

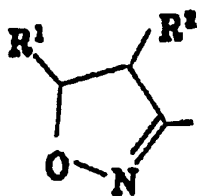


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

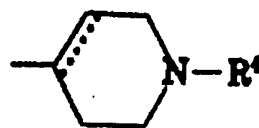
<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 261/08, 261/14, 261/18, 261/20, 413/04, 413/12, 413/14, 417/04, A61K 31/42, 31/425, 31/44, 31/445, 31/47, 31/495, 31/50, 31 /505, 31 /535, 31 /54</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 94/20475 (43) 国際公開日 1994年9月15日(15.09.94)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00308 (22) 国際出願日 1994年2月23日(23. 02. 94) (30) 優先権データ 特願平5/40813 1993年3月2日(02. 03. 93) JP 特願平5/216275 1993年8月31日(31. 08. 93) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7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) 高杉 寿(TAKASUGI, Hisashi)(JP/JP) 〒591 大阪府堺市百舌鳥梅北3-116-10 Osaka, (JP) 久野敦司(KUNO, Atsushi)(JP/JP) 〒563-01 大阪府豊能郡豊能町新光風台5-24-6 Osaka, (JP) 大久保 充(OHKUBO, Mitsuru)(JP/JP) 〒666-02 兵庫県川辺郡猪名川町伏見台5-1-65 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁理士 関 英男(SEKI, Hideo) 〒532 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, HU, JP, KR, RU, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : ISOXAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 イソキサゾール誘導体



(I)



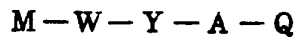
(II)

(57) Abstract

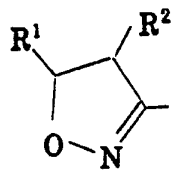
A compound useful as a drug and represented by the general formula: M-W-Y-A-Q, (wherein M represents a group of general formula (I), wherein R¹ and R² represent each hydrogen, etc.; W represents a bond, lower alkylene, etc.; Y represents lower alkylene, -NH-, -C(=O)-, etc.; A represents a bond or lower alkylene; and Q represents a group of general formula (II), etc., wherein R⁴ represents lower alkyl, etc.; and symbol..... represents either a single or a double bond), a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical composition containing the above compound and having an acetylcholine esterase inhibitor activity.

(57) 要約

一般式：



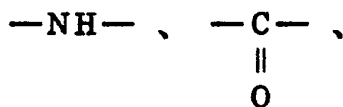
[式中、Mは式：



(式中、R¹ および R² はそれぞれ水素等をそれぞれ示す)で表わされる基、

Wは結合、低級アルキレン等、

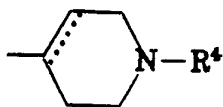
Yは低級アルキレン、



等

Aは結合または低級アルキレンを

Qは式：



(式中、R⁴ は低級アルキル等を、..... は単結合または二重結合を示す)で表わされる基等、をそれぞれ意味する]で表わされる医薬として有用な化合物およびその医薬として許容される塩及び上記化合物を含有するアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する医薬組成物。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	CZ	チェッコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダードトバゴ
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェッコスロヴァキア	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム

明 細 書

イソオキサゾール誘導体

技術分野

この発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用お
よびムスカリン受容体に対する強い親和力を有する新規
5 イソオキサゾール誘導体に関するものであり医療の分
野で利用される。

背景技術

アセチルコリンエステラーゼ阻害物質は数多く知られ
10 ているが、この発明の下記一般式（I）で示されるイソ
オキサゾール誘導体は知られていない。

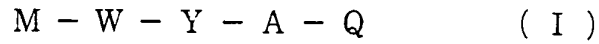
発明の開示

アセチルコリンエステラーゼ阻害物質は知られている
が、この発明はさらに優れた医薬品の開発を意図してな
15 されたものである。

この発明は新規なイソオキサゾール誘導体およびその
医薬として許容される塩に関する。

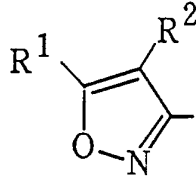
さらに詳細にはこの発明は、アセチルコリンエステ
ラーゼ阻害物質であり、したがって健忘症、痴呆（たと
20 えばアルツハイマー型の老人性痴呆、脈管性痴呆ならび
に脳血管障害などの中枢神経系の疾患の予防および治療
に有用である新規なイソオキサゾール誘導体および医薬
として許容されるその塩に関する。

本発明が目的とするイソオキサゾール誘導体は新規で
25 あり、次の一般式（I）で表わされる：



[式中、Mは式：

5



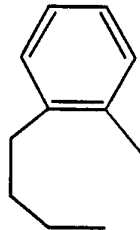
(式中、R¹は、水素、低級アルキル、適当な置換基を有していてもよい複素環基、または適当な置換基を有していてもよいアリールを、

10

R²は、水素、低級アルキル、適当な置換基を有していてもよい複素環基、または適当な置換基を有していてもよいアリールを表わすか、あるいは、

R¹とR²とが互に結合して、式：

15

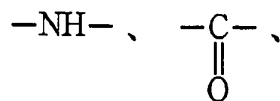


の基を形成する)で表わされる基、

20

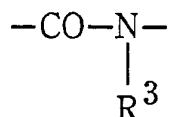
Wは、結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンを、

Yは、低級アルキレン、

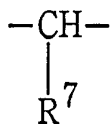


25

式：



- 5 (式中、 R^3 は水素または低級アルキルを表わす。) の基または式：

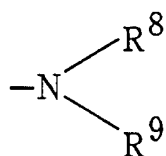


- 10 (式中、 R^7 はヒドロキシまたは保護されたヒドロキシを表わす。) の基を、

A は、結合または低級アルキレンを、

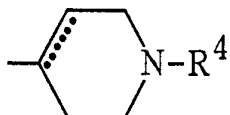
Q は、式：

15



- (式中、 R^8 は低級アルキルを、 R^9 はアル(低級)アルキルを表わす。) の基または式：

20



- (式中、 R^4 は低級アルキルまたは適当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキルを、

25

.....

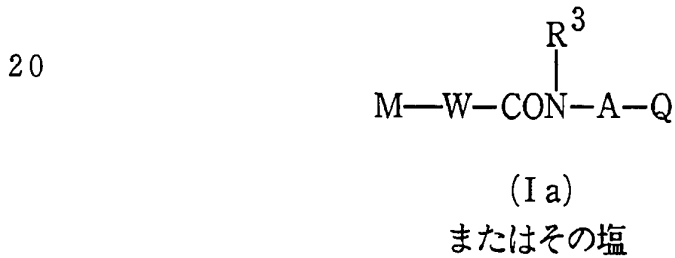
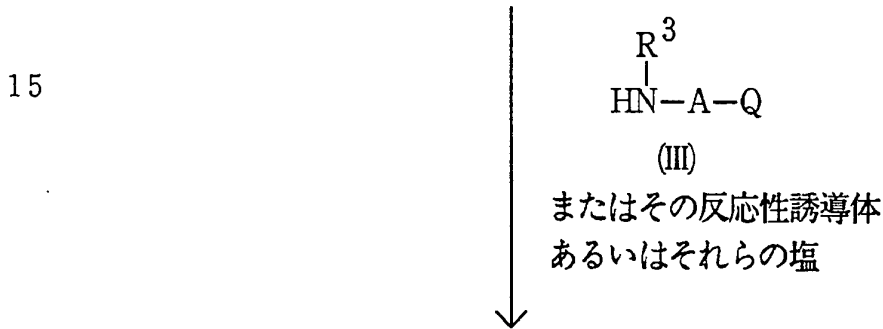
は単結合または二重結合を表わす。)の基をそれぞれ示
 5 す]

本発明の目的化合物 (I) は、次の諸方法によって製
 造できる。

製造法 (1)

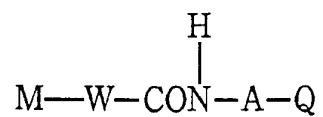


またはそのカルボキシ基に
 おける反応性誘導体あるい
 はそれらの塩



5

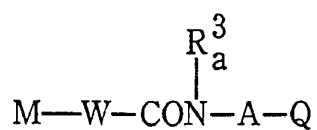
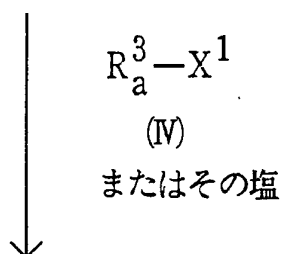
製造法 (2)



5

(Ib)
またはその塩

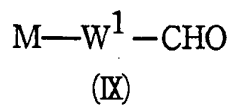
10



15

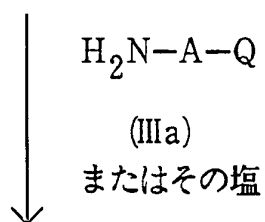
(Ic)
またはその塩

製造法 (3)

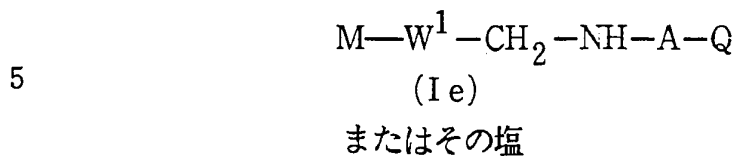
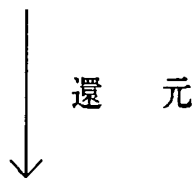


20

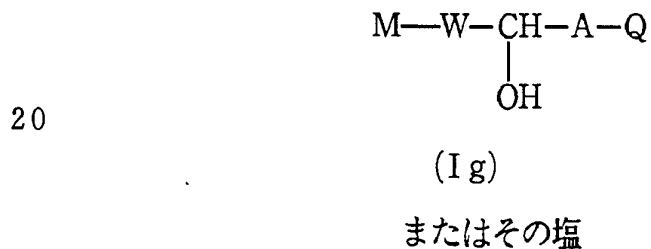
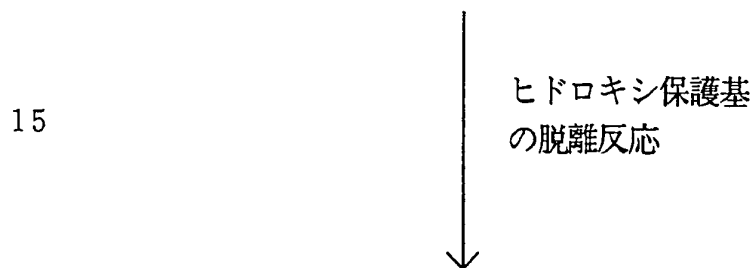
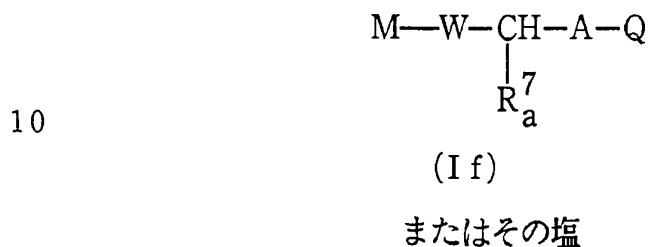
またはその塩



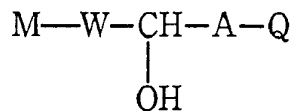
25



製造法 (4)



製造法 (5)



(I g)

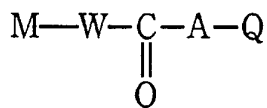
またはその塩

5

酸化



10



(I h)

またはその塩

15

上記式中、 R^3 、M、W、A、およびQは各々上に定義した通りであり、

R^3 は低級アルキルを、

X^1 は酸残基を、

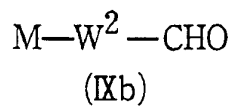
20 W^1 は、結合、 $C_1 \sim C_5$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_5$ アルケニレンを、

R^7 は保護されたヒドロキシを表わす。

出発化合物またはそれらの塩は、次の諸方法によって製造できる。

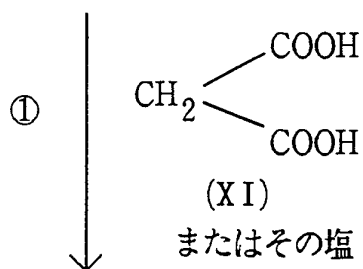
25

製造法 (A)

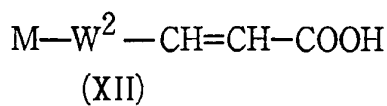


またはその塩

5

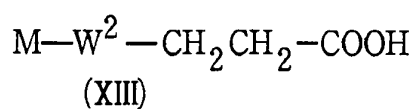
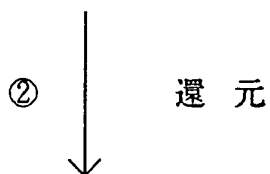


10



またはその塩

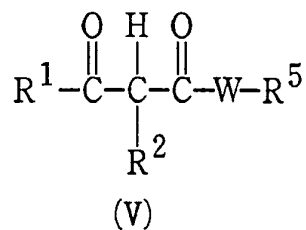
15



またはその塩

製造法 (B)

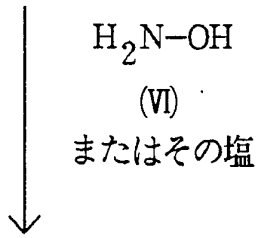
20



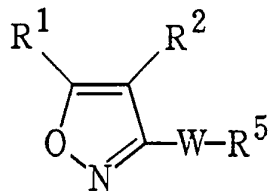
またはその塩

25

9



5

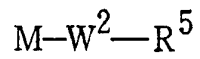


(IIb)

またはその塩

10

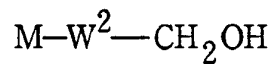
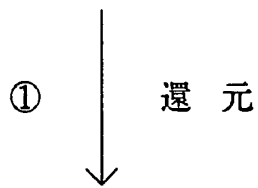
製造法 (C)



(IIc)

またはその塩

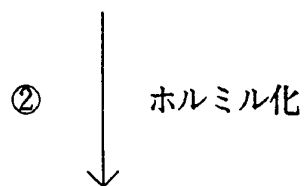
15



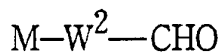
(VII)

20

またはその塩



25



(IXb)

またはその塩

5 上記式中、 R^1 、 R^2 、MおよびWは各々上に定義した通りであり、

R^5 はカルボキシまたは保護されたカルボキシを、

W^2 は結合、 $C_1 \sim C_4$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_4$ アルケニレンを表わす。

10 目的化合物 (I) の医薬として許容しうる好適な塩は、慣用の無毒性塩であって、たとえば、無機塩基との塩、たとえばアルカリ金属塩 (たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩 (たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩; 有機塩基との塩、たとえば有機塩基塩 (たとえばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など)

15 ; 無機酸付加塩 (たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など); 有機カルボン酸またはスルホン酸付加塩 (たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など)

20 ; 塩基性または酸性アミノ酸 (たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など) との塩などの、塩基との塩または酸付加塩を包含しうる。

25

本明細書の上記および後記の説明において、本発明がその範囲内に包含せんとする種々の定義の好適な例および具体例を、以下に詳細に説明する。

「低級」なる語は、特記ない限り、1～6個、好ましくは1～4個の炭素原子をもつ基を意味するために使用する。

好適な「低級アルキル」ならびに「アル（低級）アルキル」なる語中の好適な低級アルキル部分としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、第三級ペンチル、ヘキシルなどの、炭素原子数1～6の直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられ、好ましいのは炭素原子数1～4のものである。

好適な「低級アルコキシ」としては、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、第二級ブトキシ、第三級ブトキシ、ペントキシ、第三級ペントキシ、ヘキシルオキシなどの、炭素原子数1～6の直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられる。

好適な「複素環基」は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個含有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を意味する。

より好ましい複素環基としては、次のごとき複素環基を挙げることができる：1～4個の窒素原子を含有する3～8員環不飽和複素環基、たとえばピロリル、ピロリ

ニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルおよびその
N-オキシド、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジ
ル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾ
リル（たとえば4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-
5 1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリ
ルなど）、テトラゾリル（たとえば1H-テトラゾリ
ル、2H-テトラゾリルなど）、ジヒドロトリアジニル
（たとえば4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジニル、
2,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジニルなど）
10 など；

1~4個の窒素原子を含有する3~8員環飽和複素環
基、たとえばアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリ
ジニル、ピペリジル、ピラゾリジニル、ピペラジニルな
ど；

15 1~5個の窒素原子を含有する縮合不飽和複素環基、た
とえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、
ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダ
ゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリジル、テ
トラゾロピリダジニル（たとえばテトラゾロ[1,5-
20 b]ピリダジニルなど）、ジヒドロトリアゾロピリダジ
ニルなど；

1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する
3~8員不飽和複素環基、たとえばオキサゾリル、イソ
オキサゾリル、オキサジアゾリル（たとえば1,2,4-
25 オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,

2, 5-オキサジアゾリルなど) など ;

1 ~ 2 個の酸素原子と 1 ~ 3 個の窒素原子とを含有する

3 ~ 8 員飽和複素環基、たとえばモルホリニルなど ;

1 ~ 2 個の酸素原子と 1 ~ 3 個の窒素原子とを含有する

5 縮合不飽和複素環基、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど ;

1 ~ 2 個の硫黄原子と 1 ~ 3 個の窒素原子とを含有する

3 ~ 8 員不飽和複素環基、たとえば 1, 3-チアゾリル、

1, 2-チアゾリル、チアゾリニル、チアジアゾリル

10 ル (たとえば 1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、

1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-

チアジアゾリル) など ;

1 ~ 2 個の硫黄原子と 1 ~ 3 個の窒素原子とを含有する

3 ~ 8 員飽和複素環基、たとえばチアゾリジニルなど ;

15 硫黄原子 1 個を含有する 3 ~ 8 員不飽和複素環基、たとえばチエニルなど ;

1 ~ 2 個の硫黄原子と 1 ~ 3 個の窒素原子とを含有する

縮合不飽和複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベン

ゾチアジアゾリルなど、など。

20 好適な「低級アルキレン」としては、メチレン、エチ

レン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレ

ン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、エチルエチレ

ン、プロピレンなどの、炭素原子数 1 ~ 6 の直鎖状また

は分枝鎖状のものが挙げられ、より好ましい例としては

25 C₁ ~ C₄ アルキレンが挙げられる。

好適な「低級アルケニレン」としては、ビニレン、プロペニレン、1-（または2-）ブテニレン、1-（または2-または3-）ペンテニレン、1-（または2-または3-）ヘキセニレン、メチルビニレン、エチルビニレン、1-（または2-または3-）メチルプロペニレン、1-（または2-または3-）エチルプロペニレン、1-（または2-または3-または4-）メチル1-（または2-）ブテニレンなどの、炭素原子数2～6の直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられ、より好ましい例としてはC₂～C₄アルケニレンが挙げられる。

好適な「アリール」ならびに「アル（低級）アルキル」なる語中の好適な「アリール部分」としては、フェニル、ナフチルなどが挙げられ、より好ましい例としてはフェニルが挙げられる。

好適な「保護されたカルボキシ」としては、エステル化されたカルボキシなどが挙げられる。

エステル化されたカルボキシのエステル部分の好適な例としては、低級アルキルエステル（たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなど）、少なくとも1個の適当な置換基を有する低級アルキルエステル、たとえば低級アルカノイルオキシ低級アルキルエステル〔たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリル

オキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1-（または2-）アセトキシエチルエステル、1-（または2-または3-）アセトキシプロピルエステル、1-（または2-または3-または4-）アセトキシブチルエステル、1-（または2-）プロピオニルエチルエステル、1-（または2-または3-）プロピオニルオキシプロピルエステル、1-（または2-）ブチリルオキシエチルエステル、1-（または2-）イソブチリルオキシエチルエステル、1-（または2-）ピバロイルオキシエチルエステル、1-（または2-）ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3, 3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1-（または2-）ペントノイルオキシエチルエステルなど]、低級アルカンシルホニル低級アルキルエステル（たとえば2-メシルエチルエステルなど）、モノ（またはジまたはトリ）ハロ低級アルキルエステル（たとえば2-ヨードエチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステルなど）、低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキルエステル [たとえばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、t-ブトキシカルボニルオキシメチルエステル、1-（または2-）メトキシカルボ

ニルオキシエチルエステル、1 - (または 2 -) エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1 - (または 2 -) イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなど]、フタリジリデン (低級) アルキルエステル、(5 - 低級アルキル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) (低級) アルキルエステル [たとえば (5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) メチルエステル、(5 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) メチルエステルなど] ;

10 低級アルケニルエステル (たとえばビニルエステル、アリルエステルなど) ; 低級アルキニルエステル (たとえばエチニルエステル、プロピニルエステルなど) ; 少なくとも 1 個の適当な置換基を有していてもよいアル (低級) アルキルエステル (たとえばベンジルエステル、4 -

15 - メトキシベンジルエステル、4 - ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス (メトキシフェニル) メチルエステル、3, 4 - ジメトキシベンジルエステル、4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジ - t - ブチルベンジルエステルなど)

20 ; 少なくとも 1 個の適当な置換基を有していてもよいアリールエステル (たとえばフェニルエステル、4 - クロロフェニルエステル、トリルエステル、t - ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど) ; フタリジルエステル ;

25 などが挙げられる。

好適な「酸残基」としては、ハロゲン（たとえば塩素、臭素、沃素または弗素）；アルカノイルオキシ（たとえばアセトキシなど）、低級アルカンスルホニルオキシ（たとえばメタンスルホニルオキシなど）などのアシルオキシが挙げられ、好ましいのはハロゲンである。

好適な「保護されたヒドロキシ」としては、アシルオキシ；1個以上の適当な置換基を有していてもよいフェニル低級アルキル（たとえばベンジル、4-メトキシベンジルなど）、テトラヒドロピラニルなどの慣用の保護基で置換されたヒドロキシが挙げられる。

「アシルオキシ」なる表現中の好適な「アシル部分」としては、カルバモイル、脂肪族アシル基、および芳香族環または複素環を含有するアシル基が挙げられる。該アシルの好適な例としては、低級アルカノイル（たとえばホルミル、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、オキサリル、スクシニル、ピバロイルなど）；低級アルコキシカルボニル（たとえば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、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなど）；低級アルキルスルホニル（たとえばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニルなど）；アリルスルホニル（たとえばフェニルスルホニル、トシルなど）；

アロイル（たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フタロイル、インダンカルボニルなど）；アル（低級）アルカノイル（たとえばフェニルアセチル、フェニルプロピオニルなど）；アル（低級）アルコキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）などが挙げられる。

好適な「 $C_1 \sim C_5$ アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、メチルメチレン、エチルエチレン、プロピレンなどの直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられる。

好適な「 $C_1 \sim C_4$ アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、エチルエチレン、プロピレンなどの直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられる。

好適な「 $C_2 \sim C_5$ アルケニレン」としては、ビニレン、プロペニレン、1-（または2-）ブテニレン、1-（または2-または3-）ペンテニレン、メチルビニレン、エチルビニレン、1-（または2-または3-）メチルプロペニレン、1-（または2-または3-）エチルプロペニレン、1-（または2-または3-または4-）メチル-1-（または2-）ブテニレンなどの直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられる。

好適な「 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン」としては、ビニレン、プロペニレン、1-（または2-）ブテニレン、メ

チルビニレン、エチルビニレン、1-（または2-または3-）メチルプロペニレンなどの直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられる。

「適当な置換基を有していてもよいアリール」なる表現中の好適な「置換基」としては、低級アルキル（たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、第三級ペンチル、ヘキシルなど）、低級アルコキシ（たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、第三級ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど）、低級アルケニル（たとえばビニル、1-プロペニル、アリル、1-メチルアリル、1-または2-または3-ブテニル、1-または2-または3-または4-ペンテニル、1-または2-または3-または4-または5-ヘキセニルなど）、低級アルキニル（たとえばエチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-メチルプロパルギル、1-または2-または3-ブチニル、1-または2-または3-または4-ペンチニル、1-または2-または3-または4-または5-ヘキシニルなど）、モノ（またはジまたはトリ）ハロ低級アルキル（たとえば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、プロモメチル、ジプロモメチル、トリプロモメチル、1-または2-フルオロエチ

ル、1-または2-プロモエチル、1-または2-クロ
ロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2-ジフル
オロエチルなど)、ハロゲン(たとえば塩素、臭素、弗
素、沃素)、カルボキシ、上記のごとき保護されたカル
5 ボキシ、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アリアル
(たとえばフェニル、ナフチルなど)、フェニル低級アル
キル(たとえばベンジル、フェネチル、フェニルプロ
ピルなど)などのアル低級アルキル、カルボキシ(低
級)アルキル(低級アルキル部分としては上に例示した
10 ものを引用しうる)、保護されたカルボキシ(低級)アル
キル(低級アルキル部分としては上に例示したものを
引用でき、保護されたカルボキシ部分も上に例示したも
のを引用しうる)、ニトロ、アミノ、保護されたアミ
15 ノ、ジ低級アルキルアミノ(たとえばジメチルアミノ、
ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、エチルメチル
アミノ、イソプロピルメチルアミノ、エチルイソプロピ
ルアミノなど)、ヒドロキシ低級アルキル、保護された
ヒドロキシ低級アルキル、上に例示したようなアシル、
シアノ、メルカプト、低級アルキルチオ(たとえばメチ
20 ルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチ
オ、ブチルチオなど)、低級アルキルスルフィニル(た
とえばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロ
ピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチル
スルフィニルなど)、イミノなどが挙げられる。

25 好適な「保護されたアミノ」としては、アシルアミノ

(アシル部分としては上に例示したものを引用しうる) などが挙げられる。

「適当な置換基を有していてもよい複素環基」なる表現中の好適な「置換基」としては、低級アルキル（たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、第三級ペンチル、ヘキシルなど）、低級アルコキシ（たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、第三級ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど）、低級アルケニル（たとえばビニル、1-プロペニル、アリル、1-メチルアリル、1-または2-または3-ブテニル、1-または2-または3-または4-ペンテニル、1-または2-または3-または4-または5-ヘキセニルなど）、低級アルキニル（たとえばエチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-メチルプロパルギル、1-または2-または3-ブチニル、1-または2-または3-または4-ペンチニル、1-または2-または3-または4-または5-ヘキシニルなど）、モノ（またはジまたはトリ）ハロ低級アルキル（たとえばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチルなど）、ハロゲン（たとえば塩素、臭素、弗素、沃素）、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アリール

(たとえばフェニル、ナフチルなど)、フェニル低級アルキル(たとえばベンジル、フェネチル、フェニルプロピルなど)などのアル低級アルキル、カルボキシ(低級)アルキル、保護されたカルボキシ(低級)アルキル、ニトロ、アミノ、保護されたアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ(たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、エチルイソプロピルアミノなど)、ヒドロキシ(低級)アルキル、保護されたヒドロキシ(低級)アルキル、シアノ、メルカプト、低級アルキルチオ(たとえばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど)、イミノなどが挙げられる。

「適当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキル」なる表現中の好適な「置換基」としては、低級アルキル(たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、第三級ペンチル、ヘキシルなど)、低級アルコキシ(たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、第三級ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど)、低級アルケニル(たとえばビニル、1-プロペニル、アリル、1-メチルアリル、1-または2-または3-ブテニル、1-または2-または3-または4-ペンテニル、1-または2-ま

たは 3 - または 4 - または 5 - ヘキセニルなど)、低級アルキニル (たとえばエチニル、1 - プロピニル、プロパルギル、1 - メチルプロパルギル、1 - または 2 - または 3 - ブチニル、1 - または 2 - または 3 - または 4 - ペンチニル、1 - または 2 - または 3 - または 4 - または 5 - ヘキシニルなど)、モノ (またはジまたはトリ) ハロ低級アルキル (たとえばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチルなど)、ハロゲン (たとえば塩素、臭素、弗素、沃素)、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アリール (たとえばフェニル、ナフチルなど)、フェニル低級アルキル (たとえばベンジル、フェネチル、フェニルプロピルなど) などのアル低級アルキル、カルボキシ (低級) アルキル、保護されたカルボキシ (低級) アルキル、ニトロ、アミノ、保護されたアミノ、ジ (低級) アルキルアミノ (たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、エチルイソプロピルアミノなど)、ヒドロキシ (低級) アルキル、保護されたヒドロキシ (低級) アルキル、シアノ、メルカプト、低級アルキルチオ (たとえばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど)、イミノなどが挙げられる。

目的化合物および出発化合物の製造法を以下に詳しく説明する。

製造法 (1)

化合物 (I a) またはその塩は、化合物 (II a) または
5 そのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩を化合物 (III) またはその反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。

化合物 (III) の好適な反応性誘導体としては、化合物 (III) とアルデヒド、ケトンなどのカルボニル化合物との
10 の反応により形成されるシッフ塩基型イミンまたはそのエナミン型互変異性体、化合物 (III) と、ビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド [たとえば N-(トリメチルシリル)アセトアミド]、ビス(トリメチルシリル)尿素などのシリル
15 ル化合物との反応により形成されるシリル誘導体、化合物 (III) と三塩化リンまたはホスゲンとの反応により形成される誘導体などが挙げられる。

化合物 (II a) のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミ
20 ド、活性エステルなどが挙げられる。それら反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；置換リン酸 (たとえばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸など)、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸 (た
25 とえばメタンスルホン酸など)、脂肪族カルボン酸 (た

たとえば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など)、芳香族カルボン酸(たとえば安息香酸など)などの酸との混合酸無水物; 対称酸無水物;

5 イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾール、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールまたはテトラゾールとの活性アミド; 活性エステル[たとえばメチルエステル、エチルエステル、シアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジ

10 メチルイミノメチル $[(CH_3)_2N^+=CH-]$ エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾ

15 フェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど] またはN-ヒドロキシ化合物[たとえば

20 N,N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールなど] とのエステルなどが挙げられる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物(II

25 a)の種類に応じて適宜選択すればよい。

反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、その他の反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒中で実施する。これら慣用の溶媒は水との混合物として用いてもよい。

この反応において、化合物(II a)を遊離酸の形でまたはその塩の形で使用するときには、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N, N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、亜リン酸トリアルキル、ポリリン酸エチル、ポリリン酸イソプロピル、オキシ塩化リン(塩化ホスホリル)、三塩化リン、塩化チオニル、塩化オキサリル、ハロ蟻酸低級アルキル(たとえばクロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソプロピルなど)、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンゾイソキサゾリウム塩、水酸化2-

エチル - 5 - (m - スルホフェニル) イソオキサゾリウム分子内塩、 1 - (p - クロロベンゼンスルホニルオキシ) - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾトリアゾール、 N, N - ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロ蟻酸トリクロロメチル、オキシ塩化磷などとの反応により調製されるいわゆるビルスマイヤー試薬などの慣用の縮合剤の存在下に反応を行うことが好ましい。

出発化合物が液状であるときは、それを溶媒としても使用することができる。

10 反応を、重炭酸アルカリ金属、トリ (低級) アルキルアミン、ピリジン、N - 低級アルキルモルホリン、N, N - ジ (低級) アルキルベンジルアミンなどの無機または有機塩基の存在下に行うこともできる。

15 反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却ないし加熱下に反応を行う。

製造法 (2)

化合物 (I c) またはその塩は、化合物 (I b) またはその塩を化合物 (IV) またはその塩と反応させることにより製造できる。

20 反応は、通常、慣用の溶媒、たとえばアルコール (たとえばメタノール、エタノール、エチレングリコールなど)、クロロホルム、エーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、N, N - ジメチルホルムアミド、その他の反応に悪影響を及ぼさない任意の有機溶媒中で行う。

反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却ないし加温下に反応を行う。

反応は、通常、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属酢酸塩、トリ（低級）アルキルアミン、アルカリ金属水素化物、ピリジン、ルチジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、N-低級アルキルモルホリン、N, N-ジ（低級）アルキルベンジルアミン、N, N-ジ（低級）アルキルアニリンなどの無機または有機塩基の存在下で行う。塩基および／または出発化合物が液状であるときは、それらを溶媒としても使用できる。

製造法（3）

化合物（I e）またはその塩は、化合物（IX）またはその塩を化合物（III a）またはその塩と反応させ、生じた化合物を次に還元反応に付すことにより製造できる。

この還元は、化学還元および接触還元を含めて、常法によって行う。

化学還元を用いるべき好適な還元剤は、水素化物（たとえば沃化水素、硫化水素、水素化アルミニウムリチウム、水素化硼素ナトリウム、水素化シアノ硼素ナトリウムなど）あるいは金属（たとえば錫、亜鉛、鉄など）または金属化合物（たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど）と有機酸または無機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など）との組合せである。

接触還元を使用すべき好適な触媒は、白金触媒（たとえば白金板、海綿状白金、白金黒、コロイド状白金、酸化白金、白金線など）、パラジウム触媒（たとえば海綿状パラジウム、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイド状パラジウム、パラジウム／硫酸バリウム、パラジウム／炭酸バリウムなど）、ニッケル触媒（たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど）、コバルト触媒（たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど）、鉄触媒（たとえば還元鉄、ラネー鉄など）、銅触媒（たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など）などの慣用のものである。

反応は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、これらの混合物などの溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない任意の溶媒中で実施する。

さらに、上記化学還元を使用すべき酸が液状であるときは、それらを溶媒としても使用できる。

反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却ないし加熱下に反応を実施する。

製造法（4）

化合物（I g）またはその塩は、化合物（I f）またはその塩をヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造できる。

この脱離反応の好適な方法としては、加水分解、還元

などの常法が挙げられる。

(i) 加水分解の場合 :

加水分解は、塩基あるいはルイス酸を含めての酸の存在下に行うことが好ましい。

5 好適な塩基としては、アルカリ金属（たとえばナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（たとえばマグネシウム、カルシウムなど）、これらの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩、トリ（低級）アルキルアミン（たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど）、ピコリン、1, 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0]
10 ノン - 5 - エンなどの無機塩基および有機塩基が挙げられる。

好適な酸としては、有機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など）
15 および無機酸（たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素など）が挙げられる。

トリハロ酢酸（たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など）などのルイス酸を用いての脱離は、カチオン補捉剤（たとえばアニソール、フェノールなど）の存在下
20 に実施することが好ましい。

反応は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど）、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、二塩化エチレン、クロロホルム、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慣用の溶媒、
25

その他反応に悪影響を及ぼさない任意の有機溶媒中で実施する。

これらの溶媒のうち、親水性の溶媒は水との混合物として使用してもよい。

- 5 反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却ないし加温下に反応を行う。

(i i) 還元の場合 :

還元は、化学還元および接触還元を含む常法により行う。

- 10 化学還元を使用すべき好適な還元剤は、金属（たとえば錫、亜鉛、鉄など）または金属化合物（たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど）と有機酸または無機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など）との組合せである。

- 15 接触還元を使用すべき好適な触媒は、白金触媒（たとえば白金板、海綿状白金、白金黒、コロイド状白金、酸化白金、白金線など）、パラジウム触媒（たとえば海綿状パラジウム、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイド状パラジウム、パラジウム／硫酸バリウム、パラジウム／炭酸バリウムなど）、ニッケル触媒（たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど）、コバルト触媒（たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど）、銅触媒（たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など）、鉄触媒（たとえば還元鉄、ラ
- 20
- 25

ネー鉄、ウルマン鉄など)などの慣用のものである。

この還元は、通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、これらの
5 混合物などの、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で実施する。

さらに、上記化学還元を使用すべき酸が液状であるときは、それらを溶媒としても使用できる。

この還元の反応温度は特に限定されないが、通常は、
10 冷却ないし加温下に反応を行う。

製造法(5)

化合物(Ih)またはその塩は、化合物(Ig)またはその塩を酸化反応に付すことにより製造できる。

酸化は常法に従って実施する。好適な酸化剤としては、ジメチルスルホキシドとN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、低級アルカン酸無水物(たとえば無水酢酸など)、五酸化磷、三酸化硫黄-ピリジン、N-ハロスクシンイミド(たとえばN-クロロスクシンイミドなど)、塩化オキサリルなどとの組合せが挙げられ
15
20 える。

反応は、酸の存在下を実施しうる。

好適な酸としては、有機酸(たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など)および無機酸(たとえば塩酸、臭化水素酸、磷酸、硫酸、塩化水素、臭化水素など)などが挙げられる。
25

反応は、アルカリ金属（たとえばナトリウム、カリウムなど）、アルカリ金属水酸化物（たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属炭酸水素塩（たとえば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、アルカリ金属炭酸塩（たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、トリ低級アルキルアミン（たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミンなど）、アルカリ金属水素化物（たとえば水素化ナトリウムなど）、アルカリ金属低級アルコキシド（たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなど）、ピリジン類（たとえばピリジン、ルチジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジンなど）、N-低級アルキルモルホリン、N, N-ジ低級アルキルベンジルアミン、N, N-ジ低級アルキルアニリンなどの無機塩基または有機塩基の存在下で実施してもよい。

塩基、酸および／または出発化合物が液状であるときは、それらを溶媒としても使用できる。

この反応は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、ベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロホルム、ジオキサソラン、ジエチルエーテルなどの溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない任意の溶媒中で実施する。これらの慣用的溶媒は水と混合して使用してもよい。

反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却ないし

加温下に反応を行う。

製造法 (A) - ①

化合物 (X II) またはその塩は、化合物 (IX b) またはその塩を化合物 (X I) またはその塩と反応させることにより製造できる。

反応は、通常、アルコール (たとえばメタノール、エタノール、エチレングリコールなど)、クロロホルム、エーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、アセトンなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない任意の有機溶媒中で実施する。

反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却ないし加熱下に反応を行う。

反応は、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属酢酸塩、トリ (低級) アルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、N-低級アルキルモルホリン、N, N-ジ低級アルキルベンジルアミン、N, N-ジ低級アルキルアニリンなどの無機塩基または有機塩基の存在でも実施しうる。塩基および/または出発化合物が液状のときは、それらを溶媒としても使用できる。

製造法 (A) - ②

化合物 (X III) またはその塩は、化合物 (X II) またはその塩を還元反応に付すことにより製造できる。

この反応は前記製造法 (3) と同様に行うことができ、従って使用すべき試薬および例えば溶媒、反応温度

等の反応条件については製造法（3）の説明を参照すればよい。

製造法（B）

化合物（II b）またはその塩は、化合物（V）または
5 その塩を化合物（VI）またはその塩と反応させることにより製造できる。

反応は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど）、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルアセトアミド、N，N-ジメチルホルム
10 アミドなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない任意の有機溶媒中で実施する。

反応は酸の存在下実施するのが好ましい。

好適な酸としては、有機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など）
15 および無機酸（たとえば塩酸、臭化水素酸、磷酸、硫酸、トリフルオロ酢酸など）などが挙げられる。

反応温度は特に限定されないが、通常は、加温ないし加熱下に反応を行う。

20 製造法（C）-①

化合物（VII）またはその塩は、化合物（II c）またはその塩を還元反応に付すことにより製造できる。

この反応は、製造例3に開示した方法により、あるいはそれと類似した方法により、実施できる。

製造法 (C) - ②

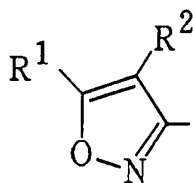
化合物 (IX b) またはその塩は、化合物 (VII) またはその塩をホルミル化反応に付すことにより製造できる。

この反応は、製造例 5 に開示した方法により、あるいはそれと類似した方法により、実施できる。

方法 (1) ~ (5) および (A) ~ (C) における目的化合物および出発化合物の好適な塩としては、化合物 (I) について例示したものを挙げる事ができる。

目的化合物 (I) の好ましい具体例は次の通りである。

M が式 :



15

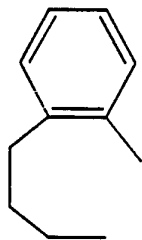
(式中、R¹ が水素 ; 低級アルキル ; 1 ~ 4 個の窒素原子を含有し、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロおよびハロゲンからなる群より選ばれた 1 ~ 3 個 (より好ましくは 1 または 2 個) の置換基を有していてもよい不飽和 3 ~ 8 員 (より好ましくは 5 または 6 員) 複素環基 [より好ましくは、ピリジル、または低級アルキルテトラヒドロピリジル] ; または低級アルキル、低級アルコキシ、アシルアミノ、アシル、低級アルキルスルフィニル、モノ (あるいはジあるいはトリ) ハロ (低級) アルキル、シアノ、低級アルキルチオ、ハロゲンおよびニト

20

25

- 口からなる群より選ばれた 1 ~ 3 個 (より好ましくは 1 または 2 個) の置換基を有していてもよいフェニル [より好ましくは、フェニル、低級アルキルフェニル、モノ (またはジ) 低級アルコキシフェニル、ハロフェニル、
- 5 ニトロフェニル、低級アルキルチオフェニル、低級アルキルスルホニルフェニル、低級アルキルスルフィニルフェニル、トリハロ (低級) アルキルフェニル、シアノフェニル、または低級アルカノイルアミノフェニル] であり、
- 10 R^2 が水素 ; 低級アルキル ; 1 ~ 4 個の窒素原子を含有し、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロおよびハロゲンからなる群より選ばれた置換基を 1 ~ 3 個 (より好ましくは 1 または 2 個) 有していてもよい不飽和 3 ~
- 15 8 員 (より好ましくは 5 または 6 員) 複素環基 [より好ましくはピリジル、または低級アルキルテトラヒドロピリジル] ; または低級アルキル、低級アルコキシ、アシルアミノ、ハロゲンおよびニトロからなる群より選ばれた置換基を 1 ~ 3 個 (より好ましくは 1 または 2 個) 有していてもよいフェニル [より好ましくはフェニル、ニ
- 20 トロフェニル、または低級アルコキシフェニル] であるか、あるいは

R^1 と R^2 とが互に結合して、式 :

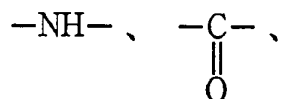


5 の基を形成する) で表わされる基、

W が結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレン
[より好ましくは、C₂ - C₄ アルケニレン; 特に好ま
しくはビニレン] であり、

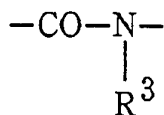
Y が低級アルキレン、

10



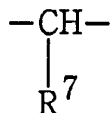
式 :

15



(式中、R³ は水素または低級アルキルである) の基ま
たは式 :

20



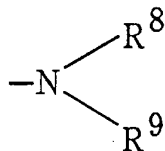
(式中、R⁷ はヒドロキシまたは保護されたヒドロキシ
[より好ましくはアシルオキシ、特に好ましくは低級ア
ルカノイルオキシ] である) の基であり、

25

A が結合または低級アルキレン [より好ましくは C₁

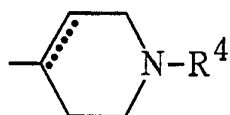
- C, アルキレン; 特に好ましくはエチレン] であり、
Q が式:

5



(式中、R⁸ は低級アルキルであり、R⁹ はアル(低級)アルキル [より好ましくはフェニル(低級)アルキル、特に好ましくはベンジル] である) の基または式:

10



15

(式中、R⁴ は低級アルキル、または 1 ~ 3 個 (より好ましくは 1 または 2 個; 特に好ましくは 1 個) の置換基を有していてもよいフェニル(低級)アルキル [より好ましくは低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、シアノおよびニトロからなる群より選ばれた 1 ~ 3 個 (より好ましくは 1 または 2 個; 特に好ましくは 1 個) の置換基を有していてもよいフェニル(低級)アルキル; 特に好ましくはベンジル、シアノベンジル、ニトロベンジルまたはハロベンジル] であり、

20

.....

25

は単結合または二重結合である) の基である。

本発明の目的化合物（I）およびその医薬として許容される塩は強いアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を示すが、ブチリルコリンエステラーゼに対してはほとんど阻害作用を示さない。すなわち、本発明の目的化合物（I）およびその医薬として許容される塩はアセチルコリンエステラーゼの選択的阻害剤であり、したがって健忘症、痴呆（たとえばアルツハイマー型の老人性痴呆、脈管性痴呆ならびに脳血管障害などの中枢神経系の疾患の治療に有用である。

10 目的化合物（I）の有用性を示すため、化合物（I）の薬理試験データを以下に示す。

以下の試験において実施例1とあるのは、実施例1において製造された化合物を意味する。

[A] アセチルコリンエステラーゼの阻害

15 (I) 試験方法：

アセチルコリンエステラーゼ阻害作用は Clinica Chimica Acta, 115(1981)163-170に記載の方法（酵素分析法）によって測定した。この試験に用いたアセチルコリンエステラーゼはラットの線状体から得られた。

20 (II) 試験結果：

試験化合物	I C ₅₀ (M)
実施例 1	2.0 X 10 ⁻⁸

25

目的化合物（I）またはその医薬として許容される塩は、ヒトを含む哺乳動物に、通常、慣用の医薬製剤、たとえばカプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒、散剤、トローチ、シロップ、エアゾール剤、吸入剤、液剤、注射剤、懸濁剤、乳剤などの形で投与される。

本発明の医薬組成物に、医薬用途として慣用に用いられる種々の有機または無機の担体、たとえば賦形剤（たとえば白糖、澱粉、マンニトール、ソルビトール、乳糖、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムなど）、結合剤（たとえばセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、白糖、澱粉など）、崩壊剤（たとえば白糖、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のカルシウム塩、ヒドロキシプロピルスターチ、ナトリウムグリコールスターチ、重炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、クエン酸カルシウムなど）、滑沢剤（たとえばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、着香剤（たとえばクエン酸、メントール、グリシン、オレンジ末など）、保存剤（たとえば安息香酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、安定化剤（たとえばクエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸など）、懸濁剤（たとえばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウムな

ど)、分散剤、水性希釈剤(たとえば水)、基剤ワックス(たとえばカカオ脂、ポリエチレングリコール、白色ワセリンなど)などを配合してもよい。

一般には、有効成分として1回量0.01mg/kg~10mg/kgを1日1~4回投与すればよいが、患者の年齢、体重、状態または投与方法によって前記投与量を増減してもよい。

以下の製造例および実施例は、本発明を説明するために示したものである。

10

15

20

25

製造例 1

エチル = 4 - (4 - ニトロフェニル) - 2 , 4 - ジオキソブタノアート (1.65 g) とヒドロキシルアミン・塩酸塩 (1.73 g) のエタノール溶液 (20ml) の混合物を
5 攪拌しながら還流する。3 時間後、混合物を減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶かし、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮して 3 - エトキシカルボニル - 5 - (4 - ニトロフェニル) イソキサゾール (0.71 g) を得る。

10 mp : 176 - 177°C

IR (ヌツョール) : 1720, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.46 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.50 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.12 (1H, s), 8.00 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.37 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

15 Mass (m/z) : 262 (M^+)

製造例 2

製造例 1 と同様にして下記化合物を得る。

3 - エトキシカルボニル - 5 - (4 - シアノフェニル) イソキサゾール

20 mp : 187 - 188°C

IR (ヌツョール) : 3450, 3130, 2220, 1720, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.45 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.49 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

25 Mass (m/z) : 243 (M^++1)

製造例 3

3-エトキシカルボニル-5-(4-ニトロフェニル)イソオキサゾール(2.52g)のメタノール(25ml)-テトラヒドロフラン(25ml)混合溶液に、0℃で水素
5 化ホウ素ナトリウム(0.36g)を加える。その混合物を
4時間室温で攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出
する。抽出物を水、食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮する。残渣をエーテルで再結晶し
10 て、5-(4-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシメチル
イソオキサゾール(1.84g)を得る。

mp : 168.9℃

IR (ヌツヨール) : 3470, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.07 (1H, t, J=5.8Hz), 4.86 (2H,
d, J=6.0Hz), 6.79 (1H, s), 7.96 (2H, d,
15 J=8.9Hz), 8.35 (2H, d, J=8Hz)

Mass (m/z) : 221 ($\text{M}^+ + 1$)

製造例 4

製造例 3 と同様にして下記化合物を得る。

5-(4-シアノフェニル)-3-ヒドロキシメチル
20 イソオキサゾール

mp : 122-123℃

IR (ヌツヨール) : 3230, 2225, 1595 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 4.84 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.77
(2H, dd, J=6.7, 1.8Hz), 7.89 (2H, dd, J=6.7,
25 2.0Hz)

Mass (m/z) : 201 (M⁺+1)

製造例 5

5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - ヒドロキシメチル
イソオキサゾール (1.82 g) と N, N' - ジシクロヘキ
5 シルカルボジイミド (8.53 g) のジメチルスルホキシド
(40ml) 溶液に 0 °C でリン酸 (4.05 g) を加える。室温
で 1 時間攪拌した後、混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで
抽出する。抽出物を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシ
ウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をエーテルで再結晶
10 して、5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - ホルミルイソ
オキサゾール (1.64 g) を得る。

mp : 180 - 181 °C

IR (ヌツョール) : 1705, 1625, 1605 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 7.09 (1H, s), 8.02 (2H, dt, J=9.1,
15 2.1Hz), 8.39 (2H, dt, J=9.1, 2.1Hz), 10.2 (1H,
s)

Mass (m/z) : 219 (M⁺+1)

製造例 6

製造例 5 と同様にして下記化合物を得る。

20 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - ホルミルイソオキ
サゾール

mp : 152 - 153 °C

IR (ヌツョール) : 2220, 1700, 1620 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 7.03 (1H, s), 7.82 (2H, dd, J=6.7,
25 1.9Hz), 7.95 (2H, dd, J=6.7, 2.0Hz), 10.21

(1H, s)

Mass (m/z) : 198 (M⁺)

製造例 7

5 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - ホルミルイソオキサ
ザゾール (1.48 g) 、 シュウ酸 (2.82 g) 及びピペリジ
ン (0.34ml) の混合物のピリジン (14ml) 溶液を、 1 時
間還流する。その混合物を室温に冷却した後、減圧濃縮
する。残渣を酢酸エチルに溶かして、 4 N - 塩酸で pH を
2.0 に酸性化して、水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシ
10 ウムで乾燥して、減圧濃縮する。その残渣をエーテルで
再結晶して、 (E) - 3 - [5 - (4 - ニトロフェニ
ル) イソオキサゾール - 3 - イル] プロペン酸 (1.39
g) を得る。

mp : 241°C (分解)

15 IR (ニュウソール) : 1705, 1650, 1620, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 6.79 (1H, d, J=16.1Hz), 7.51

(1H, d, J=16.1Hz), 7.86 (1H, s), 8.13 (2H, d,

J=8.9Hz), 8.42 (2H, d, J=9.0Hz), 12.90-13.09

(1H, br)

20 Mass (m/z) : 260 (M⁺)

製造例 8

製造例 7 と同様にして下記化合物を得る。

(E) - 3 - [5 - (4 - シアノフェニル) イソオキサ
ザゾール - 3 - イル] プロペン酸

25 mp : 265°C (分解)

IR (ヌジョール) : 3320, 3120, 2225, 1710, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 6.77 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.50
(1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.75 (1H, s), 8.05 (4H, s),
12.94-13.03 (1H, br)

5 Mass (m/z) : 275 (M+Cl)

実施例 1

3-エトキシカルボニル-5-(4-ニトロフェニル)イソオキサゾール (0.5g) と 2-(1-ベンジル
10 ピペリジン-4-イル)エチルアミン (0.7g) の混合
物の N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) 溶液を一
時間攪拌しながら 120°C に加熱する。室温まで冷却した
後、混合物を酢酸エチルに溶解して、水および食塩水で
洗淨し、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧蒸発する。残
15 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、3
%メタノール-クロロホルム溶液で溶出して目的物を含
む画分を減圧蒸発して 3-[[2-(1-ベンジルピペ
リジン-4-イル)エチル]カルバモイル]-5-(4-
ニトロフェニル)イソオキサゾールを得る。この化合
物を 4N 塩化水素-エタノール溶液に溶かして、減圧蒸
20 発して 3-[[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イ
ル)エチル]カルバモイル]-5-(4-ニトロフェニ
ル)イソオキサゾール・塩酸塩 (0.37g) を得る。

mp : $233-234^\circ\text{C}$

IR (ヌジョール) : 3360, 3130, 1660 cm^{-1}

25 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.50-1.65 (5H, m), 1.85-1.90

(2H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.27-3.36 (4H, m),
 4.23-4.38 (2H, m), 7.44-7.47 (3H, m), 7.61-
 7.66 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.21 (2H, d,
 J=8.7Hz), 8.39 (2H, d, J=8.7Hz), 8.94-8.98
 5 (1H, m)

元素分析 : $C_{24}H_{26}N_4O_4 \cdot HCl$ として

計算値 : C 61.20, H 5.77, N 11.89

実測値 : C 61.12, H 5.89, N 11.83

Mass (m/z) : 434 (遊離化合物の M^+)

10 実施例 2

実施例 1 と同様にして下記化合物を得る。

(1) 3 - [[2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イ
 ル) エチル] カルバモイル] - 5 - (4 - シアノフェニ
 ル) イソオキサゾール・塩酸塩

15 mp : 264 - 265°C

IR (ヌッヨール) : 3250, 2220, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.43-1.55 (5H, m), 1.87-1.91
 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.08 (1H, br), 3.25
 -3.30 (3H, m), 4.23-4.38 (2H, m), 7.44-7.47
 20 (3H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.04
 (2H, d, J=8.6Hz), 8.13 (2H, d, J=8.6Hz), 8.92
 (1H, br), 10.43 (1H, br)

(2) 3 - [[2 - { 1 - (4 - フルオロベンジル) ピ
 ペリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] - 5 -
 25 (4 - シアノフェニル) イソオキサゾール・塩酸塩

mp : 265 - 267°C

IR (ヌツヨール) : 3250, 2220, 1670, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.48-1.55 (5H, m), 1.86-1.92

(2H, m), 2.70-2.95 (2H, m), 3.05 (1H, br), 3.26

5 -3.36 (3H, m), 4.23-4.35 (2H, m), 7.25-7.33

(2H, m), 7.62 (1H, s), 7.64-7.71 (2H, m), 8.04

(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.93

(1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 10.80 (1H, br)

Mass (m/z) : 433 (M^++1)

10 実施例 3

(E) - 3 - [5 - (4 - ニトロフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] プロペン酸 (0.65 g)、 2 - [1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] エチルアミン (0.59 g) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (0.38 g) の混合物の N, N - ジメチルホルムアミド (13ml) 溶液に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.46ml) を
15 0°C で加える。その混合物を 2 時間室温で攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。

20 抽出液を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮する。残渣をシリカカラムクロマトグラフィーに付し、2% - メタノール - クロロホルム溶液で溶出して、目的物を含む画分を減圧濃縮して 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - { 1 -
25 (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル } エチ

ルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾールを得る。この化合物をフマル酸 (0.24 g) のエタノール溶液に溶かして、5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - { 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール・フマル酸塩 (0.75 g) を得る。

mp : 240°C (分解)

IR (ヌジョール) : 1660, 1635, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.15-1.47 (5H, m), 1.66-1.72
 10 (2H, m), 2.83-2.89 (2H, m), 3.19-3.27 (2H, m),
 6.60 (2H, s), 6.84 (1H, d, J=15.9Hz), 7.11-7.20
 (2H, m), 7.32-7.40 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.17
 (2H, d, J=9.0Hz), 8.38-8.43 (3H, m)

Mass (m/z) : 478.82 (遊離化合物の $M^+ + 1$)

15 元素分析 : $C_{26}H_{27}FN_4O_4 \cdot C_4H_4O_4$ として

計算値 : C 60.60, H 5.25, N 9.42

実測値 : C 60.44, H 5.36, N 9.36

実施例 4

実施例 1 および 3 と同様にして下記化合物を得る。

20 (1) 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [(E) - 2 -
 [2 - { 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル } エチルカル
 バモイル] ビニル] イソオキサゾール・フマル酸塩

mp : 217 - 218°C

IR (ヌジョール) : 1665, 1635 cm^{-1}

25 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.16-1.47 (5H, m), 1.66-1.72

(2H, m), 2.02-2.13 (2H, t), 2.85-2.91 (2H, m),
 3.17-3.27 (2H, m), 6.60 (2H, s), 6.84 (1H, d,
 J=15.9Hz), 7.32 (5H, s), 7.36 (1H, d,
 J=15.9Hz), 7.62 (1H, s), 8.17 (2H, d, J=8.9Hz),
 5 8.38-8.43 (3H, m)

Mass (m/z) : 461 (遊離化合物のM⁺ +1)

元素分析 : C₂₆H₂₈N₄O₄ · C₄H₄O₄ としして

計算値 : C 62.49, H 5.59, N 9.72

実測値 : C 62.59, H 5.64, N 9.64

10 (2) 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(E) - 2 -
 [2 - { 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4
 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール
 ル ・ フマル酸塩

mp : 248°C (分解)

15 IR (ヌツヨール) : 3275, 2220, 1700, 1670, 1630 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.12-1.47 (5H, m), 1.67-1.73
 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m),
 3.17-3.26 (2H, m), 6.60 (2H, s), 6.82 (1H, d,
 J=15.9Hz), 7.16 (2H, t, J=8.8Hz), 7.32-7.41
 20 (3H, m), 7.56 (1H, s), 8.02-8.12 (4H, m), 8.43
 (1H, t, J=5.5Hz)

Mass (m/z) : 459 (遊離化合物のM⁺ +1)

(3) 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(E) - 2 -
 [2 - { 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル } エチルカ
 25 ルバモイル] ビニル] イソオキサゾール ・ フマル酸塩

mp : 234 - 235°C

IR (ヌツョ-ル) : 3280, 2220, 1695, 1680, 1635 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.11-1.46 (5H, m), 1.67-1.73
 (2H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 2.87-2.93 (2H, m),
 5 3.20-3.27 (2H, m), 6.59 (2H, s), 6.82 (1H, d,
 J=15.9Hz), 7.35 (5H, s), 7.36 (1H, d,
 J=15.9Hz), 8.02-8.12 (4H, m), 8.43 (1H, t,
 J=5.5Hz)

Mass (m/z) : 441 (遊離化合物の $M^+ + 1$)

10 実施例 1 および 3 と同様にして、下記化合物およびこ
 れらの化合物と酸 (たとえば、塩酸、マレイン酸、フマ
 ル酸など) との塩を得ることが出来る。

(1) 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 -
 [[2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチ
 15 ル] カルバモイル] イソオキサゾール

(2) 5 - (4 - メチルスルフィニルフェニル) - 3 -
 [[2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチ
 ル] カルバモイル] イソオキサゾール

(3) 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - [[2 -
 20 (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] カルバ
 モイル] イソオキサゾール

(4) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [[2 -
 (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] カルバ
 モイル] イソオキサゾール

(5) 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 -
[[2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチ
ル] カルバモイル] イソオキサゾール

5 (6) 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [[2 - (1
- ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] カルバモイ
ル] イソオキサゾール

(7) 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 -
[[2 - {1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン -
4 - イル} エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

10 (8) 5 - (4 - メチルスルフィニルフェニル) - 3 -
[[2 - {1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン -
4 - イル} エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

15 (9) 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - [[2 -
{1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イ
ル} エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

(10) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [[2 -
{1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イ
ル} エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

20 (11) 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 -
[[2 - {1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン -
4 - イル} エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

(12) 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [[2 - {1
- (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル} エ
チル] カルバモイル] イソオキサゾール

- (13) 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [[2 - { 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] イソオキサゾール
- (14) 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [[2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) ピペリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] イソオキサゾール
- (15) 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - [[2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) ピペリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] イソオキサゾール
- (16) 5 - (4 - メチルスルフィニルフェニル) - 3 - [[2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) ピペリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] イソオキサゾール
- (17) 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - [[2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) ピペリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] イソオキサゾール
- (18) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [[2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) ピペリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] イソオキサゾール
- (19) 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [[2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) ピペリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] イソオキサゾール
- (20) 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [[2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) ピペリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] イソオキサゾール
- (21) 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [[2 - { 1

— (4-ニトロベンジル) ピペリジン-4-イル} エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

(22) 5 — (4-シアノフェニル) — 3 — [[2 — {1 — (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-イル} エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

(23) 5 — (4-メチルスルホニルフェニル) — 3 — [[2 — {1 — (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-イル} エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

10 (24) 5 — (4-メチルスルフィニルフェニル) — 3 — [[2 — {1 — (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-イル} エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

(25) 5 — (4-メチルチオフェニル) — 3 — [[2 — {1 — (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-イル} エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

15 (26) 5 — (4-メトキシフェニル) — 3 — [[2 — {1 — (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-イル} エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

20 (27) 5 — (4-トリフルオロメチルフェニル) — 3 — [[2 — {1 — (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-イル} エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

(28) 5 — (4-クロロフェニル) — 3 — [[2 — {1 — (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-イル} エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

25 (29) 5 — (4-ニトロフェニル) — 3 — [[2 — {1 — (4-シアノベンジル) ピペリジン-4-イル} エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

ル] カルバモイル] イソオキサゾール

(30) 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 -
 [(E) - 2 - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 -
 イル) エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

5 (31) 5 - (4 - メチルスルフィニルフェニル) - 3 -
 [(E) - 2 - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 -
 イル) エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(32) 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - [(E)
 - 2 - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エ
 10 チルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(33) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [(E) -
 2 - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチ
 ルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(34) 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 -
 15 [(E) - 2 - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 -
 イル) エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(35) 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [(E) - 2
 - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル
 カルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

20 (36) 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 -
 [(E) - 2 - [2 - {1 - (4 - フルオロベンジル)
 ピペリジン - 4 - イル} エチルカルバモイル] ビニル]
 イソオキサゾール

(37) 5 - (4 - メチルスルフィニルフェニル) - 3 -
 25 [(E) - 2 - [2 - {1 - (4 - フルオロベンジル)

ピペリジン-4-イル} エチルカルバモイル] ビニル]
イソオキサゾール

(38) 5 - (4-メチルチオフェニル) - 3 - [(E)
- 2 - [2 - {1 - (4-フルオロベンジル) ピペリジ
5 ン-4-イル} エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサ
サゾール

(39) 5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - [(E) -
2 - [2 - {1 - (4-フルオロベンジル) ピペリジン
- 4-イル} エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサ
10 ザゾール

(40) 5 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 -
[(E) - 2 - [2 - {1 - (4-フルオロベンジル)
ピペリジン-4-イル} エチルカルバモイル] ビニル]
イソオキサゾール

(41) 5 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(E) - 2
- [2 - {1 - (4-フルオロベンジル) ピペリジン-
4-イル} エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサ
15 ザゾール

(42) 5 - (4-シアノフェニル) - 3 - [(E) - 2
20 - [2 - {1 - (4-ニトロベンジル) ピペリジン-4
-イル} エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾ
ール

(43) 5 - (4-メチルスルホニルフェニル) - 3 -
[(E) - 2 - [2 - {1 - (4-ニトロベンジル) ピ
25 ペリジン-4-イル} エチルカルバモイル] ビニル] イ

ソオキサゾール

(44) 5 - (4 - メチルスルフィニルフェニル) - 3 -
[(E) - 2 - [2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) ピ
ペリジン - 4 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イ

5 ソオキサゾール

(45) 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - [(E)
- 2 - [2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) ピペリジン
- 4 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサ
ゾール

10 (46) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [(E) -
2 - [2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) ピペリジン -
4 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサ
ゾール

(47) 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 -
15 [(E) - 2 - [2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) ピ
ペリジン - 4 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イ
ソオキサゾール

(48) 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [(E) - 2
- [2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) ピペリジン - 4
20 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾ
ール

(49) 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [(E) - 2
- [2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) ピペリジン - 4
25 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾ
ール

(50) 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - {1 - (4 - シアノベンジル) ピペリジン - 4 - イル} エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

5 (51) 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - {1 - (4 - シアノベンジル) ピペリジン - 4 - イル} エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

10 (52) 5 - (4 - メチルスルフィニルフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - {1 - (4 - シアノベンジル) ピペリジン - 4 - イル} エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

15 (53) 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - {1 - (4 - シアノベンジル) ピペリジン - 4 - イル} エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

20 (54) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - {1 - (4 - シアノベンジル) ピペリジン - 4 - イル} エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(55) 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - {1 - (4 - シアノベンジル) ピペリジン - 4 - イル} エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

25 (56) 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [(E) - 2

- [2 - { 1 - (4 - シアノベンジル) ピペリジン - 4
- イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(57) 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [(E) - 2
5 - [2 - { 1 - (4 - シアノベンジル) ピペリジン - 4
- イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(58) 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(E) - 2
10 - [2 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ
ピリジン - 4 - イル) エチルカルバモイル] ビニル] イ
ソオキサゾール

(59) 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 -
[(E) - 2 - [2 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 -
15 テトラヒドロピリジン - 4 - イル) エチルカルバモイ
ル] ビニル] イソオキサゾール

(60) 5 - (4 - メチルスルフィニルフェニル) - 3 -
[(E) - 2 - [2 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 -
20 テトラヒドロピリジン - 4 - イル) エチルカルバモイ
ル] ビニル] イソオキサゾール

(61) 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - [(E)
- 2 - [2 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒ
ドロピリジン - 4 - イル) エチルカルバモイル] ビニ
ル] イソオキサゾール

(62) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [(E) -
25 2 - [2 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒド

ロピリジン-4-イル) エチルカルバモイル] ビニル]
 イソオキサゾール

(63) 5 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 -
 [(E) - 2 - [2 - (1-ベンジル-1,2,5,6-
 5 テトラヒドロピリジン-4-イル) エチルカルバモイ
 ル] ビニル] イソオキサゾール

(64) 5 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(E) - 2
 - [2 - (1-ベンジル-1,2,5,6-テトラヒドロ
 ピリジン-4-イル) エチルカルバモイル] ビニル] イ
 10 ソオキサゾール

(65) 5 - (4-ニトロフェニル) - 3 - [(E) - 2
 - [2 - (1-ベンジル-1,2,5,6-テトラヒドロ
 ピリジン-4-イル) エチルカルバモイル] ビニル] イ
 ソオキサゾール

(66) 5 - (4-シアノフェニル) - 3 - [(E) - 2
 - [2 - {1 - (4-フルオロベンジル) - 1,2,5,
 6-テトラヒドロピリジン-4-イル} エチルカルバモ
 イル] ビニル] イソオキサゾール

(67) 5 - (4-メチルスルホニルフェニル) - 3 -
 20 [(E) - 2 - [2 - {1 - (4-フルオロベンジル)
 - 1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル} エ
 チルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(68) 5 - (4-メチルスルフィニルフェニル) - 3 -
 [(E) - 2 - [2 - {1 - (4-フルオロベンジル)
 25 - 1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル} エ

チルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(69) 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - {1 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル} エチルカル

5 バモイル] ビニル] イソオキサゾール

(70) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - {1 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル} エチルカル

バモイル] ビニル] イソオキサゾール

10 (71) 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - {1 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル} エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(72) 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - {1 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル} エチルカルバモ

15 イル] ビニル] イソオキサゾール

(73) 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - {1 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル} エチルカルバモ

20 イル] ビニル] イソオキサゾール

(74) 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - {1 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル} エチルカルバモ

25 イル] ビニル] イソオキサゾール

(75) 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 -
[(E) - 2 - [2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) -
1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチ
ルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

5 (76) 5 - (4 - メチルスルフィニルフェニル) - 3 -
[(E) - 2 - [2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) -
1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチ
ルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

10 (77) 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - [(E)
- 2 - [2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 2,
5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチルカル
バモイル] ビニル] イソオキサゾール

15 (78) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [(E) -
2 - [2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 2, 5,
6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチルカルバモ
イル] ビニル] イソオキサゾール

20 (79) 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 -
[(E) - 2 - [2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) -
1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチ
ルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(80) 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [(E) - 2
- [2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1, 2, 5, 6
- テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチルカルバモイ
ル] ビニル] イソオキサゾール

25 (81) 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [(E) - 2

- [2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1 , 2 , 5 , 6
- テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチルカルバモイ
ル] ビニル] イソオキサゾール

(82) 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(E) - 2
5 - [2 - { 1 - (4 - シアノベンジル) - 1 , 2 , 5 , 6
- テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチルカルバモイ
ル] ビニル] イソオキサゾール

(83) 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 -
[(E) - 2 - [2 - { 1 - (4 - シアノベンジル) -
10 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチ
ルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(84) 5 - (4 - メチルスルフィニルフェニル) - 3 -
[(E) - 2 - [2 - { 1 - (4 - シアノベンジル) -
1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチ
15 ルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(85) 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - [(E)
- 2 - [2 - { 1 - (4 - シアノベンジル) - 1 , 2 ,
5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチルカル
バモイル] ビニル] イソオキサゾール

(86) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [(E) -
2 - [2 - { 1 - (4 - シアノベンジル) - 1 , 2 , 5 ,
6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチルカルバモ
イル] ビニル] イソオキサゾール

(87) 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 -
25 [(E) - 2 - [2 - { 1 - (4 - シアノベンジル) -

1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(88) 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - { 1 - (4 - シアノベンジル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(89) 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - { 1 - (4 - シアノベンジル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾール

(90) 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [[2 - (1 - ベンジル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

(91) 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - [[2 - (1 - ベンジル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

(92) 5 - (4 - メチルスルフィニルフェニル) - 3 - [[2 - (1 - ベンジル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

(93) 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - [[2 - (1 - ベンジル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) エチル] カルバモイル] イソオキサゾール

(94) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [[2 -

- (1 - ベンジル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) エチル] カルバモイル] イソオキサゾール
- (95) 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 -
5 [[2 - (1 - ベンジル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ
ピリジン - 4 - イル) エチル] カルバモイル] イソオキサ
ゾール
- (96) 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [[2 - (1
- ベンジル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4
- イル) エチル] カルバモイル] イソオキサゾール
- 10 (97) 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [[2 - (1
- ベンジル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4
- イル) エチル] カルバモイル] イソオキサゾール
- (98) 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [[2 - {1
- (4 - フルオロベンジル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒ
15 ドロピリジン - 4 - イル} エチル] カルバモイル] イソ
オキサゾール
- (99) 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 -
[[2 - {1 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 2, 5,
6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル} エチル] カルバ
20 モイル] イソオキサゾール
- (100) 5 - (4 - メチルスルフィニルフェニル) - 3
- [[2 - {1 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 2,
5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル} エチル] カ
ルバモイル] イソオキサゾール
- 25 (101) 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - [[2

- { 1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 2 , 5 , 6 - テ
トラヒドロピリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイ
ル] イソオキサゾール

(102) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [[2 -
5 { 1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 2 , 5 , 6 - テト
ラヒドロピリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル]
イソオキサゾール

(103) 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3
- [[2 - { 1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 2 ,
10 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチル] カ
ルバモイル] イソオキサゾール

(104) 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [[2 -
{ 1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 2 , 5 , 6 - テト
ラヒドロピリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル]
15 イソオキサゾール

(105) 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [[2 -
{ 1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 2 , 5 , 6 - テト
ラヒドロピリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル]
イソオキサゾール

(106) 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [[2 -
{ 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラ
20 ヒドロピリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] イ
ソオキサゾール

(107) 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 -
25 [[2 - { 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1 , 2 , 5 , 6

ーテトラヒドロピリジン-4-イル} エチル] カルバモ
イル] イソオキサゾール

(108) 5 - (4-メチルスルフィニルフェニル) - 3
- [[2 - {1 - (4-ニトロベンジル) - 1, 2, 5,
5 6-テトラヒドロピリジン-4-イル} エチル] カルバ
モイル] イソオキサゾール

(109) 5 - (4-メチルチオフェニル) - 3 - [[2
- {1 - (4-ニトロベンジル) - 1, 2, 5, 6-テト
10 ラヒドロピリジン-4-イル} エチル] カルバモイル]
イソオキサゾール

(110) 5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - [[2 -
{1 - (4-ニトロベンジル) - 1, 2, 5, 6-テトラ
ヒドロピリジン-4-イル} エチル] カルバモイル] イ
ソオキサゾール

(111) 5 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3
- [[2 - {1 - (4-ニトロベンジル) - 1, 2, 5,
15 6-テトラヒドロピリジン-4-イル} エチル] カルバ
モイル] イソオキサゾール

(112) 5 - (4-クロロフェニル) - 3 - [[2 -
20 {1 - (4-ニトロベンジル) - 1, 2, 5, 6-テトラ
ヒドロピリジン-4-イル} エチル] カルバモイル] イ
ソオキサゾール

(113) 5 - (4-ニトロフェニル) - 3 - [[2 -
{1 - (4-ニトロベンジル) - 1, 2, 5, 6-テトラ
25 ヒドロピリジン-4-イル} エチル] カルバモイル] イ

ソオキサゾール

(114) 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [[2 -
{ 1 - (4 - シアノベンジル) - 1, 2, 5, 6 - テトラ
ヒドロピリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] イ

5 ソオキサゾール

(115) 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 -
[[2 - { 1 - (4 - シアノベンジル) - 1, 2, 5, 6
- テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチル] カルバモ
イル] イソオキサゾール

10 (116) 5 - (4 - メチルスルフィニルフェニル) - 3
- [[2 - { 1 - (4 - シアノベンジル) - 1, 2, 5,
6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチル] カルバ
モイル] イソオキサゾール

15 (117) 5 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - [[2
- { 1 - (4 - シアノベンジル) - 1, 2, 5, 6 - テト
ラヒドロピリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル]
イソオキサゾール

20 (118) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [[2 -
{ 1 - (4 - シアノベンジル) - 1, 2, 5, 6 - テトラ
ヒドロピリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] イ
ソオキサゾール

25 (119) 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3
- [[2 - { 1 - (4 - シアノベンジル) - 1, 2, 5,
6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } エチル] カルバ
モイル] イソオキサゾール

(120) 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [[2 -
{ 1 - (4 - シアノベンジル) - 1, 2, 5, 6 - テトラ
ヒドロピリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] イ
ソオキサゾール

5 (121) 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [[2 -
{ 1 - (4 - シアノベンジル) - 1, 2, 5, 6 - テトラ
ヒドロピリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] イ
ソオキサゾール

10

15

20

25

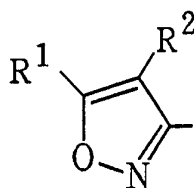
請求の範囲

1. 一般式：



[式中、Mは式：

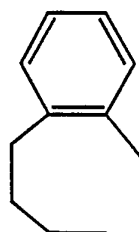
5



(式中、R¹は、水素、低級アルキル、適当な置換基を
10 有していてもよい複素環基、または適当な置換基を有して
いてもよいアリールを、

R²は、水素、低級アルキル、適当な置換基を有して
いてもよい複素環基、または適当な置換基を有して
いてもよいアリールを表わすか、あるいは、

15 R¹とR²とが互に結合して、式：

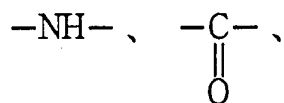


20 の基を形成する)で表わされる基、

Wは、結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレン
を、

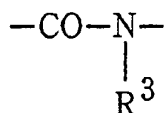
Yは、低級アルキレン、

25



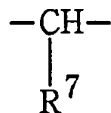
式：

5



(式中、 R^3 は水素または低級アルキルを表わす。) の基または式：

10

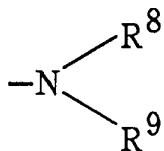


(式中、 R^7 はヒドロキシまたは保護されたヒドロキシを表わす。) の基を、

15

A は、結合または低級アルキレンを、

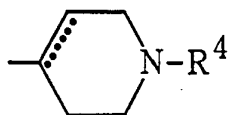
Q は、式：



20

(式中、 R^8 は低級アルキルを、 R^9 はアル(低級)アルキルを表わす。) の基または式：

25



(式中、R¹ は低級アルキルまたは適当な置換基を有していてもよいアル（低級）アルキルを、

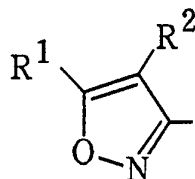
.....

5

は単結合または二重結合を表わす。)の基をそれぞれ示す]で表わされるイソキサゾール誘導体およびその医薬として許容される塩。

2. Mが式：

10



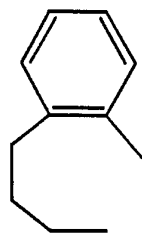
15

(式中、R¹ は、水素、低級アルキル、1～3個の置換基を有していてもよい複素環基、または1～3個の置換基を有していてもよいフェニルを、

R² は、水素、低級アルキル、1～3個の置換基を有していてもよい複素環基、または1～3個の置換基を有していてもよいアリアルを表わすか、あるいは、

20

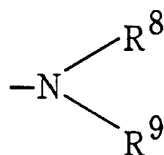
R¹ と R² とが互に結合して、式：



25

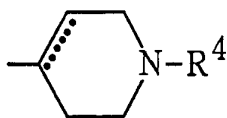
の基を形成する)で表わされる基、

Q が式 :



5

(式中、 R^8 は低級アルキルを、 R^9 はフェニル (低級) アルキルを表わす。) の基または式 :



10

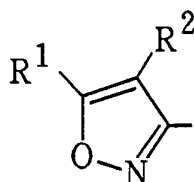
(式中、 R^4 は低級アルキルまたは 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよいフェニル (低級) アルキルを、

.....

15

は単結合または二重結合を表わす。) の基であるものとする請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

3. M が式 :



20

(式中、 R^1 はニトロ、シアノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、低級アルコキシ、トリハロ (低級) アルキルおよびハロゲ

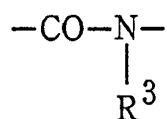
25

ンからなる群から選ばれた置換基を1個有していてもよいフェニル、

R² は水素を表わす) で表わされる基、

Wが、結合または低級アルケニレンであり、

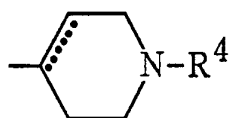
5 Yが式：



(式中、R³ は水素を表わす。) の基であり、

10 Aが、低級アルキレンであり、

Qが式：



15 (式中、R⁴ はハロゲン、ニトロおよびシアノからなる群から選ばれた置換基を1個有していてもよいフェニル (低級) アルキル、

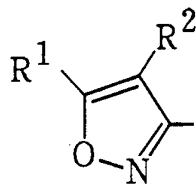
.....

20

は単結合または二重結合を表わす。) の基であるものとする請求の範囲第2項に記載の化合物。

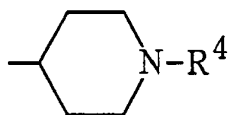
4. Mが式：

25



- 5 (式中、 R^1 はニトロおよびシアノからなる群から選ばれた置換基を1個有していてもよいフェニル、 R^2 は水素を表わす) で表わされる基、
Q が式：

10

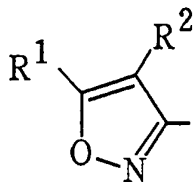


(式中、 R^4 はハロゲンをも有していてもよいフェニル(低級)アルキルを表わす。)

の基であるものとする請求の範囲第3項に記載の化合物。

15

5. M が式：

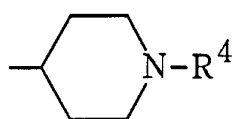


20

(式中、 R^1 はニトロフェニルまたはシアノフェニル、 R^2 は水素を表わす) で表わされる基、

Q が式：

25



(式中、R⁴ はベンジルまたはハロベンジルを表わす。)

- 5 の基であるものとする請求の範囲第4項に記載の化合物。
6. (1) 3 - [[2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] カルバモイル] - 5 - (4 - ニトロフェニル) イソオキサゾールおよびその塩酸塩、
- 10 (2) 3 - [[2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] カルバモイル] - 5 - (4 - シアノフェニル) イソオキサゾールおよびその塩酸塩、
- (3) 3 - [[2 - { 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル } エチル] カルバモイル] - 5 - (4 - シアノフェニル) イソオキサゾールおよびその塩酸塩、
- 15 塩、
- (4) 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - { 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾールおよびそのフマル酸塩、
- 20 (5) 5 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - [(E) - 2 - [2 - { 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾールおよびそのフマル酸塩、
- 25 (6) 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(E) - 2 -

[2 - { 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾールおよびそのフマル酸塩、

(7) 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(E) - 2 -
5 [2 - { 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル } エチルカルバモイル] ビニル] イソオキサゾールおよびそのフマル酸塩

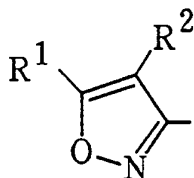
からなる群から選ばれた請求の範囲第 5 項に記載の化合物。

10 7. 一般式 :



[式中、M は式 :

15



(式中、R¹ は、水素、低級アルキル、適当な置換基を有していてもよい複素環基、または適当な置換基を有していてもよいアリールを、

20 R² は、水素、低級アルキル、適当な置換基を有していてもよい複素環基、または適当な置換基を有していてもよいアリールを表わすか、あるいは、

R¹ と R² とが互に結合して、式 :

25

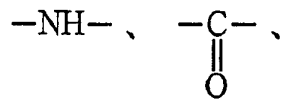


5 の基を形成する) で表わされる基、

Wは、結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンを、

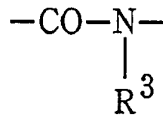
Yは、低級アルキレン、

10



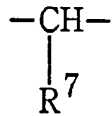
式：

15



(式中、 R^3 は水素または低級アルキルを表わす。) の基または式：

20

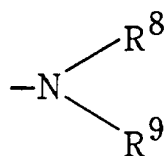


(式中、 R^7 はヒドロキシまたは保護されたヒドロキシを表わす。) の基を、

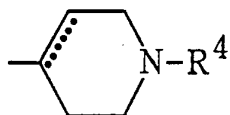
Aは、結合または低級アルキレンを、

Qは、式：

25



- 5 (式中、 R^8 は低級アルキルを、 R^9 はアル（低級）アルキルを表わす。) の基または式：

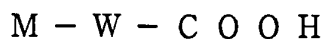


- 10 (式中、 R^4 は低級アルキルまたは適当な置換基を有していてもよいアル（低級）アルキルを、

.....

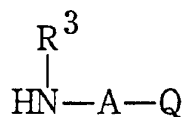
- 15 は単結合または二重結合を表わす。) の基をそれぞれ示す] で表わされるイソオキサゾール誘導体またはその塩の製造法であって

(1) 一般式：



- 20 (式中、MおよびWはそれぞれ前と同じ意味。) で示される化合物またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはそれらの塩を

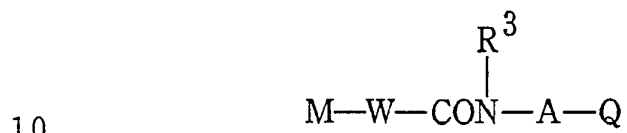
一般式：



(式中、 R^3 、 A および Q はそれぞれ前と同じ意味。)

5 で示される化合物またはその反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させて、

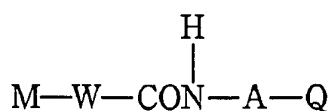
一般式：



(式中、 M 、 W 、 R^3 、 A および Q はそれぞれ前と同じ意味。)で示される化合物またはその塩を得るか、または、

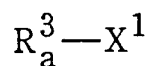
(2) 一般式：

15



(式中、 M 、 W 、 A および Q はそれぞれ前と同じ意味。)で示される化合物またはその塩と

20 一般式：

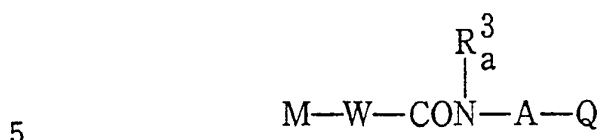


(式中、 R^3 は低級アルキル、

25 X^1 は酸残基を示す。)

で示される化合物またはその塩と反応させて

一般式：



(式中、M、W、R³、AおよびQはそれぞれ前と同じ意味。)で示される化合物またはその塩を得るか、または、

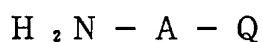
(3) 一般式：



(式中、Mは、前と同じ意味であり、

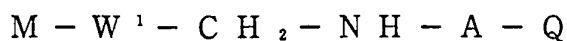
W¹は、結合、C₁～C₅アルキレンまたはC₂～C₅アルケニレンを示す。)で示される化合物またはその塩を、

15 一般式：



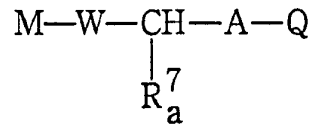
(式中、AおよびQはそれぞれ前と同じ意味。)で示される化合物またはその塩と反応させ、生じた化合物を次に還元反応に付すことにより、

20 一般式：



(式中、M、W¹、AおよびQはそれぞれ前と同じ意味。)で示される化合物またはその塩を得るか、または、

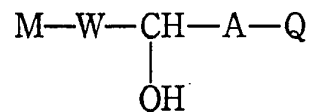
(4) 一般式：



5 (式中、M、W、AおよびQはそれぞれ前と同じ意味であり、

R⁷_aは保護されたヒドロキシを示す)で示される化合物またはその塩を、ヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより、

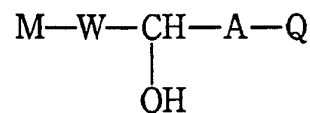
10 一般式：



(式中、M、W、AおよびQはそれぞれ前と同じ意味。)

15 で示される化合物またはその塩を得るか、または、

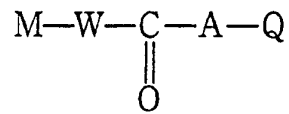
(5) 一般式：



20 (式中、M、W、AおよびQはそれぞれ前と同じ意味。)

で示される化合物またはその塩を酸化反応に付すことにより、

一般式：



(式中、M、W、AおよびQはそれぞれ前と同じ意味。)

5 で示される化合物またはその塩を得ることを特徴とする
前記製造法。

8. 請求の範囲第1項の化合物またはその医薬として許
容される塩を有効成分として医薬として許容される担体
と共に含有することを特徴とする医薬組成物。

10 9. 中枢神経系の疾患の予防もしくは治療剤としての請
求の範囲第1項の化合物またはその医薬として許容され
る塩の使用。

10. 請求の範囲第1項の化合物またはその医薬として許
容される塩を人間あるいは動物に投与することよりなる
15 中枢神経系の疾患の予防もしくは治療法。

11. 請求の範囲第1項の化合物またはその医薬として許
容される塩と医薬として許容される担体と共に含有する
ことを特徴とする医薬組成物の製造法。

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00308

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁵ C07D261/08, 261/14, 261/18, 261/20, 413/04, 413/12, 413/14, 417/04, A61K31/42, 31/425, 31/44, 31/445, 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 ⁵ C07D261/08, 261/14, 261/18, 261/20, 413/04, 413/12, 413/14, 417/04, A61K31/42, 31/425, 31/44, 31/445, 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) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, B1, 46-499 (Farbenfabriken Bayer AG.), January 8, 1971 (08. 01. 71) & FR, A, 1601129 & US, A, 3718660	1, 7
Y	JP, A, 3-95166 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), April 19, 1991 (19. 04. 91), (Family: none)	1-9, 11
Y	JP, A, 3-173864 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), July 29, 1991 (29. 07. 91) & EP, A, 413264 & DE, A, 3927146	1-9, 11
Y	JP, A, 4-235145 (Hoechst-Roussel Pharma- ceuticals, Inc.), August 24, 1992 (24. 08. 92) & EP, A, 446798 & CA, A, 2038029	1-9, 11
Y	JP, A, 4-234857 (Hoeckst AG.), August 24, 1992 (24. 08. 92) & EP, A, 451790 & CA, A, 2040219	1-9, 11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search April 21, 1994 (21. 04. 94)		Date of mailing of the international search report May 17, 1994 (17. 05. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00308

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.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 pertains to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy.
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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00308

A(Continuation). CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

31/47, 31/495, 31/50, 31/505, 31/535, 31/54

B(Continuation). FIELDS SEARCHED

31/47, 31/495, 31/50, 31/505, 31/535, 31/54

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl³ C07D261/08, 261/14, 261/18, 261/20, 413/04, 413/12, 413/14, 417/04,		
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. Cl³ C07D261/08, 261/14, 261/18, 261/20, 413/04, 413/12, 413/14, 417/04,		
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		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, B1, 46-499 (フアルベン フアブリケン・バイエル・ アクチエンゲゼルシャフト), 8. 1月. 1971 (08. 01. 71) &FR, A, 1601129 & US, A, 3718660	1, 7
Y	JP, A, 3-95166 (武田薬品工業株式会社), 19. 4月. 1991 (19. 04. 91) (ファミリーなし)	1-9, 11
Y	JP, A, 3-173864 (武田薬品工業株式会社),	1-9, 11
<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。		
* 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」 先行文献ではあるが、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の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 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
21. 04. 94	17. 05. 94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 松浦新司	4 C 9 2 8 3
	電話番号 03-3581-1101 内線	3 4 5 3

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
Y	29. 7月. 1991 (29. 07. 91) &EP, A, 413264 & DE, A, 3927146 JP, A, 4-235145 (ヘキストールセル・フアーマシユウテイ カルズ・インコーポレイテッド), 24. 8月. 1992 (24. 08. 92) &EP, A, 446798 & CA, A, 2038029	1-9, 11
Y	JP, A, 4-234857 (ヘキスト・アクチエンゲゼルシャフト), 24. 8月. 1992 (24. 08. 92) &EP, A, 451790 & CA, A, 2040219	1-9, 11

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

A61K31/42, 31/425, 31/44, 31/445,
31/47, 31/495, 31/50, 31/505,
31/535, 31/54

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））

A61K31/42, 31/425, 31/44, 31/445,
31/47, 31/495, 31/50, 31/505,
31/535, 31/54