml) の混合物を 0℃ で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチル

で抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、4-クロロメチル-5-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル) イソキサゾール (1.50 g, 収率80%) を得た。ジイソプロピルエーテルから再結晶した。融点  $91 \sim 92^\circ\text{C}$ 。

5 参考例 59

5-(4-トリフルオロメチルフェニル) イソキサゾール-4-カルボン酸エチル (7.63 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 59 ml) を  $0^\circ\text{C}$  でゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

- 10 酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮し、5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (6.29 g, 収率97%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色プリズム晶を得た。融点  $106 \sim 107^\circ\text{C}$ 。

参考例 60

- 15 5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (5.65 g)、テトラヒドロフラン (20 ml) およびトルエン (80 ml) の混合物に、塩化チオニル (4.15 g) を  $0^\circ\text{C}$  で滴下し、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶
- 20 をろ取し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して4-クロロメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル) イソキサゾール (4.70 g, 収率77%) を無色プリズム晶として得た。融点  $99 \sim 100^\circ\text{C}$ 。

参考例 61

- 2', 4'-ジフルオロアセトフェノン (9.50 g)、水素化ナトリウム (6
- 25 0%、油性、2.44 g) および炭酸ジエチル (80 ml) の混合物を  $80^\circ\text{C}$  で1.5時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残

留物およびN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (7.25 g) の混合物を1時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (60 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (6.34 g) を加え、2時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。

- 5 酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から5-(2, 4-ジフルオロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (3.85 g, 収率35%) を油状物として得た。NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.29(3H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.29(2H, q,  $J=7.0$  Hz), 6.9-7.1(2H, m), 7.6-7.75(1H, m),
- 10 8.66(1H, s)。

#### 参考例62

- 5-(2, 4-ジフルオロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (3.85 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 33 ml) を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から、5-(2, 4-ジフルオロフェニル) -4-イソオキサゾリルメタノール (2.70 g, 収率84%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色プリズム晶を得た。融点60~61°C。
- 15
- 20

#### 参考例63

- 5-(2, 4-ジフルオロフェニル) -4-イソオキサゾリルメタノール (2.50 g) のトルエン (50 ml) 溶液に、塩化チオニル (2.11 g) を0°Cで滴下し、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、
- 25 酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:5, 容積比) 溶出部から4-クロロメチル-5-(2, 4-ジフルオ



ロフェニル) イソオキサゾール (2.20 g, 収率 81%) を油状物として得た。NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.53 (2H, s), 6.95-7.15 (2H, m), 7.6-7.75 (1H, m), 8.43 (1H, s)。

#### 参考例 6 4

2-アセチル-5-クロロチオフェン (10.0 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.49 g) および炭酸ジエチル (80 ml) の混合物を 80°C で 30 分間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から、3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソプロピオン酸エチルを油状物として得た。この油状物および N,N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール (11.1 g) の混合物を 1 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (80 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (8.65 g) を加え、2 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、5-(5-クロロ-2-チエニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (9.34 g, 収率 58%) を無色プリズム晶として得た。融点 74~75°C。

#### 20 参考例 6 5

5-(5-クロロ-2-チエニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (9.00 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.5M トルエン溶液, 52 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 1.5 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、析出した 5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-イソオキサゾリルメタノール (7.00 g, 収率 93%) をろ取した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶を得た。融点 80~81°C。

## 参考例 66

5- (5-クロロ-2-チエニル) -4-イソオキサゾリルメタノール (6.54 g)、テトラヒドロフラン (20 ml) およびトルエン (100 ml) の混合物に、塩化チオニル (5.41 g) を 0°C で滴下し、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:5, 容積比) 溶出部から 4-クロロメチル-5- (5-クロロ-2-チエニル) イソオキサゾール (6.98 g, 収率 98%) の結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色プリズム晶として得た。融点 70~71°C。

## 参考例 67

4'-クロロ-3'-メチルアセトフェノン (10.0 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.38 g) および炭酸ジエチル (80 ml) の混合物を 80°C で 90 分間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から、3- (4-クロロ-3-メチルフェニル) -3-オキソプロピオン酸エチルを油状物として得た。この油状物および N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (10.6 g) の混合物を 1 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (80 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (8.24 g) を加え、2 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:5, 容積比) 溶出部から 5- (4-クロロ-3-メチルフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (9.26 g, 収率 59%) の結晶を得た。ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 50~51°C。

## 参考例 68

5 5-（4-クロロ-3-メチルフェニル）イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル（8.50g）のテトラヒドロフラン（100ml）溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（1.5Mトルエン溶液、47ml）を0℃でゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮し、5-（4-クロロ-3-メチルフェニル）-4-イソオキサゾリルメタノール（6.13g, 収率86%）を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶を得た。融点92~93℃。

## 10 参考例 69

5-（4-クロロ-3-メチルフェニル）-4-イソオキサゾリルメタノール（5.80g）、テトラヒドロフラン（20ml）およびトルエン（80ml）の混合物に、塩化チオニル（4.63g）を0℃で滴下し、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して4-クロロメチル-5-（4-クロロ-3-メチルフェニル）イソオキサゾール（5.47g, 収率87%）を無色プリズム晶として得た。融点84~85℃。

## 参考例 70

20 2', 5'-ジクロロアセトフェノン（10.0g）、水素化ナトリウム（60%、油性、2.12g）および炭酸ジエチル（80ml）の混合物を80℃で20分間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1:9, 容積比）溶出部から、3-（2, 5-ジクロロフェニル）-3-オキソプロピオン酸エチルを油状物として得た。この油状物およびN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（9.46g）の混合物を1時間還流した。反応混合物を

濃縮し、残留物をエタノール（80 ml）に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン（7.35 g）を加え、2時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：5，容積比）溶出部から5-（2，5-ジクロロフェニル）イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル（6.40 g，収率42%）を油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ：1.23(3H, t, J=7 Hz), 4.25(2H, q, J=7 Hz), 7.4-7.6(3H, m), 8.68(1H, s)。

## 参考例 7 1

10 5-（2，5-ジクロロフェニル）イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル（6.40 g）のテトラヒドロフラン（100 ml）溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（1.5Mトルエン溶液，33 ml）を0℃でゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：1，容積比）溶出部から、5-（2，5-ジクロロフェニル）-4-イソオキサゾリルメタノール（3.86，収率71%）を無色結晶として得た。イソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶し、無色プリズム晶を得た。融点51～52℃。

## 参考例 7 2

20 5-（2，5-ジクロロフェニル）-4-イソオキサゾリルメタノール（3.80 g）のトルエン（60 ml）溶液に、塩化チオニル（2.78 g）を0℃で滴下し、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：9，容積比）溶出部から、4-クロロメチル-5-（2，5-ジクロロフェニル）イソオキサゾール（2.15 g，収率53%）を油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ：4.45(2H, s), 7.4-7.55(3H, m), 8.48(1H, s)。

## 参考例 7 3

4'-メチルチオアセトフェノン (20.0 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、4.81 g) および炭酸ジエチル (120 ml) の混合物を 80°C で 1.5 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から、3-(4-メチルチオフェニル)-3-オキシプロピオン酸エチルを油状物として得た。この油状物および N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (21.5 g) の混合物を 1 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (80 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (16.7 g) を加え、2 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:5, 容積比) 溶出部から得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 5-(4-メチルチオフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (18.9 g, 収率 60%) の結晶を得た。融点 59~60°C。

## 参考例 7 4

5-(4-メチルチオフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸エチル (10.0 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95Mヘキサン溶液, 92 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた結晶を、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して 5-(4-メチルチオフェニル)-4-イソオキサゾリルメタノール (7.50 g, 収率 89%) を無色プリズム晶として得た。融点 102~103°C。

## 参考例 7 5

5-(4-メチルチオフェニル)-4-イソオキサゾリルメタノール (7.35

g)、テトラヒドロフラン(20ml)およびトルエン(80ml)の混合物に、塩化チオニル(5.93g)を0℃で滴下し、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3,容積比)溶出部から、4-クロロメチル-5-(4-メチルチオフェニル)イソキサゾール(7.70g,収率97%)を結晶として得た。ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶として得た。融点73~74℃。

## 参考例76

10 4'-メチルアセトフェノン(15.4g)、水素化ナトリウム(60%、油性、4.59g)および炭酸ジエチル(80ml)の混合物を80℃で30分かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物およびN,N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール(20.5g)の混合物を1時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール(120ml)に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン(16.0g)を加え、2時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9,容積比)溶出部から5-15 (4-メチルフェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸エチル(17.2g,収率65%)の無色結晶を得た。ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点45~46℃。

## 参考例77

25 5-(4-メチルフェニル)イソキサゾール-4-カルボン酸エチル(7.70g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mトルエン溶液,83ml)を0℃でゆっくりと加えた後、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル

層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をトルエン (100 ml) に溶解し、塩化チオニル (5.94 g) を  $0^\circ\text{C}$  で滴下後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から、4-クロロメチル-5-(4-メチルフェニル) イソキサゾール (6.49 g, 収率94%) を油状物として得た。NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44(3H, s), 4.62(2H, s), 7.34(2H, d, J=8 Hz), 7.67(2H, d, J=8 Hz), 8.35(1H, s)。

## 参考例 78

10 2-アセチル-4, 5-ジクロロチオフェン (6.10 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1.25 g) および炭酸ジエチル (60 ml) の混合物を  $80^\circ\text{C}$  で30分間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から得られた油状物およびN, N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール (5.60 g) の混合物を1時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (80 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (4.35 g) を加え、1.5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から5-(4, 5-ジクロロ-2-チエニル) イソキサゾール-4-カルボン酸エチル (3.42 g, 収率37%) の無色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点  $120\sim 121^\circ\text{C}$ 。

## 25 参考例 79

5-(4, 5-ジクロロ-2-チエニル) イソキサゾール-4-カルボン酸エチル (3.30 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、水素化ジイソブチ

- ルアルミニウム (0.95 Mヘキサン溶液, 29.7 ml) を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をトルエン (60 ml) に溶解し、塩化チオニル (2.02 g) を0°Cで滴下後、
- 5 室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から、4-クロロメチル-5-(4,5-ジクロロ-2-チエニル) イソオキサゾール (2.41 g, 収率79%) を結晶として得た。
- 10 ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点60~61°C。

#### 参考例 80

- 4-ニトロベンジルブロマイド (15.0 g)、亜りん酸トリイソプロピル (15.9 g) の混合物を加熱還流しながら3時間かき混ぜた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム (1:1, v/v) 溶
- 15 出部から4-ニトロベンジルホスホン酸ジイソプロピル (19.5 g) を油状物として得た。この油状物、5%パラジウム-炭素 (2.3 g) 及びエタノール (130 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で6時間かき混ぜた。触媒をろ過して除き、ろ液 (エタノール溶液) を濃縮して、4-アミノベンジルホスホン酸ジイソプロピル (17.2 g, 収率98%) を黄色油状物として得た。
- 20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.17(6H, d, J = 7Hz), 1.27(6H, d, J = 7Hz), 2.92 (2H, brs), 3.25 (2H, d, J = 22Hz), 4.55-4.65(2 H, m), 6.64(2H, d, J = 8 Hz), 7.09 (2H, dd, J = 3/9Hz)。

参考例 1 と同様にして以下の化合物を合成した。

#### 参考例 81

- 25 ジブチル 4-アミノベンジルホスホネート

収率98% (黄色油状物)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90(6H, t, J = 7Hz), 1.25-1.45(4H, m), 1.5-1.65(4H, m), 2.87



(2H brs), 3.04(2H, d, J = 22Hz), 3.9-4.05(4 H, m), 6.66(2H, d, J = 8 Hz),  
7.08 (2H, dd, J = 3/9Hz)。

#### 参考例 8 2

ジエチル 4-アミノ-3-メチルベンジルホスホネート

5 収率 97% (黄色油状物)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25(6H, t, J = 7Hz), 2.16(3H, s), 3.03(2H, d, J = 21Hz), 3.18  
(2 H, s), 3.95-4.05(4 H, m), 6.66(2H, d, J = 8 Hz), 6.95-7.0 (2H, m)。

#### 参考例 8 3

四塩化チタン (20.0 g) 及びテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に 4  
10 -ニトロベンズアルデヒド (8.00 g) 及びジエチルホスホノ酢酸エチル (11.  
9 g) を氷冷下に加え、さらに N-メチルモルホリン (21.4 g) を加えて室温で 1  
時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を  
濃縮して、4-[(E)-2-(ジエチルホスホノ)-2-エトキシカルボニルエテニル]  
ニトロベンゼンの結晶を得た (15.7 g, 収率 83%)。ジクロロメタン-イソプ  
15 ロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た (14.0 g)。融点 60~6  
1°C。この化合物 (5.00 g)、鉄 (3.13 g)、濃塩酸 (7 ml) 及びエタノ  
ール (30 ml) の混合物を室温で 30 分間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、  
酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, v/v) 溶出部から 4-  
20 [(E)-2-(ジエチルホスホノ)-2-エトキシカルボニルエテニル]アニリン (2.  
40 g, 収率 52%) の結晶を得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶  
して淡黄色針状晶を得た (1.75 g)。融点 79~80°C

元素分析:

理論値 (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>P) C, 55.04; H, 6.77; N, 4.29。

25 実測値 C, 55.07; H, 6.92; N, 4.25。

#### 実施例 1

5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール

(5.60 g) のトルエン (100 ml) 溶液に、0℃で塩化チオニル (2.36 ml) を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (6.92 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1.72 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に0℃で加えた後、0℃で1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸 (70 ml) および酢酸 (70 ml) の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (3.77 g, 収率58%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 116~118℃。

#### 実施例 2

3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (3.30 g)、濃硫酸 (0.2 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (2.80 g, 収率81%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.66(2H, t, J=7.4 Hz), 2.99(2H, q, J=7.4 Hz), 3.69(3H, s), 7.35(2H, dd, J=1.0, 9.2 Hz), 7.76(2H, d, J=9.2 Hz), 8.24(1H, s)。

#### 実施例 3

3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (1.63 g) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 13.2 ml) を0℃でゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, 容積比) 溶出部から3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール (1.36 g, 収率92%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点50~51℃。

#### 10 実施例4

3-[5-(4-ブロモフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール (1.10 g)、シアン化銅 (1.41 g)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (130 mg)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (314 mg)、シアン化テトラエチルアンモニウム (553 mg) および1,4-ジオキサン (20 ml) の混合物を3.5時間還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から3-[5-(4-シアノフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール (418 mg, 収率52%) を淡黄色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点82~83℃。

#### 実施例5

プロピオール酸エチル (6.13 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、ピロリジン (5.2 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を0℃でゆっくりと加えた後、0℃で30分間かき混ぜた。得られた混合液に、4-クロロ-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイルクロリド (7.60 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を0℃に加えた後、トリエチルアミン (11.5 ml) の

- テトラヒドロフラン（10 ml）溶液を0℃でゆっくりと加えた。室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：9，容積比）溶出部から無
- 5 色油状物を得た。得られた無色油状物のテトラヒドロフラン（100 ml）溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（1.0Mヘキサン溶液，85 ml）を0℃でゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮し、無色油状物を得た。得られた無色油状物のトルエン（100 ml）溶液に、
- 10 0℃で塩化チオニル（4.50 ml）を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン（100 ml）に溶解し、マロン酸ジエチル（12.81 g）、水素化ナトリウム（60%、油性、3.20 g）およびテトラヒドロフラン（50 ml）の
- 15 混合物に0℃で加えた後、0℃で1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：3，容積比）溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸（50 ml）および酢酸（50 m
- 20 1）の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3-[3-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸（4.93 g，収率49%）を得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。融点149~150℃。

#### 実施例 6

- 25 5-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール（5.09 g）のトルエン（100 ml）溶液に、0℃で塩化チオニル（1.93 ml）を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽

和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (5.64 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1.41 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 0℃ で加えた後、0℃ で 1  
5 時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサ  
ン (1 : 3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6 規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を 5 時間還流した。反応  
10 混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3- [5- (3-ブロモ-4-クロロフェニル) -4-イソオキサゾリル] プロピオン酸 (3.24 g, 収率 56%) を得た。ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶した。融点 177~180℃。

#### 実施例 7

15 ベンゾイル酢酸エチル (12.65 g) および N, N-ジメチルホルムアミド  
ジメチルアセタール (11.80 g) の混合物を 1.5 時間還流した。反応混合物  
を濃縮し、残留物をエタノール (200 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸  
ヒドロキシルアミン (9.18 g) を加え、5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、  
20 残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗  
浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
に付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から黄色油状物を得た。  
得られた黄色油状物のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブ  
チルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 100 ml) を 0℃ でゆっくりと加え  
た後、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出  
25 した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留  
物のトルエン (100 ml) 溶液に、0℃ で塩化チオニル (5.0 ml) を滴下し  
た後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、

酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (13.50 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、3.33 g) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に  $0^\circ C$  で加えた後、 $0^\circ C$  で1時間、続いて、

5 室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6 規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル) プロピオン酸 (9.14 g, 収率64%) を得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。融点  $90 \sim 91^\circ C$ 。

#### 実施例 8

4'-クロロアセトフェノン (10.47 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.71 g) および炭酸ジエチル (150 ml) の混合物を  $80^\circ C$  で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した後、室温で30分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物およびN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (12.18 g) の混合物を1.5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (200 ml) に溶解した。得られた溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (9.49 g) を加え、5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から黄色油状物を得た。得られた黄色油状物のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 100 ml) を  $0^\circ C$  でゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出し

た。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物のトルエン (100 ml) 溶液に、 $0^\circ\text{C}$  で塩化チオニル (2.7 ml) を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (7.96 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1.95 g) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に  $0^\circ\text{C}$  で加えた後、 $0^\circ\text{C}$  で1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (7.84 g, 収率46%) を得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。融点  $155\sim 154^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 9

3-[5-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (1.00 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 6.5 ml) を  $0^\circ\text{C}$  でゆつくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, 容積比) 溶出部から3-[5-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール (0.85 g, 収率92%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点  $75\sim 76^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 10

マロン酸ジエチル (4.71 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、水

- 素化ナトリウム（60%、油性、1.07g）を0℃で徐々に加えた。10分間かき混ぜた後、4-クロロメチル-5-（4-トリフルオロメチルフェニル）イソオキサゾール（3.50g）のテトラヒドロフラン（40ml）溶液を0℃で滴下し、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2規定塩酸で酸性とした後、
- 5 酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物を6規定塩酸（40ml）および酢酸（60ml）の混合物に溶解し、8時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、乾燥後、酢酸エチルから再結晶して3-[5-（4-トリフルオロメチルフェニル）-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸の無色プリズム晶
- 10 （3.00g、収率79%）を得た。融点171~172℃。

#### 実施例11

- 5-（4-フルオロフェニル）-4-イソオキサゾリルメタノール（5.84g）のトルエン（50ml）溶液に、0℃で塩化チオニル（3ml）を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸
- 15 エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン（100ml）に溶解し、マロン酸ジエチル（6.92g）、水素化ナトリウム（60%、油性、1.70g）およびテトラヒドロフラン（50ml）の混合物に0℃で加えた後、0℃で1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出し
- 20 た。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1:3、容積比）溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸（30ml）および酢酸（50ml）の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3-[5-（4-フルオロフェ
- 25 ニル）-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸（4.53g、収率78%）を得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。融点126~127℃。

#### 実施例12



マロン酸ジエチル (11.0 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、2.50 g) を 0°C で徐々に加えた。10 分間かき混ぜた後、4-クロロメチル-5-(4-メチルフェニル) イソキサゾール (6.48 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液を 0°C で滴下し、室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を 2 規定塩酸に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮後、残留物を 6 規定塩酸 (80 ml) および酢酸 (120 ml) の混合物に溶解し、8 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、乾燥後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 3-[5-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸の無色プリズム晶 (5.03 g, 収率 70%) を得た。融点 121~122°C。

#### 実施例 13

5-(4-メトキシフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (6.09 g) のトルエン (100 ml) 溶液に、0°C で塩化チオニル (3.3 ml) を滴下した後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (9.51 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.32 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 0°C で加えた後、0°C で 1 時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6 規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を 5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3-[5-(4-メトキシフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (5.16 g, 収率 70%) を得た。イソプロピルエーテル-ジエチルエーテルから再結晶した。融点 101~102°C。

## 実施例 1 4

4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル (0.37 g)、3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (0.35 g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.25 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.33 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部からN-(4-ジエチルホスホメチルフェニル)-3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド (0.61 g, 収率92%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点138~139°C。

## 実施例 1 5

3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (6.57 g)、濃硫酸 (0.5 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (6.51 g, 収率94%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点51~52°C。

## 実施例 1 6

3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (6.00 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 50 ml) を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢

酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から 3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール (4.89 g, 収率 91%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 58~59°C。

#### 実施例 17

4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル (0.76 g)、3-[3-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (0.66 g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.49 g)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (1.41 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から N-(4-ジエチルホスホメチルフェニル)-3-[3-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド (1.14 g, 収率 91%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 88~90°C。

#### 実施例 18

3-[3-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (1.28 g)、トリエチルアミン (1.1 ml) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に -30°C でクロロ炭酸エチル (0.6 ml) を加えた後、-20°C で 1 時間かき混ぜた。得られた混合液に、アンモニア水 (15 ml) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮し、3-[3-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド (0.91 g, 収率 71%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから

再結晶した。融点158～159℃。

#### 実施例19

3-[3-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸(4.05g)、濃硫酸(0.1ml)およびメタノール(100ml)の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3,容積比)溶出部から3-[3-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル(3.93g,収率92%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点56～57℃。

#### 実施例20

3-トリフルオロメチルベンジルアミン(0.75ml)、3-[3-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸(0.90g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物(0.82g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(1.03g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1,容積比)溶出部からN-(3-トリフルオロメチルベンジル)-3-[3-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド(1.27g,収率87%)を無色結晶として得た。イソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。融点80～81℃。

#### 実施例21

4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル(1.25g)、3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオン酸(1.00g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物(0.80g)、塩酸1-エチル-3-(3

ージメチルアミノプロピル) カルボジイミド (1.08 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部からN-(4-ジエチルホスホノメチルフェニル)-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオンアミド (1.89 g, 収率93%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点139~140°C。

#### 実施例22

10 3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオン酸 (1.08 g)、トリエチルアミン (1.1 ml) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に-30°Cでクロロ炭酸エチル (0.6 ml) を加えた後、-20°Cで1時間かき混ぜた。得られた混合液に、アンモニア水 (20 ml) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオンアミド (0.82 g, 収率78%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点151~152°C。

#### 実施例23

20 3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオン酸 (1.00 g)、トリエチルアミン (1.0 ml) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に-30°Cでクロロ炭酸エチル (0.5 ml) を加えた後、-20°Cで1時間かき混ぜた。得られた混合液に、エチルアミン水溶液 (10 ml) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、N-エチル-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオンアミド (0.93 g, 収率83%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し

た。融点75～76℃。

#### 実施例24

(E)-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロペン酸エチル(4.89g)、2規定塩酸(50ml)および酢酸(50ml)の混合物を3時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、(E)-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロペン酸(4.02g, 収率93%)を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点197～199℃。

#### 実施例25

(E)-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロペン酸(0.97g)、トリエチルアミン(1ml)およびテトラヒドロフラン(60ml)の混合物に-30℃でクロロ炭酸エチル(0.5ml)を加えた後、-20℃で1時間かき混ぜた。得られた混合液に、アンモニア水(1ml)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮し、(E)-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロペンアミド(0.86g, 収率89%)を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点194～196℃。

#### 実施例26

4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル(0.83g)、(E)-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロペン酸(0.69g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物(0.54g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.65g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1,容積比)溶出部から(E)-N-(4-ジエチルホスホメチルフェニル)-3-(5-フェニル

ー4-イソオキサゾリル) プロペンアミド (0.86 g, 収率61%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点173~174°C。

#### 実施例27

(E)-3-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル) プロペン酸 (0.76  
5 g)、トリエチルアミン (0.8 ml) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に-30°Cでクロロ炭酸エチル (0.4 ml) を加えた後、-20°Cで1時間かき混ぜた。得られた混合液に、エチルアミン水溶液 (1 ml) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮  
10 し、(E)-N-エチル-3-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル) プロペンアミド (0.78 g, 収率91%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点156~157°C。

#### 実施例28

3-(3-メチル-5-フェニル-4-イソオキサゾリル) プロピオン酸 (0.  
15 95 g)、トリエチルアミン (1.0 ml) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に-30°Cでクロロ炭酸エチル (0.5 ml) を加えた後、-20°Cで1時間かき混ぜた。得られた混合液に、アンモニア水 (5 ml) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮  
20 し、3-(3-メチル-5-フェニル-4-イソオキサゾリル) プロピオンアミド (0.86 g, 収率91%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点149~151°C。

#### 実施例29

4-アミノ安息香酸メチル (0.47 g)、3-(3-メチル-5-フェニル-  
25 4-イソオキサゾリル) プロピオン酸 (0.60 g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.50 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.61 g) およびN,N-ジメチ

ルホルムアミド (15 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部からN-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-(3-メチル-5-フェニル-4-イソオキサゾリル) プロピオンアミド (0.75 g, 収率79%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点140~141°C。

### 実施例30

N-ジフェニルメチルピペラジン (0.85 g)、3-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル) プロピオン酸 (0.70 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.55 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.69 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部からN-ジフェニルメチル-N'-[3-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル) プロピオニル] ピペラジン (1.35 g, 収率93%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.26-2.42(4H, m), 2.50-2.64(2H, m), 2.94-3.08(2H, m), 3.32-3.44(2H, m), 3.56-3.68(2H, m), 4.22(1H, s), 7.12-7.54(13H, m), 7.66-7.86(2H, m), 8.21(1H, s)。

### 実施例31

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル) チアゾール (0.75 g)、3-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル) プロピオン酸 (0.72 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.55 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.70 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反



応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から N- [4- (4-クロロフェニル) -2-チアゾリル] -3- (5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロピオンアミド (0.58 g, 収率 43%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 172~173°C。

### 実施例 3 2

4-アミノ安息香酸メチル (0.46 g)、3- (5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロピオン酸 (0.60 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.48 g)、塩酸 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.61 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で

15 洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から N- (4-メトキシカルボニルフェニル) -3- (5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロピオンアミド (0.86 g, 収率 89%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 111~112°C。

### 20 実施例 3 3

2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾール (0.95 g)、3- (5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロピオン酸 (1.01 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.78 g)、塩酸 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.97 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲル

カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部からN-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロピオンアミド (1.74 g, 収率96%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点150~151℃。

#### 5 実施例34

2-アミノキノリン (0.55 g)、3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロピオン酸 (0.82 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.68 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.91 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド

- 10 (15 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部からN-(2-キノリル)-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロピオンアミド (1.09 g, 15 収率84%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点112~113℃。

#### 実施例35

4-アミノベンズアミド (0.55 g)、3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロピオン酸 (0.87 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.68 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.88 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗

- 20 浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部からN-(4-カルバモイルフェニル)-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロピオンアミド (0.95 g, 収率71%) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキ

サンから再結晶した。融点250~251°C。

### 実施例36

3-(2-アミノエチル)インドール・塩酸塩(0.46g)、トリエチルアミン(0.6ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。得られた混合液に、3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオン酸(0.42g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物(0.37g)および塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.45g)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1,容積比)溶出部からN-[2-(3-インドリル)エチル]-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオンアミド(0.63g,収率91%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.32-2.44(2H, m), 2.88-3.04(4H, m), 3.54-3.66(2H, m), 5.45(1H, br s), 6.93(1H, d, J=2.2 Hz), 7.04-7.28(2H, m), 7.32-7.62(5H, m), 7.64-7.74(2H, m), 8.05(1H, br s), 8.17(1H, s)。

### 実施例37

4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル(1.20g)、5-フェニル-4-イソキサゾリル酢酸(0.84g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物(0.75g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.97g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1,容積比)溶出部からN-(4-ジエチルホスホメチルフェニル)-5-フェニル-4-イソキサゾリルアセトアミド(1.58g,収率89%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し

た。融点132~133℃。

#### 実施例38

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(0.65g)、5-フェ  
ニル-4-イソキサゾリル酢酸(0.60g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2,  
5 3-ベンゾトリアゾール・水和物(0.51g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジ  
メチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.59g)およびN, N-ジメチルホ  
ルムアミド(15ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、  
酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩  
水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ  
10 ラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, 容積比)溶出部からN-[4-  
(4-クロロフェニル)-2-チアゾリル]-5-フェニル-4-イソキサゾリ  
ルアセトアミド(0.92g, 収率79%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-  
ヘキサンから再結晶した。融点210~211℃。

#### 実施例39

15 4-アミノフェニル酢酸エチル(0.32g)、3-[5-(4-クロロフェニ  
ル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸(0.37g)、1-ヒドロキシ-1  
H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物(0.28g)、塩酸1-エチル-  
3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.35g)およびN, N-  
ジメチルホルムアミド(15ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合  
20 物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続  
いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, 容積比)溶出部  
からN-(4-エトキシカルボニルメチルフェニル)-3-[5-(4-クロロフ  
ェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド(0.56g, 収率93%)  
25 を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点117~11  
8℃。

#### 実施例40

3-アミノピリジン (0.18 g)、3-[5-(4-クロロフェニル)-4-  
イソキサゾリル]プロピオン酸 (0.50 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2,  
3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.35 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジ  
メチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.45 g) およびN, N-ジメチルホ  
5 ルムアミド (15 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、  
酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩  
水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部からN-(3-  
ピリジル)-3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピ  
10 オンアミド (0.60 g, 収率96%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサ  
ンから再結晶した。融点197~198°C。

#### 実施例41

5-アミノ-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)ピリジン (0.40 g)、  
3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (0.  
15 58 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.  
45 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド  
(0.54 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を室温  
で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層  
は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮  
20 した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサ  
ン (1:1, 容積比) 溶出部からN-[6-(2-メチル-1-イミダゾリル)-  
3-ピリジル]-3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロ  
ピオンアミド (0.59 g, 収率63%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘ  
キサンから再結晶した。融点193~194°C。

#### 25 実施例42

1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン (0.32 g)、3-[5-(4-  
クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (0.45 g)、1-ヒ

ドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.33 g)、塩酸  
1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.40 g)  
およびN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜ  
た。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽  
5 和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容  
積比) 溶出部からN-[1-(3-メトキシフェニル)エチル]-3-[5-(4-  
クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド (0.61 g, 収  
率88%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点8  
10 9~90℃。

#### 実施例43

2-アミノメチル-5-メチルピラジン (0.25 ml)、3-[5-(4-ク  
ロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (0.45 g)、1-ヒド  
ロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.35 g)、塩酸1  
15 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.40 g)お  
よびN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。  
反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重  
曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積  
20 比) 溶出部からN-(5-メチル-2-ピラジニルメチル)-3-[5-(4-ク  
ロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド (0.58 g, 収率9  
0%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点124  
~125℃。

#### 実施例44

25 4-(1-イミダゾリル)アニリン (0.51 g)、3-(5-フェニル-4-  
イソキサゾリル)プロピオン酸 (0.70 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2,  
3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.60 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジ

メチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.75 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部からN-[4-(1-イミダゾリル)フェニル]-3-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル)プロピオンアミド (0.95 g, 収率83%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点176~177°C。

#### 実施例45

10 6-アミノキノリン (0.38 g)、3-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル)プロピオン酸 (0.56 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.46 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.60 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部からN-(6-キノリル)-3-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル)プロピオンアミド (0.79 g, 収率89%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点170~171°C。

#### 実施例46

20 2-アミノピラジン (0.26 g)、3-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル)プロピオン酸 (0.58 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.46 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.60 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、

乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から N-(2-ピラジニル)-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロピオンアミド (0.46 g, 収率 58%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。

5 融点 163~164°C。

#### 実施例 47

4-(1-モルホリノ) アニリン (0.90 g)、3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロピオン酸 (1.07 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.90 g)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (1.15 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から N-[4-(1-モルホリノ) フェニル]-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロピオンアミド (1.23 g, 収率 66%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 197~198°C。

#### 実施例 48

5-アミノ-2-(1-モルホリノ) ピリジン (0.85 g)、3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロピオン酸 (1.01 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.85 g)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (1.09 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から N-[6-(1-モルホリノ)-3-ピリジル]-3-(5-フェニル-4-



イソオキサゾリル) プロピオンアミド (0.86 g, 収率49%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点146~147°C。

#### 実施例49

4-(1-イミダゾリル) アニリン (0.85 g)、4-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル) ブタン酸 (1.21 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.95 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (1.20 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部からN-[4-(1-イミダゾリル) フェニル]-4-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル) ブタンアミド (1.68 g, 収率86%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点132~133°C。

#### 15 実施例50

3-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル) プロピオン酸 (18.62 g)、濃硫酸 (0.2 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から3-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル) プロピオン酸メチル (19.03 g, 収率96%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.59-2.71(2H, m), 2.95-3.06(2H, m), 3.68(3H, s), 7.42-7.56(3H, m), 7.64-7.74(2H, m), 8.22(1H, s)。

#### 実施例51

25 3-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル) プロピオン酸メチル (18.13 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 160 ml) を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で1

時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から 3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロパン-1-オール (15.72 g, 収率 99%) を無色油状物として得た。NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.82-2.00 (2H, m), 2.72-2.88 (2H, m), 3.66-3.78 (2H, m), 7.41-7.56 (3H, m), 7.68-7.78 (2H, m), 8.21 (1H, s)。

#### 実施例 5 2

4-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) ブチロニトリル (12.83 g) および濃塩酸 (100 ml) の混合物を終夜還流した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 4-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) ブタン酸 (13.03 g, 収率 93%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 67~68°C。

#### 実施例 5 3

4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル (1.74 g)、4-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) ブタン酸 (1.38 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (1.08 g)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (1.38 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から N-(4-ジエチルホスホノメチルフェニル)-4-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) ブタンアミド (2.56 g, 収率 94%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 128~129°C。

## 実施例 5 4

4- [2- (3-エチル-4H-トリアゾール-4-イル) エトキシ] アニリン  
(1. 12 g)、3- (5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロピオン酸 (1.  
04 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.  
5 89 g)、塩酸1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド  
(1. 11 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を室温  
で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層  
は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮  
した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサ  
ン (1 : 1, 容積比) 溶出部からN- [4- [2- (3-エチル-4H-トリアゾ  
ール-4-イル) エトキシ] フェニル] -3- (5-フェニル-4-イソキサゾ  
リル) プロピオンアミド (1. 58 g, 収率76%) を無色結晶として得た。アセ  
トン-ヘキサンから再結晶した。融点167~168℃。

## 実施例 5 5

15 4- [2- (3-エチル-4H-トリアゾール-4-イル) エトキシ] アニリン  
(0. 51 g)、4- (5-フェニル-4-イソキサゾリル) ブタン酸 (0. 5  
1 g)、1-ヒドロキシ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.  
40 g)、塩酸1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド  
(0. 50 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を室温  
20 で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層  
は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮  
した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサ  
ン (1 : 1, 容積比) 溶出部からN- [4- [2- (3-エチル-4H-トリアゾ  
ール-4-イル) エトキシ] フェニル] -4- (5-フェニル-4-イソキサゾ  
25 リル) ブタンアミド (0. 83 g, 収率84%) を無色結晶として得た。アセトン  
-ヘキサンから再結晶した。融点125~126℃。

## 実施例 5 6

5-フェニルイソキサゾール-4-カルボアルデヒド (7.18 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (9.35 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (150 ml) の混合物に、0°Cで水素化ナトリウム (60%、油性、1.65 g) を加え、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

- 5 酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から (E)-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロペン酸エチル (8.88 g, 収率88%) を黄色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33(3H, t, J=7.2 Hz), 4.27(2H, q, J=7.2 Hz), 6.34(1H, d, J=15.4 Hz), 7.48-7.82(6H, m), 8.52(1H, s)。

#### 実施例 57

- 4-クロロメチル-3-(4-フェニルフェニル) イソキサゾール (3.20 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を、マロン酸ジエチル (5.70 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1.40 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に0°Cで加えた後、0°Cで1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸 (30 ml) および酢酸 (30 ml) の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3-[3-(4-フェニルフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (2.89 g, 収率83%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点169~170°C。

#### 実施例 58

- 25 3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸メチル (3.21 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 30 ml) を0°Cでゆっくりと加えた後、

室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール (2.48 g, 収率87%) を淡黄色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38(1H, br s), 1.82-2.02(2H, m), 2.70-2.84(2H, m), 3.64-3.80(2H, m), 7.10-7.26(2H, m), 7.64-7.80(2H, m), 8.21(1H, s)。

#### 実施例59

マロン酸ジエチル (3.38 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、770 mg) を0°Cで徐々に加えた。10分間かき混ぜた後、4-クロロメチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)イソキサゾール (2.20 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を0°Cで滴下し、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を2規定塩酸に注いで酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮後、残留物を6規定塩酸 (40 ml) および酢酸 (60 ml) の混合物に溶解し、8時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、乾燥後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して3-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸の無色プリズム晶 (2.10 g, 収率87%) を得た。融点125~126°C。

#### 20 実施例60

3-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (2.20 g) のメタノール (50 ml) 溶液に濃硫酸 (1 ml) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に氷水を注ぎ、析出した3-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチルの結晶 (1.70 g, 収率74%) をろ取した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色プリズム晶を得た。融点68~69°C。

#### 実施例61

3-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸(1.25g)のメタノール(40ml)溶液に濃硫酸(1ml)を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に氷水を注ぎ、析出した結晶をろ取した。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1,容積比)溶出部から得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、3-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチルの無色プリズム晶(1.15g,収率87%)を得た。融点40~41℃。

#### 実施例62

10 3-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル(1.40g)のテトラヒドロフラン(80ml)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mヘキサン溶液,10.3ml)を0℃でゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を2規定塩酸に注ぎ、濃縮して析出した結晶をろ取し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して3-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール(970mg,収率76%)を無色針状晶として得た。融点85~86℃。

#### 実施例63

20 3-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル(1.05g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mヘキサン溶液,8.7ml)を0℃でゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1,容積比)溶出部から3-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール(640mg,収率68%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29(1H, br s), 1.75-1.95(2H, m), 2.55-2.65(2H, m), 3.6-3.75(2H, m), 6.9-7.1(2H, m), 7.5-7.65(1H, m), 8.25(1H, s)。

## 実施例 6 4

マロン酸ジエチル (10.1 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、2.29 g) を 0°C で徐々に加えた。10 分間かき混ぜた後、4-クロロメチル-5-(5-クロロ-2-チエニル) イソオキサゾール (6.70 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を 0°C で滴下し、室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を 2 規定塩酸に注いで酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮後、残留物を 6 規定塩酸 (80 ml) および酢酸 (120 ml) の混合物に溶解し、8 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、乾燥後、酢酸エチルから再結晶して 3-[5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸の無色プリズム晶 (4.95 g, 収率 67%) を得た。融点 138~139°C。

## 実施例 6 5

3-[5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸 (2.20 g) のメタノール (50 ml) 溶液に濃硫酸 (1 ml) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から 3-[5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸メチルの結晶 (3.80 g, 収率 86%) を得た。ジエチルエーテル-イソプロピルエーテルから再結晶して、無色プリズム晶を得た。融点 34~35°C。

## 実施例 6 6

3-[5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸メチル (3.10 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.5M トルエン溶液, 17 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1,

容積比) 溶出部から 3-[5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-イソオキサゾ  
リル]プロパン-1-オール (2.02 g, 収率 73%) を無色油状物として得た。  
NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41(1H, br t, J=5 Hz), 1.8-2.0(2H, m), 2.73(2H, t, J=8 Hz), 3.  
5  
73(2H, td, J=6, 5 Hz), 6.98(1H, d, J=4 Hz), 7.29(1H, d, J=4 Hz), 8.17(1H,  
s)。

#### 実施例 67

3-[5-(2,4-ジクロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸  
メチル (2.00 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、水素化ジイソブ  
チルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 15 ml) を 0°C でゆっくりと加えた  
10 後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。  
酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシ  
リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, 容積  
比) 溶出部から 3-[5-(2,4-ジクロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]  
プロパン-1-オール (1.67 g, 収率 92%) を無色油状物として得た。NMR(C  
15 DCI<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.32(1H, br t), 1.70-1.88(2H, m), 2.44-2.60(2H, m), 3.56-3.70  
(2H, m), 7.35-7.39(2H, m), 7.53-7.57(1H, m), 8.27(1H, s)。

#### 実施例 68

3-[5-(3,4-ジクロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸  
メチル (1.63 g) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に、水素化ジイソブ  
20 チルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 13 ml) を 0°C でゆっくりと加えた。  
後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。  
酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシ  
リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, 容積  
比) 溶出部から 3-[5-(3,4-ジクロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]  
25 プロパン-1-オール (1.53 g, 収率 97%) を無色結晶として得た。酢酸エ  
チル-ヘキサンから再結晶した。融点 66~67°C。

#### 実施例 69



5- (2, 4-ジクロロフェニル) -4-イソキサゾリルメタノール (5. 15 g) のトルエン (100 ml) 溶液に、0°Cで塩化チオニル (2. 00 ml) を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (5. 89 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1. 45 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に0°Cで加えた後、0°Cで1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3-[5-(2, 4-ジクロロフェニル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (3. 85 g, 収率72%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点106~107°C。

#### 実施例70

5-(3, 4-ジクロロフェニル) -4-イソキサゾリルメタノール (6. 50 g) のトルエン (100 ml) 溶液に、0°Cで塩化チオニル (3. 0 ml) を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (8. 53 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2. 01 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に0°Cで加えた後、0°Cで1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定

塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3-[5-(3,4-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (5.96 g, 収率78%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点171~172°C。

#### 5 実施例71

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (3.68 g)、濃硫酸 (0.05 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (3.50 g, 収率90%) を淡黄色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.65(2H, t, J=7.4 Hz), 2.98(2H, t, J=7.4 Hz), 3.69(3H, s), 7.12-7.28(2H, m), 7.64-7.78(2H, m), 8.22(1H, s)。

#### 15 実施例72

3-[5-(2,4-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (3.00 g)、濃硫酸 (0.1 ml) およびメタノール (50 ml) の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から3-[5-(2,4-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (2.96 g, 収率94%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.46-2.58(2H, m), 2.71-2.81(2H, m), 3.66(3H, s), 7.35-7.42(2H, m), 7.54-7.58(1H, m), 8.28(1H, s)。

#### 25 実施例73

3-[5-(3,4-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (3.20 g)、濃硫酸 (0.1 ml) およびメタノール (50 ml) の混合物を

4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から 3-[5-(3,4-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (3.26 g, 収率97%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点74~75℃。

#### 実施例74

5-[3,5-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (6.06 g) のトルエン (100ml) 溶液に、0℃で塩化チオニル (2.7ml) を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (7.96 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1.95 g) およびテトラヒドロフラン (50ml) の混合物に0℃で加えた後、0℃で1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸 (50ml) および酢酸 (50ml) の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (5.96 g, 収率84%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点143~144℃。

#### 実施例75

3-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (3.50 g)、濃硫酸 (0.1ml) およびメタノール (100ml) の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：3，容積比）溶出部から3-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル（3.49g，収率99%）を淡黄色油状物として得た。NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ：2.62-2.72(2H, m)，2.92-3.02(2H, m)，3.70(3H, s)，7.45(1H, t, J=1.8 Hz)，7.60(1H, d, J=1.8 Hz)，8.24(1H, s)。

#### 実施例76

3-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル（2.25g）のテトラヒドロフラン（30ml）溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（1.0Mヘキサン溶液，20ml）を0℃でゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（2：1，容積比）溶出部から3-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール（1.65g，収率81%）を無色油状物として得た。NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ：1.83-2.00(2H, m)，2.72-2.86(2H, m)，3.68-3.80(2H, m)，7.43(1H, t, J=1.8 Hz)，7.64(2H, d, J=1.8 Hz)，8.24(1H, s)。

#### 実施例77

5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール（4.80g）のトルエン（100ml）溶液に、0℃で塩化チオニル（2.5ml）を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン（100ml）に溶解し、マロン酸ジエチル（7.26g）、水素化ナトリウム（60%、油性、1.79g）およびテトラヒドロフラン（50ml）の混合物に0℃で加えた後、0℃で1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサ

ン（1：3，容積比）溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸（50 ml）および酢酸（50 ml）の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸（4.98 g, 5 収率87%）を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点102~103℃。

#### 実施例78

3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸（3.45 g）、濃硫酸（0.1 ml）およびメタノール（100 ml）の混  
10 合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：3，容積比）溶出部から3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル（3.56 g, 収率98%）を淡黄色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.60-2.71(2H, m), 2.92-3.03(2H, m), 3.69(3H, s), 7.22-7.65(3H, m), 8.23(1H, s)。

#### 実施例79

3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル（2.20 g）のテトラヒドロフラン（30 ml）溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（1.0 Mヘキサン溶液，20 ml）を0℃でゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（2：1，容積比）溶出部から3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサ  
25 ゴリル]プロパン-1-オール（1.88 g, 収率95%）を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38(1H, br s), 1.82-2.00(2H, m), 2.72-2.84(2H, m), 3.66-3.82(2H, m), 7.21-7.38(1H, m), 7.44-7.66(2H, m), 8.22(1H, s)。

## 実施例 80

5- (4-ニトロフェニル) -4-イソキサゾリルメタノール (6.56 g) のトルエン (100 ml) 溶液に、0°Cで塩化チオニル (3.3 ml) を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、

5 酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (9.56 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.35 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に0°Cで加えた後、0°Cで1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出

10 した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3-[5-(4-ニトロフェニル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (6.19 g, 収率79%) を得た。

15 アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点204~205°C。

## 実施例 81

3-[5-(4-ニトロフェニル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (5.28 g)、濃硫酸 (0.1 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を4時

20 間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から3-[5-(4-ニトロフェニル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸メチル (5.45 g, 収率98%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点118~119°C。

25

## 実施例 82

3-[5-(4-ニトロフェニル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸メチ

ル (1.60 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 Mヘキサン溶液, 20 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, 容積比) 溶出部から 3-[5-(4-ニトロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパン-1-オール (1.36 g, 収率 95%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 132~133°C。

### 実施例 83

10 5-(4-ブロモフェニル)-4-イソオキサゾリルメタノール (7.55 g) のトルエン (50 ml) 溶液に、0°C で塩化チオニル (3.3 ml) を滴下した後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル  
15 (9.58 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.36 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 0°C で加えた後、0°C で 1 時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6 規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を 5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3-[5-(4-ブロモフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸 (6.18 g, 収率 70%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 164~165°C。

### 25 実施例 84

3-[5-(4-ブロモフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸 (5.00 g)、濃硫酸 (0.1 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を 4 時

間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 3-[5-(4-ブロモフェニル)-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸メチル (5.03 g, 収率 96%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 58~59°C。

#### 実施例 85

3-[5-(4-ブロモフェニル)-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸メチル (4.06 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 30 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から 3-[5-(4-ブロモフェニル)-4-イソオキサゾリル] プロパン-1-オール (3.58 g, 収率 97%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 72~73°C。

#### 実施例 86

5-(3-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリルメタノール (6.80 g) のトルエン (100 ml) 溶液に、0°C で塩化チオニル (3.6 ml) を滴下した後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (10.38 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.56 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 0°C で加えた後、0°C で 1 時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 :



3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6 規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3-[5-(3-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸 (5.95 g, 収率73%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点110~111°C。

#### 実施例 87

3-[5-(3-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸 (3.10 g)、濃硫酸 (0.1 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から3-[5-(3-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸メチル (3.06 g, 収率93%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.59-2.71(2H, m), 2.93-3.05(2H, m), 3.69(3H, s), 7.36-7.50(2H, m), 7.54-7.65(1H, m), 7.69-7.73(1H, m), 8.23(1H, s)。

#### 実施例 88

3-[5-(3-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸メチル (2.50 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 25 ml) を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, 容積比) 溶出部から3-[5-(3-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパン-1-オール (2.38 g, 収率95%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39(1H, br s), 1.84-2.00(2H, m), 2.72-2.86(2H, m), 3.66-3.80(2H, m), 7.38-7.49(2H, m), 7.56-7.68(1H, m), 7.70-7.77(1H, m), 8.23(1H, s)。

#### 実施例 89

5- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -4-イソキサゾリルメタノール (7.90 g) のトルエン (150 ml) 溶液に、0°Cで塩化チオニル (4.0 ml) を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (11.55 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.85 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に0°Cで加えた後、0°Cで1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3-[5-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (7.36 g, 収率78%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点150~151°C。

#### 実施例90

3-[5-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (4.19 g)、濃硫酸 (0.1 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から3-[5-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸メチル (4.26 g, 収率97%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点84~85°C。

#### 実施例91

3-[5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル(2.70g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mヘキサン溶液, 25ml)を0℃でゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1, 容積比)溶出部から3-[5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール(2.33g, 収率96%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点45~46℃。

#### 実施例92

5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール(7.01g)のトルエン(100ml)溶液に、0℃で塩化チオニル(3.5ml)を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(100ml)に溶解し、マロン酸ジエチル(9.89g)、水素化ナトリウム(60%、油性、2.43g)およびテトラヒドロフラン(50ml)の混合物に0℃で加えた後、0℃で1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸(50ml)および酢酸(50ml)の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸(6.68g, 収率80%)を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点118~119℃。

## 実施例 9 3

3- [5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (3. 10 g)、濃硫酸 (0. 1 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から3- [5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸メチル (3. 18 g, 収率97%) を淡黄色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.60-2.72(2H, m), 2.91-3.03(2H, m), 3.69(3H, s), 7.22-7.33(1H, m), 7.52-7.66(1H, m), 7.74-7.82(1H, m), 8.23(1H, s)。

## 実施例 9 4

3- [5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸メチル (3. 00 g) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1. 0Mヘキサン溶液, 25 ml) を0℃でゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から3- [5- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -4-イソキサゾリル] プロパン-1-オール (2. 59 g, 収率95%) を淡黄色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.40(1H, br s), 1.82-2.00(2H, m), 2.70-2.84(2H, m), 3.66-3.78(2H, m), 7.20-7.32(1H, m), 7.55-7.67(1H, m), 7.76-7.84(1H, m), 8.22(1H, s)。

## 実施例 9 5

マロン酸ジエチル (5. 82 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、1. 32 g) を0℃で徐々に加えた。10分間かき混ぜた後、4-クロロメチル-5- (4-クロロ-3-メチルフェニル) イソオ

キサゾール (4.00 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を 0°C で滴下し、室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物を 6 規定塩酸 (40 ml) および酢酸 (60 ml) の混合物に溶解し、8 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、乾燥後、酢酸エチルから再結晶して 3-[5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸の無色プリズム晶 (2.56 g, 収率 58%) を得た。融点 158~159°C。

#### 実施例 96

10 3-[5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (1.80 g) のメタノール (50 ml) 溶液に濃硫酸 (1 ml) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に氷水を注ぎ、析出した 3-[5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチルの結晶をろ取した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶 (1.72 g, 収率 91%) を得た。融点 60~61°C。

#### 実施例 97

20 3-[5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (1.20 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0M トルエン溶液, 9.5 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物に注意深く水を加え、希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 3-[5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール (780 mg, 収率 72%) の無色針状晶を得た。融点 50~51°C。

#### 実施例 98

マロン酸ジエチル (2.89 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、655 mg) を 0°C で徐々に加えた。10 分間かき混ぜた後、4-クロロメチル-5-(2,5-ジクロロフェニル) イソキサゾール (2.15 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を 0°C で滴下し、室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物を 6 規定塩酸 (40 ml) および酢酸 (60 ml) の混合物に溶解し、8 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、乾燥後、酢酸エチルから再結晶して 3-[5-(2,5-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸の無色プリズム晶 (1.35 g, 収率 58%) を得た。融点 103~104°C。

#### 実施例 99

3-[5-(2,5-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (800 mg) のメタノール (30 ml) 溶液に濃硫酸 (1 ml) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9, 容積比) 溶出部から、3-[5-(2,5-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸メチルを無色油状物 (500 mg, 収率 60%) として得た。NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.5-2.85 (4H, m), 3.66 (3H, s), 7.35-7.5 (3H, m), 8.28 (1H, s)。

#### 実施例 100

5-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (6.65 g) のトルエン (100 ml) 溶液に、0°C で塩化チオニル (3.1 ml) を滴下した後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (9.10 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.25 g) およ

びテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 0°C で加えた後、0°C で 1 時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6 規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を 5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (7.36 g, 収率 78%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 169~170°C。

#### 10 実施例 101

3-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (2.53 g)、濃硫酸 (0.1 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を 4 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 3-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (2.58 g, 収率 97%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 68~69°C。

#### 実施例 102

3-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (1.70 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 Mヘキサン溶液, 15 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から 3-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール (1.26 g, 収率 82%) を無色結晶として得た。

酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 55~56°C。

#### 実施例 103

マロン酸ジエチル (10.3 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、2.34 g) を 0°C で徐々に加えた。10 分間かき混ぜた後、4-クロロメチル-5-(4-メチルチオフェニル) イソオキサゾール (7.00 g) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液を 0°C で滴下し、室温で 8 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物を 6 規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (100 ml) の混合物に溶解し、5 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、3-[5-(4-メチルチオフェニル)-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸の無色結晶 (4.68 g, 収率 61%) を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 124~125°C。

#### 実施例 104

3-[5-(4-メチルチオフェニル)-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸 (3.70 g) のメタノール (100 ml) 溶液に濃硫酸 (1 ml) を加え、1 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に氷水を注ぎ、析出した 3-[5-(4-メチルチオフェニル)-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸メチルの結晶をろ取した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶し、無色プリズム晶 (3.60 g, 収率 92%) を得た。融点 57~58°C。

#### 実施例 105

3-[5-(4-メチルチオフェニル)-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸メチル (1.60 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 M トルエン溶液, 15.2 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-ヘキサン (1:1,



容積比) 溶出部から得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、3-[5-(4-メチルチオフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オールを無色プリズム結晶(1.36g, 収率95%)として得た。融点54~55°C。

#### 実施例106

- 5 3-[5-(4-メチルチオフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール(500mg)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、m-クロロ過安息香酸(870mg)を0°Cで徐々に加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに
- 10 付し、アセトン-ヘキサン(1:1, 容積比)溶出部から、3-[5-(4-メチルスルホニルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オールの結晶(480mg, 収率85%)を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して無色針状晶を得た。融点125~126°C。

#### 実施例107

- 15 3-[5-(4-メチルチオフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール(900mg)のアセトニトリル(20ml)溶液に、m-クロロ過安息香酸(750mg)を0°Cで徐々に加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付
- 20 し、アセトン-ヘキサン(2:1, 容積比)溶出部から、3-[5-(4-メチルスルフィニルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オールの結晶(390mg, 収率41%)を得た。酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点73~74°C。

#### 実施例108

- 25 5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール(7.80g)のトルエン(150ml)溶液に、0°Cで塩化チオニル(4.0ml)を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和

重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (150 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (10.98 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.71 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 0℃ で加えた後、0℃ で 15 時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6 規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を 5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3-[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (7.20 g, 収率 78%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 139~140℃。

#### 実施例 109

15 3-[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (5.08 g)、濃硫酸 (0.1 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を 4 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から 3-[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸メチル (5.25 g, 収率 98%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 53~54℃。

#### 実施例 110

25 3-[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸メチル (3.30 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 25 ml) を 0℃ でゆっくりと加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチル

で抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から 3 - [5 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 4-イソオキサゾリル] プロパン-1-オール (2.79 g, 収率 94%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 51 ~ 52 °C。

#### 実施例 111

3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4-イソオキサゾリルメタノール (5.50 g) のトルエン (50 ml) 溶液に、0 °C で塩化チオニル (2.5 ml) を滴下した後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (7.21 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1.79 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 0 °C で加えた後、0 °C で 1 時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6 規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を 5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3 - [3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4-イソオキサゾリル] プロピオン酸 (5.09 g, 収率 79%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 181 ~ 182 °C。

#### 実施例 112

3 - [3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4-イソオキサゾリル] プロピオン酸 (3.03 g)、濃硫酸 (0.1 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を 4 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3,

容積比) 溶出部から 3-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (3.15 g, 収率 99%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 87~88°C。

#### 実施例 113

- 5 3-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (2.40 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 Mヘキサン溶液, 20 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, 容積比) 溶出部から 3-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール (2.06 g, 収率 95%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 62~63°C。
- 10

#### 実施例 114

- 15 3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (6.60 g) のトルエン (75 ml) 溶液に、0°C で塩化チオニル (3.5 ml) を滴下した後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、
- 20 マロン酸ジエチル (9.31 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.30 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 0°C で加えた後、0°C で 1 時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘ
- 25 キサン (1:3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6 規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を 5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3-[3-

(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (5.71 g, 収率73%)を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点140~141°C。

#### 実施例115

- 5 3-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (4.34 g)、濃硫酸 (0.1 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から3-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (4.39 g, 収率96%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点39~40°C。

#### 実施例116

- 15 3-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (3.50 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 30 ml) を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, 容積比) 溶出部から3-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパン-1-オール (2.89 g, 収率92%) を無色油状物として得た。NMR(CDC<sub>3</sub>) δ 1.30(1H, t, J=5.2 Hz), 1.74-1.94(2H, m), 2.62-2.74(2H, m), 3.64-3.76(2H, m), 7.18-7.31(1H, m), 7.50-7.60(1H, m), 7.74(1H, dd, J=2.2, 7.0 Hz), 8.29(1H, s)。

#### 25 実施例117

3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (9.04 g) のトルエン (100 ml) 溶液に、0°Cで塩化チオニル (4.5 m

- 1) を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (12.75g)、水素化ナトリウム (60%、油性、3.15g) およびテトラヒドロフラン (50ml) の混合物に0℃で加えた後、0℃で1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸 (50ml) および酢酸 (50ml) の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (7.72g, 収率72%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点148~149℃。

#### 15 実施例 118

- 3-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (5.00g)、濃硫酸 (0.1ml) およびメタノール (100ml) の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から3-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (5.01g, 収率96%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点57~58℃。

#### 実施例 119

- 25 3-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (3.69g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 30ml) を0℃でゆっく

りと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から 3-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル] プロパン-1-オール (3.06 g, 収率92%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点54~55℃。

#### 実施例120

3-[5-(4-メトキシフェニル)-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸 (2.75 g)、濃硫酸 (0.1 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 3-[5-(4-メトキシフェニル)-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸メチル (2.76 g, 収率95%) を無色油状物として得た。NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.58-2.70(2H, m), 2.92-3.04(2H, m), 3.68(3H, s), 3.87(3H, s), 6.96-7.06(2H, m), 7.59-7.69(2H, m), 8.18(1H, s)。

#### 実施例121

3-[5-(4-メトキシフェニル)-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸メチル (2.50 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 Mヘキサン溶液, 20 ml) を0℃でゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から 3-[5-(4-メトキシフェニル)-4-イソオキサゾリル] プロパン-1-オール (2.03 g, 収率91%) を無色油状物として得た。NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.82-1.98(2H, m), 2.70-2.82(2H, m), 3.66-3.78(2H, m), 3.86(3H, s), 6.95-7.06(2H, m), 7.62-7.73(2H, m), 8.18(1H, s)。

## 実施例 1 2 2

3- [5- (4-メチルフェニル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (4.00 g)、濃硫酸 (2 ml) およびメタノール (80 ml) の混合物を1時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 7, 容積比) 溶出部から3- [5- (4-メチルフェニル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸メチル (3.35 g, 収率79%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.41 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 7.30 (2H, d, J=8 Hz), 7.59 (2H, d, J=8 Hz), 8.20 (1H, s)。

## 実施例 1 2 3

マロン酸ジエチル (3.55 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、710 mg) を0°Cで徐々に加えた。10分間かき混ぜた後、4-クロロメチル-5- (4, 5-ジクロロ-2-チエニル) イソキサゾール (2.38 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を0°Cで滴下し、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物を6規定塩酸 (60 ml) および酢酸 (90 ml) の混合物に溶解し、8時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、3- [5- (4, 5-ジクロロ-2-チエニル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸の無色結晶 (2.04 g, 収率79%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点142~143°C。

## 実施例 1 2 4

3- [5- (4, 5-ジクロロ-2-チエニル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (1.60 g) のメタノール (30 ml) 溶液に濃硫酸 (1 ml) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残



留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1 : 7, 容積比）溶出部から3-[5-(4,5-ジクロロ-2-チエニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸メチルの結晶（1.34 g, 収率80%）を得た。ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶を得た。融点49~50℃。

#### 5 実施例125

3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリルメタノール（6.79 g）のトルエン（50 ml）溶液に、0℃で塩化チオニル（3.0 ml）を滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン（100 ml）に溶解し、マロン酸ジエチル（8.11 g）、水素化ナトリウム（60%、油性、2.00 g）およびテトラヒドロフラン（50 ml）の混合物に0℃で加えた後、0℃で1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1 : 3, 容積比）溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸（50 ml）および酢酸（50 ml）の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3-[3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸（6.33 g, 収率81%）を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点151~152℃。

#### 実施例126

3-[3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸（3.15 g）、濃硫酸（0.1 ml）およびメタノール（100 ml）の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサ

ン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 3- [3- (3-ブロモ-4-フルオロフェニル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸メチル (3. 11 g, 収率 95%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 57~58°C。

#### 実施例 127

- 5 3- [3- (3-ブロモ-4-フルオロフェニル) -4-イソキサゾリル] プロピオン酸メチル (1. 68 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1. 0Mヘキサン溶液, 15 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。
- 10 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から 3- [3- (3-ブロモ-4-フルオロフェニル) -4-イソキサゾリル] プロパン-1-オール (1. 49 g, 収率 97%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 40~41°C。

#### 実施例 128

- 15 5- (3-ブロモ-4-フルオロフェニル) -4-イソキサゾリルメタノール (6. 49 g) のトルエン (100 ml) 溶液に、0°C で塩化チオニル (2. 6 ml) を滴下した後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、
- 20 マロン酸ジエチル (7. 65 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、1. 87 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 0°C で加えた後、0°C で 1 時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘ
- 25 キサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6 規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を 5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3- [5-

(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (5.06 g, 収率67%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点136~137°C。

#### 実施例129

- 5 3-[5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (2.38 g)、濃硫酸 (0.1 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から3-[5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸メチル (2.39 g, 収率96%) を無色油状物として得た。NMR(CDC<sub>3</sub>) δ: 2.60-2.71(2H, m), 2.91-3.03(2H, m), 3.69(3H, s), 7.18-7.32(1H, m), 7.60-7.70(1H, m), 7.94(1H, dd, J=2.2, 6.2 Hz), 8.23(1H, s)。

#### 15 実施例130

- 3-[5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸メチル (1.43 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 10 ml) を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, 容積比) 溶出部から3-[5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル] プロパン-1-オール (1.11 g, 収率85%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点57~58°C。

#### 25 実施例131

5-(4-フェニルフェニル)-4-イソキサゾリルメタノール (7.11 g) のトルエン (200 ml) 溶液に、0°Cで塩化チオニル (3.10 ml) を滴

下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (9.07g)、水素化ナトリウム (60%、油性、2.22g) およびテトラヒドロフラン (50ml) の混合物に0℃で加えた後、0℃で1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸 (70ml) および酢酸 (70ml) の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3-[5-(4-フェニルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (6.30g, 収率76%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点94~95℃。

#### 実施例132

3-[5-(4-フェニルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (6.00g)、濃硫酸 (0.1ml) およびメタノール (100ml) の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から3-[5-(4-フェニルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (5.91g, 収率94%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点103~104℃。

#### 実施例133

3-[5-(4-フェニルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸メチル (1.00g) のテトラヒドロフラン (25ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 8.0ml) を0℃でゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から 3-[5-(4-フェニルフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパン-1-オール (0.656 g, 収率 72%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 94~95°C。

#### 実施例 134

3-[5-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸 (2.74 g)、濃硫酸 (0.2 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を 4 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 3-[5-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸メチル (2.22 g, 収率 78%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 54~55°C。

#### 15 実施例 135

4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル (0.58 g)、3-(3-メチル-5-フェニル-4-イソオキサゾリル)プロピオン酸 (0.50 g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.37 g)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.46 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から N-(4-ジエチルホスホノメチルフェニル)-3-(3-メチル-5-フェニル-4-イソオキサゾリル)プロピオンアミド (0.87 g, 収率 88%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 114~115°C。

## 実施例 136

3-メチル-5-フェニルイソキサゾール-4-カルボアルデヒド (4.94 g)、ジエチルホスホ酢酸エチル (6.53 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (70 ml) の混合物に、0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、1.13 g) を加え、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から黄色油状物を得た。得られた黄色油状物、2規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を3時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、(E)-3-(3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロペン酸 (4.02 g, 収率93%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点173~174℃。

## 実施例 137

4-アミノ安息香酸メチル (0.30 g)、(E)-3-(3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロペン酸 (0.35 g)、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール・水和物 (0.27 g)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.35 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から (E)-N-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-(3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾリル) プロペンアミド (0.51 g, 収率92%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点174~175℃。

## 実施例 138

4-アミノフェニル酢酸エチル (1.11 g)、(E)-3-(3-メチル-5

ーフェニルー4ーイソオキサゾリル) プロペン酸 (0.95 g)、1ーヒドロキシ  
ー1Hー1, 2, 3ーベンゾトリアゾール・水和物 (0.75 g)、塩酸1ーエチ  
ルー3ー (3ージメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.91 g) およびN,  
5 Nージメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混  
合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、  
続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲル  
10 カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出  
部から (E)ーNー (4ーエトキシカルボニルメチルフェニル)ー3ー (3ーメチ  
ルー5ーフェニルー4ーイソオキサゾリル) プロペンアミド (1.82 g, 収率9  
7%) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点164  
~165°C。

#### 実施例139

4ーアミノベンジルホスホン酸ジエチル (0.43 g)、(E)ー3ー (3ーメ  
チルー5ーフェニルー4ーイソオキサゾリル) プロペン酸 (0.50 g)、1ーヒ  
15 ドロキシー1Hー1, 2, 3ーベンゾトリアゾール・水和物 (0.38 g)、塩酸  
1ーエチルー3ー (3ージメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.45 g)  
およびN, Nージメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜ  
た。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽  
和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物を  
20 シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1, 容  
積比) 溶出部から (E)ーNー (4ージエチルホスホノメチルフェニル)ー3ー  
(3ーメチルー5ーフェニルー4ーイソオキサゾリル) プロペンアミド (0.71  
g, 収率83%) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。  
融点155~156°C。

#### 25 実施例140

4ークロロメチルー3ー (4ートリフルオロメチルフェニル) イソオキサゾール  
(2.90 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を、マロン酸ジエチル

(5.35 g)、水素化ナトリウム(60%、油性、1.30 g)およびテトラヒドロフラン(50 ml)の混合物に0℃で加えた後、0℃で1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸(30 ml)および酢酸(30 ml)の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸(2.49 g, 収率79%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点173~174℃。

#### 実施例141

4-クロロメチル-3-(4-クロロフェニル)-5-メチルイソキサゾール(1.21 g)をテトラヒドロフラン(50 ml)に溶解し、マロン酸ジエチル(1.20 g)、水素化ナトリウム(60%、油性、0.21 g)およびテトラヒドロフラン(20 ml)の混合物に0℃で加えた後、0℃で1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸(30 ml)および酢酸(30 ml)の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾリル]プロピオン酸(1.20 g, 収率90%)を得た。エタノールから再結晶した。融点187~188℃。

#### 実施例142

プロピオニル酢酸メチル(9.95 g)および4-クロロ-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイルクロリド(9.65 g)のテトラヒドロフラン(100 ml)溶液に、トリエチルアミン(15 ml)のテトラヒドロフラン(10 ml)



溶液を0℃でゆっくりと加えた。室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9,容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mヘキサン溶液,110ml)を0℃でゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮し、無色油状物を得た。得られた無色油状物および塩化チオニル(10.0ml)の混合物を0℃で30分間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮し、無色油状物を得た。得られた無色油状物をテトラヒドロフラン(100ml)に溶解し、マロン酸ジエチル(2.40g)、水素化ナトリウム(60%、油性、0.42g)およびテトラヒドロフラン(20ml)の混合物に0℃で加えた後、0℃で1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3,容積比)溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸(30ml)および酢酸(30ml)の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3-[3-(4-クロロフェニル)-5-エチル-4-イソキサゾリル]プロピオン酸(4.33g,収率30%)を得た。エタノールから再結晶した。融点164~165℃。

#### 実施例143

ベンゾイル酢酸エチル(5.76g)および水素化ナトリウム(60%、油性、0.12g)のテトラヒドロフラン(60ml)溶液に、アクリル酸メチル(3.2ml)を室温でゆっくりと加えた。室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(M

g SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.68 g) およびイソプロピルアルコール (65 ml) の混合物を16時間還流した。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、無色油状物を得た。得られた無色油状物、2規定水酸化ナトリウム (20 ml) およびメタノール (30 ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[5-ヒドロキシ-3-フェニル-4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (2.49 g, 収率36%) を得た。エタノールから再結晶した。融点183~184℃。

#### 実施例144

4-クロロメチル-5-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル) イソキサゾール (1.37 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を、マロン酸ジエチル (1.20 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、0.21 g) およびテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物に0℃で加えた後、0℃で1時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸 (30 ml) および酢酸 (30 ml) の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3-[5-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-イソキサゾリル] プロピオン酸 (1.25 g, 収率84%) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点138~139℃。

#### 実施例145

アセト酢酸メチル (8.88 g) および3-トリフルオロメチル-N-ヒドロキ

シベンゼンカルボキシイミドイルクロリド (11.35 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、トリエチルアミン (15 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) を 0°C でゆっくりと加えた。室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M ヘキサン溶液, 110 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、無色油状物を得た。得られた無色油状物および塩化チオニル (5.0 ml) の混合物を 0°C で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色油状物のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を、マロン酸ジエチル (12.20 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、3.05 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に 0°C で加えた後、0°C で 1 時間、続いて、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6 規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を 5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加えた。得られた無色結晶をろ取し、3-[5-メチルー3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (6.54 g, 収率 43%) を得た。エタノール-水から再結晶した。融点 63~64°C。

#### 実施例 146

ジベンゾイルメタン (4.48 g)、アクリル酸メチル (1.8 ml)、カリウム t-ブトキシド (0.23 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml)

1) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン

- (1 : 9, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.00 g) およびイソプロピルアルコール (50 ml) の混合物を6時間還流した。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮し、無色油状物を得た。得られた無色油状物、2規定水酸化ナトリウム (20 ml) およびメタノール (30 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[3,5-ジフェニル-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸 (1.91 g, 収率33%) を得た。エタノールから再結晶した。融点152~153°C。

#### 実施例147

- 15 アセト酢酸メチル (8.88 g) および2-クロロ-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイルクロリド (9.65 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、トリエチルアミン (15 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を0°Cでゆっくりと加えた。室温で終夜かき混ぜた後、反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mヘキサン溶液, 110 ml) を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、
- 20 飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮し、無色油状物を得た。得られた無色油状物および塩化チオニル (5.0 ml) の混合物を0°Cで30分間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エ

チル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色油状物のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を、マロン酸ジエチル (12.20 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、3.05 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物に  $0^\circ C$  で加えた後、 $0^\circ C$  で1時間、続いて、室温で終夜かき  
5 混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物、6規定塩酸 (50 ml) および酢酸 (50 ml) の混合物を5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水  
10 を加えた。得られた無色結晶をろ取り、3-[3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸 (5.40 g, 収率40%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点  $79\sim 81^\circ C$ 。

#### 実施例 148

3-[5-(4-メチルフェニル)-4-イソオキサゾリル] プロピオン酸メチル  
15 ル (2.00 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 Mヘキサン溶液, 21.5 ml) を  $0^\circ C$  でゆっくりと加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム10水和物 (6.57 g) を加え、2時間かき混ぜた後、不溶物をろ別した。ろ液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容  
20 積比) 溶出部から3-[5-(4-メチルフェニル)-4-イソオキサゾリル] プロパン-1-オール (1.53 g, 収率86%) を無色油状物として得た。NMR (CDC  $l_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.35 (1H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.7-2.85 (2H, m), 3.65-3.8 (2H, m), 7.29 (2H, d, J=8 Hz), 7.62 (2H, d, J=8 Hz), 8.19 (1H, s)。

#### 実施例 149

3-[5-(4,5-ジクロロ-2-チエニル)-4-イソオキサゾリル] プロ  
25 ピオン酸メチル (1.30 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 Mヘキサン溶液, 11.2 ml) を室温でゆ

つくりと加えた後、1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン

(1 : 1, 容積比) 溶出部から 3-[5-(4,5-ジクロロ-2-チエニル)-4-イソオキサゾリル]プロパン-1-オール (1.05 g, 収率 89%) を無色油状物として得た。NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.35-1.5 (1H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.65-2.8 (2H, m), 3.65-4.0 (2H, m), 7.29 (1H, s), 8.19 (1H, s)。

#### 実施例 150

3-[5-(2,5-ジクロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸メチル (500 mg) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M トルエン溶液, 4.2 ml) を室温でゆっくりと加えた後、1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3-[5-(2,5-ジクロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパン-1-オール (420 mg, 収率 93%) を無色油状物として得た。NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.28 (1H, t,  $J=5$  Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 2.5-2.6 (2H, m), 3.65 (2H, td,  $J=6, 5$  Hz), 7.35-7.5 (3H, m), 8.27 (1H, s)。

#### 実施例 151

4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル (0.73 g)、3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオン酸 (0.49 g)、1-ヒドロキシ-7-アザ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール (HOAT) (0.40 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC1) (0.45 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を 1 規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、10%炭酸カリウム水溶液、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して N-[4

ー(ジエチルホスホノメチル)フェニル]ー3ー[5ー(4ーフルオロフェニル)ー4ー  
イソオキサゾリル]プロピオンアミド (0.67 g, 収率70%) を無色プリズム晶  
として得た。融点134~135℃。

元素分析:

5 理論値 (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P) C, 60.00; H, 5.69; N, 6.08。

実測値 C, 59.83; H, 5.52; N, 6.03。

HPLC分析: 純度100% (保持時間: 3.735分)

MS (ESI+) : 461 (M+H)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.23(6H, t, J = 7Hz), 2.69(2H, t, J = 7Hz), 3.0-3.2(4H, m), 3.  
10 9-4.1(4H, m), 7.1-7.3(4H, m), 7.38(2H, d, J = 8.5Hz), 7.7-7.8(2H, m), 8.13  
(1H, br s), 8.26(1H, s)。

実施例152

4ーアミノベンジルホスホン酸ジエチル (72.9 mg)、3ー[5ー(4ートリ  
フルオロメチルフェニル)ー4ーイソオキサゾリル]プロピオン酸 (57 mg)、1  
15 ーヒドロキシー7ーアザー1Hー1, 2, 3ーベンゾトリアゾール (40 mg)、  
1ーエチルー3ー(3ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド (45 mg) お  
よびN, Nージメチルホルムアミド (0.3 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜ  
た。反応液を直接分取HPLCに導入し精製を行ってNー[4ー(ジエチルホスホ  
20 ーメチル)フェニル]ー3ー[5ー(4ートリフルオロメチルフェニル)ー4ーイソオキサ  
ゾリル]プロピオンアミドを得た。

収量: 40 mg (収率71%)

HPLC分析: 純度100% (保持時間: 3.858分)

MS (ESI+) : 511 (M+H)

実施例152と同様にして以下の化合物を合成した。

25 実施例153

Nー[4ー(ジエチルホスホノメチル)フェニル]ー3ー[5ー(4ーメチルチオフェ  
ニル)ー4ーイソオキサゾリル]プロピオンアミド

収量：80 mg (収率：82%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.713分)

MS (ESI+) : 489 (M+H)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.23(6H, t, J = 7Hz), 2.53(3H, s), 2.68(2H, t, J = 7Hz), 3.0-3.

5 1(4H, m), 3.9-4.05(4H, m), 7.1-7.2(2H, m), 7.3-7.4(4H, m), 7.66(2H, d, J = 8.5Hz), 8.08 (1H, br s), 8.24(1H, s)。

実施例154

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

10 収量：35 mg (収率：74%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.554分)

MS (ESI+) : 479 (M+H)

実施例155

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(5-クロロ-2-チ

15 エニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量：71 mg (収率：73%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.779分)

MS (ESI+) : 483 (M+H)

実施例156

20 N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量：82 mg (収率：78%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.914分)

MS (ESI+) : 527 (M+H)

25 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.23(6H, t, J = 7Hz), 2.71(2H, t, J = 7Hz), 3.0-3.1(4H, m), 3.9-4.05(4H, m), 7.1-7.2(2H, m), 7.3-7.4(4H, m), 7.79(2H, d, J = 8.5Hz), 8.29 (1H, s)。



## 実施例 157

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(3-プロモ-4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量：53mg (収率：48%)

5 HPLC分析：純度99.6% (保持時間：3.985分)

MS (ESI+) : 555 (M+H), 557

## 実施例 158

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-メチルチオフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド (98mg)、m-クロロ過安

10 息香酸 (60mg)、テトラヒドロフラン (5ml) の混合物を室温で4時間かきまぜた。反応混合物に10%亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

酢酸エチル層は、10%炭酸カリウム水溶液、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物を分取HPLCで精製し、N-[4-(ジエチル

15 4-イソキサゾリル]プロピオンアミドを得た。

収量：16mg (収率：16%)

HPLC分析：純度95.1% (保持時間：2.903分)

MS (ESI+) : 505 (M+H)

## 実施例 159

20 実施例 158 の実験で、分取HPLCにおいてより後に溶出する画分から、N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-メチルスルフォニルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミドを得た。

収量：14mg (収率：13%)

HPLC分析：純度93.0% (保持時間：3.163分)

25 MS (ESI+) : 521 (M+H)

## 実施例 160

4-ヒドロキシピペリジン (10mg)、3-[5-(3-クロロフェニル)-4-イ

ソオキサゾリル]プロピオン酸 (25 mg)、アルゴノート社製PS-カルボジイミ  
ド (100 mg) およびジクロロメタン (1 ml) の混合物を室温で終夜しんとう  
した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残留物を分取HPLCで精  
製し、1- {3-[5-(3-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパノイ  
5 ル} -4-ピペリジノールを得た。

収量：15 mg (収率：46%)

HPLC分析：純度98.1% (保持時間：3.084分)

MS (APCI+) : 335 (M+H)

実施例160と同様にして以下の化合物を合成した。

10 実施例161

3-[5-(3-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]-N-メチル-N-(1-  
-メチル-4-ピペリジニル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：36 mg (収率：75%)

HPLC分析：純度98.9% (保持時間：2.697分)

15 MS (APCI+) : 362 (M+H)

実施例162

N-((3S)-1-{3-[5-(3-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロ  
パノイル}ピロリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

収量：22 mg (収率：53%)

20 HPLC分析：純度97.5% (保持時間：3.572分)

MS (APCI+) : 416 (M+H)

実施例163

tert-ブチル (3S)-1-{3-[5-(3-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリ  
ル]プロパノイル}ピロリジン-3-イルカルバメート

25 収量：37 mg (収率：89%)

HPLC分析：純度96.7% (保持時間：3.771分)

MS (APCI-) : 418 (M-H)

## 実施例 164

4- {3-[5-(3-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル} チオモルホリン 1, 1'-ジオキシド

収量：2 mg (収率：7%)

5 HPLC分析：純度95.8% (保持時間：3.308分)

MS (APCI+)：369 (M+H)

## 実施例 165

4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル (36 mg)、3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (27 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール (20 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (30 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、得られた固体を分取HPLCで精製して3-[5-(3-クロロ-4-フルオ

15 ロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミドを得た。

収量：39 mg (収率：79%)

HPLC分析：純度99.5% (保持時間：3.875分)

MS (ESI+)：495 (M+H)

20 実施例 165と同様にして以下の化合物を合成した。

## 実施例 166

3-[5-(4-ブロモフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収量：36 mg (収率：69%)

25 HPLC分析：純度99.6% (保持時間：3.897分)

MS (ESI+)：521 (M+H), 523

## 実施例 167

N-((3S)-1-{3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}ピロリジン-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

収量：26 mg (収率：60%)

5 HPLC分析：純度99.8% (保持時間：3.764分)

MS (ESI+) : 434 (M+H)

実施例168

N-((3S)-1-{3-[5-(4-ブロモフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}ピロリジン-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

10 収量：33 mg (収率：72%)

HPLC分析：純度93.6% (保持時間：3.768分)

MS (ESI+) : 460 (M+H) , 462

実施例169

N-((3S)-1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロ

15 ロパノイル}ピロリジン-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

収量：25 mg (収率：74%)

HPLC分析：純度98.3% (保持時間：3.480分)

MS (ESI+) : 400 (M+H)

実施例170

20 3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：36 mg (収率：69%)

HPLC分析：純度99.7% (保持時間：2.910分)

25 MS (ESI+) : 380 (M+H)

実施例171

3-[5-(4-ブロモフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-メチル-N-(1-

メチル-4-ピペリジニル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：20 mg (収率：38%)

HPLC分析：純度99.2% (保持時間：2.925分)

MS (ESI+) : 406 (M+H), 408

5 実施例172

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：23 mg (収率：49%)

HPLC分析：純度97.5% (保持時間：2.654分)

10 MS (ESI+) : 346 (M+H)

実施例173

1-{3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

収量：34 mg (収率：96%)

15 HPLC分析：純度95.5% (保持時間：3.255分)

MS (ESI+) : 353 (M+H)

実施例174

1-{3-[5-(4-ブロモフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

20 収量：11 mg (収率：28%)

HPLC分析：純度98.5% (保持時間：3.264分)

MS (ESI+) : 379 (M+H), 381

実施例175

1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

25 収量：22 mg (収率：68%)

HPLC分析：純度89.5% (保持時間：2.952分)

MS (ESI+) : 319 (M+H)

実施例176

1- {3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-4-(2-フロイル)ピペラジン

5 収量 : 32 mg (収率 : 75%)

HPLC分析 : 純度95.9% (保持時間 : 3.634分)

MS (ESI+) : 432 (M+H)

実施例177

1- {3-[5-(4-ブロモフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-4-(2-フロイル)ピペラジン

10

収量 : 41 mg (収率 : 89%)

HPLC分析 : 純度96.1% (保持時間 : 3.637分)

MS (ESI+) : 458 (M+H) , 460

実施例178

15 1- {3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-4-(2-フロイル)ピペラジン

収量 : 20 mg (収率 : 50%)

HPLC分析 : 純度98.9% (保持時間 : 3.352分)

MS (ESI+) : 398 (M+H)

20 実施例179

1- {3-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-4-メチルピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量 : 40 mg (収率 : 85%)

HPLC分析 : 純度96.6% (保持時間 : 2.857分)

25 MS (ESI+) : 352 (M+H)

実施例180

1- {3-[5-(4-ブロモフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-4

1-メチルピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量：43 mg (収率：87%)

HPLC分析：純度95.7% (保持時間：2.852分)

MS (ESI+) : 378 (M+H), 380

5 実施例181

1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-  
4-メチルピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量：32 mg (収率：74%)

HPLC分析：純度93.4% (保持時間：2.574分)

10 MS (ESI+) : 318 (M+H)

実施例182

N'-ベンジル-N, N-ジメチルエチレンジアミン (27 mg)、3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオン酸 (24 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール (20 mg)、1-  
15 エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (23 mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.3 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。  
反応液を直接分取HPLCに導入し精製を行って、N-ベンジル-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩を得た。

20 収量：47 mg (収率92%)

HPLC分析：純度93.8% (保持時間：2.481分)

MS (APCI+) : 396 (M+H)

実施例182と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例183

25 N-ブチル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量：21 mg (収率71%)

HPLC分析：純度97.9% (保持時間：3.463分)

MS (APCI+) : 291 (M+H)

実施例184

N-(シクロヘキシルメチル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサ  
5 ズリル]プロピオンアミド

収量：23mg (収率71%)

HPLC分析：純度95.2% (保持時間：3.870分)

MS (APCI+) : 331 (M+H)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.8-1.8(11H, m), 2.46(2H, t, J = 7Hz), 2.95-3.1(4H, m), 5.40(1  
10 H, br s), 7.15-7.25(2H, m), 7.7-7.8(2H, m), 8.21(1H, s)。

実施例185

N-シクロプロピル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサ  
プロピオンアミド

収量：20mg (収率73%)

15 HPLC分析：純度97.0% (保持時間：3.031分)

MS (APCI+) : 275 (M+H)

実施例186

N-ベンジル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサ  
オンアミド

20 収量：23mg (収率71%)

HPLC分析：純度95.4% (保持時間：3.566分)

MS (APCI+) : 325 (M+H)

実施例187

N-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-3-[5-(4-フルオロ  
25 フェニル)-4-イソキサズリル]プロピオンアミド

収量：27mg (収率73%)

HPLC分析：純度97.2% (保持時間：3.507分)



MS (APCI+) : 369 (M+H)

実施例188

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(2-フェニル  
エチル)プロピオンアミド

5 収量 : 25 mg (収率74%)

HPLC分析 : 純度98.4% (保持時間 : 3.680分)

MS (APCI+) : 339 (M+H)

実施例189

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(3-フェニル  
10 ロピル)プロピオンアミド

収量 : 25 mg (収率71%)

HPLC分析 : 純度98.9% (保持時間 : 3.822分)

MS (APCI+) : 353 (M+H)

実施例190

15 N-ベンズヒドリル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]  
プロピオンアミド

収量 : 23 mg (収率57%)

HPLC分析 : 純度98.4% (保持時間 : 4.051分)

MS (APCI+) : 401 (M+H)

20 実施例191

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(2-メトキシエ  
チル)プロピオンアミド

収量 : 21 mg (収率72%)

HPLC分析 : 純度99.4% (保持時間 : 2.904分)

25 MS (APCI+) : 293 (M+H)

実施例192

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[3-(メチルス

ルファニル)プロピル]プロピオンアミド

収量: 23 mg (収率70%)

HPLC分析: 純度97.9% (保持時間: 3.345分)

MS (APCI+) : 323 (M+H)

5 実施例193

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(テトラヒドロ-  
2-フランメチル)プロピオンアミド

収量: 21 mg (収率65%)

HPLC分析: 純度98.1% (保持時間: 3.057分)

10 MS (APCI+) : 319 (M+H)

実施例194

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[2-(1H-イ  
ンドール-3-イル)エチル]プロピオンアミド

収量: 34 mg (収率89%)

15 HPLC分析: 純度99.7% (保持時間: 3.657分)

MS (APCI+) : 378 (M+H)

実施例195

N-(2-エチルプロピル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾ  
リル]プロピオンアミド

20 収量: 22 mg (収率71%)

HPLC分析: 純度98.8% (保持時間: 3.566分)

MS (APCI+) : 305 (M+H)

実施例196

N-(tert-ブチル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]

25 プロピオンアミド

収量: 23 mg (収率80%)

HPLC分析: 純度98.7% (保持時間: 3.548分)

MS (APCI+) : 291 (M+H)

実施例197

N-シクロヘキシル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]  
プロピオンアミド

5 収量 : 24 mg (収率76%)

HPLC分析 : 純度96.8% (保持時間 : 3.672分)

MS (APCI+) : 317 (M+H)

実施例198

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(2-プロピニ  
10 ル)プロピオンアミド

収量 : 20 mg (収率72%)

HPLC分析 : 純度99.2% (保持時間 : 3.092分)

MS (APCI+) : 273 (M+H)

実施例199

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[4-(トリフル  
15 オロメチル)ベンジル]プロピオンアミド

収量 : 28 mg (収率73%)

HPLC分析 : 純度99.2% (保持時間 : 3.913分)

MS (APCI+) : 393 (M+H)

20 NMR(CDC<sub>3</sub>) δ : 2.54(2H, t, J = 7Hz), 3.04(2H, t, J = 7Hz), 4.47(2H, d, J = 7H  
z), 5.82(1H, br s), 7.1-7.4(4H, m), 7.57(2H, d, J = 8Hz), 7.65-7.8(2H, m),  
8.20(1H, s)。

実施例200

N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-3-[5-(4-フルオロフェニ  
25 ル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量 : 29 mg (収率73%)

HPLC分析 : 純度99.1% (保持時間 : 3.454分)

MS (APCI+) : 399 (M+H)

実施例 201

N-(3,3-ジフェニルプロピル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソ  
オキサゾリル]プロピオンアミド

5 収量 : 30 mg (収率 70%)

HPLC分析 : 純度 99.4% (保持時間 : 4.173分)

MS (APCI+) : 429 (M+H)

実施例 202

10 N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-3-[5-(4-フルオロフ  
フェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオンアミド

収量 : 26 mg (収率 75%)

HPLC分析 : 純度 98.9% (保持時間 : 3.763分)

MS (APCI+) : 351 (M+H)

実施例 203

15 3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]-N-(3-イソプロポ  
キシプロピル)プロピオンアミド

収量 : 24 mg (収率 71%)

HPLC分析 : 純度 99.4% (保持時間 : 3.375分)

MS (APCI-) : 333 (M-H)

20 実施例 204

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]-N-(2-オキソ-3  
-アゼパニル)プロピオンアミド

収量 : 25 mg (収率 72%)

HPLC分析 : 純度 97.5% (保持時間 : 2.953分)

25 MS (APCI+) : 346 (M+H)

実施例 205

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]-N-(2-フリルメチ

ル)プロピオンアミド

収量：23 mg (収率73%)

HPLC分析：純度99.4% (保持時間：3.364分)

MS (APCI-) : 313 (M-H)

5 実施例206

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピル]プロピオンアミド

収量：29 mg (収率80%)

HPLC分析：純度99.5% (保持時間：2.847分)

10 MS (APCI+) : 360 (M+H)

実施例207

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-メチル-N-(1-ナフチルメチル)プロピオンアミド

収量：24 mg (収率62%)

15 HPLC分析：純度99.8% (保持時間：4.165分)

MS (APCI+) : 389 (M+H)

実施例208

N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-メチルプロピオンアミド

20 収量：25 mg (収率61%)

HPLC分析：純度98.1% (保持時間：3.626分)

MS (ESI+) : 413 (M+H)

実施例209

25 3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N,N-ビス(2-メトキシエチル)プロピオンアミド

収量：23 mg (収率66%)

HPLC分析：純度99.6% (保持時間：3.353分)

MS (ESI+) : 351 (M+H)

実施例 210

1- $\{3-[5-(4\text{-フルオロフェニル})-4\text{-イソキサゾリル}]プロパノイル\}$ ピペリジン

5 収量 : 29 mg (収率 96%)

HPLC分析 : 純度 99.6% (保持時間 : 3.566分)

MS (APCI+) : 303 (M+H)

実施例 211

4- $\{3-[5-(4\text{-フルオロフェニル})-4\text{-イソキサゾリル}]プロパノイル\}$ -

10 2,6-ジメチルモルホリン

収量 : 31 mg (収率 93%)

HPLC分析 : 純度 99.7% (保持時間 : 3.423分)

MS (APCI+) : 333 (M+H)

15 NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.18(6H, t, J = 7Hz), 2.25-2.4(1H, m), 2.5-2.8(3H, m), 3.02(2H, t, J = 7Hz), 3.4-3.6(3H, m), 4.4-4.5(1H, m), 7.15-7.25(2H, m), 7.7-7.8(2H, m), 8.24(1H, s)。

実施例 212

2- $\{3-[5-(4\text{-フルオロフェニル})-4\text{-イソキサゾリル}]プロパノイル\}$ -  
1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

20 収量 : 26 mg (収率 75%)

HPLC分析 : 純度 99.0% (保持時間 : 3.902分)

MS (APCI+) : 351 (M+H)

実施例 213

1- $\{3-[5-(4\text{-フルオロフェニル})-4\text{-イソキサゾリル}]プロパノイル\}$ -  
25 4-ピペリジンカルボキシアミド

収量 : 39 mg (収率 90%)

HPLC分析 : 純度 99.5% (保持時間 : 2.792分)

MS (APCI+) : 346 (M+H)

実施例 214

2-(1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)エタノール

5 収量 : 27 mg (収率 77%)

HPLC分析 : 純度 96.2% (保持時間 : 3.086分)

MS (APCI+) : 347 (M+H)

実施例 215

4-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}チ

10 オモルホリン

収量 : 23 mg (収率 72%)

HPLC分析 : 純度 99.4% (保持時間 : 3.496分)

MS (APCI+) : 321 (M+H)

実施例 216

15 4-ベンジル-1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}ピペリジン

収量 : 8 mg (収率 21%)

HPLC分析 : 純度 99.8% (保持時間 : 4.273分)

MS (APCI+) : 393 (M+H)

20 実施例 217

3-アセトアミド-1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}ピロリジン

収量 : 28 mg (収率 80%)

HPLC分析 : 純度 99.7% (保持時間 : 2.779分)

25 MS (APCI+) : 346 (M+H)

実施例 218

N-シクロヘキシル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]

—N—メチルプロピオンアミド

収量：19 mg (収率58%)

HPLC分析：純度99.5% (保持時間：3.966分)

MS (APCI+) : 331 (M+H)

5 実施例219

N—ベンジル—3—[5—(4—フルオロフェニル)—4—イソキサゾリル]—N—  
メチルプロピオンアミド

収量：28 mg (収率83%)

HPLC分析：純度99.5% (保持時間：3.837分)

10 MS (APCI+) : 339 (M+H)

実施例220

N—ベンジル—N—[2—(エトキシカルボニル)エチル]—3—[5—(4—フルオロ  
フェニル)—4—イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量：25 mg (収率60%)

15 HPLC分析：純度98.8% (保持時間：4.068分)

MS (APCI+) : 425 (M+H)

実施例221

N—エチル—3—[5—(4—フルオロフェニル)—4—イソキサゾリル]—N—(2  
—メトキシエチル)プロピオンアミド

20 収量：34 mg (収率90%)

HPLC分析：純度99.5% (保持時間：3.410分)

MS (APCI-) : 319 (M-H)

実施例222

1—{3—[5—(4—フルオロフェニル)—4—イソキサゾリル]プロパノイル}モ

25 ルホリン

収量：47 mg (収率90%)

HPLC分析：純度97.0% (保持時間：3.070分)



MS (APCI+) : 305 (M+H)

NMR(CDC<sub>3</sub>) δ : 2.60(2H, t, J = 7Hz), 3.03(2H, t, J = 7Hz), 3.35-3.45(2H, m),  
3.55-3.7(6H, m), 7.15-7.25(2H, m), 7.7-7.8(2H, m), 8.23(1H, s)。

実施例 2 2 3

- 5 1- {3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-  
3, 5-ジメチルピペリジン

収量 : 44 mg (収率 90%)

HPLC分析 : 純度 99.5% (保持時間 : 4.029分)

MS (APCI+) : 331 (M+H)

- 10 NMR(CDC<sub>3</sub>) δ : 0.7-0.9(6H, m), 1.3-1.5(1H, m), 1.7-2.0(2H, m), 2.35-2.65(3H,  
m), 2.9-3.1(3H, m), 3.3-3.8(2H, m), 4.5-4.7(1H, m), 7.1-7.25(2H, m), 7.65-7.  
8(2H, m), 8.23(1H, s)。

実施例 2 2 4

- 15 2- {3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}デ  
カヒドロイソキノリン

収量 : 28 mg (収率 78%)

HPLC分析 : 純度 90.1% (保持時間 : 2.861分)

MS (APCI+) : 357 (M+H)

実施例 2 2 5

- 20 4-(エトキシカルボニル)-1- {3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオ  
キサゾリル]プロパノイル}ピペリジン

収量 : 33 mg (収率 88%)

HPLC分析 : 純度 99.1% (保持時間 : 3.614分)

MS (APCI+) : 375 (M+H)

- 25 実施例 2 2 6

N-(2, 6-ジメチルフェニル)-N-(((2S)-1- {3-[5-(4-フルオロフ  
フェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}ピロリジニル)メチル)アミン

収量：7 mg (収率18%)

HPLC分析：純度97.8% (保持時間：3.186分)

MS (APCI+) : 422 (M+H)

実施例227

- 5 4-(4-クロロフェニル)-1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

収量：9 mg (収率21%)

HPLC分析：純度99.7% (保持時間：3.817分)

MS (APCI-) : 427 (M-H)

- 10 実施例228

3-(N-アセチル-N-エチルアミノ)-1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパノイル}ピロリジン

収量：14 mg (収率36%)

HPLC分析：純度97.0% (保持時間：3.055分)

- 15 MS (APCI+) : 374 (M+H)

実施例229

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]-N-メチルプロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：39 mg (収率89%)

- 20 HPLC分析：純度99.8% (保持時間：2.481分)

MS (APCI-) : 318 (M-H)

実施例230

N-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]-N-メチルプロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

- 25 収量：49 mg (収率93%)

HPLC分析：純度94.5% (保持時間：2.980分)

MS (APCI+) : 408 (M+H)

## 実施例 231

N-エチル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(4-ピリジニルメチル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：43 mg (収率91%)

5 HPLC分析：純度99.5% (保持時間：2.637分)

MS (APCI+)：354 (M+H)

## 実施例 232

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N,N-ビス(3-ピリジニルメチル)プロピオンアミド 2トリフルオロ酢酸塩

10 収量：57 mg (収率90%)

HPLC分析：純度99.7% (保持時間：2.193分)

MS (APCI+)：417 (M+H)

## 実施例 233

15 1-エチル-4-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量：42 mg (収率93%)

HPLC分析：純度99.6% (保持時間：2.473分)

MS (APCI+)：332 (M+H)

## 実施例 234

20 1-(エトキシカルボニルメチル)-4-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量：43 mg (収率86%)

HPLC分析：純度99.7% (保持時間：2.627分)

MS (APCI+)：390 (M+H)

25 実施例 235

1-ベンジル-4-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量：41 mg (収率80%)

HPLC分析：純度98.6% (保持時間：2.834分)

MS (APCI+) : 394 (M+H)

実施例236

- 5 1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-  
4-(2-ピリジニル)ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量：47 mg (収率96%)

HPLC分析：純度99.6% (保持時間：2.598分)

MS (APCI+) : 381 (M+H)

- 10 実施例237

1-ベンズヒドリル-4-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾ  
リル]プロパノイル}ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量：59 mg (収率96%)

HPLC分析：純度99.2% (保持時間：3.202分)

- 15 MS (APCI-) : 468 (M-H)

実施例238

1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-  
4-フェニルピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量：40 mg (収率81%)

- 20 HPLC分析：純度98.5% (保持時間：3.456分)

MS (APCI+) : 380 (M+H)

実施例239

1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-  
4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

- 25 収量：47 mg (収率89%)

HPLC分析：純度99.5% (保持時間：3.140分)

MS (APCI+) : 410 (M+H)

## 実施例 240

1- {3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-  
4-(1-ピペリジニル)ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

収量：48 mg (収率96%)

5 HPLC分析：純度99.2% (保持時間：2.578分)

MS (APCI+) : 386 (M+H)

## 実施例 241

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-メチル-N-(1-  
メチル-3-ピロリジニル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

10 収量：40 mg (収率90%)

HPLC分析：純度99.4% (保持時間：2.494分)

MS (APCI+) : 332 (M+H)

## 実施例 242

15 N-ベンジル-N-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-3-[5-(4-フルオロ  
フェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：54 mg (収率90%)

HPLC分析：純度97.0% (保持時間：3.378分)

MS (APCI+) : 484 (M+H)

## 実施例 243

20 3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N, N-ビス(2-ピ  
ロリジニルメチル)プロピオンアミド 2トリフルオロ酢酸塩

収量：48 mg (収率80%)

HPLC分析：純度99.0% (保持時間：2.606分)

MS (APCI+) : 417 (M+H)

25 実施例 244

1- {3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-  
4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量：36 mg (収率79%)

HPLC分析：純度99.6% (保持時間：2.390分)

MS (APCI+)：348 (M+H)

実施例245

- 5 1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-4-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量：58 mg (収率95%)

HPLC分析：純度98.4% (保持時間：2.864分)

- 10 MS (APCI+)：438 (M+H)

実施例246

1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-4-(2-ピリミジニル)ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量：43 mg (収率86%)

- 15 HPLC分析：純度99.1% (保持時間：3.054分)

MS (APCI+)：382 (M+H)

実施例247

1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-4-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

- 20 収量：48 mg (収率91%)

HPLC分析：純度96.9% (保持時間：3.064分)

MS (APCI+)：420 (M+H)

実施例248

- 25 (2S)-1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-2-(1-ピロリジニルメチル)ピロリジン トリフルオロ酢酸塩

収量：44 mg (収率91%)

HPLC分析：純度99.5% (保持時間：2.701分)

MS (APCI+) : 372 (M+H)

実施例 249

1- {3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-  
4-(1-ピロリジニル)ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 44 mg (収率 91%)

HPLC分析 : 純度 99.4% (保持時間 : 2.530分)

MS (APCI+) : 372 (M+H)

実施例 250

1- {3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-  
10 4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量 : 34 mg (収率 61%)

HPLC分析 : 純度 99.6% (保持時間 : 4.229分)

MS (APCI+) : 448 (M+H)

実施例 251

15 1-(4-アセチルフェニル)-4- {3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソ  
オキサゾリル]プロパノイル}ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量 : 35 mg (収率 65%)

HPLC分析 : 純度 100% (保持時間 : 3.619分)

MS (APCI+) : 422. (M+H)

20 実施例 252

1-(2-クロロフェニル)-4- {3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソ  
キサゾリル]プロパノイル}ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量 : 37 mg (収率 71%)

HPLC分析 : 純度 99.1% (保持時間 : 4.176分)

25 MS (APCI+) : 414 (M+H)

実施例 253

1- {3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-

4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量：52 mg (収率98%)

HPLC分析：純度99.6% (保持時間：3.625分)

MS (APCI+)：410 (M+H)

5 実施例254

1-(3-クロロフェニル)-4-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパノイル}ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量：27 mg (収率51%)

HPLC分析：純度98.8% (保持時間：4.149分)

10 MS (APCI+)：414 (M+H)

実施例255

1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパノイル}-4-(2-メチルフェニル)ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量：11 mg (収率22%)

15 HPLC分析：純度97.7% (保持時間：4.004分)

MS (APCI+)：394 (M+H)

実施例256

1-(2-エトキシフェニル)-4-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパノイル}ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

20 収量：40 mg (収率75%)

HPLC分析：純度99.2% (保持時間：3.336分)

MS (APCI+)：424 (M+H)

実施例257

1-(2-フルオロフェニル)-4-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパノイル}ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

25 収量：34 mg (収率67%)

HPLC分析：純度99.4% (保持時間：3.956分)



MS (APCI+) : 398 (M+H)

実施例 258

1-(4-クロロフェニル)-4-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 28 mg (収率 53%)

HPLC分析 : 純度 99.5% (保持時間 : 4.084分)

MS (APCI+) : 414 (M+H)

実施例 259

10 1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-  
4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量 : 24 mg (収率 45%)

HPLC分析 : 純度 99.2% (保持時間 : 3.085分)

MS (APCI+) : 410 (M+H)

実施例 260

15 1-(4-フルオロフェニル)-4-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソ  
オキサゾリル]プロパノイル}ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量 : 30 mg (収率 58%)

HPLC分析 : 純度 99.0% (保持時間 : 3.643分)

MS (APCI+) : 398 (M+H)

20 NMR(CDC<sub>3</sub>) δ : 2.66(2H, t, J = 7Hz), 3.0-3.1(6H, m), 3.57(2H, m, J = 5Hz), 3.  
79(2H, m, J = 5Hz), 6.85-7.0(4H, m), 7.15-7.25(2H, m), 7.7-7.8(2H, m), 8.25  
(1H, s)。

実施例 261

25 1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-  
4-(3-メチルフェニル)ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

収量 : 32 mg (収率 63%)

HPLC分析 : 純度 89.6% (保持時間 : 3.545分)

MS (APCI+) : 394 (M+H)

実施例 262

2-エチル-1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}ピペリジン

5 収量 : 27 mg (収率 80%)

HPLC分析 : 純度 98.9% (保持時間 : 3.916分)

MS (APCI+) : 331 (M+H)

実施例 263

10 1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-  
3-ピペリジンカルボキシアミド

収量 : 30 mg (収率 86%)

HPLC分析 : 純度 99.1% (保持時間 : 2.860分)

MS (APCI+) : 346 (M+H)

実施例 264

15 1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-  
4-フェニル-4-ピペリジノール

収量 : 32 mg (収率 82%)

HPLC分析 : 純度 99.3% (保持時間 : 3.541分)

MS (APCI-) : 393 (M-H)

20 実施例 265

4-(4-ブロモフェニル)-1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

収量 : 37 mg (収率 79%)

HPLC分析 : 純度 99.2% (保持時間 : 3.867分)

25 MS (APCI-) : 471 (M-H) , 473

実施例 266

1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}ア

ゼパン

収量：25 mg (収率79%)

HPLC分析：純度99.0% (保持時間：3.709分)

MS (APCI+) : 317 (M+H)

5 実施例267

1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}ア  
ゾカン

収量：27 mg (収率81%)

HPLC分析：純度99.2% (保持時間：3.881分)

10 MS (APCI+) : 331 (M+H)

実施例268

1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}デ  
カヒドロキノリン

収量：30 mg (収率84%)

15 HPLC分析：純度98.9% (保持時間：4.166分)

MS (APCI+) : 357 (M+H)

実施例269

1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}-  
4-フェニル-4-ピペリジンカルボニトリル

20 収量：35 mg (収率86%)

HPLC分析：純度98.9% (保持時間：3.929分)

MS (APCI+) : 404 (M+H)

実施例270

4-アセチル-1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロ  
25 パノイル}-4-フェニルピペリジン

収量：17 mg (収率41%)

HPLC分析：純度99.0% (保持時間：3.898分)

MS (APCI+) : 421 (M+H)

実施例 271

2-エトキシカルボニル-1-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロパノイル}ピペリジン

5 収量 : 23 mg (収率 64%)

HPLC分析 : 純度 98.3% (保持時間 : 3.693分)

MS (APCI+) : 361 (M+H)

実施例 272

10 N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 20 mg (収率 47%)

HPLC分析 : 純度 99.9% (保持時間 : 2.516分)

MS (ESI+) : 306 (M+H)

実施例 273

15 N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 34 mg (収率 75%)

HPLC分析 : 純度 99.8% (保持時間 : 2.567分)

MS (ESI+) : 348 (M+H)

20 実施例 274

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[2-(1-ピペリジニル)エチル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 34 mg (収率 73%)

HPLC分析 : 純度 99.8% (保持時間 : 2.621分)

25 MS (ESI+) : 346 (M+H)

実施例 275

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[2-(4-モル

ホリニル)エチル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：33mg (収率71%)

HPLC分析：純度99.7% (保持時間：2.499分)

MS (ESI+)：348 (M+H)

5 実施例276

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]プロピオンアミド 2トリフルオロ酢酸塩

収量：27mg (収率45%)

HPLC分析：純度99.7% (保持時間：2.282分)

10 MS (ESI+)：375 (M+H)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ：1.6-1.75(2H, m), 2.45(2H, t, J = 7Hz), 2.79(3H, s), 2.8-2.9(4H, m), 3.0-3.1(4H, m), 7.35-7.45(2H, m), 7.75-7.85(2H, m), 8.02 (1H, br s), 8.52(1H, s)。

実施例277

15 3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[3-(メチルアニリノ)プロピル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：39mg (収率78%)

HPLC分析：純度99.8% (保持時間：2.842分)

MS (ESI+)：382 (M+H)

20 実施例278

N-(1-ベンジル-4-ピペラジニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：39mg (収率74%)

HPLC分析：純度99.9% (保持時間：2.863分)

25 MS (ESI+)：408 (M+H)

実施例279

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(2, 2, 6, 6

ーテトラメチル-4-ピペリジニル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：23 mg (収率48%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：2.661分)

MS (ESI+)：374 (M+H)

- 5 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ：1.25-1.4(12H, m), 1.7-1.9(2H, m), 2.43(2H, t, J = 7Hz), 2.86(2H, t, J = 7Hz), 3.55-3.65(2H, m), 4.0-4.1(1H, m), 7.35-7.45(2H, m), 7.7-7.8(1H, m), 7.75-7.85(2H, m), 7.95-8.05(1H, m), 8.51(1H, s), 8.5-8.6 (1H, m)。

実施例280

- 10 N-(2-アニリノエチル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：35 mg (収率76%)

HPLC分析：純度99.7% (保持時間：3.002分)

MS (ESI+)：354 (M+H)

実施例281

- 15 3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(2-ピリジニルメチル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：27 mg (収率62%)

HPLC分析：純度99.9% (保持時間：2.497分)

MS (ESI+)：326 (M+H)

- 20 実施例282

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：32 mg (収率72%)

HPLC分析：純度99.9% (保持時間：2.454分)

- 25 MS (ESI+)：340 (M+H)

実施例283

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[3-(1-イミ

ダゾリル)プロピル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：31 mg (収率68%)

HPLC分析：純度99.9% (保持時間：2.496分)

MS (ESI+)：343 (M+H)

5 実施例284

N-[2-(ジイソプロピルアミノ)エチル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：33 mg (収率69%)

HPLC分析：純度99.8% (保持時間：2.733分)

10 MS (ESI+)：362 (M+H)

実施例285

N-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：32.1 mg (収率70%)

15 HPLC分析：純度99.9% (保持時間：2.570分)

MS (ESI+)：348 (M+H)

実施例286

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[3-(2-メチル-1-ピペリジニル)プロピル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量：35 mg (収率71%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：2.696分)

MS (ESI+)：374 (M+H)

実施例287

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

25 収量：35 mg (収率74%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：2.512分)

MS (ESI+) : 362 (M+H)

実施例 288

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 31 mg (収率 69%)

HPLC分析 : 純度 99.9% (保持時間 : 2.542分)

MS (ESI+) : 332 (M+H)

実施例 289

10 N-[2-(エチル-3-メチルアニリノ)エチル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 39 mg (収率 77%)

HPLC分析 : 純度 99.5% (保持時間 : 3.054分)

MS (ESI+) : 396 (M+H)

実施例 290

15 N-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 38 mg (収率 74%)

HPLC分析 : 純度 99.7% (保持時間 : 2.922分)

MS (ESI+) : 394 (M+H)

20 実施例 291

N-{3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロピル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 34 mg (収率 68%)

HPLC分析 : 純度 99.9% (保持時間 : 2.417分)

25 MS (ESI+) : 380 (M+H)

実施例 292

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(4-ピリジニル)



メチル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：46 mg (収率95%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：2.466分)

MS (ESI+)：326 (M+H)

5 実施例293

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(3-ピリジニル  
メチル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：31 mg (収率71%)

HPLC分析：純度99.9% (保持時間：2.456分)

10 MS (ESI+)：326 (M+H)

実施例294

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[2-(3-ピリ  
ジニル)エチル]プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：35 mg (収率78%)

15 HPLC分析：純度100% (保持時間：2.489分)

MS (ESI+)：340 (M+H)

実施例295

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニ  
ル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量：5 mg (収率20%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：2.931分)

MS (ESI+)：356 (M+H)

実施例296

N-[3-(メチルアニリノ)プロピル]-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェ  
ニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

25 収量：3 mg (収率10%)

収量：3 mg (収率10%)

HPLC分析：純度92.9% (保持時間：3.212分)

MS (ESI+) : 432 (M+H)

実施例 297

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

5 収量 : 11 mg (収率 39%)

HPLC分析 : 純度 100% (保持時間 : 3.213分)

MS (ESI+) : 458 (M+H)

実施例 298

10 N-(2, 2, 6, 6-テトラメチル-4-ピペリジニル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8 mg (収率 28%)

HPLC分析 : 純度 100% (保持時間 : 3.069分)

MS (ESI+) : 424 (M+H)

15 実施例 299

N-(2-アニリノエチル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7 mg (収率 13%)

HPLC分析 : 純度 92.2% (保持時間 : 3.387分)

20 MS (ESI+) : 404 (M+H)

実施例 300

N-(2-ピリジニルメチル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg (収率 48%)

25 HPLC分析 : 純度 99.9% (保持時間 : 2.949分)

MS (ESI+) : 376 (M+H)

実施例 301

N-[2-(4-ピリジニル)エチル]-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソオキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：10 mg (収率41%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：2.899分)

5 MS (ESI+) : 390 (M+H)

実施例302

N-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソオキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：13 mg (収率50%)

10 HPLC分析：純度100% (保持時間：2.928分)

MS (ESI+) : 393 (M+H)

実施例303

N-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソオキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ

15 酢酸塩

収量：12 mg (収率45%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.020分)

MS (ESI+) : 398 (M+H)

実施例304

20 N-[3-(2-メチル-1-ピペリジニル)プロピル]-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソオキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：5 mg (収率20%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.088分)

25 MS (ESI+) : 424 (M+H)

実施例305

N-[2-(エチル-3-メチルアニリノ)エチル]-3-{5-[4-(トリフルオロメ

チル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：4 mg (収率14%)

HPLC分析：純度98.9% (保持時間：3.411分)

MS (ESI+)：446 (M+H)

5 実施例306

N-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：10 mg (収率34%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.275分)

10 MS (ESI+)：444 (M+H)

実施例307

N-{3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロピル}-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

15 収量：7 mg (収率25%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：2.854分)

MS (ESI+)：430 (M+H)

実施例308

20 N-{2-[(5-ニトロ-2-ピリジニル)アミノ]エチル}-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：15 mg (収率52%)

HPLC分析：純度98.1% (保持時間：3.732分)

MS (ESI+)：450 (M+H)

25 実施例309

N-(4-ピリジニルメチル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：8 mg (収率31%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：2.907分)

MS (ESI+) : 376 (M+H)

#### 実施例310

- 5 N-(3-ピリジニルメチル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-  
-イソオキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：13 mg (収率51%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：2.901分)

MS (ESI+) : 376 (M+H)

#### 10 実施例311

N-[2-(3-ピリジニル)エチル]-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニ  
ル]-4-イソオキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：13 mg (収率53%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：2.916分)

- 15 MS (ESI+) : 390 (M+H)

#### 実施例312

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]-N-フェニルプロピ  
オンアミド

収量：25 mg (収率79%)

- 20 HPLC分析：純度100% (保持時間：3.728分)

MS (ESI+) : 311 (M+H)

#### 実施例313

N-(2,3-ジヒドロ-5-インデニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-  
-イソオキサゾリル]プロピオンアミド

- 25 収量：27 mg (収率78%)

HPLC分析：純度99.1% (保持時間：4.100分)

MS (ESI+) : 351 (M+H)

## 実施例 314

N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソ  
オキサゾリル]プロピオンアミド

収量: 31 mg (収率 84%)

5 HPLC分析: 純度 99.5% (保持時間: 3.784分)

MS (ESI+) : 371 (M+H)

## 実施例 315

N-(4-ベンジルフェニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサ  
ゾリル]プロピオンアミド

10 収量: 17 mg (収率 43%)

HPLC分析: 純度 99.6% (保持時間: 4.307分)

MS (ESI+) : 401 (M+H)

## 実施例 316

N-(1, 1'-ビフェニル-3-イル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-  
15 イソオキサゾリル]プロピオンアミド

収量: 34 mg (収率 87%)

HPLC分析: 純度 97.7% (保持時間: 4.300分)

MS (ESI+) : 387 (M+H)

## 実施例 317

20 3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]-N-(2-チアゾリ  
ル)プロピオンアミド

収量: 34 mg (収率 90%)

HPLC分析: 純度 97.2% (保持時間: 3.346分)

MS (ESI+) : 318 (M+H)

25 実施例 318

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]-N-(4-ピリジニ  
ル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：27 mg (収率63%)

HPLC分析：純度98.8% (保持時間：2.646分)

MS (ESI+) : 312 (M+H)

実施例319

- 5 N-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3-イル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量：20 mg (収率59%)

HPLC分析：純度98.4% (保持時間：3.081分)

MS (ESI+) : 342 (M+H)

- 10 実施例320

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(6-キノリニル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：40 mg (収率80%)

HPLC分析：純度99.7% (保持時間：2.756分)

- 15 MS (ESI+) : 362 (M+H)

実施例321

N-(2-ベンゾチアゾリル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量：22 mg (収率61%)

- 20 HPLC分析：純度98.7% (保持時間：3.908分)

MS (ESI+) : 368 (M+H)

実施例322

N-(2-フルオロフェニル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

- 25 収量：26 mg (収率78%)

HPLC分析：純度99.5% (保持時間：3.735分)

MS (ESI+) : 329 (M+H)

## 実施例 3 2 3

N-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量: 30 mg (収率 80%)

5 HPLC分析: 純度 100% (保持時間: 3.608分)

MS (ESI+) : 369 (M+H)

## 実施例 3 2 4

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピオンアミド

10 収量: 33 mg (収率 84%)

HPLC分析: 純度 100% (保持時間: 4.170分)

MS (ESI+) : 395 (M+H)

## 実施例 3 2 5

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(2-フェノキシフェニル)プロピオンアミド

15 収量: 38 mg (収率 93%)

HPLC分析: 純度 99.1% (保持時間: 4.258分)

MS (ESI+) : 403 (M+H)

MS (ESI+) : 403 (M+H)

## 実施例 3 2 6

20 3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(1-フェニル-5-ピラゾリル)プロピオンアミド

収量: 19 mg (収率 51%)

HPLC分析: 純度 99.5% (保持時間: 3.490分)

MS (ESI+) : 377 (M+H)

25 実施例 3 2 7

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(5-メチル-3-イソキサゾリル)プロピオンアミド



収量：10 mg (収率33%)

HPLC分析：純度99.5% (保持時間：3.427分)

MS (ESI+) : 316 (M+H)

実施例328

- 5 3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-(3-キノリニル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：44 mg (収率85%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：2.959分)

MS (ESI+) : 362 (M+H)

- 10 実施例329

N-フェニル-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

収量：6 mg (収率35%)

HPLC分析：純度98.5% (保持時間：4.174分)

- 15 MS (ESI+) : 361 (M+H)

実施例330

N-(2,3-ジヒドロ-5-インデニル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

収量：7 mg (収率34%)

- 20 HPLC分析：純度98.3% (保持時間：4.511分)

MS (ESI+) : 401 (M+H)

実施例331

N-(3,4-ジクロロフェニル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

- 25 収量：12 mg (収率55%)

HPLC分析：純度99.5% (保持時間：4.672分)

MS (ESI+) : 429 (M+H)

## 実施例 332

N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

収量: 12 mg (収率 55%)

5 HPLC分析: 純度 99.5% (保持時間: 4.195分)

MS (ESI+): 421 (M+H)

## 実施例 333

N-(4-ベンジルフェニル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

10 収量: 12 mg (収率 55%)

HPLC分析: 純度 96.7% (保持時間: 4.698分)

MS (ESI+): 451 (M+H)

## 実施例 334

N-(1, 1'-ビフェニル-3-イル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

15

収量: 10 mg (収率 46%)

HPLC分析: 純度 98.2% (保持時間: 4.660分)

MS (ESI+): 437 (M+H)

## 実施例 335

N-(2-チアゾリル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

20

収量: 3 mg (収率 14%)

HPLC分析: 純度 97.5% (保持時間: 3.816分)

MS (ESI+): 368 (M+H)

## 25 実施例 336

N-(4-ピリジニル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：12 mg (収率52%)

HPLC分析：純度80.0% (保持時間：3.114分)

MS (ESI+) : 362 (M+H)

実施例337

- 5 N-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3-イル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

収量：5 mg (収率24%)

HPLC分析：純度97.4% (保持時間：3.634分)

MS (ESI+) : 392 (M+H)

- 10 実施例338

N-(6-キノリニル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：12 mg (収率60%)

HPLC分析：純度98.9% (保持時間：3.189分)

- 15 MS (ESI+) : 412 (M+H)

実施例339

N-(2-ベンゾチアゾリル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

収量：6 mg (収率28%)

- 20 HPLC分析：純度99.1% (保持時間：4.316分)

MS (ESI+) : 418 (M+H)

実施例340

N-(2-フルオロフェニル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

- 25 収量：8 mg (収率44%)

HPLC分析：純度99.4% (保持時間：4.200分)

MS (ESI+) : 379 (M+H)

## 実施例 341

N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-6-イル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

収量: 10 mg (収率 47%)

5 HPLC分析: 純度 100% (保持時間: 4.056分)

MS (ESI+): 419 (M+H)

## 実施例 342

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

10 収量: 13 mg (収率 52%)

HPLC分析: 純度 99.1% (保持時間: 4.859分)

MS (ESI+): 497 (M+H)

## 実施例 343

15 N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

収量: 9 mg (収率 41%)

HPLC分析: 純度 99.2% (保持時間: 4.566分)

MS (ESI+): 445 (M+H)

## 実施例 344

20 N-(2-フェノキシフェニル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

収量: 11 mg (収率 48%)

HPLC分析: 純度 99.3% (保持時間: 4.680分)

MS (ESI+): 453 (M+H)

25 実施例 345

N-(1-フェニル-5-ピラゾリル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

収量：11 mg (収率52%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.952分)

MS (ESI+)：427 (M+H)

実施例346

- 5 N-(5-メチル-3-イソキサゾリル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

収量：7 mg (収率40%)

HPLC分析：純度99.5% (保持時間：3.921分)

MS (ESI+)：366 (M+H)

- 10 実施例347

N-(3-ピリジニル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量：10 mg (収率41%)

HPLC分析：純度86.0% (保持時間：3.046分)

- 15 MS (ESI+)：362 (M+H)

実施例348

N-(2-ピラジニル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

収量：7 mg (収率36%)

- 20 HPLC分析：純度99.0% (保持時間：3.650分)

MS (ESI+)：363 (M+H)

実施例349

N-(3-キノリニル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

- 25 収量：14 mg (収率68%)

HPLC分析：純度99.2% (保持時間：3.395分)

MS (ESI+)：412 (M+H)

## 実施例 350

N-(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

収量: 11 mg (収率 5.2%)

5 HPLC分析: 純度 100% (保持時間: 4.334分)

MS (ESI+) : 419 (M+H)

## 実施例 351

N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオンアミド

10 収量: 36 mg (収率 8.4%)

HPLC分析: 純度 99.6% (保持時間: 4.208分)

MS (ESI+) : 429 (M+H)

## 実施例 352

N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]-3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

15 収量: 38 mg (収率 8.3%)

HPLC分析: 純度 100% (保持時間: 4.431分)

MS (ESI+) : 463 (M+H)

## 実施例 353

20 N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]-2-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)アセトアミド

収量: 38 mg (収率 9.1%)

HPLC分析: 純度 94.1% (保持時間: 4.136分)

MS (ESI+) : 415 (M+H)

25 実施例 354

N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]-4-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)ブタナミド

収量：34 mg (収率77%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：4.258分)

MS (ESI+)：443 (M+H)

実施例355

- 5 N-{4-[(2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオンアミド

収量：35 mg (収率82%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.796分)

MS (ESI+)：427 (M+H)

- 10 実施例356

3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

収量：17 mg (収率36%)

- 15 HPLC分析：純度100% (保持時間：4.035分)

MS (ESI+)：461 (M+H)

実施例357

N-{4-[(2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}-2-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)アセトアミド

- 20 収量：23 mg (収率55%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.718分)

MS (ESI+)：413 (M+H)

実施例358

- 25 N-{4-[(2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}-4-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)ブタナミド

収量：40 mg (収率92%)

HPLC分析：純度99.1% (保持時間：3.862分)

MS (ESI+) : 441 (M+H)

実施例 359

N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル)プロピオンアミド

5 収量 : 26 mg (収率 63%)

HPLC分析 : 純度 100% (保持時間 : 3.897分)

MS (ESI+) : 415 (M+H)

実施例 360

N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-クロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオンアミド

10

収量 : 27 mg (収率 59%)

HPLC分析 : 純度 100% (保持時間 : 4.135分)

MS (ESI+) : 449 (M+H)

実施例 361

15 N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-2-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル)アセトアミド

収量 : 26 mg (収率 64%)

HPLC分析 : 純度 100% (保持時間 : 3.826分)

MS (ESI+) : 401 (M+H)

20 実施例 362

N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-4-(5-フェニル-4-イソオキサゾリル)ブタナミド

収量 : 26 mg (収率 61%)

HPLC分析 : 純度 100% (保持時間 : 3.960分)

25 MS (ESI+) : 429 (M+H)

実施例 363

N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-(3,5-ジフェニル-4-イ



ソオキサゾリル)プロピオンアミド

収量：31 mg (収率64%)

HPLC分析：純度99.9% (保持時間：4.417分)

MS (ESI+)：491 (M+H)

5 実施例364

N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量：30 mg (収率70%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：4.074分)

10 MS (ESI+)：429 (M+H)

実施例365

N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-(3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオンアミド

収量：35 mg (収率82%)

15 HPLC分析：純度100% (保持時間：3.934分)

MS (ESI+)：429 (M+H)

実施例366

N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-メトキシフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

20 収量：32 mg (収率73%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.914分)

MS (ESI+)：445 (M+H)

実施例367

25 N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル}プロピオンアミド

収量：30 mg (収率63%)

HPLC分析：純度99.9% (保持時間：4.293分)

MS (ESI+) : 483 (M+H)

実施例 368

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシ  
シド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピオンア  
5 ミド

収量 : 27 mg (収率 44%)

HPLC分析 : 純度 97.0% (保持時間 : 3.274分)

MS (ESI+) : 445 (M+H)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.8-2.0(2H, m), 2.70(2H, t, J = 7Hz), 3.07(2H, t, J = 7Hz), 3.  
10 19(2H, d, J = 21Hz), 4.1-4.2(2H, m), 4.3-4.5(2H, m), 7.1-7.25(4H, m), 7.35-  
7.45(2H, m), 7.7-7.8(2H, m), 8.11 (1H, br s), 8.23(1H, s)。

実施例 369

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-ニトロフェニル)-  
4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

15 収量 : 44 mg (収率 71%)

HPLC分析 : 純度 99.4% (保持時間 : 3.730分)

MS (ESI+) : 488 (M+H)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.24(6H, t, J = 7Hz), 2.75(2H, t, J = 7Hz), 3.09(2H, d, J = 22  
Hz), 3.15(2H, d, J = 7Hz), 3.9-4.05(4H, m), 7.1-7.2(2H, m), 7.36(2H, d, J =  
20 8.5Hz), 7.97(2H, d, J = 8.5Hz), 8.22 (1H, br s), 8.35-8.4(3H, m)。

実施例 370

N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(3,4-ジメトキシフェ  
ニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量 : 57 mg (収率 90%)

25 HPLC分析 : 純度 99.9% (保持時間 : 3.502分)

MS (ESI+) : 503 (M+H)

実施例 371

3-[5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収量: 51 mg (収率75%)

HPLC分析: 純度99.9% (保持時間: 3.979分)

5 MS (ESI+) : 539 (M+H), 541

実施例372

3-[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収量: 48 mg (収率77%)

10 HPLC分析: 純度100% (保持時間: 3.990分)

MS (ESI+) : 495 (M+H)

実施例373

3-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

15 収量: 53 mg (収率82%)

HPLC分析: 純度99.6% (保持時間: 4.180分)

MS (ESI+) : 511 (M+H)

実施例374

20 N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量: 37 mg (収率63%)

HPLC分析: 純度100% (保持時間: 3.822分)

MS (ESI+) : 479 (M+H)

実施例375

25 N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量: 10 mg (収率17%)

HPLC分析：純度98.7% (保持時間：3.476分)

MS (ESI+) : 460 (M+H)

実施例376

3-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[4-(ジメ  
5 チルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収量：43mg (収率72%)

HPLC分析：純度99.8% (保持時間：3.237分)

MS (ESI+) : 475 (M+H)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.67(2H, t, J = 7Hz), 3.11(2H, t, J = 7Hz), 3.14(2H, d, J = 22  
10 Hz), 3.64(3H, s), 3.69(3H, s), 3.94(3H, s), 3.95(3H, s), 6.97(1H, d, J = 9H  
z), 7.35-7.55(4H, m), 7.42(2H, d, J = 8.5Hz), 7.56(1H, br s), 8.24(1H, s)。

実施例377

3-[5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[4  
-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

15 収量：34mg (収率53%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.732分)

MS (ESI+) : 511 (M+H), 513

実施例378

3-[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[4  
20 -(ジメチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収量：37mg (収率63%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.739分)

MS (ESI+) : 467 (M+H)

実施例379

25 3-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[4-(ジメチ  
ルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収量：38mg (収率64%)

HPLC分析：純度99.8% (保持時間：3.909分)

MS (ESI+) : 483 (M+H)

実施例380

- 5 N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-  
イソオキサゾリル]プロピオンアミド

収量：40mg (収率64%)

HPLC分析：純度99.6% (保持時間：3.680分)

MS (ESI+) : 447 (M+H)

実施例381

- 10 3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]-N-[4-(ジメ  
チルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収量：31mg (収率56%)

HPLC分析：純度99.8% (保持時間：3.565分)

MS (ESI+) : 451 (M+H)

- 15 実施例382

N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]-3-[5-(4-ニトロフェニル)-4-イ  
ソオキサゾリル]プロピオンアミド

収量：49mg (収率83%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.746分)

- 20 MS (ESI+) : 474 (M+H)

実施例383

N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]-3-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)  
-4-イソオキサゾリル]プロピオンアミド

収量：51mg (収率83%)

- 25 HPLC分析：純度99.8% (保持時間：3.528分)

MS (ESI+) : 489 (M+H)

実施例384

3-[5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]プロピオンアミド

収量：52 mg (収率79%)

HPLC分析：純度99.7% (保持時間：4.011分)

5 MS (ESI+) : 525 (M+H), 527

実施例385

3-[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]プロピオンアミド

収量：51 mg (収率84%)

10 HPLC分析：純度99.9% (保持時間：4.019分)

MS (ESI+) : 481 (M+H)

NMR(CDC<sub>3</sub>) δ: 1.32(6H, t, J = 7Hz), 2.73(2H, t, J = 7Hz), 3.10(2H, t, J = 7Hz), 4.0-4.2(4H, m), 7.5-7.8(8H, m), 8.27(1H, s)。

実施例386

15 3-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]プロピオンアミド

収量：53 mg (収率85%)

HPLC分析：純度99.8% (保持時間：4.215分)

MS (ESI+) : 497 (M+H)

20 実施例387

N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量：25 mg (収率42%)

HPLC分析：純度97.9% (保持時間：3.375分)

25 MS (ESI+) : 433 (M+H)

NMR(CDC<sub>3</sub>) δ: 2.69(2H, t, J = 7Hz), 3.08(2H, t, J = 7Hz), 3.10(2H, d, J = 21 Hz), 3.62(3H, s), 3.66(3H, s), 7.1-7.2(4H, m), 7.38(2H, d, J = 8.5Hz), 7.7-

7.75(2H, m), 8.01 (1H, br s), 8.26(1H, s)。

実施例 388

N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]-3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

5 収量：36 mg (収率62%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.849分)

MS (ESI+) : 465 (M+H)

実施例 389

3-[5-(4-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

10 収量：19 mg (収率33%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.375分)

MS (ESI+) : 472 (M+H)

15 実施例 390

3-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

収量：24 mg (収率40%)

20 HPLC分析：純度100% (保持時間：3.136分)

MS (ESI+) : 487 (M+H)

実施例 391

3-[5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

25 収量：24 mg (収率37%)

HPLC分析：純度99.9% (保持時間：3.637分)

MS (ESI+) : 523 (M+H) , 525

実施例 392

3-[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}

5 プロピオンアミド

収量 : 22 mg (収率 37%)

HPLC分析 : 純度 100% (保持時間 : 3.634分)

MS (ESI+) : 479 (M+H)

実施例 393

10 3-[5-(3,5-ジクロロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

収量 : 28 mg (収率 44%)

HPLC分析 : 純度 100% (保持時間 : 3.809分)

15 MS (ESI+) : 495 (M+H)

実施例 394

N-ベンジル-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量 : 33 mg (収率 57%)

20 HPLC分析 : 純度 98.3% (保持時間 : 3.184分)

MS (ESI+) : 424 (M+H)

実施例 395

3-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピ

25 オンアミド

収量 : 20 mg (収率 35%)

HPLC分析 : 純度 100% (保持時間 : 3.462分)



MS (ESI+) : 463 (M+H)

実施例 396

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-{4-[(5-メチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}

5 プロピオンアミド

収量 : 33 mg (収率 52%)

HPLC分析 : 純度 97.6% (保持時間 : 3.419分)

MS (ESI+) : 459 (M+H)

NMR(CDC<sub>3</sub>) δ : 0.84(3H, t, J = 7Hz), 2.0-2.4(1H, m), 2.68(2H, t, J = 7Hz), 3.08(2H, t, J = 7Hz), 3.1-3.25(2H, m), 3.75-3.85(1H, m), 4.0-4.2(2H, m), 4.25-4.4(1H, m), 7.1-7.2(4H, m), 7.35-7.45(2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 7.95 (1H, br s), 8.27(1H, s)。

実施例 397

15 N-{4-[(5,5-ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量 : 33 mg (収率 50%)

HPLC分析 : 純度 95.8% (保持時間 : 3.546分)

MS (ESI+) : 473 (M+H)

20 NMR(CDC<sub>3</sub>) δ : 1.23(6H, t, J = 7Hz), 2.69(2H, t, J = 7Hz), 3.0-3.2(4H, m), 4.3-4.8(4H, m), 7.1-7.25(4H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.7-7.8(2H, m), 7.8-7.9(1H, m), 8.28(1H, s)。

実施例 398

25 N-{4-[(5,5-ジエチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量 : 35 mg (収率 50%)

HPLC分析：純度100%（保持時間：3.805分）

MS (ESI+) : 501 (M+H)

実施例399

N-{4-[(4,6-ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-  
5 2-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソオキサ  
ゾリル]プロピオンアミド

収量：34mg（収率52%）

HPLC分析：純度97.6%（保持時間：3.505分）

MS (ESI+) : 473 (M+H)

10 実施例400

N-{4-[(5-ブチル-5-エチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィ  
ナン-2-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソ  
オキサゾリル]プロピオンアミド

収量：32mg（収率44%）

15 HPLC分析：純度98.9%（保持時間：4.130分）

MS (ESI+) : 529 (M+H)

NMR(CDC<sub>3</sub>) δ : 0.7-0.95(6H, m), 1.0-1.4(8H, m), 2.68(2H, t, J = 7Hz), 3.07(2H,  
t, J = 7Hz), 3.18(2H, d, J = 21Hz), 3.75-3.9(2H, m), 4.05-4.2(2H, m), 7.1-  
7.25(4H, m), 7.35-7.45(2H, m), 7.7-7.8(2H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 8.27(1H, s)。

20 実施例401

N-{4-[2,2-ビス(ジエチルホスホノ)エテニル]フェニル}-3-[5-(4-フ  
ルオロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロピオンアミド

収量：31mg（収率37%）

HPLC分析：純度100%（保持時間：3.730分）

25 MS (ESI+) : 609 (M+H)

実施例402

N-(4-{[ビス(エチルアミノ)ホスホリル]メチル}フェニル)-3-[5-(4-フ

ルオロフェニル)−4−イソオキサゾリル]プロピオンアミド

収量：13 mg (収率21%)

HPLC分析：純度97.3% (保持時間：3.362分)

MS (ESI+) : 459 (M+H)

5 実施例403

N−[4−(ジエチルホスホノメチル)−2−メチルフェニル]−3−[5−(4−フル  
オロフェニル)−4−イソオキサゾリル]プロピオンアミド

収量：37 mg (収率56%)

HPLC分析：純度98.1% (保持時間：3.615分)

10 MS (ESI+) : 475 (M+H)

実施例404

N−[3−(ジエチルホスホノメチル)フェニル]−3−[5−(4−フルオロフェニル)  
−4−イソオキサゾリル]プロピオンアミド

収量：34 mg (収率53%)

15 HPLC分析：純度99.7% (保持時間：3.668分)

MS (ESI+) : 461 (M+H)

実施例405

N−[2−(ジエチルホスホノメチル)フェニル]−3−[5−(4−フルオロフェニル)  
−4−イソオキサゾリル]プロピオンアミド

20 収量：44 mg (収率69%)

HPLC分析：純度96.4% (保持時間：3.789分)

MS (ESI+) : 461 (M+H)

実施例406

25 N−{4−[(5−エチル−5−メチル−2−オキシド−1,3,2−ジオキサホスフィ  
ナン−2−イル)メチル]フェニル}−3−[5−(4−フルオロフェニル)−4−イソ  
オキサゾリル]プロピオンアミド

収量：30 mg (収率44%)

HPLC分析：純度98.4% (保持時間：3.672分)

MS (ESI+) : 487 (M+H)

実施例407

5 N-[4-(ジブチルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量：44mg (収率61%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：4.299分)

MS (ESI+) : 517 (M+H)

実施例408

10 N-[4-(ジイソプロピルホスホノメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量：48mg (収率70%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.906分)

MS (ESI+) : 489 (M+H)

15 実施例409

N-{4-[2-(ジエチルホスホノ)エチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量：37mg (収率57%)

HPLC分析：純度100% (保持時間：3.725分)

20 MS (ESI+) : 475 (M+H)

実施例410

N-{4-[ (E)-2-(ジエチルホスホノ)-2-(エトキシカルボニル)エチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

25 収量：9mg (収率12%)

HPLC分析：純度80.0% (保持時間：3.972分)

MS (ESI+) : 545 (M+H)

## 実施例 4 1 1

N-[2-(ジエチルホスホノ)エチル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]プロピオンアミド

収量：1.2 mg (収率 10%)

5 HPLC分析：純度 91.6% (保持時間：3.211分)

MS (ESI+)：399 (M+H)

## 実施例 4 1 2

3-[5-(4-フルオロフェニル)-4-イソキサゾリル]-N-[3-(ジエチルホスホノ)プロピル]プロピオンアミド

10 収量：10 mg (収率 18%)

HPLC分析：純度 97.4% (保持時間：3.182分)

MS (ESI+)：413 (M+H)

## 実施例 4 1 3

15 N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオンアミド (221 mg)、臭化トリメチルシリル (0.17 ml) 及びアセトニトリル (10 ml) の混合物を室温で16時間かきまぜた。反応混合物を分取HPLCで精製し、N-[4-(エチルホスホノメチル)フェニル]-3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)プロピオンアミド (139 mg、67%) を得た。融点 80-82°C。

20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ：1.27(3H, t, J = 7Hz), 2.64(2H, t, J = 7Hz), 3.0-3.2(4H, m), 3.9-4.1(2H, m), 7.1-7.2(3H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.4-7.6(4H, m), 7.6-7.7(2H, m), 8.21(1H, s)。

MS (ESI+)：415 (M+H)

25 分取HPLC操作における副生成物として、3-(5-フェニル-4-イソキサゾリル)-N-[4-(ホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミドを得た。

収量：39 mg (収率 20%)

融点：162-164°C

NMR (DMSO)  $\delta$ : 2.67(2H, t, J = 7Hz), 2.88(2H, t, J = 21Hz), 2.96(2H, t, J = 7 Hz), 7.15(2H, dd, J = 8.5/2Hz), 7.45(2H, d, J = 8.5Hz), 7.5-7.65(3H, m), 7.76(2H, dd, J = 8.5/2Hz), 8.56(1H, s), 9.90(1H, s)。

MS (ESI+) : 387 (M+H)

5 製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 68 の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg

10 計 60 mg

1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 68 の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
15 3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

1000錠 計 140 g

1)、2)、3) の全量および 30 g の 4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を  
20 行う。この整粒末に 14 g の 4) および 1 g の 5) を混合し、打錠機により打錠す  
る。このようにして、1錠あたり実施例 68 の化合物 30 mg を含有する錠剤 100  
0錠を得る。

産業上の利用可能性

本発明の化合物 (I)、(Ia) および (II) は、優れたインスリン分泌促進作  
25 用および血糖低下作用を有し、しかも低毒性であるため、糖尿病の予防・治療剤な  
どとして用いることができる。

また、本発明のイソオキサゾール誘導体は、高濃度グルコースの存在下でのみ選

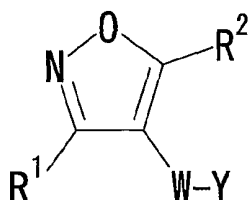
択的にインスリン分泌促進作用を発揮する、グルコース依存性インスリン分泌促進剤として用いることができる。したがって、該イソオキサゾール誘導体は、インスリンの弊害である血管合併症や低血糖誘発などの危険性の低い、安全な糖尿病の予防・治療剤などとして有用である。

5

本出願は、日本で出願された特願2000-350869を基礎としておりそれらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I a)



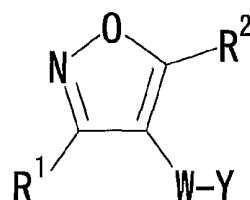
5 [式中、 $R^1$ および $R^2$ の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていてもよい環状基を；

Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；

Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基

10 またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。ただし、 $R^1$ または $R^2$ が3, 5-ジ tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル、Wが $C_{1-4}$ アルキレンであるとき、YはOHでない。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる糖尿病の予防・治療剤。

## 2. 一般式 (I)



15 [式中、 $R^1$ および $R^2$ の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていてもよい環状基を；

Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；

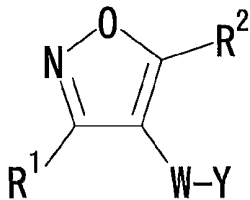
Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基

20 またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる耐糖能不全



の予防・治療剤。

3. 一般式 (I)



[式中、 $R^1$ および $R^2$ の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていても

5 よい環状基を；

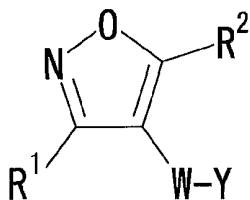
Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；

Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基

またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。]

10 表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン分泌促進剤。

4. 一般式 (I)



[式中、 $R^1$ および $R^2$ の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていても

15 よい環状基を；

Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；

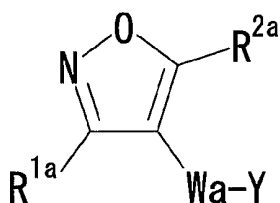
Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基

またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。]

20 表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる糖尿病性合併症の予防・治療剤。

5. 糖尿病性合併症が神経障害である請求項4記載の予防・治療剤。

6. 一般式 (II)



[式中、 $R^{1a}$ および $R^{2a}$ の一方は水素原子を、他方は置換されていてもよい環状基

5 を；

Wa は2価の脂肪族炭化水素基を；

Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。

10 ただし、Wa が $C_{1-3}$ アルキレンかつYが式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、前記と同意義を示す) で示される基またはメチルエステル化されていてもよいカルボキシル基であるとき、 $R^{1a}$ は水素原子、 $R^{2a}$ は置換されていてもよい環状基である] で表される化合物 (ただし、5-フェニル-4-イソオキサゾリルメタノールおよび5-フェニル-4-イソオキサゾリル酢酸を除く) またはその塩。

15 7.  $R^{1a}$ または $R^{2a}$ で示される置換されていてもよい環状基が置換されていてもよい芳香族基である請求項6記載の化合物。

8.  $R^{1a}$ が水素原子、 $R^{2a}$ が置換されていてもよい環状基である請求項6記載の化合物。

9.  $R^{2a}$ が置換されていてもよい芳香族基である請求項8記載の化合物。

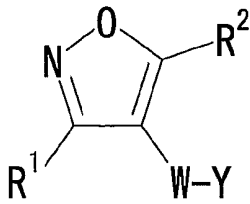
20 10. Wa が炭素数1~4の2価の脂肪族炭化水素基である請求項6記載の化合物。

11. Yがアミド化されていてもよいカルボキシル基である請求項6記載の化合物。

12. 請求項6記載の化合物のプロドラッグ。

13. 3-[5-(3,4-ジクロロフェニル)-4-イソオキサゾリル]プロパン-1-オール；

- 3- [5- (3, 4-ジクロロフェニル) - 4-イソオキサゾリル] プロピオン酸  
もしくはその塩;
- 3- [5- (4-クロロフェニル) - 4-イソオキサゾリル] プロパン-1-オール;
- 5 3- [5- (4-クロロフェニル) - 4-イソオキサゾリル] プロピオン酸もしくは  
はその塩;
- 3- [5- (3, 4-ジフルオロフェニル) - 4-イソオキサゾリル] プロパン-  
1-オール;
- 3- [5- (3, 4-ジフルオロフェニル) - 4-イソオキサゾリル] プロピオン  
10 酸もしくはその塩;
- N- [4- (ジエチルホスホノメチル) フェニル] - 3- (5-フェニル-4-イ  
ソオキサゾリル) プロピオンアミド;
- N- [4- (ジエチルホスホノメチル) フェニル] - 3- [5- (4-フルオロフ  
15 ェニル) - 4-イソオキサゾリル] プロピオンアミド;
- N- [4- (ジメチルホスホノメチル) フェニル] - 3- (5-フェニル-4-イソ  
オキサゾリル) プロピオンアミド;
- N- {4- [ (2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン-2-イル) メチ  
ル] フェニル} - 3- (5-フェニル-4-イソオキサゾリル) プロピオンアミド;
- N-ベンジル-N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] - 3- [5- (4-フルオ  
20 ロフェニル) - 4-イソオキサゾリル] プロピオンアミド; または  
N-ベンジル-N- (1-ベンジル-3-ピロリジニル) - 3- [5- (4-フル  
オロフェニル) - 4-イソオキサゾリル] プロピオンアミドである請求項6記載の  
化合物。
- 1 4. 請求項6記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。
- 25 1 5. イソオキサゾール誘導体を含有してなるグルコース依存性インスリン分泌促  
進剤。
- 1 6. 哺乳動物に一般式 (I a)

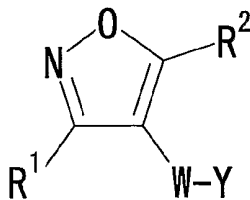


[式中、 $R^1$ および $R^2$ の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていてもよい環状基を；

Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；

- 5 Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。ただし、 $R^1$ または $R^2$ が3, 5-ジ tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル、Wが $C_{1-4}$ アルキレンであるとき、YはOHでない。]
- 10 はそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防・治療方法。

#### 17. 哺乳動物に式 (I)

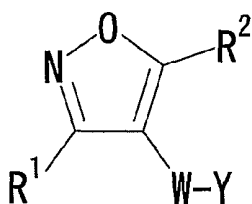


[式中、 $R^1$ および $R^2$ の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていてもよい環状基を；

Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；

- Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。]
- 20 表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病性合併症の予防・治療方法。

## 18. 哺乳動物に式 (I)



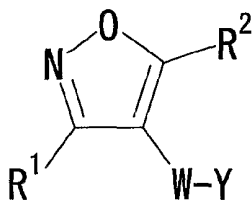
[式中、 $R^1$ および $R^2$ の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていてもよい環状基を；

5 Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；

Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。]

10 特徴とする、該哺乳動物における耐糖能不全の予防・治療方法。

## 19. 哺乳動物に一般式 (I)



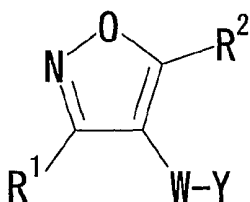
[式中、 $R^1$ および $R^2$ の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていてもよい環状基を；

15 Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；

Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。]

20 特徴とする、該哺乳動物におけるインスリン分泌を促進する方法。

## 20. 糖尿病の予防・治療剤製造のための、式 (I a)

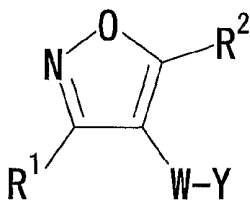


[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていてもよい環状基を；

Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；

- 5 Yは式： $-OR^3$ （R<sup>3</sup>は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す）で示される基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。ただし、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>が3，5-ジ tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル、WがC<sub>1-4</sub>アルキレンであるとき、YはOHでない。]
- 10 はそのプロドラッグの使用。

#### 2 1. 糖尿病性合併症の予防・治療剤製造のための、一般式 (I)



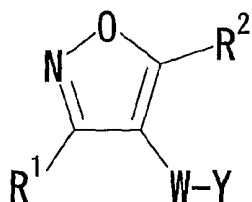
[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていてもよい環状基を；

- 15 Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；

Yは式： $-OR^3$ （R<sup>3</sup>は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す）で示される基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。]

で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

- 20 2 2. 耐糖能不全の予防・治療剤製造のための、一般式 (I)

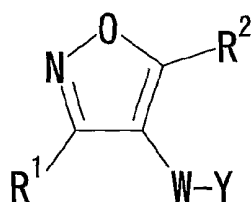


[式中、 $R^1$ および $R^2$ の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていてもよい環状基を；

Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；

- 5 Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

### 23. インスリン分泌促進剤製造のための、一般式 (I)



10

[式中、 $R^1$ および $R^2$ の一方は水素原子または置換基を、他方は置換されていてもよい環状基を；

Wは結合手または2価の脂肪族炭化水素基を；

- 15 Yは式： $-OR^3$  ( $R^3$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) で示される基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

24. 請求項1記載の糖尿病の予防・治療剤、および当該薬剤を糖尿病の予防・治療に使用しうるかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

20

25. 請求項2記載の耐糖能不全の予防・治療剤、および当該薬剤を耐糖能不全の

予防・治療に使用しうるかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

26. 請求項3記載のインスリン分泌促進剤、および当該薬剤をインスリン分泌を促進するために使用しうるかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

27. 請求項4記載の糖尿病合併症の予防・治療剤、および当該薬剤を糖尿病合併症の予防・治療に使用しうるかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10001

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. <sup>7</sup> C07D261/08, C07D417/12, C07D413/12, C07D413/06, C07D413/14, C07D413/04, A61K31/42, A61K31/675, A61K31/427, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/454, A61K31/422, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/541, A61K31/5377, A61K31/4725, A61K31/55, A61P3/10 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D261/08, C07D417/12, C07D413/12, C07D413/06, C07D413/14, C07D413/04, A61K31/42, A61K31/675, A61K31/427, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/454, A61K31/422, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/541, A61K31/5377, A61K31/4725, A61K31/55, A61P3/10 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 00/38666 A2 (Metabasis Therapeutics, Inc.), 06 July, 2000 (06.07.2000), example 26 & EP 1143955 A2	1-5, 15, 20-27 6-14
X	US 3752818 A (Farbenfab Bayer AG), 14 August, 1973 (14.08.1973), & JP 50-34030 B1	15
X	JP 54-44665 A (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 April, 1979 (09.04.1979) (Family: none)	15
X	EP 903345 A1 (Hoechst Marion Roussel Deut GmbH), 24 March, 1999 (24.03.1999), & JP 11-124372 A & US 6060494 A	15
X	EP 208040 A1 (Taiho Pharm. Co., Ltd.), 14 January, 1987 (14.01.1987), & JP 62-12776 A & US 4714765 A	15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* "A" "E" "L" "O" "P"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance earlier document but published on or after the international filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" "X" "Y" "&"
Date of the actual completion of the international search 07 January, 2002 (07.01.02)		Date of mailing of the international search report 22 January, 2002 (22.01.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10001

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.: 16-19  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  

Claims 16-19 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1 (iv) of the Regulations under the PCT, to search.
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))                  Int. C17 C07D261/08, C07D417/12, C07D413/12, C07D413/06, C07D413/14, C07D413/04, A61K31/42, A61K31/675, A61K31/427, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/454                  (特別ページに続く)</p>														
<p>B. 調査を行った分野                  調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))                  Int. C17 C07D261/08, C07D417/12, C07D413/12, C07D413/06, C07D413/14, C07D413/04, A61K31/42, A61K31/675, A61K31/427, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/454                  (特別ページに続く)</p>														
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>														
<p>国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)                  CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)</p>														
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X A</td> <td>WO 00/38666 A2 (METABASIS THERAPEUTICS, INC) 2000.07.06 Example26. 参照 &amp; EP 1143955 A2</td> <td>1-5, 15, 20-27-6-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 3752818 A (FARBENFAB BAYER AG) 1973.08.14 &amp; JP 50-34030 B1</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 54-44665 A (大鵬薬品工業株式会社) 1979.04.09 (ファミリーなし)</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X A	WO 00/38666 A2 (METABASIS THERAPEUTICS, INC) 2000.07.06 Example26. 参照 & EP 1143955 A2	1-5, 15, 20-27-6-14	X	US 3752818 A (FARBENFAB BAYER AG) 1973.08.14 & JP 50-34030 B1	15	X	JP 54-44665 A (大鵬薬品工業株式会社) 1979.04.09 (ファミリーなし)	15
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号												
X A	WO 00/38666 A2 (METABASIS THERAPEUTICS, INC) 2000.07.06 Example26. 参照 & EP 1143955 A2	1-5, 15, 20-27-6-14												
X	US 3752818 A (FARBENFAB BAYER AG) 1973.08.14 & JP 50-34030 B1	15												
X	JP 54-44665 A (大鵬薬品工業株式会社) 1979.04.09 (ファミリーなし)	15												
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>														
<p>* 引用文献のカテゴリー                  「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの                  「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの                  「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)                  「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献                  「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献                  「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの                  「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの                  「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの                  「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>														
<p>国際調査を完了した日 07.01.02</p>		<p>国際調査報告の発送日 22.01.02</p>												
<p>国際調査機関の名称及びあて先                  日本国特許庁 (ISA/JP)                  郵便番号100-8915                  東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保                  4P   9840                  電話番号 03-3581-1101 内線 3490</p>												

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 903345 A1 (HOECHST MARION ROUSSEL DEUT GMBH) 1999.03.24 & JP 11-124372 A & US 6060494 A	15
X	EP 208040 A1 (TAIHO PHARM CO LTD) 1987.01.14 & JP 62-12776 A & US 4714765 A	15

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 16-19 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲16-19は「治療による人体の処置方法に関するもの」であって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

A61K31/422, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/  
541, A61K31/5377, A61K31/4725, A61K31/55, A61  
P3/10

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

A61K31/422, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/  
541, A61K31/5377, A61K31/4725, A61K31/55, A61  
P3/10