

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4986927号  
(P4986927)

(45) 発行日 平成24年7月25日(2012.7.25)

(24) 登録日 平成24年5月11日(2012.5.11)

(51) Int. Cl. F I

<b>A 6 1 K 31/421 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/421
<b>A 6 1 K 31/422 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/422
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439
<b>A 6 1 K 31/4725 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4725
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496

請求項の数 11 (全 183 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-126748 (P2008-126748)	(73) 特許権者	000206956
(22) 出願日	平成20年5月14日 (2008.5.14)		大塚製薬株式会社
(65) 公開番号	特開2008-308496 (P2008-308496A)		東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(43) 公開日	平成20年12月25日 (2008.12.25)	(74) 代理人	100065215
審査請求日	平成21年2月24日 (2009.2.24)		弁理士 三枝 英二
(31) 優先権主張番号	特願2007-127581 (P2007-127581)	(74) 代理人	100108084
(32) 優先日	平成19年5月14日 (2007.5.14)		弁理士 中野 睦子
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100115484
			弁理士 林 雅仁
		(72) 発明者	岡田 稔
			大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大塚製薬株式会社内
		(72) 発明者	加藤 正也
			大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大塚製薬株式会社内

最終頁に続く

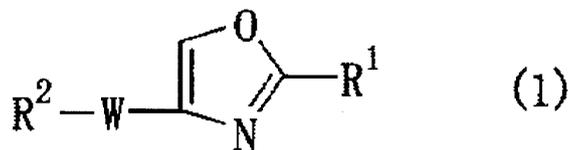
(54) 【発明の名称】 医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)

【化1】



[式中、R<sup>1</sup>は、アリール基を示す。該アリール基上には、下記(1-1)~(1-11)からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基が1個以上置換していてもよい。 10

- (1-1) ヒドロキシ基；
- (1-2) ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基；
- (1-3) 低級アルケニルオキシ基；
- (1-4) 低級アルキニルオキシ基；
- (1-5) シクロC<sub>3</sub>~<sub>8</sub>アルキル低級アルコキシ基；
- (1-6) シクロC<sub>3</sub>~<sub>8</sub>アルキルオキシ基；
- (1-7) シクロC<sub>3</sub>~<sub>8</sub>アルケニルオキシ基；
- (1-8) ジヒドロインデニルオキシ基；
- (1-9) ヒドロキシ低級アルコキシ基；

(1-10) オキシラニル低級アルコキシ基；及び

(1-11) 保護されたヒドロキシ基；

$R^2$  は、アリアル基又は窒素原子含有複素環基を示す。該アリアル基及び複素環基上には、下記(2-1)～(2-10)からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基が1個以上置換していてもよい。

(2-1) ヒドロキシ基；

(2-2) ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基；

(2-3) 未置換の低級アルキル基；

(2-4) 低級アルケニルオキシ基；

(2-5) ハロゲン原子；

(2-6) 低級アルカノイル基 (ホルミル基を除く)；

(2-7) 低級アルキルチオ基；

(2-8) 低級アルキルスルホニル基；

(2-9) オキソ基；及び

(2-10) 低級アルコキシ低級アルコキシ基；

Wは、下記式(i)又は式(ii)で表される二価の基を示す。

式(i)  $-Y^1 - A^1 -$

式(ii)  $-Y^2 - C(=O) -$

ここで、 $A^1$  は、低級アルケニレン基、又はヒドロキシ基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基を1個以上有していてもよい低級アルキレン基を示す。

$Y^1$  は、 $-C(=O) -$ 、 $-C(=O) - N(R^3) -$ 、 $-N(R^4) - C(=O) -$ 、 $-S(O)_m - NH -$  又は  $-S(O)_n -$  を示す。

$R^3$  及び  $R^4$  は、各々水素原子又は低級アルキル基を示す。m及びnは、各々0～2の整数を示す。

$Y^2$  は、ピペラジンジイル基、或いは下記式(iii)で表される二価の基を示す。

式(iii)  $-C(=O) - A^2 - N(R^5) -$

$A^2$  は、低級アルキレン基を示す。

$R^5$  は、水素原子又は低級アルキル基を示す。 ]

で表されるオキサゾール化合物又はその塩からなる医薬。

【請求項2】

オキサゾール化合物は、 $R^1$  が、フェニル基上に、下記(1-2)、(1-3)、(1-4)及び(1-5)からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基を1～3個有するフェニル基を示し、

(1-2) ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基；

(1-3) 低級アルケニルオキシ基；

(1-4) 低級アルキニルオキシ基；及び

(1-5) シクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基；

$R^2$  が、フェニル基又はピリジル基 (フェニル基及びピリジル基上には、下記(2-2)、(2-3)、(2-4)及び(2-5)からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基が1～3個置換していてもよい。)を示し、

(2-2) ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基；

(2-3) 未置換の低級アルキル基；

(2-4) 低級アルケニルオキシ基；及び

(2-5) ハロゲン原子；

Wが、下記式(i)で表される二価の基を示し、

式(i)  $-Y^1 - A^1 -$

ここで、 $A^1$  は、低級アルキレン基を示し、 $Y^1$  は、 $-C(=O) -$  又は  $-C(=O) - N(R^3) -$  を示し、 $R^3$  は、水素原子を示す一般式(1)のオキサゾール化合物である、

請求項1に記載の医薬。

10

20

30

40

50

## 【請求項3】

オキサゾール化合物は、 $R^1$ が、フェニル基上に、下記(1-2)、(1-3)、(1-4)及び(1-5)からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基を2個有するフェニル基を示し、

(1-2) ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基；

(1-3) 低級アルケニルオキシ基；

(1-4) 低級アルキニルオキシ基；及び

(1-5) シクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基；

$R^2$ が、フェニル基又はピリジル基（フェニル基及びピリジル基上には、下記(2-2)、(2-3)、(2-4)及び(2-5)からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基が1～2個置換していてもよい。）を示し、

(2-2) ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基；

(2-3) 未置換の低級アルキル基；

(2-4) 低級アルケニルオキシ基；及び

(2-5) ハロゲン原子；

Wが、下記式(i)で表される二価の基を示し、

式(i)  $-Y^1-A^1-$

ここで、 $A^1$ は、低級アルキレン基を示し、 $Y^1$ は、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)-N(R^3)-$ を示し、 $R^3$ は、水素原子を示す一般式(1)のオキサゾール化合物である、

請求項2に記載の医薬。

## 【請求項4】

オキサゾール化合物は、 $R^1$ が、フェニル環上に2個の低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のシクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のハロゲン置換低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個の低級アルケニルオキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個のハロゲン置換低級アルコキシ基及び1個のシクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個のハロゲン置換低級アルコキシ基及び1個の低級アルケニルオキシ基が置換したフェニル基又はフェニル環上に2個のハロゲン置換低級アルコキシ基が置換したフェニル基を示し、

$R^2$ が、低級アルコキシフェニル基、低級アルケニルオキシフェニル基、ハロゲン置換低級アルコキシフェニル基、低級アルキルピリジル基又はフェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のハロゲン原子が置換したフェニル基を示し、

Wが、下記式(i)で表される二価の基を示し、

式(i)  $-Y^1-A^1-$

ここで、 $A^1$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン基を示し、 $Y^1$ は、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)-N(R^3)-$ を示し、 $R^3$ は、水素原子を示す一般式(1)のオキサゾール化合物である、

請求項3に記載の医薬。

## 【請求項5】

オキサゾール化合物は、 $R^1$ が、フェニル環上に2個の低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のシクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のハロゲン置換低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個の低級アルケニルオキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個のハロゲン置換低級アルコキシ基及び1個のシクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個のハロゲン置換低級アルコキシ基及び1個の低級アルケニルオキシ基が置換したフェニル基又はフェニル環上に2個のハロゲン置換低級アルコキシ基が置換したフェニル基を示し、

$R^2$ が、低級アルコキシフェニル基、低級アルケニルオキシフェニル基、ハロゲン置換低

10

20

30

40

50

級アルコキシフェニル基、低級アルキルピリジル基又はフェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のハロゲン原子が置換したフェニル基を示し、

Wが、下記式(i)で表される二価の基を示し、

式(i)  $-Y^1-A^1-$

ここで、 $A^1$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン基を示し、 $Y^1$ は、 $-C(=O)-$ を示す一般式(1)のオキサゾール化合物である、

請求項4に記載の医薬

【請求項6】

オキサゾール化合物は、 $R^1$ が、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のハロゲン置換低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個のハロゲン置換低級アルコキシ基及び1個のシクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基が置換したフェニル基又はフェニル環上に1個のハロゲン置換低級アルコキシ基及び1個の低級アルケニルオキシ基が置換したフェニル基を示し、

$R^2$ が、低級アルコキシフェニル基又は低級アルキルピリジル基を示し、

Wが、下記式(i)で表される二価の基を示し、

式(i)  $-Y^1-A^1-$

ここで、 $A^1$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン基を示し、 $Y^1$ は、 $-C(=O)-N(R^3)-$ を示し、 $R^3$ は、水素原子を示す一般式(1)のオキサゾール化合物である、

請求項4に記載の医薬。

【請求項7】

オキサゾール化合物は、

N-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-イソプトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミド、

N-[2-(3-シクロブチルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミド、

N-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-イソプトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド、

N-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド、

N-[2-(3-アリルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド、

N-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-イソプロポキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド、

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド、又は

N-[2-(3-ブテニルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド

である、

請求項6に記載の医薬。

【請求項8】

ホスホジエステラーゼ4介在性及び/又は腫瘍壊死因子-介在性疾患を治療又は予防するための請求項1~7のいずれかに記載の医薬。

【請求項9】

アトピー性皮膚炎を治療又は予防するための請求項8に記載の医薬。

【請求項10】

請求項1~7のいずれかに記載のオキサゾール化合物又はその塩を有効成分とするホスホジエステラーゼ4阻害剤及び/又は腫瘍壊死因子-産生抑制剤。

【請求項11】

有効成分として請求項1~7のいずれかに記載のオキサゾール化合物又はその塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

10

20

30

40

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、新規な医薬に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

今日まで、種々のオキサゾール化合物が開発されている。このようなオキサゾール化合物は、特許文献1、特許文献2等に記載されている。しかしながら、これらの特許文献には、本発明のオキサゾール化合物は全く開示されていない。

## 【0003】

従来、ホスホジエステラーゼ4（PDE4）に対して特異的な阻害作用を有する化合物については、幾つか報告されている。しかしながら、公知のPDE4阻害剤では、嘔吐誘引作用や悪心作用等の副作用を併発するという問題点があったり、或いは十分なPDE4阻害作用を発揮できない欠点があった。そのため、公知のPDE4阻害剤では、現在までに臨床上治療薬として適用されるには至っていないのが現状である。

## 【特許文献1】WO 03/072102

## 【特許文献2】WO 98/15274

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

本発明は、上記従来技術の問題点を解決したPDE4阻害作用を有する化合物を提供することを課題とする。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、特異性が高く、強いPDE4阻害作用を有している新規な構造を有するオキサゾール化合物を合成することに成功した。また、本発明者らは、該オキサゾール化合物が、そのPDE4阻害作用に基づいて、PDE介在性疾患、特にアトピー性皮膚炎の予防及び/又は治療効果を奏し得ることを見出した。更に、本発明者らは、これら化合物は経皮投与した際の血中移行性が低く、全身性副作用を軽減できることを見出した。

## 【0006】

本発明者らは、更に、上記オキサゾール化合物が、腫瘍壊死因子 - （TNF - ）産生抑制作用を発揮し得ることを見出した。

## 【0007】

自己免疫疾患、アレルギー疾患等の慢性炎症疾患においては、免疫担当細胞が産生するサイトカイン類が重要な炎症惹起性メディエーターとして知られており、これらサイトカイン類のなかでもTNF - が重要な役割を果たしていると考えられている。従って、本発明のオキサゾール化合物は、TNF - 介在性疾患の治療に極めて有効である。

## 【0008】

本発明は、かかる知見に基づいて、更に検討を重ねることにより完成したものである。

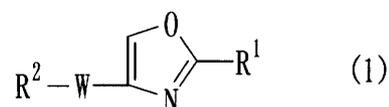
## 【0009】

即ち、本発明は、下記の項1～10に記載の医薬、項11に記載の医薬組成物及び項12に記載の医薬組成物の製造方法を提供する。

項1. 一般式(1)

## 【0010】

## 【化1】



10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 1 】

[ 式中、 $R^1$  は、アリール基を示す。該アリール基上には、下記(1-1)～(1-11)からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基が1個以上置換していてもよい。

## 【 0 0 1 2 】

- (1-1) ヒドロキシ基；
- (1-2) ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基；
- (1-3) 低級アルケニルオキシ基；
- (1-4) 低級アルキニルオキシ基；
- (1-5) シクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基；
- (1-6) シクロ $C_{3-8}$ アルキルオキシ基；
- (1-7) シクロ $C_{3-8}$ アルケニルオキシ基；
- (1-8) ジヒドロインデニルオキシ基；
- (1-9) ヒドロキシ低級アルコキシ基；
- (1-10) オキシラニル低級アルコキシ基；及び
- (1-11) 保護されたヒドロキシ基；

10

$R^2$  は、アリール基又は窒素原子含有複素環基を示す。該アリール基及び複素環基上には、下記(2-1)～(2-10)からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基が1個以上置換していてもよい。

## 【 0 0 1 3 】

- (2-1) ヒドロキシ基；
- (2-2) ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基；
- (2-3) ハロゲン置換又は未置換の低級アルキル基；
- (2-4) 低級アルケニルオキシ基；
- (2-5) ハロゲン原子；
- (2-6) 低級アルカノイル基；
- (2-7) 低級アルキルチオ基；
- (2-8) 低級アルキルスルホニル基；
- (2-9) オキソ基；及び
- (2-10) 低級アルコキシ低級アルコキシ基；

20

Wは、下記式(i)又は式(ii)で表される二価の基を示す。

30

## 【 0 0 1 4 】

式(i)  $-Y^1-A^1-$

式(ii)  $-Y^2-C(=O)-$

ここで、 $A^1$  は、低級アルケニレン基、又はヒドロキシ基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基を1個以上有していてもよい低級アルキレン基を示す。

$Y^1$  は、直接結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R^3)-$ 、 $-N(R^4)-C(=O)-$ 、 $-S(O)_m-NH-$  又は  $-S(O)_n-$  を示す。

$R^3$  及び  $R^4$  は、各々水素原子又は低級アルキル基を示す。 $m$  及び  $n$  は、各々0～2の整数を示す。

40

$Y^2$  は、ピペラジンジイル基、或いは下記式(iii)又は式(iv)で表される二価の基を示す。

式(iii)  $-C(=O)-A^2-N(R^5)-$

式(iv)  $-A^3-N(R^6)-$

$A^2$  及び  $A^3$  は、各々低級アルキレン基を示す。

$R^5$  及び  $R^6$  は、各々水素原子又は低級アルキル基を示す。]

で表されるオキサゾール化合物又はその塩からなる医薬。

項2. オキサゾール化合物は、 $R^1$  が、フェニル基上に、下記(1-2)、(1-3)、(1-4)及び(1-5)からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基を1～3個有するフェニル基を示し、

50

(1-2) ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基；

(1-3) 低級アルケニルオキシ基；

(1-4) 低級アルキニルオキシ基；及び

(1-5) シクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基；

$R^2$ が、フェニル基又はピリジル基（フェニル基及びピリジル基上には、下記(2-2)、(2-3)、(2-4)及び(2-5)からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基が1～3個置換していてもよい。）を示し、

(2-2) ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基；

(2-3) ハロゲン置換又は未置換の低級アルキル基；

(2-4) 低級アルケニルオキシ基；及び

(2-5) ハロゲン原子；

Wが、下記式(i)で表される二価の基を示し、

式(i)  $-Y^1-A^1-$

ここで、 $A^1$ は、低級アルキレン基を示し、 $Y^1$ は、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)-N(R^3)-$ を示し、 $R^3$ は、水素原子を示す一般式(1)のオキサゾール化合物である、

項1に記載の医薬。

項3. オキサゾール化合物は、 $R^1$ が、フェニル基上に、下記(1-2)、(1-3)、(1-4)及び(1-5)からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基を2個有するフェニル基を示し、

(1-2) ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基；

(1-3) 低級アルケニルオキシ基；

(1-4) 低級アルキニルオキシ基；及び

(1-5) シクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基；

$R^2$ が、フェニル基又はピリジル基（フェニル基及びピリジル基上には、下記(2-2)、(2-3)、(2-4)及び(2-5)からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基が1～2個置換していてもよい。）を示し、

(2-2) ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基；

(2-3) ハロゲン置換又は未置換の低級アルキル基；

(2-4) 低級アルケニルオキシ基；及び

(2-5) ハロゲン原子；

Wが、下記式(i)で表される二価の基を示し、

式(i)  $-Y^1-A^1-$

ここで、 $A^1$ は、低級アルキレン基を示し、 $Y^1$ は、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)-N(R^3)-$ を示し、 $R^3$ は、水素原子を示す一般式(1)のオキサゾール化合物である、

項2に記載の医薬。

項4. オキサゾール化合物は、 $R^1$ が、フェニル環上に2個の低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のシクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のハロゲン置換低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個の低級アルケニルオキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個のハロゲン置換低級アルコキシ基及び1個のシクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個のハロゲン置換低級アルコキシ基及び1個の低級アルケニルオキシ基が置換したフェニル基又はフェニル環上に2個のハロゲン置換低級アルコキシ基が置換したフェニル基を示し、

$R^2$ が、低級アルコキシフェニル基、低級アルケニルオキシフェニル基、ハロゲン置換低級アルコキシフェニル基、低級アルキルピリジル基又はフェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のハロゲン原子が置換したフェニル基を示し、

Wが、下記式(i)で表される二価の基を示し、

10

20

30

40

50

式(i)  $-Y^1-A^1-$

ここで、 $A^1$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン基を示し、 $Y^1$ は、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)-N(R^3)-$ を示し、 $R^3$ は、水素原子を示す一般式(1)のオキサゾール化合物である、

項3に記載の医薬。

項5. オキサゾール化合物は、 $R^1$ が、フェニル環上に2個の低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のシクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のハロゲン置換低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個の低級アルケニルオキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個のハロゲン置換低級アルコキシ基及び1個のシクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個のハロゲン置換低級アルコキシ基及び1個の低級アルケニルオキシ基が置換したフェニル基又はフェニル環上に2個のハロゲン置換低級アルコキシ基が置換したフェニル基を示し、

$R^2$ が、低級アルコキシフェニル基、低級アルケニルオキシフェニル基、ハロゲン置換低級アルコキシフェニル基、低級アルキルピリジル基又はフェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のハロゲン原子が置換したフェニル基を示し、

Wが、下記式(i)で表される二価の基を示し、

式(i)  $-Y^1-A^1-$

ここで、 $A^1$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン基を示し、 $Y^1$ は、 $-C(=O)-$ を示す一般式(1)のオキサゾール化合物である、

項4に記載の医薬

項6. オキサゾール化合物は、 $R^1$ が、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のハロゲン置換低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個のハロゲン置換低級アルコキシ基及び1個のシクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基が置換したフェニル基又はフェニル環上に1個のハロゲン置換低級アルコキシ基及び1個の低級アルケニルオキシ基が置換したフェニル基を示し、

$R^2$ が、低級アルコキシフェニル基又は低級アルキルピリジル基を示し、

Wが、下記式(i)で表される二価の基を示し、

式(i)  $-Y^1-A^1-$

ここで、 $A^1$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン基を示し、 $Y^1$ は、 $-C(=O)-N(R^3)-$ を示し、 $R^3$ は、水素原子を示す一般式(1)のオキサゾール化合物である、

項4に記載の医薬。

項7. オキサゾール化合物は、

N-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-イソプトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミド、

N-[2-(3-シクロブチルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミド、

N-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-イソプトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド、

N-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド、

N-[2-(3-アリルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド、

N-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-イソプロポキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド、

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド、又は

N-[2-(3-ブテニルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド

である、

項 6 に記載の医薬。

項 8 . ホスホジエステラーゼ 4 介在性及び / 又は腫瘍壊死因子 - 介在性疾患を治療又は予防するための項 1 ~ 7 のいずれかに記載の医薬。

項 9 . アトピー性皮膚炎を治療又は予防するための項 8 に記載の医薬。

項 10 . 項 1 ~ 7 のいずれかに記載のオキサゾール化合物又はその塩を有効成分とするホスホジエステラーゼ 4 阻害剤及び / 又は腫瘍壊死因子 - 産生抑制剤。

項 11 . 有効成分として項 1 ~ 7 のいずれかに記載のオキサゾール化合物又はその塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

項 12 . 有効成分として項 1 ~ 7 のいずれかに記載のオキサゾール化合物又はその塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物の製造方法。

10

【 0015 】

上記一般式 ( 1 ) において、 $R^1$  はフェニル基が好ましい。 $R^1$  のフェニル基上には、(1-2)ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基、(1-3)低級アルケニルオキシ基、(1-4)低級アルキニルオキシ基及び(1-5)シクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基からなる群から選ばれた基が好ましくは 1 ~ 3 個、より好ましくは 2 個置換しているのがよい。

【 0016 】

上記一般式 ( 1 ) において、 $R^2$  はフェニル基及びピリジル基が好ましい。 $R^2$  のフェニル基及びピリジル基上には、(2-2)ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基、(2-3)ハロゲン置換又は未置換の低級アルキル基、(2-4)低級アルケニルオキシ基及び(2-5)ハロゲン原子からなる群から選ばれた基が好ましくは 1 ~ 3 個、より好ましくは 1 個置換しているのがよい。

20

【 0017 】

上記一般式 ( 1 ) において、W は、下記式 (i) -  $Y^1$  -  $A^1$  - で表される二価の基であるのが好ましい。 $A^1$  は、低級アルキレン基が好ましい。 $Y^1$  は、 $-C(=O)-$  又は  $-C(=O)-N(R^3)-$  が好ましい。 $R^3$  は、水素原子であるのが好ましい。

【 0018 】

本発明のオキサゾール化合物のうち、下記一般式 ( 1A ) で表されるオキサゾール化合物又はその塩が好ましく、下記一般式 ( 1B ) で表されるオキサゾール化合物又はその塩がより好ましい。

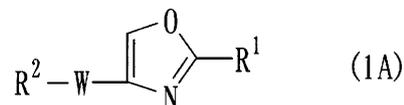
30

【 0019 】

一般式 ( 1A ) :

【 0020 】

【 化 2 】



【 0021 】

[ 式中、 $R^1$  は、フェニル基上に、下記(1-2)、(1-3)、(1-4)及び(1-5)からなる群から選ばれた少なくとも 1 種の置換基を 2 個有するフェニル基を示す。

40

(1-2) ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基 ;

(1-3) 低級アルケニルオキシ基 ;

(1-4) 低級アルキニルオキシ基 ; 及び

(1-5) シクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基 ;

$R^2$  は、フェニル基又はピリジル基を示す。フェニル基及びピリジル基上には、下記(2-2)、(2-3)、(2-4)及び(2-5)からなる群から選ばれた少なくとも 1 種の置換基が 1 個以上置換していてもよい。

(2-2) ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基 ;

(2-3) ハロゲン置換又は未置換の低級アルキル基 ;

50

(2-4) 低級アルケニルオキシ基；及び

(2-5) ハロゲン原子；

Wは、下記式(i)で表される二価の基を示す。

式(i)  $-Y^1-A^1-$

ここで、 $A^1$ は、低級アルキレン基を示す。

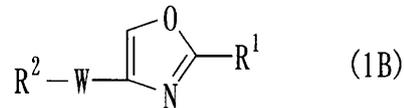
$Y^1$ は、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)-N(R^3)-$ を示す。

$R^3$ は、水素原子を示す。]

一般式(1B)：

【0022】

【化3】



10

【0023】

[式中、 $R^1$ は、フェニル環上に2個の低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のシクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のハロゲン置換低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個の低級アルケニルオキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個のハロゲン置換低級アルコキシ基及び1個のシクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基が置換したフェニル基、フェニル環上に1個のハロゲン置換低級アルコキシ基及び1個の低級アルケニルオキシ基が置換したフェニル基又はフェニル環上に2個のハロゲン置換低級アルコキシ基が置換したフェニル基を示す。

20

$R^2$ は、低級アルコキシフェニル基、低級アルケニルオキシフェニル基、ハロゲン置換低級アルコキシフェニル基、低級アルキルピリジル基又はフェニル環上に1個の低級アルコキシ基及び1個のハロゲン原子が置換したフェニル基を示す。

Wは、下記式(i)で表される二価の基を示す。

式(i)  $-Y^1-A^1-$

ここで、 $A^1$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン基を示す。

$Y^1$ は、 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)-N(R^3)-$ を示す。

$R^3$ は、水素原子を示す。]

以下、本発明を更に、詳細に説明する。

【0024】

一般式(1)で表される化合物

一般式(1)において、 $R^1$ は、アリール基を示す。該アリール基上には、(1-1)ヒドロキシ基、(1-2)ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基、(1-3)低級アルケニルオキシ基、(1-4)低級アルキニルオキシ基、(1-5)シクロ $C_{3-8}$ アルキル低級アルコキシ基、(1-6)シクロ $C_{3-8}$ アルキルオキシ基、(1-7)シクロ $C_{3-8}$ アルケニルオキシ基、(1-8)ジヒドロインデニルオキシ基、(1-9)ヒドロキシ低級アルコキシ基、(1-10)オキシラニル低級アルコキシ基、及び(1-11)保護されたヒドロキシ基からなる群より選択された少なくとも1種の置換基が1~3個、好ましくは2個置換していてもよい。

40

【0025】

一般式(1)において、 $R^2$ は、アリール基又は窒素原子含有複素環基を示す。該アリール基及び複素環基上には、(2-1)ヒドロキシ基、(2-2)ハロゲン置換又は未置換の低級アルコキシ基、(2-3)ハロゲン置換又は未置換の低級アルキル基、(2-4)低級アルケニルオキシ基、(2-5)ハロゲン原子、(2-6)低級アルカノイル基、(2-7)低級アルキルチオ基、(2-8)低級アルキルスルホニル基、(2-9)オキソ基、及び(2-10)低級アルコキシ低級アルコキシ基からなる群より選択された少なくとも1種の置換基が1~3個、好ましくは1個置換していてもよい。

50

## 【 0 0 2 6 】

一般式 ( 1 ) において、Wは、下記式(i)又は式(ii)で表される二価の基を示す。

## 【 0 0 2 7 】

式(i) - Y<sup>1</sup> - A<sup>1</sup> -

式(ii) - Y<sup>2</sup> - C(=O) -

ここで、A<sup>1</sup>は、低級アルケニレン基、又はヒドロキシ基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれた少なくとも1種の置換基を1~3個、好ましくは1個有していてもよい低級アルキレン基を示す。

Y<sup>1</sup>は、直接結合、-C(=O)-、-C(=O)-N(R<sup>3</sup>)-、-N(R<sup>4</sup>)-C(=O)-、-S(O)<sub>m</sub>-NH-又は-S(O)<sub>n</sub>-を示す。

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、各々水素原子又は低級アルキル基を示す。m及びnは、各々0~2の整数を示す。

Y<sup>2</sup>は、ピペラジンジイル基、或いは下記式(iii)又は式(iv)で表される二価の基を示す。

## 【 0 0 2 8 】

式(iii) - C(=O) - A<sup>2</sup> - N(R<sup>5</sup>) -

式(iv) - A<sup>3</sup> - N(R<sup>6</sup>) -

A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>は、各々低級アルキレン基を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、各々水素原子又は低級アルキル基を示す。

## 【 0 0 2 9 】

アリール基としては、フェニル、ナフチル基等を挙げることができる。

## 【 0 0 3 0 】

ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

## 【 0 0 3 1 】

低級アルキル基とは、炭素原子が1ないし6から構成される直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基であって、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、1-エチルプロピル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペンチル基等を挙げることができる。

## 【 0 0 3 2 】

ハロゲン置換もしくは未置換の低級アルキル基とは、上記定義された炭素原子が1ないし6から構成される直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基及びハロゲン原子が1~7個置換した前記アルキル基である。その例としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、1-エチルプロピル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペンチル、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、ジクロロフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2-クロロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、ヘプタフルオロイソプロピル、3-クロロプロピル、2-クロロプロピル、3-プロモプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、4,4,4,3,3-ペンタフルオロブチル、4-クロロブチル、4-プロモブチル、2-クロロブチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、5-クロロペンチル、6,6,6-トリフルオロヘキシル、6-クロロヘキシル基等を挙げることができる。

## 【 0 0 3 3 】

低級アルケニルオキシ基とは、二重結合を1~3個有する炭素数2~6の直鎖又は分岐鎖状アルケニル基と酸素原子で構成される基である。低級アルケニルオキシ基は、トランス体及びシス体の両者を包含する。より具体的には、ビニルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-プロペニルオキシ、1-メチル-1-プロペニルオキシ、2-メチル-1-プロ

10

20

30

40

50

ペニルオキシ、2 - メチル - 2 - プロペニルオキシ、2 - プロペニルオキシ、2 - ブテニルオキシ、1 - ブテニルオキシ、3 - ブテニルオキシ、2 - ペンテニルオキシ、1 - ペンテニルオキシ、3 - ペンテニルオキシ、4 - ペンテニルオキシ、1, 3 - ブタジエニルオキシ、1, 3 - ペンタジエニルオキシ、2 - ペンテン - 4 - イルオキシ、3 - メチル - 2 - ブテニルオキシ、2 - ヘキセニルオキシ、1 - ヘキセニルオキシ、5 - ヘキセニルオキシ、3 - ヘキセニルオキシ、4 - ヘキセニルオキシ、3, 3 - ジメチル - 1 - プロペニルオキシ、2 - エチル - 1 - プロペニルオキシ、1, 3, 5 - ヘキサトリエニルオキシ、1, 3 - ヘキサジエニルオキシ、1, 4 - ヘキサジエニルオキシ基等が含まれる。

【0034】

低級アルキニルオキシ基としては、三重結合を1～3個有する炭素数2～6の直鎖又は分枝鎖状アルキニル基と酸素原子で構成される基を挙げることができる。より具体的には、エチニルオキシ、2 - プロピニルオキシ、2 - ブチニルオキシ、3 - ブチニルオキシ、1 - メチル - 2 - プロピニルオキシ、2 - ペンチニルオキシ、2 - ヘキシニルオキシ基等が含まれる。

10

【0035】

シクロC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>アルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

【0036】

低級アルコキシ基としては、好ましくは炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を挙げることができる。具体的には、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、tert - ブトキシ、sec - ブトキシ、1 - エチルプロポキシ、n - ペントキシ、ネオペントキシ、n - ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、3 - メチルペントキシ基等が含まれる。

20

【0037】

シクロC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>アルキル低級アルコキシ基としては、前記例示のシクロC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>アルキル基を1～3個、好ましくは1個有する、前記例示の低級アルコキシ基を挙げることができる。より具体的には、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、2 - シクロプロピルエトキシ、1 - シクロブチルエトキシ、シクロペンチルメトキシ、3 - シクロペンチルプロポキシ、4 - シクロヘキシルブトキシ、5 - シクロヘプチルペントキシ、6 - シクロオクチルヘキシルオキシ、1, 1 - ジメチル - 2 - シクロヘキシルエトキシ、2 - メチル - 3 - シクロプロピルプロポキシ基等が含まれる。

30

【0038】

シクロC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>アルキルオキシ基としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ基等を挙げることができる。

【0039】

シクロC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>アルケニルオキシ基としては、例えば、シクロプロペニルオキシ、シクロブテニルオキシ、シクロペンテニルオキシ、シクロヘキセニルオキシ、シクロヘブテニルオキシ、シクロオクテニルオキシ基等を挙げることができる。

【0040】

ジヒドロインデニルオキシ基としては、例えば、2, 3 - ジヒドロインデン - 1 - イルオキシ、2, 3 - ジヒドロインデン - 2 - イルオキシ基等が挙げられる。

40

【0041】

ヒドロキシ低級アルコキシ基としては、ヒドロキシ基を1～5個、好ましくは1～3個有する低級アルコキシ基（好ましくは炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基）を挙げることができる。より具体的には、ヒドロキシメチルオキシ、2 - ヒドロキシエチルオキシ、1 - ヒドロキシエチルオキシ、3 - ヒドロキシプロピルオキシ、2, 3 - ジヒドロキシプロピルオキシ、4 - ヒドロキシブチルオキシ、3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシ、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエチルオキシ、5 - ヒドロキシペンチルオキシ、6 - ヒドロキシヘキシルオキシ、3, 3 - ジメチル - 3 - ヒドロキシプロピルオキシ、2

50

-メチル-3-ヒドロキシプロピルオキシ、2,3,4-トリヒドロキシブチルオキシ、  
 ペルヒドロキシヘキシルオキシ基等が含まれる。

【0042】

オキシラニル低級アルコキシ基としては、例えばオキシラニルメトキシ、2-オキシラ  
 ニルエトキシ、1-オキシラニルエトキシ、3-オキシラニルプロポキシ、4-オキシラ  
 ニルブトキシ、5-オキシラニルペンチルオキシ、6-オキシラニルヘキシルオキシ、1  
 ,1-ジメチル-2-オキシラニルエトキシ、2-メチル-3-オキシラニルプロポキシ  
 基等のオキシラニル基を1~2個有する炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基  
 を挙げることができる。

【0043】

保護されたヒドロキシ基の保護基としては、例えば低級アルカノイル基等のアシル基、  
 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(例えばベンジル  
 、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-メトキシベンジル、トリチル等)、トリ置換  
 シリル[例えばトリ(低級)アルキルシリル(例えばトリメチルシリル、t-ブチルジメ  
 チルシリル等)等]、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

【0044】

窒素原子含有複素環基としては、例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル  
 、ヘキサヒドロピリミジニル、ピペラジニル、オクタヒドロイソインドリル、アゼパニル  
 、アゾカニル、ピロリル、ジヒドロピロリル、イミダゾリル、ジヒドロイミダゾリル、ト  
 リアゾリル、ジヒドロトリアゾリル、ピラゾリル、ピリジル又はそのN-酸化物、ジヒド  
 ロピリジル、ピリミジニル、ジヒドロピリミジニル、ピラジニル、ジヒドロピラジニル、  
 ピリダジニル、テトラゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインド  
 リニル、ヘキサヒドロイソインドリニル、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、キナゾリニル、ジヒドロキナゾリニル、ベンゾトリアゾリル、カルバゾ  
 リル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、イソオ  
 キサゾリジニル、モルホリニルベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ベン  
 ゾオキサジニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジア  
 ズリル、チアゾリル、ジヒドロチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ジヒドロ  
 チアジニル、チアゾリジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル基等が挙げられ  
 る。

【0045】

ハロゲン置換もしくは未置換の低級アルコキシ基とは、炭素原子が1ないし6から構成  
 される直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基及びハロゲン原子が1~7個置換した前記アル  
 コキシ基であって、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n  
 -ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、1-エチルプロポ  
 キシ、n-ペントキシ、ネオペントキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、3  
 -メチルペントキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、  
 クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、プロモメトキシ、ジプロモメ  
 トキシ、ジクロロフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ  
 、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2-クロロエトキシ  
 、3,3,3-トリフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロイ  
 ソプロポキシ、3-クロロプロポキシ、2-クロロプロポキシ、3-プロモプロポキシ、  
 4,4,4-トリフルオロブトキシ、4,4,4,3,3-ペンタフルオロブトキシ、4  
 -クロロブトキシ、4-プロモブトキシ、2-クロロブトキシ、5,5,5-トリフルオ  
 ロペントキシ、5-クロロペントキシ、6,6,6-トリフルオロヘキシルオキシ、6-  
 クロロヘキシルオキシ基等を挙げることができる。

【0046】

低級アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、  
 イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等の炭素数  
 1~6の直鎖又は分岐鎖状アルカノイル基が挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 7 】

低級アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、*n*-ペンチルチオ、*n*-ヘキシルチオ基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキルチオ基を挙げることができる。

## 【 0 0 4 8 】

低級アルキルスルホニル基としては、好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキルスルホニル基を挙げることができる。より具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*n*-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、*n*-ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、3-メチルペンチルスルホニル基等が含まれる。

10

## 【 0 0 4 9 】

低級アルケニレン基としては、例えばビニリデン、プロピニレン、ブテニレン基等の 2 重結合を 1 ~ 3 個有する炭素数 2 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルケニレン基を例示できる。

## 【 0 0 5 0 】

低級アルコキシカルボニル基としては、好ましくは炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシとカルボニル基とで構成される基を挙げることができる。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*n*-ペントキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、*n*-ヘキシルオキシカルボニル、イソヘキシルオキシカルボニル、3-メチルペントキシカルボニル基等が含まれる。

20

## 【 0 0 5 1 】

低級アルキレン基としては、例えばエチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を挙げることができる。

## 【 0 0 5 2 】

低級アルコキシ低級アルコキシ基としては、2つのアルコキシ部分が各々炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるアルコキシアルコキシ基を挙げることができ、具体的には、メトキシメトキシ、2-メトキシエトキシ、3-メトキシプロポキシ、4-メトキシブトキシ、5-メトキシペントキシ、6-メトキシヘキシルオキシ、エトキシメトキシ、2-エトキシエトキシ、*n*-プロポキシメトキシ、イソプロポキシメトキシ、*n*-ブトキシメトキシ等を例示できる。

30

## 【 0 0 5 3 】

$C_{1-4}$ アルキレン基としては、例えばエチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン基等の炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を挙げることができる。

## 【 0 0 5 4 】

一般式 ( 1 ) で表される化合物の製造方法

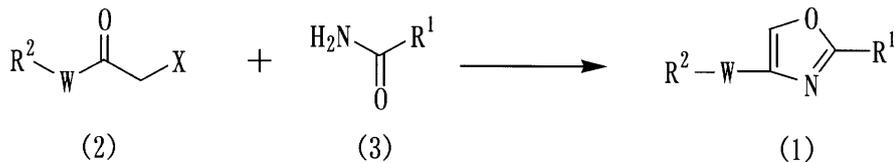
上記一般式 ( 1 ) で表されるオキサゾール化合物は、種々の方法により製造され得るが、その一例を示せば、例えば下記反応式 - 1 で示される方法により製造される。

40

## 【 0 0 5 5 】

## 【化4】

反応式-1



## 【0056】

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及びWは一般式(1)におけるそれらと同じ。Xはハロゲン原子を示す。]

10

化合物(1)は、化合物(2)と化合物(3)とを反応させることにより製造される。

## 【0057】

化合物(2)と化合物(3)との反応は、通常、適当な溶媒中で行われる。溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば公知のものを広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒；及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、水が含まれていてもよい。

20

## 【0058】

化合物(2)及び化合物(3)の使用割合は、化合物(2)1モルに対して、化合物(3)を、通常0.5~5モル、好ましくは0.5~3モルとするのがよい。

## 【0059】

化合物(2)と化合物(3)との反応は、通常-20~200℃、好ましくは0~150℃で、30分~60時間、好ましくは1~30時間撪拌を続けることにより行われる。

## 【0060】

原料として用いられる化合物(3)は、入手が容易な公知化合物である。化合物(2)は、新規化合物を包含し、該化合物の製造方法については後述する通りである(反応式-9)。

30

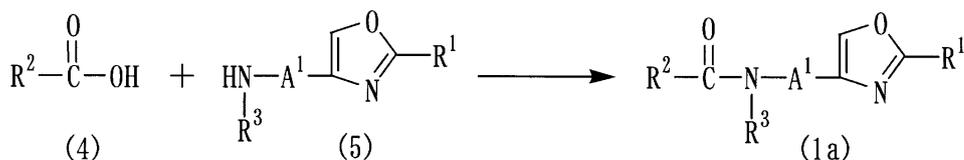
## 【0061】

一般式(1)で表されるオキサゾール化合物のうち、Wが $-\text{Y}^1-\text{A}^1-$ で表される二価の基を示し、 $\text{Y}^1$ が $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$ を示す化合物(以下「化合物(1a)」)という)は、例えば下記反応式-2に示す方法により製造される。

## 【0062】

## 【化5】

反応式-2



40

## 【0063】

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $A^1$ は、一般式(1)におけるそれらと同じ。]

化合物(1a)は、化合物(4)又はカルボキシ基におけるその反応性誘導体及び化合物(5)又はアミノ基もしくはイミノ基におけるその反応性誘導体を反応させることにより製造される。

## 【0064】

50

化合物(4)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、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジ化物；例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、ハロゲン化リン酸等の置換されたリン酸、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、例えばメタンスルホン酸等のスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸又は例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾール又はテトラゾールとの活性化アミド；又は例えば、シアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチルエステル、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等の活性化エステル、又は例えば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等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体は使用すべき化合物(4)の種類に従ってそれらの中から任意に選択することができる。

#### 【0065】

上記反応において化合物(4)を遊離酸の形又はその塩の形で使用する場合には、縮合剤の存在下に反応を行うのが望ましい。縮合剤としては、この分野で公知のものを広く使用でき、例えば、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)カルボジイミド又はその塩酸塩；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；ホスホリルアジ化ジフェニル；塩化チオニル；塩化オキサリル；例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル等のハロギ酸低級アルキル；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩；2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキシド分子内塩；ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム；1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-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、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン等との反応によって調製したいわゆるビルスマイヤー試薬等が挙げられる。また、上記縮合剤の存在下、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等の活性エステル化剤の共存下に反応を行うのがさらに望ましい。

#### 【0066】

化合物(5)のアミノ基もしくはイミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物(5)とアルデヒド、ケトン等のようなカルボニル化合物との反応によって生成するシッフの塩基型イミノ又はそのエナミン型互変異性体；化合物(5)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、ビス(トリメチルシリル)尿素等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体；化合物(5)と三塩化リン又はホスゲン等との反応によって生成する誘導体等が挙げられる。

#### 【0067】

本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケト

10

20

30

40

50

ン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；n - ペンタン、n - ヘキサン、n - ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒、或いはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

**【0068】**

この反応は、塩基の存在下で行ってもよい。塩基としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。無機塩基としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属水酸化物（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、水酸化セシウム等）、炭酸アルカリ金属（例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）、アルカリ金属低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等）、アルカリ金属水素化物（例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等）が挙げられる。有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N - エチルジイソプロピルアミン等）、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N - メチルモルホリン、1, 5 - ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン（DBN）、1, 4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）等が挙げられる。また、これらの塩基が液状の場合、溶媒として兼用することができる。

10

20

**【0069】**

これらの塩基は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

**【0070】**

塩基の使用量は、化合物（4）1モルに対して、通常0.1～10モル、好ましくは0.1～3モルである。

**【0071】**

上記反応式 - 1における化合物（4）と化合物（5）との使用割合は、通常後者1モルに対し、前者を少なくとも1モル、好ましくは1～5モル程度である。

30

**【0072】**

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行われる。好ましくは、室温～100の温度条件下に30分～30時間、好ましくは30分～5時間反応させるのがよい。

**【0073】**

上記反応において、出発原料として用いられる化合物（4）は、入手が容易な公知の化合物である。化合物（5）は新規化合物を包含する。化合物（5）の製造方法については後述する（反応式 - 10）。

**【0074】**

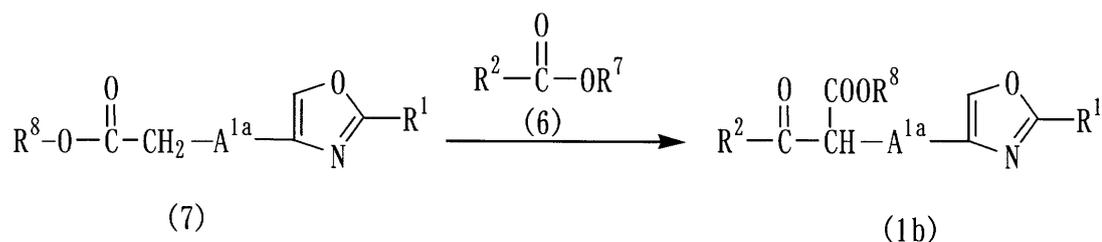
一般式（1）で表されるオキサゾール化合物のうち、Wが $-Y^1-A^1-$ で表される二価の基を示し、 $Y^1$ が $-C(=O)-$ を示し、 $A^1$ が低級アルコキシカルボニル基を1個有する低級アルキレン基を示す化合物（以下「化合物（1b）」という）は、例えば下記反応式 - 3に示す方法により製造される。

40

**【0075】**

## 【化6】

## 反応式-3



## 【0076】

[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、一般式(1)におけるそれらと同じ。R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は各々低級アルキル基を、A<sup>1a</sup>は、C<sub>1</sub>～5アルキレン基を示す。]

一般式(1b)における-COOR<sup>8</sup>基は、一般式(1)においてA<sup>1</sup>で定義される低級アルコキシカルボニル基と同じものである。R<sup>7</sup>で定義される低級アルキル基は、上述した低級アルキル基と同じものでよい。

## 【0077】

A<sup>1a</sup>で示されるC<sub>1</sub>～5アルキレン基としては、例えばエチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン基等の炭素数1～5の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を挙げることができる。

## 【0078】

化合物(1b)は、化合物(6)と化合物(7)とを反応させることにより製造される。

## 【0079】

本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジグライム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒、或いはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

## 【0080】

この反応は、通常、適当な塩基の存在下に行うことができる。塩基としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。無機塩基としては、例えば、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)、炭酸水素アルカリ金属(例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属水酸化物(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、水酸化セシウム等)、炭酸アルカリ金属(例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等)、アルカリ金属低級アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ペントキシド、等)、アルカリ金属水素化物(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)等が挙げられる。有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン等)、ピリジン、キノリン、ペペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)等が挙げられる。また、これらの塩基が液状の場合、溶媒として兼用することができる。これらの塩基は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

10

20

30

40

50

## 【0081】

塩基の使用量は、化合物(6)1モルに対して、通常0.5~10モル、好ましくは0.5~6モルである。

## 【0082】

化合物(6)と化合物(7)との使用割合は、通常後者1モルに対し、前者を少なくとも1モル、好ましくは1~5モル程度である。

## 【0083】

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行われる。好ましくは、室温~150の温度条件下に30分~60時間、好ましくは1~30時間反応させるのがよい。

10

## 【0084】

上記反応において、出発原料として用いられる化合物(6)は、入手が容易な公知の化合物である。化合物(7)は、新規化合物を包含する。化合物(7)の製造方法については後述する(反応式-11)。

## 【0085】

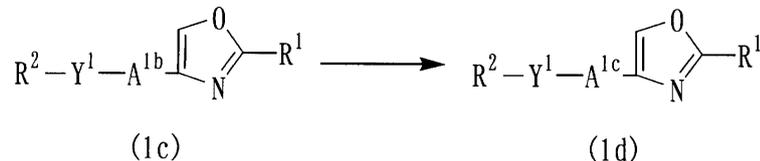
一般式(1)で表されるオキサゾール化合物のうち、Wが-Y<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-で表される二価の基を示し、A<sup>1</sup>が低級アルキレン基を示す化合物(以下「化合物(1d)」という)は、対応するA<sup>1</sup>が低級アルコキシカルボニル基を有する低級アルキレン基を示す化合物(以下「化合物(1c)」という)から、下記反応式-4に示す方法により製造される。

## 【0086】

20

## 【化7】

反応式-4



## 【0087】

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びY<sup>1</sup>は、一般式(1)におけるそれらと同じ。A<sup>1b</sup>は、低級アルコキシカルボニル基を有する低級アルキレン基を、A<sup>1c</sup>は低級アルキレン基をそれぞれ示す。]

30

化合物(1d)は、化合物(1c)を加水分解脱炭酸反応に付すことにより製造される。

## 【0088】

本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒、或いはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

40

## 【0089】

化合物(1c)の加水分解脱炭酸は、通常、酸性条件下で行われる。例えば、化合物(1c)を適当な溶媒に懸濁又は溶解した液に、酸を加え、0~120で攪拌することにより行われる。

## 【0090】

使用される酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸、酢酸等の有機酸、塩酸、臭素酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸等を挙げることができる。これらの酸のうち、有機酸は、それ自身反応溶媒としても兼用できる。

50

## 【 0 0 9 1 】

酸の使用量は、化合物 ( 1 c ) 1 モルに対して、通常 0 . 5 ~ 3 0 モル、好ましくは 0 . 5 ~ 1 0 モルである。

## 【 0 0 9 2 】

反応温度は、通常 0 ~ 1 2 0 、好ましくは室温 ~ 1 1 0 である。反応時間は、通常 3 0 分 ~ 2 4 時間、好ましくは 3 0 分 ~ 1 2 時間、より好ましくは 1 ~ 8 時間である。

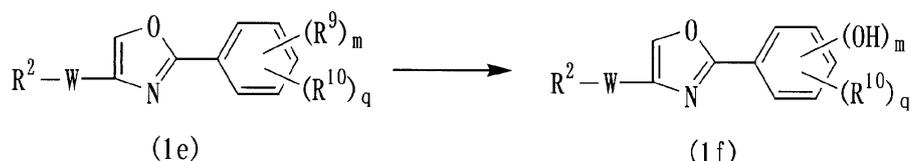
## 【 0 0 9 3 】

一般式 ( 1 ) で表されるオキサゾール化合物のうち、 $R^1$  がフェニル基であり、フェニル環上に水酸基が置換した本発明化合物 ( 以下「化合物 ( 1 f ) 」という ) は、対応する  $R^1$  がフェニル基であり、フェニル環上に保護されたヒドロキシ基が置換した本発明化合物 ( 以下「化合物 ( 1 e ) 」という ) から、下記反応式 - 5 に示す方法により製造される。

## 【 0 0 9 4 】

## 【 化 8 】

反応式 - 5



## 【 0 0 9 5 】

[ 式中、 $R^2$  及び W は、一般式 ( 1 ) におけるそれらと同じ。 $R^9$  は保護されたヒドロキシ基を示す。 $R^{10}$  は、一般式 ( 1 ) において  $R^1$  で定義されたアリール基上の置換基 (1-2)、(1-3)、(1-4)、(1-5)、(1-6)、(1-7)、(1-8)、(1-9) 又は (1-10) と同一の基を示す。m は 1 ~ 5 を、q は 0 ~ 4 をそれぞれ示す。m 個の  $R^9$  は、同一であっても異なってもよい。q 個の  $R^{10}$  は、同一であっても異なってもよい。ただし、 $m+q \leq 5$  を満足するものとする。 ]

化合物 ( 1 f ) は、化合物 ( 1 e ) 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。

## 【 0 0 9 6 】

脱離反応には、加水分解、水素化分解等の慣用の方法を適用できる。

## 【 0 0 9 7 】

本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒が挙げられる。

## 【 0 0 9 8 】

( i ) 加水分解：

加水分解は、塩基もしくは酸 ( ルイス酸を含む ) の存在下で実施するのが好ましい。

## 【 0 0 9 9 】

塩基としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。好適な無機塩基としては、例えばアルカリ金属 ( 例えばナトリウム、カリウム等 ) 、アルカリ土類金属 ( 例えばマグネシウム、カルシウム等 ) 、これらの水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩等が挙げられる。好適な有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン ( 例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等 ) 、ピコリン、1, 5-ジアザビシクロ [ 4 , 3 , 0 ] ノナ - 5 - エ

10

20

30

40

50

ン等が挙げられる。

【0100】

酸としては、公知の有機酸及び無機酸を広く使用できる。好適な有機酸としては、例えば、蟻酸、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸；トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等のトリハロ酢酸等が挙げられる。好適な無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素等が挙げられる。ルイス酸としては、例えば、三フッ化ホウ素エーテル錯体、三臭化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化第二鉄等が挙げられる。

【0101】

酸としてトリハロ酢酸又はルイス酸を用いる場合には、カチオン捕捉剤（例えばアニソール、フェノール等）の存在下で実施するのが好ましい。

10

【0102】

塩基又は酸の使用量は、加水分解に必要な量である限り、特に制限されない。

【0103】

反応温度は、通常0～120、好ましくは室温～100、より好ましくは室温～80である。反応時間は、通常30分～24時間、好ましくは30分～12時間、より好ましくは1～8時間である。

【0104】

(ii) 水素化分解：

水素化分解には、公知の水素化分解方法を広く適用できる。このような水素化分解方法としては、例えば、化学還元、接触還元等が挙げられる。

20

【0105】

化学還元で使用される好適な還元剤は、水素化物（例えばヨウ化水素、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等）もしくは金属（例えば錫、亜鉛、鉄等）又は金属化合物（例えば塩化クロム、酢酸クロム等）と有機酸又は無機酸（例えば蟻酸、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、臭化水素酸等）との組合せである。

【0106】

接触還元で使用される好適な触媒は、白金触媒（例えば白金板、海綿状白金、白金黒、コロイド状白金、酸化白金、白金線等）、パラジウム触媒（例えば海綿状パラジウム、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭素、パラジウム/硫酸バリウム、パラジウム/炭酸バリウム等）、ニッケル触媒（例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等）、コバルト触媒（例えば還元コバルト、ラネーコバルト等）、鉄触媒（例えば還元鉄等）等である。

30

【0107】

なお、化学還元で使用される上記の酸が液状である場合には、それらを溶媒として兼用することもできる。

【0108】

化学還元を用いられる還元剤及び接触還元を用いられる触媒の使用量は、特に制限がなく、通常の使用量でよい。

【0109】

反応温度は、通常0～120、好ましくは室温～100、より好ましくは室温～80である。反応時間は、通常30分～24時間、好ましくは30分～10時間、より好ましくは30分～4時間である。

40

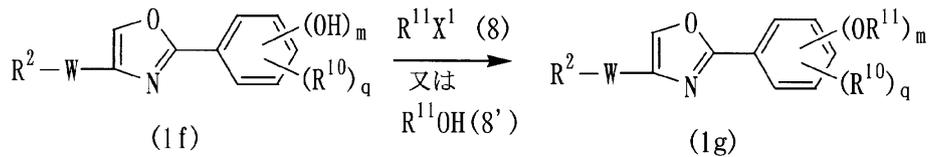
【0110】

一般式(1)で表されるオキサゾール化合物のうち、R<sup>1</sup>がフェニル基であり、フェニル環上にR<sup>1</sup>O-基が置換した本発明化合物（以下「化合物(1g)」という）は、対応する化合物(1f)から、下記反応式-6に示す方法により製造される。

【0111】

## 【化9】

反応式-6



## 【0112】

[式中、 $\text{R}^2$ 及び $\text{W}$ は、一般式(1)におけるそれらと同じ。 $\text{R}^{10}$ 、 $m$ 及び $q$ は、前記に同じ。 $\text{X}^1$ は、ハロゲン原子又はハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基を、 $\text{R}^{11}$ は、一般式(1)において $\text{R}^1$ で定義されたアリール基上の置換基(1-2)、(1-3)、(1-4)、(1-5)、(1-6)、(1-7)、(1-8)、(1-9)又は(1-10)と同一の基を示す。 $m$ 個の $\text{R}^{11}$ は、同一であっても異なってもよい。]

化合物(8)において、 $\text{X}^1$ で示されるハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

## 【0113】

$\text{X}^1$ で示されるハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基としては、例えば、低級アルカンシルホニルオキシ基、アリールシルホニルオキシ基、アラルキシルホニルオキシ基等が挙げられる。

## 【0114】

低級アルカンシルホニルオキシ基としては、具体的には、メタンシルホニルオキシ、エタンシルホニルオキシ、イソプロパンスルホニルオキシ、 $n$ -プロパンスルホニルオキシ、 $n$ -ブタンシルホニルオキシ、*tert*-ブタンシルホニルオキシ、 $n$ -ペンタンシルホニルオキシ、 $n$ -ヘキサンスルホニルオキシ基等の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルカンシルホニルオキシ基等を例示できる。

## 【0115】

アリールシルホニルオキシ基としては、例えば、フェニルシルホニルオキシ基、ナフチルシルホニルオキシ基等を挙げることができる。これらのフェニル環上には、例えば、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基、ニトロ基及びハロゲン原子なる群より選ばれた置換基を1~3個有していてもよい。このようなアリールシルホニルオキシ基の具体例としては、フェニルシルホニルオキシ、4-メチルフェニルシルホニルオキシ、2-メチルフェニルシルホニルオキシ、4-ニトロフェニルシルホニルオキシ、4-メトキシフェニルシルホニルオキシ、2-ニトロフェニルシルホニルオキシ、3-クロロフェニルシルホニルオキシ等を例示できる。ナフチルシルホニルオキシ基の具体例としては、1-ナフチルシルホニルオキシ、2-ナフチルシルホニルオキシ基等を例示できる。

## 【0116】

アラルキシルホニルオキシ基としては、例えばフェニル環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基、ニトロ基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル基が置換した炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキルシルホニルオキシ基、ナフチル基が置換した炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のアルキルシルホニルオキシ基等を挙げることができる。上記フェニル基が置換したアルキルシルホニルオキシ基の具体例としては、ベンジルシルホニルオキシ、2-フェニルエチルシルホニルオキシ、4-フェニルブチルシルホニルオキシ、2-メチルベンジルシルホニルオキシ、4-メトキシベンジルシルホニルオキシ、4-ニトロベンジルシルホニルオキシ、3-クロロベンジルシルホニルオキシ等を例示できる。上記ナフチル基が置換したアルキルシルホニルオキシ基の具体例としては、1-ナフチルメチルシルホニルオキシ、2-ナフチルメチルシルホニルオキシ基等を例示できる。

10

20

30

40

50

## 【0117】

化合物(1g)は、化合物(1f)と化合物(8)とを反応させるか、又は化合物(1f)と化合物(8')とを反応させることにより製造される。

## 【0118】

化合物(1f)と化合物(8)との反応につき、説明する。

## 【0119】

化合物(1f)と化合物(8)との反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒、或いはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

10

## 【0120】

化合物(1f)と化合物(8)との反応は、通常、塩基の存在下で行われる。塩基としては、公知の無機塩基及び有機塩基を使用できる。無機塩基としては、例えば、アルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウム等)、炭酸水素アルカリ金属(例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属水酸化物(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、水酸化セシウム等)、炭酸アルカリ金属(例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等)、アルカリ金属低級アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等)、アルカリ金属水素化物(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)等が挙げられる。有機塩基としては、トリアルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン等)、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)等が挙げられる。また、これらの塩基が液状の場合、溶媒として兼用することができる。これらの塩基は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

20

30

## 【0121】

塩基の使用量は、化合物(1f)1モルに対して、通常0.5~10モル、好ましくは0.5~6モルである。

## 【0122】

上記反応は、必要に応じて、反応促進剤として、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化アルカリ金属を反応系内に添加して行うことができる。

## 【0123】

化合物(1f)と化合物(8)との使用割合は、通常前者1モルに対し、後者を少なくとも1モル、好ましくは1~5モル程度とすればよい。

40

## 【0124】

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行われる。好ましくは、室温付近の温度条件下に1~30時間反応させるのがよい。

## 【0125】

次に、化合物(1f)と化合物(8')との反応につき、説明する。

## 【0126】

化合物(1f)と化合物(8')との反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサ

50

ン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒、或いはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0127】

この反応は、通常、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、ジエチルアゾジカルボキシレート等のアゾジカルボン酸ジアルキルエステル類の存在下、トリフェニルホスフィン、トリ(n-ブチル)ホスフィン等のホスフィンリガンドの共存下で行われる。アゾジカルボン酸ジアルキルエステルの使用量は、一般式(1f)の化合物1モルに対して、通常0.5~10モル、好ましくは0.5~6モルである。ホスフィンリガンドの使用量は、一般式(1f)の化合物1モルに対して、通常0.5~10モル、好ましくは0.5~6モルである。

10

【0128】

化合物(1f)と化合物(8')との反応は、場合により、適当な塩基の存在下に行うことができる。塩基としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。無機塩基としては、例えば、アルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウム等)、炭酸水素アルカリ金属(例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属水酸化物(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、水酸化セシウム等)、炭酸アルカリ金属(例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等)、アルカリ金属低級アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等)、アルカリ金属水素化物(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)等が挙げられる。有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン等)、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)等が挙げられる。また、これらの塩基が液状の場合、溶媒として兼用することができる。これらの塩基は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

20

30

【0129】

塩基の使用量は、一般式(1f)の化合物1モルに対して、通常0.5~10モル、好ましくは0.5~6モルである。

【0130】

化合物(1f)と化合物(8')との使用割合は、通常前者1モルに対し、後者を少なくとも1モル、好ましくは1~5モル程度とすればよい。

【0131】

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行われる。好ましくは、室温付近の温度条件下に1~30時間反応させるのがよい。

【0132】

上記反応において、出発原料として用いられる化合物(8)及び(8')は、いずれも入手が容易な公知の化合物である。

40

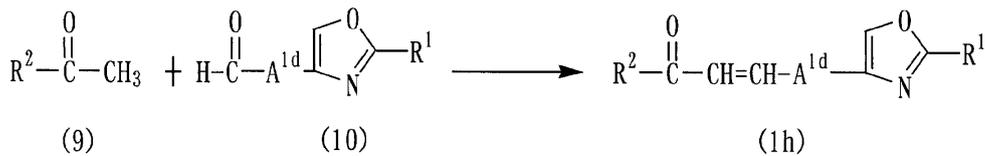
【0133】

一般式(1)で表されるオキサゾール化合物のうち、Wが-Y<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-で表される二価の基を示し、Y<sup>1</sup>が-C(=O)を示し、A<sup>1</sup>が低級アルケニレン基を示す化合物(以下「化合物(1h)」という)は、例えば下記反応式-7に示す方法により製造される。

【0134】

## 【化10】

反応式-7



## 【0135】

[式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、一般式(1)におけるそれらと同じ。 $\text{A}^{1d}$ は $\text{C}_{2-4}$ アルケニル基、 $\text{C}_{1-4}$ アルキレン基、又は直接結合を示す。]

ここで、 $\text{C}_{3-4}$ アルケニル基及び $\text{C}_{1-4}$ アルキレン基は、共に、直鎖状及び分枝鎖状のいずれであってもよい。 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{A}^{1d}-$ が一般式(1)において $\text{A}^1$ で定義された低級アルケニレン基に該当する。

## 【0136】

化合物(1h)は、化合物(9)と化合物(10)とを反応させることにより製造される。

## 【0137】

本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジグライム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、*N*-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒、或いはこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

## 【0138】

この反応は、塩基の存在下で行ってもよい。塩基としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。無機塩基としては、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)、炭酸水素アルカリ金属(例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属水酸化物(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、水酸化セシウム等)、炭酸アルカリ金属(例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等)、アルカリ金属低級アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド、ナトリウム*tert*-ブトキシド等)、アルカリ金属水素化物(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)等が挙げられる。有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、*N*-エチルジイソプロピルアミン等)、ピリジン、キノリン、ペペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、*N*-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)等が挙げられる。また、これらの塩基が液状の場合、溶媒として兼用することができる。これらの塩基は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

## 【0139】

塩基の使用量は、化合物(9)1モルに対して、通常0.5~10モル、好ましくは0.5~6モルである。

## 【0140】

化合物(9)と化合物(10)との使用割合は、通常前者1モルに対し、後者を少なくとも1モル、好ましくは1~5モル程度とすればよい。

## 【0141】

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行わ

10

20

30

40

50

れる。好ましくは、室温～150の温度条件下に30分～60時間、好ましくは1～30時間反応させるのがよい。

## 【0142】

上記反応において、出発原料として用いられる化合物(9)は、入手が容易な公知の化合物である。出発原料として用いられる化合物(10)は、下記反応式-12に示す方法により製造される。

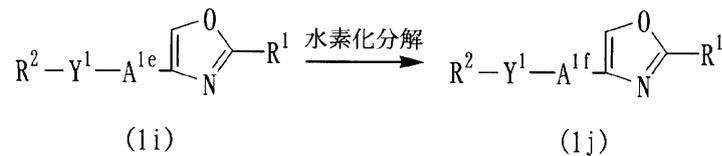
## 【0143】

一般式(1)で表されるオキサゾール化合物のうち、Wが-Y<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-で表される二価の基を示し、A<sup>1</sup>が低級アルキレン基を示す化合物(以下「化合物(1j)」)という)は、A<sup>1</sup>が低級アルケニレン基を示す化合物(以下「化合物(1i)」)という)から、下記反応式-8に示す方法により製造される。

## 【0144】

## 【化11】

反応式-8



## 【0145】

[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、一般式(1)におけるそれらと同じ。Y<sup>1</sup>は、前記に同じ。A<sup>1e</sup>は低級アルケニレン基、A<sup>1f</sup>は低級アルキレン基を示す。]

化合物(1j)は、化合物(1i)を水素化分解することにより製造される。

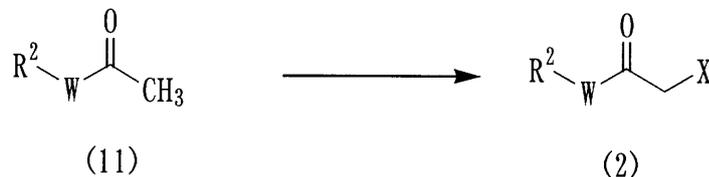
## 【0146】

この反応は、前記反応式-5において化合物(1e)を水素化分解して化合物(1f)を得る反応と同様の反応条件下に行われる。従って、使用すべき試薬及び反応条件(例えば溶媒、反応温度等)については、反応式-5のところ記載した水素化分解のそれらと同じでよい。

## 【0147】

## 【化12】

反応式-9



## 【0148】

[式中、R<sup>2</sup>及びWは、一般式(1)におけるそれらと同じ。Xは前記に同じ。]

化合物(11)のハロゲン化反応は、適当な溶媒中、ハロゲン化剤の存在下に行われる。ここで使用されるハロゲン化剤としては、例えば、臭素、塩素等のハロゲン分子、塩化ヨウ素、スルフリルクロリド、臭化第2銅等の銅化合物、N-プロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド等のN-ハロゲン化コハク酸イミド等が挙げられる。使用される溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸、二硫化炭素等が挙げられる。ハロゲン化剤は、化合物(11)1モルに対して、通常1～10モル、好ましくは1～5モル使用するのがよい。該反応は、通常0～溶媒の沸点温度、好ましくは0～100付近にて通常5分～20時間程度にて終了する。

## 【0149】

10

20

30

40

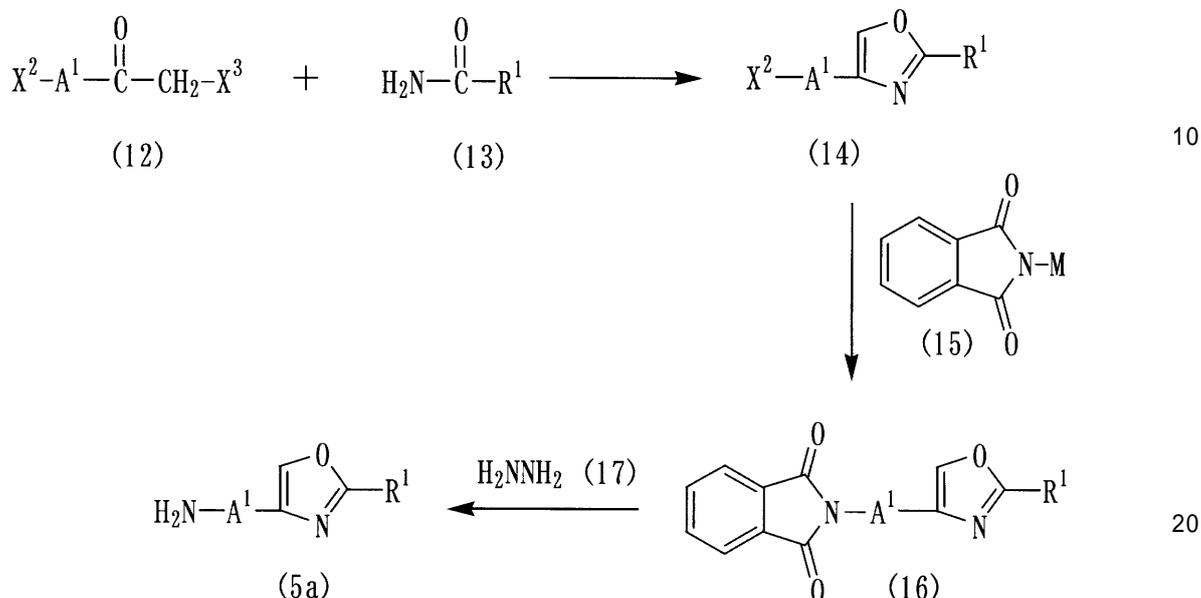
50

出発原料として用いられる化合物(5)のうち、 $R^3$ が水素原子を示す化合物(以下、「化合物(5a)」)という)は、下記反応式-10に示す方法により製造される。

【0150】

【化13】

反応式-10



【0151】

[式中、 $R^1$ 及び $A^1$ は、一般式(1)におけるそれと同じ。 $X^2$ 及び $X^3$ は、各々、前述のハロゲン原子又はハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基を示す。Mはアルカリ金属を示す。]

Mで示されるアルカリ金属としてはナトリウム、カリウム等を例示できる。

【0152】

化合物(14)は、化合物(12)と化合物(13)とを反応させることにより製造される。

30

【0153】

化合物(12)と化合物(13)との反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、*N*-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒等が挙げられる。

【0154】

40

化合物(12)と化合物(13)との使用割合は、通常前者1モルに対し、後者を少なくとも1モル、好ましくは1~5モル程度とすればよい。化合物(12)と化合物(13)との反応は、通常室温~200℃、好ましくは室温~150℃で、30分~60時間、好ましくは1~30時間攪拌を続けることにより行われる。

【0155】

化合物(16)は、化合物(15)と化合物(14)とを反応させることにより製造される。

【0156】

化合物(15)と化合物(14)との反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノ

50

ール、*n*-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサソ、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒、或いはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0157】

化合物(15)と化合物(14)との反応は、必要に応じて、反応促進剤として、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化アルカリ金属を反応系内に添加して行うことができる。

【0158】

化合物(15)と化合物(14)との使用割合は、通常前者1モルに対し、後者を少なくとも1モル、好ましくは1~5モル程度とすればよい。

【0159】

化合物(15)と化合物(14)との反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行われる。好ましくは、室温~100 で1~60時間、好ましくは1~30時間反応させるのがよい。

【0160】

化合物(15)と化合物(14)との反応において、化合物(15)に代えて、フタルイミドを用い、塩基の存在下に反応を行ってもよい。塩基としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。無機塩基としては、例えば、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)、炭酸水素アルカリ金属(例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属水酸化物(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、水酸化セシウム等)、炭酸アルカリ金属(例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等)、アルカリ金属低級アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド等)、アルカリ金属水素化物(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)等が挙げられる。有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、*N*-エチルジイソプロピルアミン等)、ピリジン、キノリン、ペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、*N*-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)等が挙げられる。

【0161】

塩基の使用量は、化合物(14)1モルに対して、通常0.5~10モル、好ましくは0.5~6モルである。

【0162】

化合物(5a)は、化合物(16)と化合物(17)とを反応させることにより製造される。

【0163】

化合物(16)と化合物(17)との反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサソ、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒、或いはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0164】

化合物(16)と化合物(17)との使用割合は、通常前者1モルに対し、後者を少なくとも1モル、好ましくは1~5モル程度とすればよい。

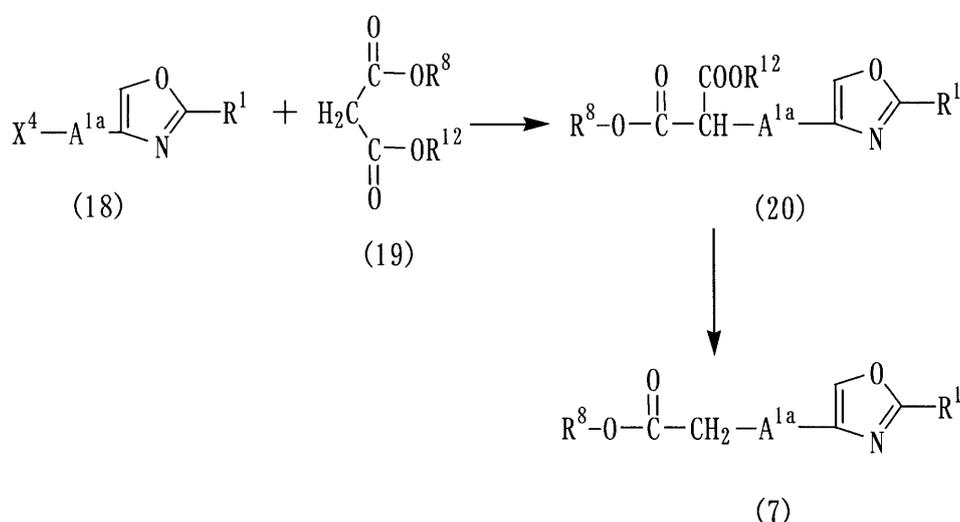
【0165】

化合物(16)と化合物(17)との反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行われる。好ましくは、室温付近の温度条件下に1~30時間反応させるのがよい。

【0166】

【化14】

反応式-11



10

20

【0167】

[式中、R<sup>1</sup>は、一般式(1)におけるそれと同じ。R<sup>8</sup>及びA<sup>1a</sup>は、前記に同じ。X<sup>4</sup>は、前述のハロゲン原子又はハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基を示す。R<sup>12</sup>は、低級アルキル基を示す。]

化合物(20)は、化合物(18)と化合物(19)とを反応させることにより製造される。

30

【0168】

化合物(18)と化合物(19)との反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒、或いはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

40

【0169】

化合物(18)と化合物(19)との反応は、通常、適当な塩基の存在下に行うことができる。塩基としては、公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。無機塩基としては、例えば、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)、炭酸水素アルカリ金属(例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属水酸化物(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、水酸化セシウム等)、炭酸アルカリ金属(例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等)、アルカリ金属低級アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等)、アルカリ金属水素化物(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等

50

)等が挙げられる。有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン等)、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)等が挙げられる。また、これらの塩基が液状の場合、溶媒として兼用することができる。

## 【0170】

これらの塩基は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

## 【0171】

塩基の使用量は、化合物(18)1モルに対して、通常0.5~10モル、好ましくは0.5~6モルである。

## 【0172】

上記反応式-11における化合物(18)と化合物(19)との使用割合は、通常前者1モルに対し、後者を少なくとも1モル、好ましくは1~5モル程度とすればよい。

## 【0173】

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行われる。好ましくは、室温~100の温度条件下に30分~60時間、好ましくは1~30時間反応させるのがよい。

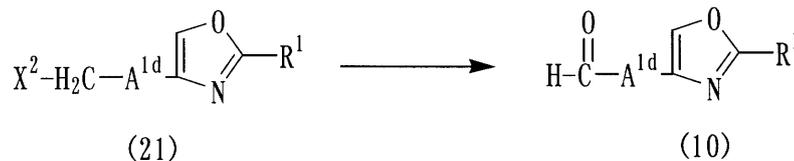
## 【0174】

化合物(7)は、化合物(20)を加水分解炭酸反応に付すことにより製造される。化合物(20)の加水分解炭酸反応は、後述の参考例48に示された方法又はこれと同様の方法で実施でき、また、上述の反応式-4に示された方法又はこれと同様の方法で実施できる。

## 【0175】

## 【化15】

反応式-12



## 【0176】

[式中、R<sup>1</sup>は、一般式(1)におけるそれと同じ。X<sup>2</sup>及びA<sup>1d</sup>は、前記に同じ。]

化合物(10)は、化合物(21)を酸化反応に付すことにより製造される。この反応は後述の参考例64に示された方法又はこれと同様の方法で実施でき、本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、塩化エチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒、或いはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

## 【0177】

この反応は、通常、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチレンテトラミン、トリエチルアミン-N-オキシド等の酸化剤を使用して行われる。

## 【0178】

この反応は、場合により、適当な塩基の存在下に行うことができる。塩基としては、公

10

20

30

40

50

知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。無機塩基としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属水酸化物（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、水酸化セシウム等）、炭酸アルカリ金属（例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）、アルカリ金属低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等）、アルカリ金属水素化物（例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等）等が挙げられる。有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン等）、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)等が挙げられる。また、これらの塩基が液状の場合、溶媒として兼用することができる。これらの塩基は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

【0179】

酸化剤の使用量は、化合物(21)1モルに対して、通常0.5~10モル、好ましくは0.5~6モルである。

【0180】

塩基の使用量は、化合物(21)1モルに対して、通常0.5~10モル、好ましくは0.5~6モルである。

【0181】

上記反応は、必要に応じて、反応促進剤として、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化アルカリ金属を反応系内に添加して行うことができる。

【0182】

反応温度は特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応が行われる。好ましくは、室温~120℃で、30分~30時間反応させるのがよい。

【0183】

上記各反応式において用いられる原料化合物は、適当な塩であってもよく、また各反応で得られた目的化合物も適当な塩を形成していてもよい。

【0184】

上記各反応式で得られた各々の目的化合物は、反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、反応混合物から単離精製することができる。

【0185】

化合物(1)の好適な塩は、薬理的に許容される塩であって、例えば、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等）等の金属塩、アンモニウム塩、炭酸アルカリ金属（例えば、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属水酸化物（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、水酸化セシウム等）等の無機塩基の塩；例えば、トリ（低級）アルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン等）、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-（低級）アルキル-モルホリン（例えば、N-メチルモルホリン等）、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基の塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩；ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、炭酸塩、ピクリン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、グルタミン酸塩等の有機酸の塩等が挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【0186】

また、各反応式において示された原料及び目的化合物に溶媒和物（例えば、水和物、エタノレート等）が付加された形態の化合物も、各々の一般式に含まれる。好ましい溶媒和物としては水和物が挙げられる。

## 【0187】

本発明の一般式（1）で表される化合物には、幾何異性体、立体異性体、光学異性体等の異性体も当然に包含される。

## 【0188】

薬効効果及び用途

一般式（1）で表される化合物、その光学活性体、又はそれらの塩（以下、これらを「本発明化合物」と記す）は、PDE4に対する特異的な阻害作用を有しており、PDE4阻害剤の有効成分として有用である。

## 【0189】

また、本発明化合物は、そのPDE4に対する特異的な阻害作用に基づいて、各種疾病の予防及び治療剤として用いられる医薬組成物の有効成分として有用である。具体的には、PDE4に対する特異的な阻害作用に基づいて予防及び治療効果が得られた疾病として、様々の起源発生の急性及び慢性（特に炎症性及びアレルギー誘発の）気道疾病（例えば気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患等）；皮膚病（殊に、増殖性、炎症性及びアレルギー性の種類）（例えば、乾癬（尋常性）、毒性及びアレルギー性接触湿疹、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、並びに他の増殖性、炎症性及びアレルギー性皮膚病）；アルツハイマー型及びパーキンソン氏病等に関連する学習、記憶及び認識障害の等の神経機能異常に関連する疾患；精神機能異常に関連する疾患（例えば、躁鬱病、分裂症、不安症等）；全身あるいは局所の関節疾患（例えば、変形性膝関節症、関節リウマチ等）；胃腸域における広汎化炎症（例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎）；上気道（咽頭腔、鼻）域及び隣接域（副鼻腔、眼）におけるアレルギー性及び/又は慢性、免疫学的誤反応(immune-mediated inflammatory diseases)に起因する疾病（例えば、アレルギー性鼻炎/副鼻腔炎、慢性鼻炎/副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎）等が例示される。これらの中でも、アトピー性皮膚炎に対しては、より効果的な予防及び治療効果を奏することができるので、該疾患は好適な予防及び治療対象疾病の一つである。

## 【0190】

本発明化合物を、PDE4阻害剤、又は上記各種疾病の予防又は治療剤として使用する場合、経口剤、注射剤、外用剤等の剤型で使用される。

## 【0191】

経口剤とする場合、例えば、散剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、フィルム剤、トローチ、液剤等の何れの形態に調製してもよい。当該経口剤は、薬学的に許容される基材や担体を含有でき、また必要に応じて、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、湿潤化剤、緩衝剤、保存剤、香料等の薬学的に許容される添加剤を任意に含有できる。

## 【0192】

また、注射剤とする場合、生理食塩水やブドウ糖水溶液等に溶解した水溶液、或いは水性懸濁液のいずれの形態に調製してもよい。

## 【0193】

また、外用剤とする場合、例えば、液剤、油剤、ローション、リニメント剤、乳液、懸濁液、クリーム、軟膏等の何れの形態に調製してもよい。当該外用剤は、通常外用剤に配合される各種担体、基材又は添加剤、例えば水分、油分、界面活性剤、可溶化成分、乳化剤、色素（染料、顔料）、香料、防腐剤、殺菌剤、増粘剤、酸化防止剤、金属封鎖剤、pH調製剤、防臭剤等を任意に含有できる。

## 【0194】

本発明化合物をPDE4阻害剤、或いは上記各種疾病の予防又は治療剤として使用する場合、本発明化合物の投与有効量及び投与回数については、使用する化合物の種類、投与対象者の年齢や体重、症状、使用目的等によって異なり一律に規定することはできないが

10

20

30

40

50

、例えば、成人1日当たりの投与量として本発明化合物が0.1~1000mgに相当する量とし、1日1回から数回に分けて投与すればよい。

【0195】

また、他の観点から、本発明により、有効量の本発明化合物をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む、上記各種疾病の治療方法が提供される。

【0196】

更に、本発明化合物には、TNF- $\alpha$  産生抑制作用があるので、TNF- $\alpha$  産生抑制剤の有効成分としても有用である。TNF- $\alpha$  産生抑制作用に基づく各種疾病としては、上述のPDE4に対する特異的阻害作用に基づいて予防及び治療効果が得られた疾病が挙げられる。さらに、本発明化合物を含むTNF- $\alpha$  産生抑制剤において、剤型、投与方法、投与量等については、前記のPDE4阻害剤、及び予防及び治療剤の場合と同様である。

10

【実施例】

【0197】

以下、実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0198】

参考例1

イソバニリン酸25gをメタノール250mlに懸濁し、p-トルエンスルホン酸・1水和物1.5gを加えて終夜加熱還流した。反応終了後メタノールを減圧留去し、残渣を飽和重曹水にて中和後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で二回洗浄後、有機層を分離して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1)にて精製することにより、24.5gの白色結晶3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチルを得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.63-7.58 (2H, m), 6.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.63 (1H, s), 3.98 (3H, s), 3.90 (3H, s)。

20

【0199】

参考例2

参考例1で得られた3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチル20gをメタノール200mlに溶かし、これに1,8-ジアザピシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン24.6ml及びベンジルプロミド21gを加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水で二回洗浄後、有機層を分離して硫酸マグネシウムにて乾燥した。不溶物を濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、25.5gの白色結晶3-ベンジルオキシ-4-メトキシ安息香酸メチルを得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.68 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.48-7.28 (5H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.17 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.87 (3H, s)。

【0200】

参考例3

参考例2で得られた3-ベンジルオキシ-4-メトキシ安息香酸メチル25gをアセトニトリル100mlに溶かし、水酸化ナトリウム11gを水100mlに溶かして加え、40℃にて5時間加熱撹拌した。反応液を氷冷し、濃塩酸をpH 3になるまで加えて析出晶を濾取した。濾取した結晶を減圧乾燥することにより、22.1gの白色結晶3-ベンジルオキシ-4-メトキシ安息香酸を得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.77 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.48-7.29 (5H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.19 (2H, s), 3.95 (3H, s)。

【0201】

参考例4

参考例3で得られた3-ベンジルオキシ-4-メトキシ安息香酸20gをジクロロメタン200mlに懸濁し、ジメチルホルムアミド1滴を加え、氷冷撹拌下オキザリルクロリド8.1mlを滴下した。2時間後、反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン50mlに溶かして28%アンモニア水(氷冷撹拌)に滴下した。得られた混合物を1時間撹拌した後に析出晶を濾取

50

し、減圧乾燥することにより、19.9gの白色粉末3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.85-7.28 (7H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 5.67 (2H, br s), 5.18 (2H, s), 3.93 (3H, s)。

【0202】

参考例5

参考例4で得られた3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンズアミド15gをイソプロパノール450mlに懸濁し、これに1,3-ジクロロ-2-プロパノン13.9gを加えて終夜加熱還流した。反応液を約半量に減圧濃縮し、この濃縮液にn-ヘキサン200mlを加えて攪拌した。析出晶を濾取し、減圧乾燥することにより、12.2gの白色粉末2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-クロロメチルオキサゾールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.73-7.71 (3H, m), 7.50-7.29 (5H, m), 6.95 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz), 5.20 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.93 (3H, s)。

【0203】

参考例6

参考例5で得られた2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-クロロメチルオキサゾール11gをエタノール220mlに懸濁し、ヨウ化ナトリウム7.5g及びフタルイミドカリウム9.3gを加えて終夜加熱還流した。反応液を氷冷し、析出晶を濾取した。得られた粗結晶を水100mlで分散洗浄した後に濾取し、得られた結晶を減圧乾燥することにより、9.4gの白色粉末2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]イソインドリン-1,3-ジオンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.91-7.85 (2H, m), 7.76-7.69 (2H, m), 7.61-7.58 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 7.39-7.26 (3H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 5.18 (2H, s), 4.85 (2H, s), 3.90 (3H, s)。

【0204】

参考例7

参考例6で得られた2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]イソインドリン-1,3-ジオン9gをエタノール200mlに懸濁し、これにヒドラジン・1水和物3.1mlを加えて3時間加熱還流した。反応液を冷却後、ジクロロメタン200mlを加えて攪拌し、不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NHシリカ・富士シリシア社製/ジクロロメタン:メタノール=20:1) にて精製することにより、4.5gの微黄色粉末[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.63-7.59 (2H, m), 7.53-7.46 (3H, m), 7.41-7.27 (3H, m), 6.94 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 5.20 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.87 (2H, s), 2.14 (2H, br s)。

【0205】

参考例8

参考例1で得られた3-ヒドロキシ-4-メトキシ-安息香酸メチル15gをジメチルホルムアミド150mlに溶かし、これに炭酸カリウム34g及び(プロモメチル)シクロプロパン22.2gを加え、90 にて終夜加熱攪拌した。反応液に氷水を加え析出晶を濾取し、大量の水で結晶を洗浄した後、得られた結晶を室温にて減圧乾燥することにより、3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシ安息香酸メチルの白色結晶18.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.67 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 3.94-3.86 (8H, m), 1.43-1.29 (1H, m), 0.70-0.58 (2H, m), 0.45-0.30 (2H, m)。

【0206】

参考例9

参考例8で得られた3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシ安息香酸メチル18gを用い、参考例3と同様にして3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシ安息香酸の白色結晶16.6gを得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.76 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 3.98-3.92 (8H, m), 1.43-1.29 (1H, m), 0.70-0.58 (2H, m), 0.46-0.35 (2H, m)。

## 【 0 2 0 7 】

## 参考例 1 0

参考例 9 で得られた3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシ安息香酸16.5gを用い、参考例 4 と同様にして3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシベンズアミドの微黄色粉末16.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.43 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 5.75 (2H, br s), 3.97-3.89 (5H, m), 1.40-1.28 (1H, m), 0.69-0.62 (2H, m), 0.39-0.33 (2H, m)。

10

## 【 0 2 0 8 】

## 参考例 1 1

参考例 1 0 で得られた3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシベンズアミド13gを用い、参考例 5 と同様にして4-クロロメチル-2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾールの微黄色粉末10.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.65 (1H, d,  $J = 0.9$  Hz), 7.20 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.57 (2H, s), 3.97-3.90 (5H, m), 1.43-1.32 (1H, m), 0.71-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

20

## 【 0 2 0 9 】

## 参考例 1 2

参考例 1 1 で得られた4-クロロメチル-2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール8gを用い、参考例 6 と同様にして2-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]イソインドリン-1,3-ジオンの白色粉末10gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.90-7.84 (2H, m), 7.76-7.69 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.85 (2H, s), 3.95-3.90 (5H, m), 1.41-1.31 (1H, m), 0.69-0.62 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

30

## 【 0 2 1 0 】

## 参考例 1 3

参考例 1 2 で得られた2-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]イソインドリン-1,3-ジオン9.5gを用い、参考例 7 と同様にして[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミンの白色粉末5.1gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.61-7.55 (1H, m), 7.53-7.50 (2H, m), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 3.96-3.87 (5H, m), 3.83 (2H, s), 1.41-1.33 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

## 【 0 2 1 1 】

## 参考例 1 4

参考例 1 で得られた3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチル5gをジメチルホルムアミド100mlに溶かし、炭酸カリウム11.3g及びイソブチルプロミド5.64gを加え、80 にて6時間加熱攪拌した。反応液に氷水を加え析出晶を濾取し、大量の水で結晶を洗浄した後、得られた結晶を室温にて減圧乾燥することにより、5.85gの白色粉末3-イソブトキシ-4-メトキシ安息香酸メチルを得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.65 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 3.96 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.82 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.20-2.11 (1H, m), 1.05 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz)。

## 【 0 2 1 2 】

## 参考例 1 5

50

参考例 1 4 で得られた3-イソプトキシ-4-メトキシ安息香酸メチル5.85gを用い、参考例 3 と同様にして3-イソプトキシ-4-メトキシ安息香酸の白色粉末5.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.75 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 3.94 (3H, s), 3.83 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.26-2.12 (1H, m), 1.05 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz)。

【 0 2 1 3 】

参考例 1 6

参考例 1 5 で得られた3-イソプトキシ-4-メトキシ安息香酸5.5gを用い、参考例 4 と同様にして3-イソプトキシ-4-メトキシベンズアミドの微黄色粉末5.1gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.43 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 5.78 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 3.83 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.25-2.11 (1H, m), 1.04 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz)。

【 0 2 1 4 】

参考例 1 7

参考例 1 6 で得られた3-イソプトキシ-4-メトキシベンズアミド5gを用い、参考例 5 と同様にして4-クロロメチル-2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾールの微黄色粉末3.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.65 (1H, s), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.57 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.85 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.27-2.13 (1H, m), 1.05 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz)。

【 0 2 1 5 】

参考例 1 8

参考例 1 7 で得られた4-クロロメチル-2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール3.3gを用い、参考例 6 と同様にして2-[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]イソインドリン-1,3-ジオンの白色粉末4.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.91-7.84 (2H, m), 7.76-7.71 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.85 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.83 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.23-2.13 (1H, m), 1.05 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz)。

【 0 2 1 6 】

参考例 1 9

参考例 1 8 で得られた2-[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]イソインドリン-1,3-ジオン4.4gを用い、参考例 7 と同様にして[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミンの白色固体2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.60-7.51 (3H, m), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 3.91 (3H, s), 3.87-3.84 (4H, m), 2.27-2.13 (1H, m), 1.71 (2H, br s), 1.06 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz)。

【 0 2 1 7 】

参考例 2 0

参考例 1 で得られた3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチル10gを用い、参考例 1 4 と同様にして4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸メチルの白色粉末12.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.79 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz), 7.63 (1H, s), 6.94 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.42 (2H, q,  $J = 8.1$  Hz), 3.94 (3H, s), 3.91 (3H, s)。

【 0 2 1 8 】

参考例 2 1

参考例 2 0 で得られた4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸メチル12gを用い、参考例 3 と同様にして4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸の白色粉末11.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.86 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6

10

20

30

40

50

.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.43 (2H, q, J = 8.4 Hz), 3.96 (3H, s)。

【 0 2 1 9 】

参考例 2 2

参考例 2 1 で得られた4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸11.5gを用い、参考例 4 と同様にして4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアミドの白色粉末10.8gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.50 (1H, br s), 7.49 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.43 (2H, q, J = 8.4 Hz), 3.93 (3H, s)。

【 0 2 2 0 】

参考例 2 3

参考例 2 2 で得られた4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアミド10.5gを用い、参考例 5 と同様にして4-クロロメチル-2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾールの微黄色粉末7.1gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.75 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.66 (1H, br s), 7.64 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.56 (2H, s), 4.45 (2H, q, J = 8.4 Hz), 3.94 (3H, s)。

【 0 2 2 1 】

参考例 2 4

参考例 2 3 で得られた4-クロロメチル-2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール3gを用い、参考例 6 と同様にして2-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}イソインドリン-1,3-ジオンの白色粉末3.6gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.91-7.85 (2H, m), 7.76-7.64 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.85 (2H, s), 4.43 (2H, q, J = 8.4 Hz), 3.91 (3H, s)。

【 0 2 2 2 】

参考例 2 5

参考例 2 4 で得られた2-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}イソインドリン-1,3-ジオン3.6gを用い、参考例 7 と同様にして{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}メチルアミンの白色粉末1.93gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.73 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.52 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.46 (2H, q, J = 8.4 Hz), 3.93 (3H, s), 3.83 (2H, s), 1.55 (2H, br s)。

【 0 2 2 3 】

参考例 2 6

バニリン酸エチル9.5gを用い、参考例 1 4 と同様にして3-メトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸エチルの白色粉末11gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.65 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.49-4.33 (4H, m), 3.93 (3H, s), 1.39 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 2 2 4 】

参考例 2 7

参考例 2 6 で得られた3-メトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸エチル12gを47%臭化水素酸120mlに懸濁し、終夜加熱還流した。反応液を氷水にあって析出晶を濾取し、大量の水で洗浄した後に減圧乾燥することにより、8.4gの淡赤色粉末3-ヒドロキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.71-7.66 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.55 (1H, br s), 4.50 (2H, q, J = 7.8 Hz)。

【 0 2 2 5 】

10

20

30

40

50

## 参考例 2 8

参考例 2 7 で得られた3-ヒドロキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸8.4gをエタノール150mlに懸濁し、濃硫酸0.5mlを加えて終夜加熱還流した。反応終了後エタノールを減圧留去し、残渣を飽和重曹水にて中和後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で二回洗浄後、有機層を分離して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1) にて精製することにより、7.2gの白色結晶3-ヒドロキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.66-7.60 (2H, m), 6.87 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 5.54 (1H, s), 4.48 (2H, q,  $J = 7.8$  Hz), 4.35 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 1.38 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【 0 2 2 6 】

10

## 参考例 2 9

参考例 2 8 で得られた3-ヒドロキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸エチル7gを用い、参考例 1 4 と同様にして3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸エチルの白色粉末8.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.63 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.48 (2H, q,  $J = 8.1$  Hz), 4.35 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.92 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 1.41-1.25 (4H, m), 0.69-0.60 (2H, m), 0.40-0.32 (2H, m)。

【 0 2 2 7 】

## 参考例 3 0

参考例 2 9 で得られた3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸エチル8.5gを用い、参考例 3 と同様にして3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸の白色粉末7.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 4.51 (2H, q,  $J = 8.1$  Hz), 3.93 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 1.37-1.25 (1H, m), 0.69-0.60 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【 0 2 2 8 】

20

## 参考例 3 1

参考例 3 0 で得られた3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸7gを用い、参考例 4 と同様にして3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアミドの白色固体7.35gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.48 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.28-7.25 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.48 (2H, q,  $J = 8.4$  Hz), 3.93 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.37-1.25 (1H, m), 0.69-0.60 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【 0 2 2 9 】

30

## 参考例 3 2

参考例 3 1 で得られた3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアミド5gを用い、参考例 5 と同様にして4-クロロメチル-2-[3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾールの白色固体3.1gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.67 (1H, s), 7.59-7.56 (2H, m), 7.05 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.56 (2H, s), 4.48 (2H, q,  $J = 8.4$  Hz), 1.35-1.26 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【 0 2 3 0 】

40

## 参考例 3 3

参考例 3 2 で得られた4-クロロメチル-2-[3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール0.85gを用い、参考例 6 と同様にして2-{2-[3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}イソインドリン-1,3-ジオンの白色粉末0.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.91-7.84 (2H, m), 7.76-7.69 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.60-7.51 (2H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.85 (2H, s), 4.46 (2H, q,  $J = 8.4$  Hz), 3.93 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.35-1.24 (1H, m), 0.68-0.61 (2H, m), 0.40-0.34 (2H, m)

50

。

## 【 0 2 3 1 】

## 参考例 3 4

参考例 3 3 で得られた2-[2-[3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}イソインドリン-1,3-ジオン0.55gを用い、参考例 7 と同様にして{2-[3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}メチルアミンの白色粉末0.32gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.61-7.52 (3H, m), 7.05 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.48 (2H, q,  $J = 8.4$  Hz), 3.95 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.84 (2H, s), 1.56 (2H, br s), 1.35-1.24 (1H, m), 0.70-0.61 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

10

## 【 0 2 3 2 】

## 参考例 3 5

3,4-ジエトキシベンズアミド20gを用い、参考例 5 と同様にして4-クロロメチル-2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾールの白色粉末24.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.65 (1H, s), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.56 (2H, s), 4.18 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.15 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.48 (6H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

## 【 0 2 3 3 】

## 参考例 3 6

参考例 3 5 で得られた4-クロロメチル-2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール8gを用い、参考例 6 と同様にして2-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]イソインドリン-1,3-ジオンの白色粉末10gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.88 (2H, m), 7.72 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.54 (1H, d,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.85 (2H, s), 4.16 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.11 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.47 (6H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

20

## 【 0 2 3 4 】

## 参考例 3 7

参考例 3 6 で得られた2-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]イソインドリン-1,3-ジオン10gを用い、参考例 7 と同様にして[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミンの白色粉末5.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.56 (1H, d,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.51 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.18 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.14 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.80 (1H, br s), 3.84 (2H, s), 1.48 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.48 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

30

## 【 0 2 3 5 】

## 参考例 3 8

3,4-ジメトキシベンズアミド2.0gを用い、参考例 5 と同様にして4-クロロメチル-2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾールの白色粉末2.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.66 (1H, s), 7.62 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.52 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.91 (3H, s)

40

。

## 【 0 2 3 6 】

## 参考例 3 9

参考例 3 8 で得られた4-クロロメチル-2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール2.4gを用い、参考例 6 と同様にして2-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]イソインドリン-1,3-ジオンの白色粉末2.3gを得た。

## 【 0 2 3 7 】

## 参考例 4 0

参考例 3 9 で得られた2-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]イソインドリン-1,3-ジオン2.3gを用い、参考例 7 と同様にして[2-(3,4-ジメトキシフェニ

50

ル)オキサゾール-4-イル]メチルアミンの白色粉末1.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.60 (1H, d,  $J = 8.1$ , 2.1 Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 3.96 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.85 (2H, s), 1.81 (2H, br s)。

【0238】

参考例41

4-ジフルオロメトキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド9gをアセトニトリル180mlに溶かし、これに炭酸カリウム13.1g及びベンジルブロミド8.6mlを加え、室温にて4時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を濃縮して残渣をシリカゲルカラム ( $n$ -ヘキサン:酢酸エチル=1:1) にて精製し、11.9gの無色油状物3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシベンズアルデヒドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 10.21 (1H, s), 7.56 (1H, t,  $J = 74.1$  Hz), 7.53-7.28 (7H, m), 6.68 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.20 (2H, s)。

【0239】

参考例42

参考例41で得られた3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシベンズアルデヒド6gをアセトン500mlに溶かし、これに過マンガン酸カリウム17gを加えて終夜加熱還流した。反応液からアセトンを留去し、残渣に5規定水酸化ナトリウム100mlを加え、不溶物を濾去した。濾液に濃塩酸を加えてpH 3とし、析出晶を濾取した。得られた結晶を減圧乾燥することにより、2.1gの茶褐色粉末3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.78-7.72 (2H, m), 7.73-7.32 (5H, m), 7.33-7.24 (1H, m), 6.67 (1H, t,  $J = 74.1$  Hz), 5.20 (2H, s)。

【0240】

参考例43

参考例42で得られた3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシ安息香酸2gをジクロロメタン40mlに懸濁し、ジメチルホルムアミド1滴を加えて氷冷撹拌下オキサリルクロリド0.73mlを滴下した。2時間後、反応液を減圧濃縮し、残渣をアセトン5mlに溶かして28%アンモニア水15ml (氷冷撹拌) に滴下した。反応液を1時間撹拌した後、析出晶を濾取し、減圧乾燥することにより、1.9gの白色粉末3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.62 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.45-7.20 (7H, m), 6.63 (1H, t,  $J = 74.4$  Hz), 5.19 (2H, s), 4.73 (2H, br s)。

【0241】

参考例44

参考例43で得られた3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシベンズアミド1.8gをイソプロパノール50mlに懸濁し、これに1,3-ジクロロ-2-プロパノン1.17gを加えて終夜加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) にて精製した。得られた粗結晶をイソプロパノールより再結晶することにより、0.7gの白色粉末2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-4-クロロメチルオキサゾールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.44 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.70 (1H, s), 7.48-7.32 (5H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 6.63 (1H, t,  $J = 74.7$  Hz), 5.21 (2H, s), 4.57 (2H, s)。

【0242】

参考例45

参考例44で得られた2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-4-クロロメチルオキサゾール0.37gをエタノール20mlに溶かし、これにヨウ化ナトリウム0.23g及びフタルイミドカリウム0.27gを加えて4時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣に水を加えて酢酸エチルより抽出した。有機層を水で2回洗浄後、溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=20:1) にて精製することに

10

20

30

40

50

より、0.3gの白色粉末2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]イソインドリン-1,3-ジオンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.90-7.84 (2H, m), 7.76-7.71 (4H, m), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.4$ , 2.1 Hz), 7.47-7.30 (5H, m), 7.22 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.60 (1H, t,  $J = 74.7$  Hz), 5.20 (2H, s), 4.87 (2H, s)。

【0243】

参考例46

参考例45で得られた2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]イソインドリン-1,3-ジオン0.3gをエタノール10mlに懸濁し、これにヒドラジン・1水和物0.1mlを加えて2時間加熱還流した。反応液を冷却後、析出した不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮することにより、0.13gの無色油状物[2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.74 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 7.8$ , 1.8 Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.45-7.31 (5H, m), 7.26-7.20 (1H, m), 6.62 (1H, t,  $J = 74.7$  Hz), 5.21 (2H, s), 3.85 (2H, br s)。

【0244】

参考例47

水素化ナトリウム5.25gをテトラヒドロフラン150mlに懸濁し、氷冷攪拌下マロン酸ジメチル14.4gをテトラヒドロフラン75mlに溶かした溶液を15分かけて滴下した。30分間攪拌後、参考例5で得られた2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-クロロメチルオキサゾール25gをジメチルホルムアミド150mlに溶かして15分かけて滴下した。滴下終了後、50~60℃下4時間攪拌した。得られた混合物に氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて30分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル及びジイソプロピルエーテルの混合液より再結晶することにより、2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]マロン酸ジメチルの白色粉末26.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 7.89 (1H, s), 7.59-7.31 (7H, m), 7.15 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 5.16 (2H, s), 3.90-3.84 (4H, m), 3.71 (6H, s), 3.04 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz)。

【0245】

参考例48

参考例47で得られた2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]マロン酸ジメチル26.52gをジメチルスルホキシド53mlに懸濁し、これに塩化リチウム2.62g及び精製水1.12mlを加えて130℃にて4時間攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム精製(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)することにより、3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチルの白色粉末16gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.62-7.59 (2H, m), 7.47 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 7.40-7.31 (4H, m), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.20 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.69 (3H, s), 2.91 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.72 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0246】

参考例49

水素化ナトリウム0.48gをテトラヒドロフラン15mlに懸濁し、これに氷冷下マロン酸ジメチル1.31gをテトラヒドロフラン7.5mlに溶かした溶液を15分かけて滴下した。30分間攪拌後、参考例32で得られた4-クロロメチル-2-[3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール3.0gをジメチルホルムアミド15mlに溶かした溶液を15分かけて滴下し、滴下終了後に50~60℃にて4時間加熱攪拌した。反応液に氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え30分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣にジメチルスルホキシド8.0ml、塩化リチウム0.35g及び精製水0.15mlを加え、130℃にて4時間加熱攪拌した。放冷後、反応

10

20

30

40

50

液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム精製(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)することにより、3-{2-[3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}プロピオン酸メチルの無色油状物1.63gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.56-7.53 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.47 (2H, q, J = 8.4 Hz), 3.94 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.69 (3H, s), 2.91 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.72 (2H, t, J = 7.2 Hz), 0.88 (1H, t, J = 6.6 Hz), 0.69-0.65 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)。

【0247】

参考例50

2-シクロプロピルエタノール0.5g及びトリエチルアミン3.1mlを酢酸エチル10mlに溶かし、氷冷攪拌下メタンスルホンクロライド0.75mlを滴下した。30分攪拌後、反応液に水を加えて抽出した。有機層を水で2回洗浄後、溶媒を減圧濃縮することにより、メタンスルホン酸 2-シクロプロピルエチルエステルの微黄色油状物1gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 4.29 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.03 (3H, s), 1.66 (2H, q, J = 6.6 Hz), 0.84-0.70 (1H, m), 0.54-0.47 (2H, m), 0.20-0.10 (2H, m)。

【0248】

参考例51

2-シクロペンタンエタノール2gを用い、参考例50と同様にしてメタンスルホン酸2-シクロペンチルエチルエステルの微黄色油状物3.4gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 4.24 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.03 (3H, s), 1.95-1.73 (5H, m), 1.70-1.48 (4H, m), 1.29-1.06 (2H, m)。

【0249】

参考例52

参考例50と同様にしてシクロペンタンメタノール0.5gよりメタンスルホン酸シクロペンチルメチルエステルの微黄色油状物0.7gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 4.11 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.04 (3H, s), 2.38-2.23 (1H, m), 1.86-1.76 (2H, m), 1.74-1.53 (4H, m), 1.36-1.24 (2H, m)。

【0250】

参考例53

1-(2-ヒドロキシフェニル)エタノン25g及び炭酸カリウム76gをアセトニトリル500mlに懸濁し、これに臭化アリル31mlを加えて室温にて48時間攪拌した。反応液を濾過して不溶物を濾去し、得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム精製(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)することにより、34gの淡黄色油状物1-(2-アリルオキシフェニル)エタノンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.73 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.46-7.40 (1H, m), 7.02-6.93 (2H, m), 6.15-6.02 (1H, m), 5.47-5.30 (2H, m), 4.66-4.61 (2H, m), 2.64 (3H, s)。

【0251】

参考例54

3,4-ジエトキシベンズアミド40g及び5-プロモ-4-オキソペンタン酸メチル(3-プロモ-4-オキソペンタン酸メチル約35%含む)80gをジメチルホルムアミド400mlに加え、16時間130にて攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈し、これに酢酸エチル(500ml)及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液(500ml)を攪拌しつつ、徐々に加え、さらに攪拌を続けた。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:8~1:4)で精製することにより、3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチルの白色粉末18gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.65-7.55 (2H, m), 7.51 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.19 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.15 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.80 (3H, s), 3.00-2.90 (2H, m)

10

20

30

40

50

, 2.70-2.60 (2H, m), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 2 5 2 】

参考例 5 5

3,4-ジベンジルオキシベンズアミド37.9g及び1,3-ジクロロ-2-プロパノン28.8gをイソプロパノール500ml中に懸濁させ、3日間加熱還流した。冷後、反応混合物を約半量まで減圧濃縮し、ジイソプロピルエーテル300mlを加え、析出した結晶を濾取した。アセトン-メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶を行い、得られた結晶を減圧乾燥することにより、2-(3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル)-4-クロロメチルオキサゾールの無色粉末20.1gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.64 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.50-7.28 (10H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.22 (2H, s), 5.21 (2H, s), 4.55 (2H, s)。

10

【 0 2 5 3 】

参考例 5 6

参考例 5 5 で得られた2-(3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル)-4-クロロメチルオキサゾール10gを用い、参考例 4 7 と同様にして2-[2-(3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル)オキサゾール-4-イルメチル]マロン酸ジメチルの無色油状物12.3gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.58-7.27 (12H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.23-5.20 (4H, m), 3.89 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.75 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.18 (2H, d, J = 7.5 Hz)。

20

【 0 2 5 4 】

参考例 5 7

参考例 5 6 で得られた2-[2-(3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル)オキサゾール-4-イルメチル]マロン酸ジメチル12.3gを用い、参考例 4 8 と同様にして3-[2-(3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチルの淡赤色粉末4gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.63 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.57-7.27 (12H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.21 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.69 (3H, s), 2.90 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.72 (2H, d, J = 7.2 Hz)。

【 0 2 5 5 】

参考例 5 8

3-エトキシ-4-メトキシベンズアミド29.4g及び1,3-ジクロロ-2-プロパノン57gを用い、参考例 5 5 と同様にして4-クロロメチル-2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾールの白色粉末19.9gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.65 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.56 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.93 (3H, s), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

30

【 0 2 5 6 】

参考例 5 9

3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチル25gをジメチルホルムアミド250mlに溶かし、氷冷攪拌下水素化ナトリウム5.5gを加えて攪拌した。得られた混合物に、ベンジルプロミド16.3mlをジメチルホルムアミド10mlに溶かした液を滴下した。滴下終了後、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水で2回洗浄後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1)にて精製して15gの粗結晶を得た。この粗結晶を(n-ヘキサン30ml：酢酸エチル15ml)の混液により再結晶することにより、8.6gの無色板状晶4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ安息香酸エチルを得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.67-7.47 (2H, m), 7.41-7.30 (5H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.67 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 2 5 7 】

50

## 参考例 6 0

参考例 5 9 で得られた4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ安息香酸エチルを用い、参考例 2 と同様にして4-ベンジルオキシ-3-エトキシ安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.61-7.55 (2H, m), 7.45-7.27 (5H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 5.21 (2H, s), 4.34 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.17 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.48 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.37 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【 0 2 5 8 】

## 参考例 6 1

参考例 6 0 で得られた4-ベンジルオキシ-3-エトキシ安息香酸エチルを用い、参考例 3 と同様にして4-ベンジルオキシ-3-エトキシ安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.68 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.45-7.28 (5H, m), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.23 (2H, s), 4.17 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.48 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【 0 2 5 9 】

## 参考例 6 2

参考例 6 1 で得られた4-ベンジルオキシ-3-エトキシ安息香酸を用い、参考例 4 と同様にして4-ベンジルオキシ-3-エトキシベンズアミドの無色針状晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.47-7.21 (7H, m), 6.88 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 5.21 (2H, s), 4.18 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 1.48 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【 0 2 6 0 】

## 参考例 6 3

参考例 6 2 で得られた4-ベンジルオキシ-3-エトキシベンズアミドを用い、参考例 5 と同様にして、4-クロロメチル-2-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)オキサゾールの無色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.64 (1H, s), 7.57-7.30 (7H, m), 6.94 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.20 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.20 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 1.49 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【 0 2 6 1 】

## 参考例 6 4

参考例 5 で得られた2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-クロロメチルオキサゾール10gのジメチルスルホキシド60ml懸濁液にヨウ化ナトリウム6.81g及び炭酸水素ナトリウム5.09gを加え、120 で30分間加熱攪拌した。放冷後、反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1) で精製することにより、2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルバルデヒドの黄色油状物2.98gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 9.98 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz), 7.69 (1H, br s), 7.48 (2H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 7.42-7.31 (3H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 5.21 (2H, s), 3.95 (3H, s)。

【 0 2 6 2 】

## 参考例 6 5

参考例 2 3 で得られた4-クロロメチル-2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾールを用い、参考例 6 4 と同様にして2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-カルバルデヒドの無色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 9.99 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.46 (2H, q,  $J = 8.4$  Hz), 3.95 (3H, s)。

【 0 2 6 3 】

## 参考例 6 6

参考例 3 5 で得られた4-クロロメチル-2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾールを用い、参考例 6 4 と同様にして2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルバルデ

10

20

30

40

50

ヒドの淡黄色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 9.99 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.19 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.17 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 1.50 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【 0 2 6 4 】

参考例 6 7

3-イソプロポキシ-4-メトキシ安息香酸12.7gを用い、参考例 4 と同様にして3-イソプロポキシ-4-メトキシベンズアミドの白色粉末11.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.46 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.93 (1H, br s), 4.62 (1H, m), 3.90 (3H, s), 1.38 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

10

【 0 2 6 5 】

参考例 6 8

参考例 6 7 で得られた3-イソプロポキシ-4-メトキシベンズアミド11.4g及び1,3-ジクロロ-2-プロパノン25gを用い、参考例 5 と同様にして4-クロロメチル-2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾールの白色粉末12.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.65 (1H, s), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.64 (1H, m), 4.53 (2H, s), 3.90 (3H, s), 1.40 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

【 0 2 6 6 】

20

参考例 6 9

参考例 6 8 で得られた4-クロロメチル-2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾールを用い、参考例 6 4 と同様にして2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルバルデヒドの淡黄色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 9.99 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.68 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 4.67 (1H, sept.,  $J = 6.3$  Hz), 3.92 (3H, s), 1.41 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz)。

【 0 2 6 7 】

参考例 7 0

1-(2-ヒドロキシフェニル)エタノン10gをジメチルホルムアミド100mlに溶解し、クロロメチルメチルエーテル11.2ml及び炭酸カリウム25.4gを加え、50 で6時間、室温で4日間攪拌した。反応混合物から不溶物を濾去し、濾液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- ( $n$ -ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1) で精製することにより、1-(2-メトキシメトキシフェニル)エタノンの無色油状物6.26gを得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.43 (1H, td,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.05 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 5.28 (2H, s), 3.52 (3H, s), 2.64 (3H, s)。

【 0 2 6 8 】

参考例 7 1

参考例 5 4 で得られた3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチル3gをメタノール5mlに懸濁し、これに20%水酸化ナトリウム水溶液5mlを加えて4時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻した後、ジクロロメタンを加え抽出した。ジクロロメタン層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた結晶を乾燥することにより、3-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸の白色粉末2.8gを得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.65-7.55 (3H, m), 7.51 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.17 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.15 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.00-2.90 (2H, m), 2.90-2.80 (2H, m), 1.48 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.48 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【 0 2 6 9 】

50

## 参考例 7 2

4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアミド10gを用い、参考例 5 4 と同様にして3-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチルの白色粉末2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.54-7.28 (8H, m) 6.93 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 5.20 (2H, s), 3.97 (3H, s), 3.68 (3H, s), 2.91 (2H, t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 2.64 (2H, t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ).

【 0 2 7 0 】

## 参考例 7 3

参考例 7 2 で得られた3-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチル2gを用い、参考例 7 1 と同様にして3-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸の白色粉末1.03gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 12.20 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.51-7.31 (7H, m) 7.17 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 3.85 (3H, s), 2.75 (2H, t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 2.59 (2H, t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ).

【 0 2 7 1 】

## 参考例 7 4

参考例 3 5 で得られた4-クロロメチル-2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール0.4gをメチルアミン(40%メタノール溶液)15mlに溶かし、1時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]メチルアミンの黄色油状物0.23gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.00 (1H, s), 7.58-7.50 (2H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 4.21-4.10 (6H, m), 2.76 (3H, s), 1.51-1.45 (6H, m).

【 0 2 7 2 】

## 参考例 7 5

3,4-ジエトキシベンズアミド16g及び2-クロロアセト酢酸エチルを用い、参考例 5 と同様にして[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]酢酸エチル3.8gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.64 (1H, s), 7.60-7.50 (2H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 4.25-4.10 (6H, m), 3.58 (2H, s), 1.50-1.40 (6H, m), 1.29 (3H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ).

【 0 2 7 3 】

## 参考例 7 6

水素化リチウムアルミニウム0.35gをテトラヒドロフラン30mlに氷冷下にて加えて攪拌した。その後、参考例 7 5 で得られた[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]酢酸エチル3gをゆっくり加え攪拌した。室温にて3時間攪拌した後に氷冷攪拌し、水0.35ml、15%水酸化ナトリウム水溶液0.35ml及び水1.05mlを順次加えた。反応混合物を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、2-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]エタノールの無色結晶2.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.56 (1H, d,  $J = 8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J = 2.1\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 4.17 (2H, q,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 4.15 (2H, q,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 3.94 (2H, q,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 2.94 (1H, t,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 2.81 (2H, t,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 1.48 (3H, t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 1.48 (3H, t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ).

【 0 2 7 4 】

## 参考例 7 7

参考例 7 6 で得られた2-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]エタノール2.0g及びトリフェニルホスフィン2.3gをジクロロメタン20mlに加え、氷冷下四臭化炭素2.9gをゆっくり加えて攪拌し、室温に昇温させて1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=8:1)で精製することにより、4-(2-プロモエチル)-2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾールの無色結晶1.9gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.60-7.50 (3H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 4.18 (2H, q,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 4.14 (2H, q,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 3.67 (2H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ), 3.14 (2H, t,  $J =$

10

20

30

40

50

6.9 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 2 7 5 】

参考例 7 8

参考例 7 7 で得られた4-(2-プロモエチル)-2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール1.5gを用い、参考例 6 及び参考例 7 と同様にして2-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]エチルアミンの黄色油状物0.8gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.60-7.50 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.90-3.80 (2H, m), 3.00-2.90 (2H, m), 1.85 (2H, brs), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 2 7 6 】

参考例 7 9

3,4-ジエトキシベンズアミド10.4g及び3-プロモ-2-オキソプロピオン酸エチル19.5gを用い、参考例 5 と同様にして2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステルの白色粉末12.9gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.21 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.1, 0.9 Hz), 7.63 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.15 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 2 7 7 】

参考例 8 0

参考例 7 9 で得られた2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル10gを用い、参考例 7 1 と同様にして2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸の白色粉末8.6gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.24 (1H, s), 7.60-7.50 (3H, m), 6.02 (1H, brs), 4.13 (4H, q, J = 6.9 Hz), 1.46 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.39 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 2 7 8 】

参考例 8 1

参考例 7 5 で得られた[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]酢酸エチル0.4gを用い、参考例 7 1 と同様にして[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]酢酸の白色粉末0.35gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.65-7.55 (3H, m), 7.51(1H, d, J = 2.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.15 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.73(2H, s), 1.49 (6H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 2 7 9 】

参考例 8 2

参考例 2 3 で得られた4-クロロメチル-2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール3gを用い、参考例 4 7 と同様にして2-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}マロン酸ジメチルの無色油状物1.91gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70(1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.42 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.44 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.93 (3H, s), 3.89 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.18 (2H, d, J = 7.5 Hz)。

【 0 2 8 0 】

参考例 8 3

参考例 8 2 で得られた2-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}マロン酸ジメチル1.9gを用い、参考例 4 8 と同様にして3-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}プロピオン酸メチルの無色油状物1.44gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.42 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.45 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3

10

20

30

40

50

.75 (3H, s), 2.91 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.72 (2H, t, J = 7.5 Hz)。

【 0 2 8 1 】

実施例 1

参考例 7 で得られた [2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン 3.5g をアセトン 70ml に懸濁した。得られた懸濁液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.3g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 3.3g 及び 2-エトキシ安息香酸 3.8g を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を冷却してアセトンを減圧留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルより抽出した。有機層を水で 2 回洗浄後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1) にて精製することにより、4.6g の白色粉末 N-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

10

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.55 (1H, br s) 8.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.65-7.61 (3H, m), 7.49-7.29 (6H, m), 7.09 (1H, t, J = 7.5 Hz) 7.04-6.92 (2H, m), 5.20 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.16 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.93 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 2 8 2 】

実施例 2

実施例 1 で得られた N-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド 4.65g をエタノール 90ml に溶かし、10%パラジウム炭素粉末 0.45g を加え、水素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮することにより、3.7g の白色結晶 N-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.62-7.55 (3H, m), 7.41 (1H, td, J = 7.5 Hz, 1.8 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.2 Hz) 6.95-6.88 (2H, m), 5.74 (1H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.95 (3H, s), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 2 8 3 】

実施例 3

実施例 2 で得られた N-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド 0.2g 及び 1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン 0.3ml をエタノール 4ml に溶かし、これに (ブromoメチル)シクロプロパン 0.14g を加えて終夜加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルより抽出した。水で 2 回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製することにより、0.18g の白色粉末 N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.55 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 2.1 Hz), 7.62-7.59 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45-7.39 (1H, m), 7.07 (1H, td, J = 8.1 Hz, 1.2 Hz), 6.95-6.91 (2H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.94-3.92 (5H, m), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.42-1.34 (1H, m), 0.71-0.64 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

40

【 0 2 8 4 】

実施例 4

実施例 2 で得られた N-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド 0.3g 及び炭酸カリウム 0.22g をジメチルホルムアミド 10ml に溶かし、1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン 0.34g を加えて終夜 50 にて加熱攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルより抽出した。水で 2 回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製することにより、0.14g の白色粉末 N-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-2-エトキシベンズアミドを得

50

た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.56 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 2.1 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.65-7.63 (2H, m), 7.45-7.39 (1H, m), 7.09-7.01 (1H, m), 6.99-6.90 (2H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.55 (2H, q, J = 8.4 Hz), 4.32 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.93 (3H, s), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 2 8 5 】

実施例 2 で得られたN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド0.2gを用い、実施例 3 と同様にして実施例 5 ~ 1 4 の化合物を得た。

【 0 2 8 6 】

10

実施例 5

N-[2-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド

収量0.2g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.56 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 2.1 Hz), 7.62-7.54 (3H, m), 7.45-7.39 (1H, m), 7.07 (1H, t, J = 8.1Hz), 6.96-6.90 (2H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.10 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 1.92-1.82 (2H, m), 1.59-1.47 (5H, m) 1.00 (3H, t, J = 7.5 Hz)。

【 0 2 8 7 】

20

実施例 6

N-[2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド

収量0.22g

無色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.57 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 2.1 Hz), 7.62-7.54 (3H, m), 7.45-7.39 (1H, m), 7.07 (1H, t, J = 8.1Hz), 6.96-6.90 (2H, m), 4.91-4.86 (1H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.4Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.90 (3H, s), 2.02-1.60 (8H, m), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 2 8 8 】

30

実施例 7

N-{2-[3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-2-エトキシベンズアミド

収量0.12g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.56 (1H, br s), 8.24 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.62-7.54 (3H, m), 7.45-7.39 (1H, m), 7.09-7.06 (1H, m), 6.96-6.90 (2H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.29-4.16 (4H, m), 3.92-3.79 (5H, m), 2.57 (1H, br s), 2.12 (2H, t, J = 5.4 Hz), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 2 8 9 】

40

実施例 8

N-[2-(4-メトキシ-3-(2-プロピニルオキシ)フェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド

収量0.19g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.70-7.63 (3H, m), 7.45-7.39 (1H, m), 7.07 (1H, td, J = 8.4, 0.9Hz), 6.98-6.93 (2H, m), 4.84 (2H, d, J = 2.4Hz), 4.63 (2H, dd, J = 5.4, 0.9 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.2Hz), 3.94 (3H, s), 2.54 (1H, t, J = 2.4 Hz), 1.50 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 2 9 0 】

50

## 実施例 9

N-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズ  
アミド

収量0.22g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.55 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.62-7.54 (3H, m), 7.44-7.39 (1H, m), 7.07 (1H, t, J = 8.1Hz), 6.96-6.91 (2H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.23-4.14 (4H, m), 3.93 (3H, s), 1.53-1.46 (6H, m)。

【 0 2 9 1 】

## 実施例 10

10

N-[2-(4-メトキシ-3-(2-オキシラニルメトキシ)フェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-  
-エトキシベンズアミド

収量27mg

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.54 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.67-7.58 (3H, m), 7.45-7.38 (1H, m), 7.07 (1H, t, J = 7.8Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.4Hz), 4.62 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.36-4.07 (4H, m), 3.93 (3H, s), 3.46-3.41 (1H, m), 2.92 (1H, t, J = 4.5 Hz), 2.80-2.76 (1H, m), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 2 9 2 】

## 実施例 11

20

N-[2-(4-メトキシ-3-プロポキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベン  
ズアミド

収量0.19g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.56 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.63-7.54 (3H, m), 7.45-7.39 (1H, m), 7.07 (1H, td, J = 8.4, 1.2Hz), 6.96-6.91 (2H, m), 4.63 (2H, dd, J = 5.1, 0.9Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.06 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 1.97-1.85 (2H, m), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.07 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 2 9 3 】

30

## 実施例 12

N-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシ  
ベンズアミド

収量0.17g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.57 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.62-7.55 (3H, m), 7.45-7.38 (1H, m), 7.07 (1H, t, J = 7.8Hz), 6.96-6.91 (2H, m), 4.72-4.59 (3H, m), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.41 (6H, d, J = 6.3 Hz)。

【 0 2 9 4 】

40

## 実施例 13

N-[2-(3-(3-ブテニルオキシ)-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エト  
キシベンズアミド

収量0.21g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.56 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.63-7.55 (3H, m), 7.45-7.38 (1H, m), 7.07 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.96-6.91 (2H, m), 5.97-5.88 (1H, m), 5.23-5.10 (2H, m), 4.62 (2H, dd, J = 5.1, 0.9Hz), 4.21-4.12 (4H, m), 3.92 (3H, s), 2.68-2.60 (2H, m), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 2 9 5 】

50

## 実施例 1 4

N-[2-(3-イソプロトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド

収量84mg

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.54 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz) 7.62-7.53 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.41 (2H, td, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.95-6.90 (2H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.20 (1H, qt, J = 6.9, 6.6 Hz), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.06 (6H, d, J = 6.6 Hz).

【 0 2 9 6 】

## 実施例 1 5

実施例 2 で得られたN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド0.2gを用い、実施例 4 と同様にしてN-{2-[4-メトキシ-3-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-2-エトキシベンズアミドを得た。

収量60mg

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.55 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.68-7.63 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45-7.39 (1H, m), 7.07 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.97-6.93 (2H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.32 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 2.78-2.67 (2H, m), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz).

【 0 2 9 7 】

## 実施例 1 6

参考例 7 で得られた[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン1.5gをアセトン30mlに懸濁した。得られた懸濁液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.0g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩1.4g及び3-メチルピコリン酸0.8gを加えて30分加熱還流した。反応液を冷却してアセトンを減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルより抽出した。有機層を水で2回洗浄後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)にて精製することにより、1.5gの白色粉末N-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.57 (1H, br s), 8.39 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.65-7.28 (10H, m), 6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.21 (2H, s), 4.58 (2H, dd, J = 5.7, 0.9 Hz), 3.93 (3H, s), 2.76 (3H, s).

【 0 2 9 8 】

## 実施例 1 7

実施例 1 6 で得られたN-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミド1.5gをエタノール50mlに溶かし、10%パラジウム炭素粉末0.1gを加え、水素雰囲気下50℃にて2時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮することにより、1.3gの白色結晶N-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (1H, br s), 8.38 (1H, dd, J = 4.5, 0.9 Hz), 7.63 (1H, s), 7.62-7.54 (3H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.75 (1H, br s), 4.58 (2H, dd, J = 6.0, 0.9 Hz), 3.94 (3H, s), 2.75 (3H, s).

【 0 2 9 9 】

## 実施例 1 8

実施例 1 7 で得られたN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミド0.15g及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン0.5mlをエタノール4mlに溶かし、これにプロモシクロペンタン0.13gを加えて3時間加熱還

10

20

30

40

50

流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルより抽出した。抽出物を水で2回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 3:1）にて精製することにより、0.11gの白色粉末N-[2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.57 (1H, br s), 8.39 (1H, dd, J = 4.8, 0.9 Hz), 7.62-7.53 (4H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.88 (1H, tt, J = 3.3 Hz), 4.59 (2H, dd, J = 5.7, 0.9 Hz), 3.89 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.07-1.79 (6H, m), 1.70-1.60 (2H, m)。

【 0 3 0 0 】

実施例 19

実施例 17 で得られたN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミド0.15g及び炭酸カリウム0.18gをジメチルホルムアミド4mlに溶かし、これに1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン0.19gを加えて終夜80℃にて加熱撹拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルより抽出した。抽出物を水で2回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 3:1）にて精製することにより、0.11gの白色粉末N-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, dd, J = 4.5, 1.2 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.63-7.57 (3H, m), 7.32-7.27 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.59 (2H, dd, J = 5.7, 0.9 Hz), 4.46 (2H, q, J = 8.4 Hz), 3.93 (3H, s), 2.76 (3H, s)。

【 0 3 0 1 】

実施例 20

実施例 17 で得られたN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミド0.2gを用い、実施例 3 と同様にしてN-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミド0.11gを得た。

無色結晶

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.57 (1H, br s), 8.39 (1H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz), 7.65-7.50 (4H, m), 7.30 (1H, dd, J = 7.8, 4.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.59 (1H, dd, J = 6.0, 0.6 Hz), 4.19 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 2.76 (3H, s), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 3 0 2 】

実施例 21

実施例 17 で得られたN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミド0.15gを用い、実施例 3 と同様にしてN-[2-(3-アリルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミド45mgを得た。

無色結晶

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 7.65-7.50 (4H, m), 7.30 (1H, dd, J = 7.8, 4.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.12 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.32 (1H, dd, J = 9.6, 1.5 Hz), 4.70 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.59 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.92 (3H, s), 2.76 (3H, s)。

【 0 3 0 3 】

実施例 22

実施例 17 で得られたN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミド170mgをテトラヒドロフラン10mlに溶解した。得られた溶液に2-ヒドロキシインダン134mg、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（40%トルエン溶液）0.5ml及びトリ（*n*-ブチル）ホスフィン202mgを加え、室温で終夜、50℃で2.5時間攪

10

20

30

40

50

拌した。反応混合物に2-ヒドロキシインダン100mg、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(40%トルエン溶液)0.5ml及びトリ(n-ブチル)ホスフィン200mgを加え、50 で5時間、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル：塩化メチレン=1:1:1)で精製することにより、92mgのN-{2-[3-(インダン-2-イルオキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-3-メチルピコリンアミドを得た。

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.59 (1H, br s), 8.39 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 7.65-7.16 (9H, m), 6.93 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 5.30 (1H, tt,  $J = 6.6, 3.9$  Hz), 4.60 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 3.86 (3H, s), 3.46 (2H, dd,  $J = 16.8, 6.6$  Hz), 3.27 (2H, dd,  $J = 16.8, 3.9$  Hz), 2.76 (3H, s)。

10

【0304】

実施例23

参考例7で得られた[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.88gを用い、実施例1と同様にしてN-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-トリフルオロメチルベンズアミドの白色粉末1.03gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.72-7.46 (9H, m), 7.40-7.27 (3H, m), 6.95 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz) 6.34 (1H, br s), 5.20 (2H, s), 4.59 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 3.93 (3H, s)。

20

【0305】

実施例24

実施例23で得られたN-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-トリフルオロメチルベンズアミド1.0gを用い、実施例2と同様にしてN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-トリフルオロメチルベンズアミドの白色粉末0.66gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71-7.50 (7H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.39 (1H, br s), 5.76 (1H, s), 4.59 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 3.94 (3H, s)。

【0306】

実施例25

実施例24で得られたN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-トリフルオロメチルベンズアミド0.2gを用い、実施例3と同様にしてN-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-トリフルオロメチルベンズアミドの白色粉末0.18gを得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.72-7.50 (7H, m), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$ Hz), 6.34 (1H, s), 4.60 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 3.93 (3H, s), 1.42-1.32 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【0307】

実施例26

実施例24で得られたN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-トリフルオロメチルベンズアミド0.2gを用い、実施例3と同様にしてN-[2-[3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イルメチル]-2-トリフルオロメチルベンズアミドの白色粉末40mgを得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71-7.50 (7H, m), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$ Hz), 6.34 (1H, br s), 4.60 (2H, d,  $J = 5.4$ Hz), 4.28 (2H, q,  $J = 5.7$ Hz), 3.98-3.86 (5H, m), 2.47 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 2.15-2.07 (3H, m)。

【0308】

実施例27

参考例7で得られた[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.5gを用い、実施例1と同様にしてN-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-エトキシピコリンアミドの白色粉末0.62gを得た

50

。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.24-8.22 (2H, m), 7.64-7.60 (3H, m), 7.50-7.46 (2H, m), 7.41-7.28 (5H, m), 6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.20 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.93 (3H, s), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【0309】

実施例28

実施例27で得られたN-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-エトキシピコリンアミド0.6gを用い、実施例2と同様にしてN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-エトキシピコリンアミドの白色アモルファス0.5gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.25-8.22 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.60-7.54 (2H, m), 7.39-7.28 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.71 (1H, br s), 4.61 (2H, dd, J = 5.4, 0.9 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.94 (3H, s), 1.52 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【0310】

実施例29

実施例28で得られたN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-エトキシピコリンアミド0.5gを用い、実施例3と同様にしてN-[2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-エトキシピコリンアミドの白色アモルファス0.18gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.25-8.22 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.39-7.32 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.91-4.86 (1H, m), 4.62 (2H, dd, J = 5.4, 0.9 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.89 (3H, s), 2.05-1.79 (6H, m), 1.66-1.60 (2H, m), 1.51 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【0311】

実施例30

参考例7で得られた[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.31gを用い、実施例1と同様にしてN-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアミドの白色粉末0.16gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.22 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.82 (1H, br s), 7.63-7.60 (3H, m), 7.49-7.27 (6H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.96-6.88 (2H, m), 5.19 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.47 (2H, q, J = 7.8 Hz), 3.92 (3H, s)。

【0312】

実施例31

実施例30で得られたN-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアミド0.16gを用い、実施例2と同様にしてN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアミドの白色粉末0.11gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.21 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.84 (1H, br s), 7.62-7.54 (3H, m), 7.49-7.43 (1H, m), 7.19 (1H, td, J = 7.8, 0.9 Hz), 5.71 (1H, s), 4.62 (2H, dd, J = 5.4, 0.9 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.8 Hz), 3.94 (3H, s)。

【0313】

実施例32

実施例31で得られたN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアミド0.11gを用い、実施例3と同様にしてN-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアミドの白色アモルファス78mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.22 (1H, dd, J = 7.8, 2.1 Hz), 7.83 (1H, br s), 7.61-7.57 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.50-7.43 (1H, m), 7.19 (1H, td, J = 7.8, 0.9

10

20

30

40

50

Hz), 6.94-6.88 (2H, m), 4.63 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 4.48 (2H, q,  $J = 7.8$  Hz), 1.42-1.32 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

## 【0314】

## 実施例33

参考例7で得られた[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.5gを用い、実施例1と同様にしてN-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-メトキシベンズアミドの微黄色粉末0.68gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.39 (1H, br s), 8.23 (1H, dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz), 7.65-7.60 (3H, m), 7.50-7.28 (6H, m), 7.08 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.98-6.93 (2H, m), 5.21 (2H, s), 4.61 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 3.95 (3H, s), 3.93 (3H, s)。

10

## 【0315】

## 実施例34

実施例33で得られたN-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-メトキシベンズアミド0.67gを用い、実施例2と同様にしてN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-メトキシベンズアミドの白色アモルファス0.52gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.43 (1H, br s), 8.23 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.1$  Hz), 7.63 (1H, s), 7.60-7.54 (2H, m), 7.47-7.41 (1H, m), 7.10-7.05 (1H, m), 6.97 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 5.74 (1H, br s), 4.62 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 3.97 (3H, s), 3.95 (3H, s)。

20

## 【0316】

## 実施例35

実施例34で得られたN-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-メトキシベンズアミド0.5gを用い、実施例3と同様にしてN-[2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-メトキシベンズアミドの白色粉末0.39gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.41 (1H, br s), 8.23 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.63 (1H, s), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.48-7.42 (1H, m), 7.08 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.91-4.87 (1H, m), 4.62 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 3.97 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.05-1.80 (6H, m), 1.66-1.59 (2H, m)。

30

## 【0317】

## 実施例36

参考例13で得られた[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.2gをアセトン4mlに懸濁した。得られた懸濁液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.2g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩0.29g及び3-メチルピコリン酸0.14gを加えて30分加熱還流した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルより抽出した。有機層を水で2回洗浄後に溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製することにより、N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドの白色粉末0.16gを得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.2$  Hz), 7.63-7.57 (3H, m), 7.52 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.33-7.28 (1H, m), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.59 (2H, dd,  $J = 6.0, 0.9$  Hz), 3.97-3.90 (5H, m), 2.76 (3H, s), 1.41-1.31 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

## 【0318】

参考例13で得られた[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.2gを用い、実施例1と同様にして実施例37~43の化合物を得た。

50

## 【 0 3 1 9 】

## 実施例 3 7

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-  
イソプロポキシベンズアミド

収量0.17g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.62 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.62-7.58  
(2H, m), 7.54 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.43-7.38 (1H, m), 7.05 (1H, td, J = 8.1, 0.9  
Hz), 6.97-6.91 (2H, m), 4.76-4.67 (1H, m), 4.61 (2H, dd, J = 5.4, 0.9 Hz), 3.94  
-3.90 (5H, m), 1.41-1.38 (7H, m), 0.69-0.64 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

10

## 【 0 3 2 0 】

## 実施例 3 8

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-  
メチルベンズアミド

収量0.16g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.64 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.50 (1H, d,  
J = 2.1 Hz), 7.41-7.16 (3H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.31 (1H, br s), 4.58  
(2H, dd, J = 5.4, 0.9 Hz), 3.95-3.92 (5H, m), 2.46 (3H, s), 1.42-1.32 (1H, m), 0  
.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

20

## 【 0 3 2 1 】

## 実施例 3 9

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-  
エチルベンズアミド

収量0.15g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.64 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.50 (1H, d,  
J = 1.8 Hz), 7.41-7.16 (3H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.31 (1H, br s), 4.57  
(2H, d, J = 5.4 Hz), 3.95-3.92 (5H, m), 2.81 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.42-1.32 (1H,  
m), 1.23 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

30

## 【 0 3 2 2 】

## 実施例 4 0

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-  
クロロベンズアミド

収量0.17g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.71-7.66 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.50 (1H,  
d, J = 2.1 Hz), 7.42-7.29 (3H, m) 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 (1H, br s), 4  
.62 (2H, dd, J = 5.4, 0.9 Hz), 3.95-3.92 (5H, m), 1.41-1.32 (1H, m), 0.70-0.63 (  
2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

40

## 【 0 3 2 3 】

## 実施例 4 1

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-5-  
フルオロ-2-メトキシベンズアミド

収量0.19g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.45 (1H, br s), 7.94 (1H, dd, J = 9.6, 3.3 Hz), 7.63 (1H,  
s), 7.61 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.17-7.10 (1H, m)  
, 6.95-6.90 (2H, m), 4.61 (2H, d, J = 5.4 Hz), 3.96-3.92 (8H, m), 1.40-1.30 (1H,  
m), 0.70-0.64 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

50

## 【 0 3 2 4 】

## 実施例 4 2

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-4-フルオロ-2-メトキシベンズアミド

収量0.19g

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.27-8.21 (2H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.52 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.81-6.74 (1H, m), 6.69 (1H, dd,  $J = 10.2, 2.1$  Hz), 4.60 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 3.97-3.90 (8H, m), 1.40-1.30 (1H, m), 0.70-0.64 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

10

## 【 0 3 2 5 】

## 実施例 4 3

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-フルオロ-6-メトキシベンズアミド

収量0.17g

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.65 (1H, s), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.34-7.27 (1H, m) 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.76-6.70 (2H, m), 6.51 (1H, br s), 4.61 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 3.94-3.91 (5H, m), 3.85 (3H, s), 1.42-1.31 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

20

## 【 0 3 2 6 】

## 実施例 4 4

参考例 1 3 で得られた[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.4gを用い、実施例 1 と同様にしてN-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチルスルファニルベンズアミドを得た。

収量0.4g

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.68 (1H, s), 7.61-7.56 (2H, m), 7.50 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.34-7.17 (3H, m) 6.95-6.90(2H, m), 4.61 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 3.95-3.92 (5 H, m), 2.46 (3H, s), 1.42-1.31 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

30

## 【 0 3 2 7 】

## 実施例 4 5

参考例 1 3 で得られた[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.7gを用い、実施例 1 と同様にしてN-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-ヒドロキシピコリンアミドを得た。

収量0.6g

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 12.02 (1H, s), 8.45 (1H, br s), 8.06 (1H, dd,  $J = 4.2, 1.8$  Hz) 7.63-7.59 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.37-7.29 (3H, m), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.60 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 3.96-3.93 (5H, m), 1.56-1.33 (1H, m), 0.70-0.64 (2H, m), 0.42-0.36 (2H, m)。

40

## 【 0 3 2 8 】

参考例 1 3 で得られた[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.1gを用い、実施例 1 と同様にして実施例 4 6 ~ 5 6 の化合物を得た。

## 【 0 3 2 9 】

## 実施例 4 6

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-

50

## メトキシベンズアミド

収量0.1g

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.40 (1H, br s), 8.23 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.1$  Hz), 7.64-7.58 (2H, m), 7.52 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.48-7.42 (1H, m), 7.08 (1H, td,  $J = 7.8, 0.9$  Hz), 6.99-6.91 (2H, m), 4.62 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 3.97-3.91 (8H, m), 1.40-1.32 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【0330】

## 実施例47

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-トリフルオロメトキシベンズアミド 10

収量43mg

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.02 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.64-7.27 (6H, m), 7.10 (1H, br s), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.62 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 3.95-3.92 (5H, m), 1.43-1.28 (1H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.41-0.36 (2H, m)。

【0331】

## 実施例48

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-プロポキシベンズアミド 20

収量0.1g

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.61-7.58 (2H, m), 7.53 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.44-7.38 (1H, m), 7.06 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.95-6.91 (2H, m), 4.62 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.06 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.95-3.68 (5H, m), 1.86 (2H, td,  $J = 7.5, 6.6$  Hz), 1.41-1.31 (1H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 0.70-0.61 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【0332】

## 実施例49

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]ピラジン-2-カルボキサミド 30

収量90mg

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 9.42 (1H, s), 8.75 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.52 (1H, dd,  $J = 2.7, 1.5$  Hz), 8.25 (1H, br s), 7.64 (1H, s), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.63 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 4.11-3.92 (5H, m), 1.40-1.32 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【0333】

## 実施例50

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-エトキシピコリンアミド 40

収量85mg

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.24-8.22 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.39-7.32 (2H, m), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.62 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 4.17 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.98-3.92 (5H, m), 1.52 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.43-1.32 (1H, m), 0.71-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【0334】

## 実施例51

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2- 50

## ブトキシベンズアミド

収量70mg

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.48 (1H, br s), 8.23 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.63-7.59 (2H, m), 7.53 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.45-7.38 (1H, m), 7.06 (1H, td,  $J = 8.4, 0.9$  Hz), 6.96-6.91 (2H, m), 4.61 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.09 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.94-3.91 (5H, m), 1.84-1.75 (2H, m), 1.46-1.33 (3H, m), 0.84 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【 0 3 3 5 】

実施例 5 2

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-イソブトキシベンズアミド

収量0.12g

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.46 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.52 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.41 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.06 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.95-6.91 (2H, m), 4.62 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 3.95-3.92 (5H, m), 3.86 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.20-2.10 (1H, m), 1.40-1.31 (1H, m), 0.95 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.37 (2H, m)。

【 0 3 3 6 】

実施例 5 3

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-イソプロポキシピコリンアミド

収量0.1g

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.28-8.25 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.38-7.31 (2H, m), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.70-4.61 (3H, m), 3.98-3.90 (5H, m), 1.42-1.31 (7H, m), 0.70-0.61 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【 0 3 3 7 】

実施例 5 4

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エチルスルファニルベンズアミド

収量85mg

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70-7.66 (2H, m), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.43-7.32 (2H, m), 7.27-7.22 (2H, m), 6.92 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.61 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.6$  Hz), 3.95-3.92 (5H, m), 2.90 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 1.40-1.34 (1H, m), 1.26 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【 0 3 3 8 】

実施例 5 5

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-1-オキシドピコリンアミド

収量53mg

微黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 11.64 (1H, br s), 8.44 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.1$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz), 7.63-7.35 (5H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.65 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 3.97-3.88 (5H, m), 1.43-1.32 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.36 (2H, m)。

10

20

30

40

50

## 【 0 3 3 9 】

## 実施例 5 6

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2,6-ジメトキシベンズアミド

収量46mg

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.67 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.30-7.24 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.24 (1H, br s), 4.62 (2H, dd, J = 5.7, 0.9 Hz), 3.95-3.92 (5H, m), 3.81 (6H, s), 1.41-1.32 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

10

## 【 0 3 4 0 】

参考例 1 3 で得られた[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.13gを用い、実施例 1 と同様にして実施例 5 7 ~ 5 9 の化合物を得た。

## 【 0 3 4 1 】

## 実施例 5 7

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メトキシピコリンアミド

収量24mg

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.23-8.19 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.43-7.34 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.60 (2H, d, J = 5.4 Hz), 3.96-3.93 (8H, m), 1.43-1.30 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

20

## 【 0 3 4 2 】

## 実施例 5 8

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-イソプトキシピコリンアミド

収量0.11g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.24 (1H, dd, J = 3.9, 1.8 Hz), 8.17 (1H, br s), 7.63 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.38-7.31 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.62 (2H, dd, J = 5.4, 0.9 Hz), 3.95-3.92 (5H, m), 3.84 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.20 (1H, qt, J = 6.6 Hz), 1.40-1.34 (1H, m), 1.03 (6H, d, J = 6.6 Hz), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

30

## 【 0 3 4 3 】

## 実施例 5 9

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチルニコチンアミド

収量71mg

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.55 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.65 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.17-7.13 (1H, m), 6.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.35 (1H, br s), 4.58 (2H, dd, J = 5.4, 0.9 Hz), 3.96-3.91 (5H, m), 2.69 (3H, s), 1.41-1.31 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

40

## 【 0 3 4 4 】

## 実施例 6 0

実施例 4 4 で得られたN-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチルスルファニルベンズアミド0.4gをジクロロメタン20mlに溶かし、これに氷冷攪拌下メタクロロ過安息香酸0.67gを加えて1時間攪拌した。反応液を減

50

圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NHシリカ、n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）にて精製することにより、50mgの白色粉末N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-メタンスルホニルベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.11 (1H, dd, J = 7.8, 0.9 Hz), 7.76 (1H, s), 7.69-7.55 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.50 (1H, br s), 4.62 (2H, d, J = 5.4 Hz), 3.95-3.90 (5H, m), 3.93-3.67 (1H, m), 3.37 (3H, s), 1.40-1.32 (1H, m), 1.27-1.18 (3H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【 0 3 4 5 】

実施例 6 1

実施例 4 5 で得られたN-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-ヒドロキシピコリンアミド0.1g及び炭酸セシウム0.16gをアセトニトリル4mlに溶かし、これに1-プロモプロパン0.2gを加えて終夜室温にて攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルより抽出した。抽出物を水で1回、飽和クエン酸水で1回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NHシリカ、n-ヘキサン：酢酸エチル = 1:3）にて精製することにより、72mgの白色粉末N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-プロポキシピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.25-8.20 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.39-7.32 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.62 (2H, dd, J = 5.7, 0.9 Hz), 4.05 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.94-3.92 (5H, m), 1.90 (2H, t, J = 7.5, 6.6 Hz), 1.40-1.33 (1H, m), 1.04 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【 0 3 4 6 】

実施例 6 2

参考例 1 9 で得られた[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.18gを用い、実施例 1 と同様にしてN-[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドの白色粉末0.16gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz), 7.63 (1H, s), 7.62-7.59 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.32-7.27 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.59 (2H, dd, J = 6.0, 0.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.76 (3H, s), 2.20 (1H, qt, J = 6.9, 6.6 Hz), 1.06 (6H, d, J = 6.6 Hz)。

【 0 3 4 7 】

参考例 1 9 で得られた[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.15gを用い、実施例 1 と同様にして実施例 6 3 ~ 7 5 の化合物を得た。

【 0 3 4 8 】

実施例 6 3

N-[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-メトキシベンズアミド

収量0.12g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.41 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.48-7.42 (1H, m), 7.11-6.90 (3H, m), 4.63 (2H, dd, J = 5.4, 0.9 Hz), 3.97 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.21 (1H, qt, J = 6.6 Hz), 1.06 (6H, d, J = 6.6 Hz)。

【 0 3 4 9 】

実施例 6 4

N-[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチルスルファニルベンズアミド

収量0.15g

10

20

30

40

50

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.69 (1H, s), 7.61-7.56 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.45-7.15 (3H, m), 6.94-6.90 (2H, m), 4.61 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.91 (3H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.46 (3H, s), 2.20 (1H, qt, J = 6.9 Hz), 1.06 (6H, d, J = 6.9 Hz)。

【 0 3 5 0 】

実施例 6 5

N-[2-(3-イソプロトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-エトキシピコリンアミド

収量80mg

10

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.25-8.22 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.40-7.32 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.62 (2H, dd, J = 5.4, 0.9 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.20 (1H, qt, J = 6.9 Hz), 1.52 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.06 (6H, d, J = 6.6 Hz)。

【 0 3 5 1 】

実施例 6 6

N-[2-(3-イソプロトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-メトキシ-4-フルオロベンズアミド

収量0.11g

20

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.27-8.21 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.81-6.74 (1H, m), 6.69 (1H, dd, J = 10.5, 2.4 Hz), 4.61 (2H, dd, J = 5.4, 0.9 Hz), 3.96 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.20 (1H, qt, J = 6.9, 6.6 Hz), 1.06 (6H, d, J = 6.6 Hz)。

【 0 3 5 2 】

実施例 6 7

N-[2-(3-イソプロトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-イソプロポキシベンズアミド

収量0.15g

30

無色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.64 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.62-7.57 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44-7.37 (1H, m), 7.08-7.02 (1H, m), 6.98-6.91 (2H, m), 4.72 (1H, q, J = 6.0 Hz), 4.62 (2H, dd, J = 5.1, 0.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.20 (1H, qt, J = 6.6 Hz), 1.40 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.06 (6H, d, J = 6.6 Hz)。

【 0 3 5 3 】

実施例 6 8

N-[2-(3-イソプロトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-フルオロ-6-メトキシベンズアミド

収量0.13g

40

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.65 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.34-7.24 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.77-6.70 (2H, m), 6.52 (1H, br s), 4.62 (2H, dd, J = 5.7, 0.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.90-3.82 (5H, m), 2.20 (1H, qt, J = 6.9 Hz), 1.06 (6H, d, J = 6.9 Hz)。

【 0 3 5 4 】

実施例 6 9

50

N-[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メトキシピコリンアミド

収量0.14g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.19-8.22 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.43-7.34 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.61 (2H, dd, J = 5.7, 0.9 Hz), 3.96 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.20 (1H, qt, J = 6.9, 6.6 Hz), 1.06 (6H, d, J = 6.9 Hz)。

【 0 3 5 5 】

実施例 7 0

10

N-[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-イソプトキシピコリンアミド

収量68mg

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.24 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 8.17 (1H, br s), 7.64 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.38-7.28 (2H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.63 (2H, dd, J = 5.4, 0.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.87-3.82 (4H, m), 2.27-2.13 (2H, m), 1.07-1.02 (2H, m)。

【 0 3 5 6 】

実施例 7 1

20

N-[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-プロポキシベンズアミド

収量75mg

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.52 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.42 (1H, td, J = 7.2, 1.8 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.95-6.91 (2H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.06 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.94 (3H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.24-2.16 (1H, m), 1.93-1.81 (2H, m), 1.06 (6H, d, J = 6.6 Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 3 5 7 】

実施例 7 2

30

N-[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-プトキシベンズアミド

収量47mg

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.48 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.42 (1H, td, J = 7.2, 1.8 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.95-6.91 (2H, m), 4.61 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.10 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.91 (3H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.24-2.16 (1H, m), 1.85-1.75 (2H, m), 1.43-1.36 (2H, m), 1.05 (6H, d, J = 6.6 Hz), 0.84 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 3 5 8 】

実施例 7 3

40

N-[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-イソプトキシベンズアミド

収量90mg

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.52 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.42 (1H, td, J = 7.2, 1.8 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.93-6.90 (2H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.91 (3H, s), 3.87-3.83 (4H, m), 2.24-2.16 (2H, m), 1.06 (6H, d, J = 6.6 Hz), 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz)。

50

## 【 0 3 5 9 】

## 実施例 7 4

N-[2-(3-イソプロトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-イソプロポキシピコリンアミド

収量0.11g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.52 (1H, br s), 8.27 (1H, br s), 7.63 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.53 (1H, s), 7.35-7.34 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.67-4.61 (3H, m), 3.91 (3H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.22-2.17 (1H, m), 1.42 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.06 (6H, d, J = 6.6 Hz)。

10

## 【 0 3 6 0 】

## 実施例 7 5

N-[2-(3-イソプロトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチルニコチンアミド

収量0.13g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.52 (1H, br s), 7.86 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.69 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.56 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.58 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.91 (3H, s), 3.84 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.69 (3H, s), 2.23-2.15 (1H, m), 1.05 (6H, d, J = 5.1 Hz)。

20

## 【 0 3 6 1 】

## 実施例 7 6

参考例 2 5 で得られた{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}メチルアミン0.2gを用い、実施例 1 と同様にしてN-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-3-メトキシピコリンアミドの白色粉末0.24gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.24-8.19 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.43-7.35 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.60 (2H, dd, J = 5.7, 0.9 Hz), 4.46 (2H, q, J = 5.4 Hz), 3.95 (3H, s), 3.93 (3H, s)。

30

## 【 0 3 6 2 】

参考例 2 5 で得られた{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}メチルアミン0.2gを用い、実施例 1 と同様にして実施例 7 7 ~ 7 9 の化合物を得た。

## 【 0 3 6 3 】

## 実施例 7 7

N-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-3-エトキシピコリンアミド

収量0.24g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.26-8.22 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.65 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.40-7.32 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.62 (2H, dd, J = 5.7, 0.9 Hz), 4.46 (2H, q, J = 8.4 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.52 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

40

## 【 0 3 6 4 】

## 実施例 7 8

N-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-2-メトキシベンズアミド

収量0.18g

白色粉末

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.42 (1H, br s), 8.23 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.65-7.60 (2H, m), 7.48-7.42 (1H, m), 7.08 (1H, td,  $J = 8.4, 0.9$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.62 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 4.46 (2H, q,  $J = 8.4$  Hz), 3.98 (3H, s), 3.93 (3H, s)。

【 0 3 6 5 】

実施例 7 9

N-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-2-メチルベンズアミド

収量0.15g

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.72 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.61 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.41-7.14 (4H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.31 (1H, br s), 4.58 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 4.45 (2H, q,  $J = 8.4$  Hz), 3.93 (3H, s), 2.46 (3H, s)

。

【 0 3 6 6 】

参考例 2 5 で得られた{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}メチルアミン0.15gを用い、実施例 1 と同様にして実施例 8 0 ~ 8 2 の化合物を得た。

【 0 3 6 7 】

実施例 8 0

N-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-2-プロポキシベンズアミド

収量0.15g

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.53 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.65-7.60 (2H, m), 7.45-7.38 (1H, m), 7.09-6.93 (3H, m), 4.62 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.45 (2H, q,  $J = 8.1$  Hz), 4.07 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.94 (3H, s), 1.88 (2H, qt,  $J = 7.5, 6.6$  Hz), 0.98 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

【 0 3 6 8 】

実施例 8 1

N-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-2-イソプロポキシベンズアミド

収量0.18g

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.64 (1H, br s), 8.23 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.63 (1H, s), 7.44-7.37 (1H, m), 7.08-6.94 (3H, m), 4.73 (1H, tt,  $J = 6.0$  Hz), 4.62 (2H, dd,  $J = 5.1, 0.9$  Hz), 4.46 (2H, q,  $J = 8.4$  Hz), 3.94 (3H, s), 1.41 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

【 0 3 6 9 】

実施例 8 2

N-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-4-クロロ-2-メトキシベンズアミド

収量0.21g

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.29 (1H, br s), 8.17 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.00-6.96 (2H, m), 4.60 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 4.46 (2H, q,  $J = 8.4$  Hz), 3.98 (3H, s), 3.93 (3H, s)。

【 0 3 7 0 】

実施例 8 3

10

20

30

40

50

参考例 3 4 で得られた{2-[3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}メチルアミン0.1gを用い、実施例 1 と同様にしてN-{2-[3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-2-エトキシベンズアミドの白色粉末0.11gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.54 (1H, br s), 8.23 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.60-7.55 (2H, m), 7.45-7.38 (1H, m), 7.10-7.04 (2H, m), 6.94 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 4.62 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 4.48 (2H, q,  $J = 8.4$  Hz), 4.18 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.95 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 1.48 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.35-1.29 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【 0 3 7 1 】

実施例 8 4

参考例 3 4 で得られた{2-[3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}メチルアミン0.18gを用い、実施例 1 と同様にしてN-{2-[3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-3-メチルピコリンアミドの白色粉末0.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.57 (1H, br s), 8.39 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.2$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.60-7.55 (3H, m), 7.32-7.26 (1H, m), 7.06-7.03 (1H, m), 4.59 (2H, dd,  $J = 5.7, 0.9$  Hz), 4.48 (2H, q,  $J = 8.4$  Hz), 3.95 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.76 (3H, s), 1.38-1.28 (1H, m), 0.69-0.62 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)。

【 0 3 7 2 】

実施例 8 5

参考例 3 7 で得られた[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.3gを用い、実施例 1 と同様にしてN-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-プロポキシベンズアミドの白色粉末0.11gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.51 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.60-7.50 (3H, m), 7.41 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.00-6.90 (2H, m), 4.61 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.06 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 1.87 (2H, tq,  $J = 7.2, 6.6$  Hz), 1.49 (6H, t,  $J = 6.9$  Hz), 0.96 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【 0 3 7 3 】

参考例 3 7 で得られた[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.3gを用い、実施例 1 と同様にして実施例 8 6 ~ 9 1 の化合物を得た。

【 0 3 7 4 】

実施例 8 6

N-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-トリフルオロメチルベンズアミド

収量0.11g

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.75-7.50 (7H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.32 (1H, br s), 4.59 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.17 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.14 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.48 (6H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【 0 3 7 5 】

実施例 8 7

N-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]ピコリンアミド

収量0.34g

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.55 (1H, m), 8.47 (1H, br s), 8.21 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.85 (1H, m), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.42 (1H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.32 (1H, br s), 4.63 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.18 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.15 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.48 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.48 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

10

20

30

40

50

## 【 0 3 7 6 】

## 実施例 8 8

N-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド  
収量0.23g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.55 (1H, m), 8.47 (1H, br s), 8.21 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.85 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.32 (1H, br s), 4.63 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.15 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

10

## 【 0 3 7 7 】

## 実施例 8 9

N-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-4-エトキシベンズアミド  
収量0.32g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.80-7.70 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.60-7.50 (2H, m), 6.95-6.85 (3H, m), 6.66 (1H, br s), 4.57 (2H, q, J = 6.0 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.15 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.06 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.42 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

20

## 【 0 3 7 8 】

## 実施例 9 0

N-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-5-メトキシ-2-トリフルオロメトキシベンズアミド

収量0.34g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.95 (1H, br s), 7.73 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.70-7.50 (3H, m), 6.99 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 6.90-6.80 (2H, m), 4.61 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.15 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.82 (3H, s), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.46 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

30

## 【 0 3 7 9 】

## 実施例 9 1

N-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-エトキシベンズアミド  
収量0.12g

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.57 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.35-7.25 (3H, m), 7.01 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.68 (1H, br s), 4.58 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.15 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.07 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.42 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

40

## 【 0 3 8 0 】

## 実施例 9 2

参考例 4 0 で得られた[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.3gを用い、実施例 1 と同様にしてN-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドの白色粉末0.27gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.56 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.65-7.60 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.42 (1H, m), 7.07 (1H, m), 6.95-6.90 (2H, m), 4.63 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.98 (3H, s), 3.97 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

## 【 0 3 8 1 】

## 実施例 9 3

50

参考例 40 で得られた[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.25gを用い、実施例 1 と同様にしてN-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エチルベンズアミドの白色粉末0.23gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.66 (1H, s), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.40-7.20 (4H, m), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.34 (1H, br s), 4.58 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 3.96 (3H, s), 3.94 (3H, s), 2.82 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 1.20 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

【 0 3 8 2 】

実施例 9 4

参考例 40 で得られた[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.2gを用い、実施例 1 と同様にしてN-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドの白色粉末0.16gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, m), 7.65-7.55 (4H, m), 7.30 (1H, m), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.59 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 3.97 (3H, s), 3.93 (3H, s), 2.76 (3H, s), 1.58 (3H, s)。

【 0 3 8 3 】

実施例 9 5

参考例 40 で得られた[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.2gを用い、実施例 1 と同様にしてN-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メトキシピコリンアミドの白色粉末0.12gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.21 (1H, br s), 8.20 (1H, dd,  $J = 3.9, 1.8$  Hz), 7.65 (1H, s), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.45-7.30 (2H, m), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.61 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 3.97 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.93 (3H, s)。

【 0 3 8 4 】

実施例 9 6

参考例 46 で得られた[2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.13gをアセトン10mlに懸濁した。得られた懸濁液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.14g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩0.19g及び3-メチルピコリン酸0.14gを加え、この混合物を30分加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加えて酢酸エチルより抽出した。有機層を水で2回洗浄後に溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1) にて精製することにより、0.16gの白色粉末N-[2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.56 (1H, br s), 8.40 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 7.74-7.58 (4H, m), 7.47-7.23 (7H, m), 6.62 (1H, t,  $J = 74.7$  Hz), 5.21 (2H, s), 4.60 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 2.76 (3H, s)。

【 0 3 8 5 】

実施例 9 7

実施例 9 6 で得られたN-[2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミド0.16gをエタノール5mlに溶かし、10%パラジウム炭素粉末20mgを加え、水素雰囲気下室温にて30分攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮することにより、0.12gの白色粉末N-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-ヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.60-8.54 (1H, m), 8.39 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 7.69-7.55 (4H, m), 7.37-7.28 (1H, m), 7.18 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.59 (1H, t,  $J = 73.2$  Hz), 5.79 (1H, br s), 4.59 (2H, dd,  $J = 6.0, 0.9$  Hz), 2.76 (3H, s)。

【 0 3 8 6 】

実施例 9 8

実施例 9 7 で得られたN-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-ヒドロキシフェニル)オキサゾール

10

20

30

40

50

ル-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミド0.12g及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン0.15mlをエタノール4mlに溶かし、(プロモメチル)シクロプロパン0.15mlを加えて3時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルより抽出した。有機層を水で2回洗浄後に溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製した。得られた粗結晶をエタノール-n-ヘキサンの混合液より再結晶することにより、60mgの白色粉末N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.59-8.54 (1H, m), 8.39 (1H, dd, J = 4.5, 1.2 Hz), 7.67 (1H, s), 7.63-7.56 (3H, m), 7.37-7.28 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.69 (1H, t, J = 75.0 Hz), 4.59 (2H, dd, J = 5.7, 0.9 Hz), 3.98 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.76 (3H, s), 1.35-1.20 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【0387】

実施例99

参考例13で得られた[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.2gを用い、実施例1と同様にしてN-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]イソキノリン-1-カルボキサミドの白色粉末0.11gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 9.60 (1H, m), 8.67 (1H, br s), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.90-7.80 (2H, m), 7.75-7.65 (3H, m), 7.61 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.68 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.94 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.92 (3H, s), 1.39 (1H, m), 0.70-0.60 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)。

【0388】

実施例100

水素化ナトリウム4.42gをジメトキシエタン160mlに懸濁し、氷冷攪拌下参考例48で得られた3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチル16g及び2-エトキシ安息香酸メチル39.23gを順次加え、7時間加熱還流した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え30分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム精製(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)することにより2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(2-エトキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸メチルの黄色油状物13.4gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.57-7.54 (3H, m), 7.48-7.28 (6H, m), 6.99-6.90 (3H, m), 5.16 (2H, s), 4.98 (1H, t, J = 6.9 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.27-3.19 (2H, m), 1.45 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【0389】

実施例101

実施例100で得られた2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(2-エトキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸メチル13.4gをエタノール67mlに懸濁し、47%臭化水素酸67mlを加えて終夜加熱還流した。放冷後生じた結晶を濾取した。これを水及びジイソプロピルエーテルで洗浄した後に乾燥させることにより1-(2-エトキシフェニル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンの白色粉末8.1gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83-7.71 (2H, m), 7.45 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.99-6.93 (2H, m), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.00 (3H, s), 3.67 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.55 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【0390】

実施例102

10

20

30

40

50

実施例 101 で得られた1-(2-エトキシフェニル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オン8.1gをエタノール220mlに懸濁し、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン10g及び(プロモメチル)シクロプロパン5.96gを加え加熱還流下5時間攪拌した。エタノールを減圧留去後、水を加え酢酸エチルより抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム精製(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)し、得られた粗結晶をエタノールより再結晶することにより、3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンの白色粉末4.4gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.50 (1H, s), 7.45-7.39 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.93-3.91 (5H, m), 3.41 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.51 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (1H, m), 0.67-0.64 (2H, m), 0.40-0.36 (2H, m)。

【0391】

実施例 103

実施例 101 で得られた1-(2-エトキシフェニル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オン0.3gをエタノール10mlに懸濁し、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン0.37g及びヨウ化エチル0.26gを加え、加熱還流下4時間攪拌した。エタノールを減圧留去後、水を加え、酢酸エチルより抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム精製(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)することにより、3-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンの白色粉末0.15gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.52-7.40 (2H, m), 6.99-6.89 (3H, m), 4.21-4.09 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.51-1.45 (6H, m)。

【0392】

実施例 104

実施例 101 で得られた1-(2-エトキシフェニル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オン0.3gをエタノール10mlに懸濁し、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン0.37g及び臭化アリル0.14mlを加え加熱還流下3時間攪拌した。エタノールを減圧留去後、水を加え、酢酸エチルより抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム精製(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)することにより、3-[2-(3-アリルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンの白色粉末0.2gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.45-7.40 (2H, m), 7.00-6.90 (3H, m), 6.18-6.05 (1H, m), 5.47-5.29 (2H, m), 4.67 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.13 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【0393】

実施例 101 で得られた1-(2-エトキシフェニル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを用い、実施例 102 と同様にして実施例 105 ~ 110 の化合物を得た。

【0394】

実施例 105

3-[2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.57-7.51 (2H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 6.99-6.88 (3H, m), 4.88 (1H, br s), 4.12 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.88 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.04-1.87 (6H, m), 1.65-1.60 (2H, m), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

10

20

30

40

50

## 【 0 3 9 5 】

## 実施例 1 0 6

3-[2-(3-イソプロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.45-7.40 (2H, m), 4.13 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.90 (3H, s), 3.84 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.42 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.23-2.14 (1H, m), 1.48 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.05 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz)。

## 【 0 3 9 6 】

## 実施例 1 0 7

1-(2-エトキシフェニル)-3-[2-(4-メトキシ-3-プロポキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.45-7.40 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 4.13 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.05 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.90 (3H, s), 3.42 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.95-1.84 (2H, m), 1.47 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.05 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

## 【 0 3 9 7 】

## 実施例 1 0 8

3-[2-(3-(3-ブテニルオキシ)-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.52 (1H, s), 7.45-7.40 (2H, m), 6.97-6.89 (3H, m), 6.00-5.90 (1H, m), 5.22-5.10 (2H, m), 4.17-4.11 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.42 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.67-2.62 (2H, m), 1.47 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

## 【 0 3 9 8 】

## 実施例 1 0 9

3-[2-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.45-7.39 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 4.16-4.07 (4H, m), 3.98 (3H, s), 3.42 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.90-1.86 (2H, m), 1.57-1.42 (5H, m), 0.99 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

## 【 0 3 9 9 】

## 実施例 1 1 0

1-(2-エトキシフェニル)-3-[2-(4-メトキシ-3-(2-プロピニルオキシ)フェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.66-7.63 (2H, m), 7.46-7.39 (2H, m), 7.00-6.92 (3H, m), 4.83 (2H, d,  $J = 2.1$ ), 4.13 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.92 (3H, s), 3.42 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.52 (1H, t,  $J = 2.1$  Hz), 1.47 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

## 【 0 4 0 0 】

## 実施例 1 1 1

実施例 1 0 1 で得られた1-(2-エトキシフェニル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オン5.0gをジメチルホルムアミド50mlに溶かし、これに2-プロモプロパン3.35g及び炭酸カリウム5.63gを加え室温下一晩攪拌した。得られた混合物に水を加え、酢酸エチル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム精製(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)し、得られた粗結晶をエタノールより再結晶することにより、1-(2-エトキシフェニル)-3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンの白色粉末2.99gを得た。

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.59-7.54 (2H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 4.68-4.60 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.89 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.39 (6H, d, J = 6.3 Hz)。

【 0 4 0 1 】

実施例 1 0 1 で得られた1-(2-エトキシフェニル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを用い、実施例 1 1 1 と同様にして実施例 1 1 2 ~ 1 2 2 の化合物を得た。

【 0 4 0 2 】

実施例 1 1 2

1-(2-エトキシフェニル)-3-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.72-7.68 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.45-7.39 (2H, m), 7.00-6.92 (3H, m), 4.44 (2H, q, J = 8.4 Hz), 4.13 (2H, q, J = 6.6 Hz), 3.90 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.48 (3H, t, J = 6.6 Hz)。

【 0 4 0 3 】

実施例 1 1 3

3-[2-(3-シクロヘキシルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.45-7.40 (2H, m), 7.00-6.88 (3H, m), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.90 (3H, s), 3.86 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.00-1.86 (3H, m), 1.79-1.63 (3H, m), 1.45 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.40-1.22 (2H, m), 1.10-1.02 (2H, m)。

【 0 4 0 4 】

実施例 1 1 4

3-[2-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.45-7.40 (2H, m), 7.00-6.88 (3H, m), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.95 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.90 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.48-2.44 (1H, m), 2.04-1.86 (2H, m), 1.63-1.50 (4H, m), 1.45 (3H, s), 1.39-1.35 (2H, m)。

【 0 4 0 5 】

実施例 1 1 5

1-(2-エトキシフェニル)-3-[2-(4-メトキシ-3-(4-ペンテニルオキシ)フェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 2.1 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45-7.39 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 5.87-5.81 (1H, m), 5.10-4.99 (2H, m), 4.17-4.08 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.27-2.22 (2H, m), 2.04-1.95 (2H, m), 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 4 0 6 】

実施例 1 1 6

3-[2-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 2.1 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45-7.39 (2H, m), 7.00-6.80 (3H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.07 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.90 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz),

10

20

30

40

50

3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.96-2.85 (1H, m), 2.20-2.14 (2H, m), 1.91-1.80 (2H, m), 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 4 0 7 】

実施例 1 1 7

1-(2-エトキシフェニル)-3-{2-[4-メトキシ-3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.00-6.89 (3H, m), 5.55 (1H, t, J = 6.6 Hz), 4.64 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.77 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.45 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

10

【 0 4 0 8 】

実施例 1 1 8

3-{2-[3-(2-シクロヘキセニルオキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.60-7.57 (2H, m), 7.42-7.39 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 6.00-5.92 (2H, m), 4.88 (1H, br s), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.89 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.04-1.80 (4H, m), 1.72-1.53 (2H, m), 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 4 0 9 】

実施例 1 1 9

1-(2-エトキシフェニル)-3-[2-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.69 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51-6.98 (7H, m), 6.95-6.90 (3H, m), 4.27 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.20 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.54 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 4 1 0 】

実施例 1 2 0

1-(2-エトキシフェニル)-3-{2-[4-メトキシ-3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49-7.39 (2H, m), 7.30-7.15 (5H, m), 6.99-6.90 (3H, m), 4.16-4.08 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.84 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.24-2.15 (2H, m), 1.46 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

30

【 0 4 1 1 】

実施例 1 2 1

3-{2-[3-(2-シクロプロピルエトキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.57-7.55 (2H, m), 7.43-7.39 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 4.19-4.10 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.01 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.81-1.74 (2H, m), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.88-0.83 (1H, m), 0.52-0.47 (2H, m), 0.16-0.12 (2H, m)。

40

【 0 4 1 2 】

実施例 1 2 2

3-{2-[3-(2-シクロペンチルエトキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45-7.39 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 4.17-4.07 (

50

4H, m), 3.90 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.00 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.00-1.81 (5H, m), 1.66-1.62 (4H, m), 1.45 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.28-1.15 (2H, m)。

【0413】

実施例123

参考例49で得られた3-{2-[3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}プロピオン酸メチル1.0g及び3-メトキシピコリン酸メチル0.54gをジメチルホルムアミド5mlに加え、氷冷下10分間攪拌した。得られた混合物にナトリウムt-ペントキシド0.83gを加えて氷冷下1時間攪拌し、続いて室温下1時間攪拌した。反応液を氷冷攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて30分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣にジメチルスルホキシド5.0ml、塩化リチウム84mg及び精製水41 $\mu$ lを加えて110 $^{\circ}$ Cにて終夜加熱攪拌した。得られた混合物に、放冷後、水を加え、酢酸エチル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム精製(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)し、得られた粗結晶を酢酸エチル及びジイソプロピルエーテルの混合液より再結晶することにより、3-{2-[3-シクロプロピルメトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メトキシピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.11gを得た。

$^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.24 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.55-7.47 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.40-7.35 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.94 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.90 (3H, s), 3.51 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, d, J = 7.2 Hz), 1.31-1.26 (1H, m), 0.68-0.62 (2H, m), 0.39-0.34 (2H, m)。

【0414】

実施例124

参考例48で得られた3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチル2g及び3-メトキシピコリン酸メチル1.1gをジメチルホルムアミド10mlに溶かし、氷冷攪拌下ナトリウムt-ペントキシド1.81gを加えて30分攪拌した。この混合物をさらに室温で5時間攪拌し、反応液に氷を加えて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌した。反応液を30分間攪拌した後に水を加え、酢酸エチルより抽出した。有機層を水で2回洗浄後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1)にて精製することにより、2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(3-メトキシピリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸メチルの白色アモルファス1.55gを得た。

$^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.24 (1H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz), 7.57-7.28 (10H, m), 6.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.18-5.13 (3H, m), 3.91-3.90 (6H, m), 3.64 (3H, s), 3.36-3.18 (2H, m)。

【0415】

実施例125

実施例124で得られた2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(3-メトキシピリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸メチル1.5gをエタノール22.5mlに溶かし、47%臭化水素酸7.5mlを加えて80 $^{\circ}$ Cにて7.5時間加熱攪拌した。反応液を氷冷攪拌しながら5N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルより抽出した。有機層を水で2回洗浄後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=20:1)にて精製することにより、3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-3-(3-メトキシピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの微黄色油状物0.65gを得た。

$^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.24 (1H, dd, J = 7.2, 1.5 Hz), 7.55-7.27 (5H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.72 (1H, s), 3.92-3.89 (6H, m), 3.51 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz)。

【0416】

実施例126

10

20

30

40

50

実施例 1 2 5 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-3-(3-メトキシピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.24gを用い、実施例 1 0 2 と同様にして3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-3-(3-メトキシピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.11gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.24 (1H, dd, J = 4.2, 1.2 Hz), 7.59-7.32 (5H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.94-3.90 (8H, m), 3.51 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.40-1.30 (1H, m), 0.69-0.62 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【 0 4 1 7 】

実施例 1 2 5 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-3-(3-メトキシピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを用い、実施例 1 0 2 と同様にして実施例 1 2 7 ~ 1 2 8 の化合物を得た。

【 0 4 1 8 】

実施例 1 2 7

3-[2-(3-イソブトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-3-(3-メトキシピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.24 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 7.58-7.30 (5H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.92-3.90 (6H, m), 3.84 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.20 (1H, q, J = 6.9 Hz), 1.06 (6H, d, J = 6.9 Hz)。

【 0 4 1 9 】

実施例 1 2 8

3-[2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メトキシピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.24 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 7.60-7.30 (5H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.90-4.85 (1H, m), 3.90-3.88 (6H, m), 3.51 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.01 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.00-1.81 (6H, m), 1.64-1.60 (2H, m)。

【 0 4 2 0 】

実施例 1 2 9

実施例 1 2 5 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-3-(3-メトキシピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.15gを用い、実施例 1 1 1 と同様にして1-(3-メトキシピリジン-2-イル)-3-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}プロパン-1-オンの白色粉末44mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.24 (1H, dd, J = 4.2, 1.2 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.47-7.32 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.45 (2H, q, J = 8.4 Hz), 3.95-3.88 (6H, m), 3.52 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 4 2 1 】

実施例 1 3 0

参考例 4 8 で得られた3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチル2g及び3-エトキシピコリン酸メチル1gをジメチルホルムアミド10mlに溶かし、氷冷攪拌下ナトリウムt-ペントキシド1.81gを加えて30分攪拌した。この混合物をさらに室温で4時間攪拌し、反応液に氷を加えて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌した。反応液を30分間攪拌した後に水を加え、酢酸エチルより抽出した。有機層を水で2回洗浄後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1)にて精製することにより、2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(3-エトキシピリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸メチルの無色油状物1.5gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.22 (1H, dd, J = 4.2, 1.2 Hz), 7.57-7.27 (10H, m), 6.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.18-5.12 (3H, m), 4.12 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.30-3.23 (2H, m), 1.46 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

10

20

30

40

50

## 【 0 4 2 2 】

## 実施例 1 3 1

実施例 1 3 0 で得られた2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(3-エトキシピリジン-2-イル)-3-オキサプロピオン酸メチル1.5gを用い、実施例125と同様にして1-(3-エトキシピリジン-2-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンの微黄色油状物0.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.23 (1H, dd,  $J = 4.2, 1.2$  Hz), 7.55-7.49 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.42-7.28 (2H, m), 6.88 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 5.70 (1H, s), 4.11 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.49 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.46 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

10

## 【 0 4 2 3 】

## 実施例 1 3 2

実施例 1 3 1 で得られた1-(3-エトキシピリジン-2-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オン0.2gを用い、実施例 1 0 2 と同様にして3-[2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-エトキシピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの微黄色油状物0.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.23 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz), 7.57-7.45 (2H, m), 7.44 (1H, d,  $J = 0.9$  Hz), 7.38-7.28 (2H, m), 6.89 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.89-4.87 (1H, m), 4.12 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.94-3.91 (5H, m), 3.88 (3H, s), 3.49 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.01-1.81 (6H, m), 1.65-1.58 (2H, m), 1.47 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

20

## 【 0 4 2 4 】

実施例 1 3 1 で得られた1-(3-エトキシピリジン-2-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを用い、実施例 1 0 2 と同様にして実施例 1 3 3 ~ 1 3 4 の化合物を得た。

## 【 0 4 2 5 】

## 実施例 1 3 3

3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-エトキシピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.23 (1H, dd,  $J = 4.2, 1.5$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.38-7.28 (2H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.12 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.94-3.91 (5H, m), 3.49 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.02 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.46 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.42-1.32 (1H, m), 0.69-0.62 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)。

30

## 【 0 4 2 6 】

## 実施例 1 3 4

1-(3-エトキシピリジン-2-イル)-3-[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.23 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.45 (1H, s), 7.38-7.28 (2H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.12 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.90 (3H, s), 3.85 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.50 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.02 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.19 (2H, qt,  $J = 6.6$  Hz), 1.47 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.05 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz)。

40

## 【 0 4 2 7 】

## 実施例 1 3 5

参考例 4 8 で得られた3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチル5g及び3-メチルピコリン酸メチル3.2gをジメトキシエタン150mlに溶かし、氷冷撹拌しながら水素化ナトリウム1.2gを加え、さらに撹拌を続けた。反応液を4時間加熱還流し、反応終了後に氷冷撹拌下にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて撹拌した。反応液を30分間撹拌した後に水を加え、酢酸エチルより抽出した。有機層を水

50

で2回洗浄後に溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン：酢酸エチル=2：1)にて精製することにより、2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(3-メチルピリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸メチルの無色油状物5.5gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.49 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.59-7.28 (10H, m), 6.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.23-5.16 (3H, m), 3.91 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.37-3.18 (2H, m), 2.59 (3H, s)。

【0428】

実施例136

実施例135で得られた2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(3-メチルピリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸メチル5.5gをエタノール20mlに溶かし、これに5規定塩酸水溶液80mlを加えて80℃にて1.5時間加熱撹拌した。反応液を氷冷撹拌しながら5規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルより抽出した。有機層を水で2回洗浄後に溶媒を減圧濃縮し、得られた粗結晶をエタノール20ml及び*n*-ヘキサン40mlの混合液より再結晶することにより、3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの微黄色粉末1.92gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.49 (1H, dd, J = 4.5, 1.2 Hz), 7.60-7.51 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.41-7.29 (1H, m), 6.89 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 5.68 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.57 (3H, s)。

【0429】

実施例137

実施例136で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.3g及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン0.4mlをエタノール5mlに溶かし、これに(ブromoメチル)シクロプロパン0.24gを加えて4.5時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルより抽出した。抽出物を水で2回洗浄した後に有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン：酢酸エチル=2：1)にて精製することにより、3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.2gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, dd, J = 4.5, 1.2 Hz), 7.60-7.54 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.45 (1H, s), 7.34-7.29 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 3.94-3.91 (5H, m), 3.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.57 (3H, s), 1.40-1.32 (1H, m), 0.69-0.62 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【0430】

実施例138

実施例136で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.23g及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン0.3mlをエタノール5mlに溶かし、これにヨウ化エチル0.21gを加えて4時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルより抽出した。抽出物を水で2回洗浄した後に有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン：酢酸エチル=2：1)にて精製することにより、3-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.17gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.24 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.58-7.55 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.91 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.57 (3H, s), 1.49 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【0431】

10

20

30

40

50

## 実施例 1 3 9

実施例 1 3 6 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.3g及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン0.4mlをエタノール5mlに溶かし、これに2-プロモプロパン0.23gを加えて4.5時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルより抽出した。抽出物を水で2回洗浄した後に有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1) にて精製することにより、3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.16gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.2$  Hz), 7.59-7.53 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.31 (1H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.65 (1H, sept.,  $J = 6.0$  Hz), 3.89 (3H, s), 3.59 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.62 (3H, s), 1.39 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

【0 4 3 2】

## 実施例 1 4 0

実施例 1 3 6 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.3g及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン0.3mlをエタノール6mlに溶かし、これに臭化アリル0.22gを加えて4時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルより抽出した。抽出物を水で2回洗浄した後に有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1) にて精製することにより、3-[2-(3-アリルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.18gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.51-8.48 (1H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.52 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.45 (1H, s), 7.34-7.29 (1H, m), 6.92 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.16-6.05 (1H, m), 5.48-5.28 (2H, m), 4.69-4.66 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.60 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.57 (3H, s)。

【0 4 3 3】

## 実施例 1 4 1

実施例 1 3 6 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.15g及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン0.15mlをエタノール5mlに溶かし、これに(プロモメチル)シクロブタン0.13gを加えて終夜加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルより抽出した。抽出物を水で2回洗浄した後に有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1) にて精製することにより、3-[2-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末90mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.2$  Hz), 7.60-7.51 (3H, m), 7.45 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.34-7.29 (1H, m), 6.89 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.07 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.89 (3H, s), 3.60 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.89-2.83 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.22-2.13 (2H, m), 2.00-1.84 (4H, m)。

【0 4 3 4】

実施例 1 3 6 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを用い、実施例 1 3 7 と同様にして実施例 1 4 2 ~ 1 5 4 の化合物を得た。

【0 4 3 5】

## 実施例 1 4 2

3-[2-(3-イソブトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.2$  Hz), 7.60-7.53 (2H, m), 7.50 (1H

10

20

30

40

50

, d, J = 1.8 Hz), 7.45 (1H, s), 7.34-7.28 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.90 (3H, s), 3.84 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.60 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.57 (3H, s), 2.20 (1H, qt, J = 6.9 Hz), 1.05 (6H, d, J = 6.9 Hz)。

## 【 0 4 3 6 】

## 実施例 1 4 3

3-[2-(4-メトキシ-3-プロポキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, dd, J = 4.5, 1.2 Hz), 7.59-7.54 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.34-7.29 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.05 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.57 (3H, s), 1.90 (2H, qt, J = 6.9 Hz), 1.24 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

10

## 【 0 4 3 7 】

## 実施例 1 4 4

3-[2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, dd, J = 4.5, 1.2 Hz), 7.59-7.50 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.34-7.31 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.90-4.84 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.57 (3H, s), 2.03-1.80 (6H, m), 1.64-1.58 (2H, m)。

20

## 【 0 4 3 8 】

## 実施例 1 4 5

3-[2-(4-メトキシ-3-(2-プロピニルオキシ)フェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.67-7.63 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J = 6.6, 2.4 Hz), 4.82 (2H, d, J = 2.4 Hz), 3.92 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.58 (3H, s), 2.53 (1H, t, J = 2.4 Hz)。

## 【 0 4 3 9 】

## 実施例 1 4 6

3-[2-(3-(3-ブテニルオキシ)-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.34-7.29 (1H, m), 5.97-5.85 (1H, m), 5.23-5.09 (2H, m), 4.14 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.68-2.57 (5H, m)。

30

## 【 0 4 4 0 】

## 実施例 1 4 7

3-[2-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.59-7.51 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.09 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.90 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.57 (3H, s), 1.86 (2H, td, J = 7.2, 6.6 Hz), 1.56-1.45 (2H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

40

## 【 0 4 4 1 】

## 実施例 1 4 8

3-[2-(3-シクロヘキシルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.61-7.53 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.45 (1H, s), 7.34-7.28 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.7 Hz), 3.90-3.86 (5H, m), 3.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.57 (3H, s), 1.94

50

-1.85 (3H, m), 1.79-1.57 (3H, m), 1.38-0.88 (5H, m)。

【 0 4 4 2 】

実施例 1 4 9

3-[2-(4-メトキシ-3-(4-ペンテニルオキシ)フェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, dd, J = 4.5, 1.2 Hz), 7.59-7.54 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45 (1H, s), 7.34-7.29 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.91-5.80 (1H, m), 5.11-4.97 (2H, m), 4.10 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.91 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.57 (3H, s), 2.30-2.22 (2H, m), 2.05-1.92 (2H, m)。

10

【 0 4 4 3 】

実施例 1 5 0

3-[2-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.48 (1H, dd, J = 4.5, 0.9 Hz), 7.60-7.49 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.35-7.20 (6H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.27 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.91 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.19 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.55 (3H, s)。

【 0 4 4 4 】

実施例 1 5 1

3-{2-[4-メトキシ-3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, dd, J = 4.5, 1.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.44 (1H, s), 7.34-7.15 (6H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.92 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.57 (3H, s), 2.20 (2H, tt, J = 7.5, 6.6 Hz)。

20

【 0 4 4 5 】

実施例 1 5 2

参考例 5 2 で得られたメタンスルホン酸シクロペンチルメチルエステル0.5g及び実施例 1 3 6 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.2gを用い、実施例 1 3 7 と同様にして3-[2-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末90mgを得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.49 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.59-7.50 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.29 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.95 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.90 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.57 (3H, s), 2.54-2.41 (1H, m), 1.91-1.82 (2H, m), 1.68-1.56 (4H, m), 1.42-1.24 (2H, m)。

【 0 4 4 6 】

実施例 1 5 3

参考例 5 0 で得られたメタンスルホン酸2-シクロプロピルエチルエステル0.16g及び実施例 1 3 6 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.15gを用い、実施例 1 3 7 と同様にして3-{2-[3-(2-シクロプロピルエトキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.1gを得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 7.60-7.54 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.35-7.27 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.18 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.58 (3H, s), 1.78 (2H, q, J = 6.9 Hz), 0.91-0.80 (1H, m), 0.53-0.46 (2H, m), 0.16-0.11 (2H, m)。

【 0 4 4 7 】

50

## 実施例 1 5 4

参考例 5 1 で得られたメタンスルホン酸2-シクロペンチルエチルエステル0.19g及び実施例 1 3 6 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.15gを用い、実施例 1 3 7 と同様にして3-{2-[3-(2-シクロペンチルエトキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.13gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.2$  Hz), 7.60-7.50 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.10 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.92 (3H, s), 3.60 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.57 (3H, s), 2.01-1.79 (5H, m), 1.67-1.50 (5H, m), 1.24-1.12 (2H, m)。

【 0 4 4 8 】

## 実施例 1 5 5

実施例 1 3 6 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.23g及び炭酸カリウム0.28gをジメチルホルムアミド5mlに溶かし、これに1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン0.29gを加えて終夜80 にて加熱撹拌した。放冷の後反応液に水を加え、酢酸エチルより抽出した。水で2回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:酢酸エチル=1:1)にて精製することにより、3-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.14gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, dd,  $J = 4.5, 0.9$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.60-7.56 (2H, m), 7.46 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.35-7.30 (1H, m), 6.96 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.45 (2H, q,  $J = 8.4$  Hz), 3.92 (3H, s), 3.60 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.57 (3H, s)。

【 0 4 4 9 】

## 実施例 1 5 6

実施例 1 3 6 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.1gを用い、実施例 1 5 5 と同様にして3-{2-[4-メトキシ-3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの微黄色粉末45mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.2$  Hz), 7.59-7.52 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.29 (1H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.58-5.52 (1H, m), 4.64 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.91 (3H, s), 3.60 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.57 (3H, s), 1.78 (3H, d,  $J = 0.9$  Hz), 1.77 (3H, s)。

【 0 4 5 0 】

## 実施例 1 5 7

実施例 1 3 6 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.6gを用い、実施例 1 5 5 と同様にして3-{2-[3-(2-シクロヘキセニルオキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.31gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.2$  Hz), 7.60-7.56 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.29 (1H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.99-5.88 (2H, m), 4.88 (1H, br s), 3.89 (3H, s), 3.60 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.57 (3H, s), 2.17-1.84 (5H, m), 1.71-1.61 (1H, m)。

【 0 4 5 1 】

## 実施例 1 5 8

実施例 1 5 7 で得られた3-{2-[3-(2-シクロヘキセニルオキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.3gをエタノール20mlに溶かし、これに10%パラジウム炭素粉末50mgを加え、水素雰囲気下室温にて2時間撹拌した。触媒を濾去した後に濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

10

20

30

40

50

フィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製することにより、3-[2-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの微黄色油状物0.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz), 7.59-7.54 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 4.35-4.25 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.60 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.57 (3H, s), 2.07-2.02 (2H, m), 1.84-1.80 (2H, m), 1.60-1.51 (4H, m), 1.43-1.23 (2H, m)。

【 0 4 5 2 】

実施例 1 5 9

実施例 1 3 6 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.26gをテトラヒドロフラン10mlに溶解した。得られた溶液に2-ヒドロキシインダン0.2g、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(40%トルエン溶液)0.75ml及びトリ(n-ブチル)ホスフィン0.31gを加え、50 で攪拌した。3時間後、さらに2-ヒドロキシインダン0.2g、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(40%トルエン溶液)0.75ml及びトリ(n-ブチル)ホスフィン0.31gを加え、50 で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン : 酢酸エチル : ジクロロメタン = 1:1:1)で精製し、アセトン-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、3-{2-[3-(インダン-2-イルオキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの無色粉末0.13gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.51 (1H, br d,  $J = 4.8$  Hz), 7.62-7.16 (9H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 5.29 (1H, tt,  $J = 6.6, 3.9$  Hz), 3.85 (3H, s), 3.63 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.45 (2H, dd,  $J = 16.8, 6.6$  Hz), 3.26 (2H, dd,  $J = 16.8, 3.9$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.58 (3H, s)。

【 0 4 5 3 】

実施例 1 6 0

参考例 4 8 で得られた3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチル2g及びピコリン酸メチル1.5gをジメトキシエタン40mlに溶かし、水素化ナトリウム0.33gを氷冷攪拌下に加え、さらに攪拌を続けた。反応液を2時間加熱還流し、反応終了後に氷冷攪拌下にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌した。反応液を30分間攪拌した後に水を加え、酢酸エチルより抽出した。有機層を水で2回洗浄後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)にて精製することにより、2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-オキソ-3-ピリジン-2-イルプロピオン酸メチルの無色油状物2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.67 (1H, dd,  $J = 4.2, 0.9$  Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.1$  Hz), 7.83 (1H, td,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.55-7.30 (9H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.29 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 5.16 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.36-3.28 (2H, m)。

【 0 4 5 4 】

実施例 1 6 1

実施例 1 6 0 で得られた2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)プロピオン酸メチル2gを用い、実施例 1 3 6 と同様にして3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.48gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.67 (1H, dd,  $J = 4.2, 0.9$  Hz), 8.05 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.1$  Hz), 7.83 (1H, td,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.55-7.43 (4H, m), 6.88 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.1$  Hz), 5.72 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.64 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.03 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

【 0 4 5 5 】

## 実施例 1 6 2

実施例 1 6 1 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.15g及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン0.2mlをエタノール5mlに溶かし、(プロモメチル)シクロブタン0.14gを加えて終夜加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルより抽出した。水で2回洗浄した後有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:酢酸エチル=5:1)にて精製することにより、3-[2-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末50mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.68 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.83 (1H, td,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.58-7.44 (4H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.07 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.89 (3H, s), 3.65 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.05 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.94-2.81 (1H, m), 2.24-2.04 (2H, m), 2.00-1.81 (4H, m)。

【 0 4 5 6 】

## 実施例 1 6 3

実施例 1 6 1 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.3gを用い、実施例 1 0 2 と同様にして3-[2-(4-メトキシ-3-(4-ペンテニルオキシ)フェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.28gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.69 (1H, dd,  $J = 4.2, 1.5$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.85 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.60-7.46 (4H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.92-5.83 (1H, m), 5.11-4.99 (2H, m), 4.11 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.91 (3H, s), 3.65 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.05 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.28-2.23 (2H, m), 1.98 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

【 0 4 5 7 】

## 実施例 1 6 4

参考例 5 で得られた2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-クロロメチルオキサゾール10g及び参考例 5 3 で得られた1-(2-アリルオキシフェニル)エタノン10.7gをテトラヒドロフラン200mlに溶かし、氷冷攪拌下水素化ナトリウム1.82gを加え、さらに攪拌を続けた。反応液を4時間加熱還流し、反応終了後に氷冷攪拌下にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌した。30分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルより抽出した。有機層を水で2回洗浄後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製することにより、1-(2-アリルオキシフェニル)-3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンの白色粉末1.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.49-7.30 (7H, m), 7.02-6.91 (3H, m), 6.12-6.02 (1H, m), 5.42 (1H, dd,  $J = 17.4, 1.5$  Hz), 5.30 (1H, dd,  $J = 10.5, 1.5$  Hz), 5.19 (2H, s), 4.65-4.62 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.42 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【 0 4 5 8 】

## 実施例 1 6 5

実施例 1 6 4 で得られた1-(2-アリルオキシフェニル)-3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オン1.4gを用い、実施例 1 0 1 と同様にして3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オンの微黄色油状物0.55gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 12.5 (1H, s), 7.81 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 7.57-7.30 (4H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.92-6.86 (2H, m), 5.73 (1H, br s), 3.94 (3H, s), 3.44 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.02 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

【 0 4 5 9 】

## 実施例 1 6 6

10

20

30

40

50

実施例 165 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン0.5gを用い、実施例 111 と同様にして3-[2-(3-アリルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-アリルオキシフェニル)プロパン-1-オンの白色粉末0.61gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, dd,  $J = 7.5, 2.1$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.45-7.40 (2H, m), 7.02-6.90 (3H, m), 6.16-6.03 (2H, m), 5.47-5.27 (4H, m), 4.68-4.62 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.42 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【0460】

実施例 167

参考例 48 で得られた3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチル1.1gを用い、実施例 100 と同様にして2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(2-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸メチルの黄色油状物1gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.57-7.53 (3H, m), 7.48-7.30 (6H, m), 6.97 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 5.17 (2H, s), 4.99 (1H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.92 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.27-3.19 (2H, m)。

【0461】

実施例 168

実施例 167 で得られた2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(2-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸メチル1gを用い、実施例 101 と同様にして3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシフェニル)プロパン-1-オンの白色粉末0.63gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.56-7.52 (2H, m), 7.44-7.41 (2H, m), 6.99-6.87 (3H, m), 3.95 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.38 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.98 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0462】

実施例 169

実施例 168 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシフェニル)プロパン-1-オン0.22gを用い、実施例 102 と同様にして3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシフェニル)プロパン-1-オンの無色油状物90mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.54 (1H, s), 7.47-7.40 (2H, m), 7.01-6.89 (3H, m), 4.67-4.62 (1H, m), 3.91 (6H, s), 3.38 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.39 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz)。

【0463】

実施例 168 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例 102 と同様にして実施例 170 ~ 173 の化合物を得た。

【0464】

実施例 170

3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシフェニル)プロパン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.69-7.40 (4H, m), 6.99-6.89 (4H, m), 3.94-3.89 (8H, m), 3.37 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.40-1.35 (1H, m), 0.67-0.65 (2H, m), 0.38-0.36 (2H, m)。

【0465】

実施例 171

3-[2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキ

10

20

30

40

50

## シフェニル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.51 (1H, s), 7.43 (1H, td, J = 8.4, 1.8 Hz), 6.99-6.88 (3H, m), 4.48 (1H, br s), 3.89 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.98 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.04-1.85 (4H, m), 1.63-1.55 (4H, m)。

【 0 4 6 6 】

## 実施例 1 7 2

3-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシフェニル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.47-7.41 (2H, m), 7.01-6.89 (3H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.8 Hz), 3.94 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.49 (3H, t, J = 7.8 Hz)。

10

【 0 4 6 7 】

## 実施例 1 7 3

3-[2-(3-イソプロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシフェニル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.58-7.36 (4H, m), 7.01-6.89 (3H, m), 3.90 (6H, s), 3.84 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.38 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.22-2.10 (1H, m), 1.05 (6H, d, J = 6.6 Hz)。

20

【 0 4 6 8 】

実施例 1 6 8 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例 1 1 1 と同様にして実施例 1 7 4 ~ 1 7 5 の化合物を得た。

【 0 4 6 9 】

## 実施例 1 7 4

3-[2-(3-アリルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシフェニル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.48-7.41 (2H, m), 7.02-6.90 (3H, m), 6.12-6.07 (1H, m), 5.43 (1H, dd, J = 17, 1.5 Hz), 5.31 (1H, d, J = 10 Hz), 4.68 (2H, d, J = 5.4 Hz), 3.92 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz)。

30

【 0 4 7 0 】

## 実施例 1 7 5

1-(2-メトキシフェニル)-3-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.69 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.48-7.42 (2H, m), 7.02-6.95 (3H, m), 4.43 (2H, q, J = 8.1 Hz), 3.92 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.9 Hz)。

40

【 0 4 7 1 】

## 実施例 1 7 6

水素化ナトリウム0.4gをテトラヒドロフラン20mlに懸濁し、これに氷冷攪拌下1-(2-ベンジルオキシ)エタノン1.13g及び参考例 1 1 で得られた4-クロロメチル-2-(3-シクロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール1.46gを順次加え、加熱還流下4時間攪拌した。反応液に氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、15分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。これをシリカゲルカラム精製(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)して得られた化合物をエタノール12mlに溶解させ、10%パラジウム炭素粉末35mgを加え、水素雰囲気下終夜攪拌した。触媒を濾去し、得られた濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム精製(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)すること

50

により3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オンの白色粉末0.43gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 12.2 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.80-7.44 (4H, m), 7.00-6.87 (3H, m), 3.94-3.92 (5H, m), 3.44 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.03 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.37-1.26 (1H, m), 0.70-0.65 (2H, m), 0.41-0.37 (2H, m)。

【0472】

実施例177

参考例11で得られた4-クロロメチル-2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール2g及び参考例53で得られた1-(2-アリルオキシフェニル)エタノン3.6gをテトラヒドロフラン40mlに溶かし、これに氷冷攪拌下水素化ナトリウム0.55gを加えて攪拌した。反応液を6時間加熱還流し、反応終了後に氷冷攪拌下にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌した。反応液を30分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルより抽出した。有機層を水で2回洗浄後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1)にて精製することにより、1-(2-アリルオキシフェニル)-3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンの白色粉末0.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.45-7.39 (2H, m), 7.02-6.89 (3H, m), 6.09-6.02 (1H, m), 5.45-5.26 (2H, m), 4.65-4.62 (2H, m), 3.94-3.91 (5H, m), 3.42 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.45-1.35 (1H, m), 0.68-0.62 (2H, m), 0.40-0.36 (2H, m)。

【0473】

実施例178

参考例35で得られた4-クロロメチル-2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール1.4g及び参考例53で得られた1-(2-アリルオキシフェニル)エタノン0.88gを用い、実施例177と同様にして1-(2-アリルオキシフェニル)-3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンの白色粉末0.42gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.69 (1H, dd,  $J = 7.5, 2.1$  Hz), 7.56-7.51 (2H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 7.02-6.89 (3H, m), 6.14-6.01 (1H, m), 5.42 (1H, dd,  $J = 17, 1.5$  Hz), 5.29 (1H, dd,  $J = 10.5, 1.5$  Hz), 4.65-4.62 (2H, m), 4.20-4.10 (4H, m), 3.42 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.50 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0474】

実施例179

1-(2-クロロフェニル)エタノン0.31g及び参考例11で得られた4-クロロメチル-2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール0.59gを用い、実施例177と同様にして1-(2-クロロフェニル)-3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンの無色油状物0.11gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.60-7.55 (2H, m), 7.49-7.43 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.39-7.30 (2H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 3.94-3.91 (5H, m), 3.36 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.37-1.29 (1H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.37 (2H, m)。

【0475】

実施例180

参考例54で得られた3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチル2g及び3-メチルピコリン酸エチル1.3gを用い、実施例124と同様にして2-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(3-メチルピリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸メチルの黄色油状物0.8gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, m), 7.60-7.40 (4H, m), 7.30 (1H, m), 6.88 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.20 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.20-4.05 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.35-3.20 (2H, m), 2.59 (3H, s), 1.47 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.47 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

10

20

30

40

50

## 【 0 4 7 6 】

## 実施例 1 8 1

実施例 1 8 0 で得られた2-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(3-メチルピリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸メチル0.8gを酢酸5mlと濃塩酸1.5mlとの混合溶液に加え、110 にて4時間攪拌した。得られた溶液を室温に戻した後、酢酸エチル30ml及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液30mlの混合溶液を攪拌しつつ、徐々に加えさらに攪拌を続けた。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=3:1)で精製し、さらに酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶することにより、3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.28gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.49 (1H, m), 7.60-7.50 (3H, m), 7.44 (1H, s), 7.32 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.13 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.51 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.57 (3H, s), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

10

## 【 0 4 7 7 】

## 実施例 1 8 2

参考例 5 4 で得られた3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチル2g及び2-エトキシ安息香酸エチル1.5gをジメチルホルムアミド10mlに溶かし、これに氷冷攪拌下ナトリウムt-ペントキシド1.81gを加えて30分攪拌した。反応液をさらに室温で5時間攪拌した後、氷と飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌した。反応液を30分間攪拌した後に水を加え、酢酸エチルより抽出した。有機層を水で2回洗浄後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製した。得られた黄色油状物を酢酸5ml及び濃塩酸1.5mlの混合溶液に加え、110 にて4時間攪拌した。混合溶液の液温を室温に戻した後、これに酢酸エチル30ml及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液30mlの混合溶液を攪拌しつつ、徐々に加えさらに攪拌を続けた。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=3:1)で精製し、得られた粗結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶することにより、3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンの白色粉末0.46gを得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 2.1 Hz), 7.60-7.50 (2H, m), 7.45-7.35 (2H, m), 7.00-6.80 (2H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

30

## 【 0 4 7 8 】

参考例 5 4 で得られた3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸メチルを用い、実施例 1 8 2 と同様にして実施例 1 8 3 ~ 1 8 5 の化合物を得た。

## 【 0 4 7 9 】

## 実施例 1 8 3

3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-エトキシピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.23 (1H, dd, J = 4.5, 1.2 Hz), 7.55-7.50 (2H, m), 7.40-7.25 (2H, m), 7.45 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.20-4.05 (6H, m), 3.49 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

## 【 0 4 8 0 】

## 実施例 1 8 4

3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-エトキシフェニル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.00-7.95 (2H, m), 7.60-7.50 (2H, m), 7.43 (1H, s), 6.95-6.

50

85 (3H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.34 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 4 8 1 】

実施例 1 8 5

3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(4-エトキシフェニル)プロパン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.60-7.50 (4H, m), 7.44 (1H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 6.10 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.08 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.38 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

10

【 0 4 8 2 】

実施例 1 8 6

参考例 5 6 で得られた2-[2-(3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル)オキサゾール-4-イルメチル]マロン酸ジメチル2gを用い、実施例 1 0 0 と同様にして2-[2-(3,4-ビスベンジルオキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(3-メチルピリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸メチルの微黄色油状物2.2gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.49 (1H, dd, J = 4.5, 1.2 Hz), 7.59-7.28 (15H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.23-5.17 (5H, m), 3.69 (3H, s), 3.32-3.23 (2H, m), 2.59 (3H, s)。

20

【 0 4 8 3 】

実施例 1 8 7

実施例 1 8 6 で得られた2-[2-(3,4-ビスベンジルオキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(3-メチルピリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸メチル2.2gを用い、実施例 1 3 6 と同様にして3-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.24gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 9.46 (1H, br s), 9.32 (1H, br s), 8.54 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.80-7.76 (2H, m), 7.54-7.49 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.47 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.51 (3H, s)。

30

【 0 4 8 4 】

実施例 1 8 8

実施例 1 8 7 で得られた3-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン0.12gを用い、実施例 1 1 1 と同様にして3-{2-[3,4-ビス-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの白色粉末35mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, s), 7.35-7.28 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.50-4.39 (4H, m), 3.60 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.59 (3H, s)。

40

【 0 4 8 5 】

実施例 1 8 9

参考例 5 8 で得られた4-クロロメチル-2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール0.76g及び参考例 5 3 で得られた1-(2-アリルオキシフェニル)エタノン0.5gを用い、実施例 1 7 7 と同様にして1-(2-アリルオキシフェニル)-3-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンの白色粉末0.13gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 2.1 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45-7.40 (2H, m), 7.02-6.89 (3H, m), 6.12-6.01 (1H, m), 5.42 (1H, dd, J = 17, 1.5 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 17, 1.5 Hz), 4.65-4.62

50

(2H, m), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 4 8 6 】

実施例 1 9 0

参考例 6 3 で得られた4-クロロメチル-2-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)オキサゾール2g及び1-(2-エトキシフェニル)エタノン0.96gをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、これに水素化ナトリウム0.47gを加えた。発泡終了後、反応液を3時間加熱還流した。冷後、反応液を氷水に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル = 3:1)で精製することにより、3-[2-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンの無色粉末0.4gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.55-7.30 (8H, m), 6.97 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.19 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.13 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.41 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 4 8 7 】

実施例 1 9 1

実施例 1 9 0 で得られた3-[2-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例 2 と同様にして3-[2-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンの無色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45-7.38 (2H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.41 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 4 8 8 】

実施例 1 9 2

実施例 1 9 1 で得られた3-[2-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例 1 1 1 と同様にして3-[2-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンの無色針状晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.54-7.51 (2H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 6.97 (2H, br t, J = 7.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.55 (1H, sept, J = 6.0 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.13 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.45 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.37 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【 0 4 8 9 】

実施例 1 9 3

参考例 6 4 で得られた2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルバルデヒド2.98g及び1-(2-プロポキシフェニル)エタノン1.72gをピリジン50mlに溶解し、これに炭酸カリウム2.66gを加え、120 で22時間加熱攪拌した。冷後、反応混合物を飽和食塩水に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル = 3:1)で精製することにより、(E)-3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)-2-プロパン-1-オンの無色油状物1.82gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.80 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 15.3 Hz), 7.69-7.66 (3H, m), 7.51-7.32 (7H, m), 7.04-6.95 (3H, m), 5.21 (2H, s), 4.05 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.94 (3H, s), 1.88 (2H, sext., J = 6.3 Hz), 1.08 (3H, t, J = 6.3 Hz)。

10

20

30

40

50

## 【 0 4 9 0 】

## 実施例 1 9 4

実施例 1 9 3 で得られた(E)-3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)-2-プロパン-1-オン1.82gをメタノール50mlに溶解し、5%パラジウム炭素粉末200mgを加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液をメタノール100mlで希釈して10%パラジウム炭素粉末500mgを加え、水素雰囲気下室温にて3時間攪拌した。触媒を濾去し、溶媒を減圧留去した。残留物にジイソプロピルエーテルを加えて結晶化することにより、3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オンの無色粉末0.78gを得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz), 7.42 (1H, ddd,  $J = 8.1, 7.5, 1.8$  Hz), 7.40 (1H, s), 6.97 (1H, td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz), 6.93 (1H, br d,  $J = 8.1$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 4.02 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.94 (3H, s), 3.43 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.88 (2H, sext.,  $J = 6.6$  Hz), 1.06 (3H, t,  $J = 6.6$  Hz)。

## 【 0 4 9 1 】

## 実施例 1 9 5

実施例 1 9 4 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オン0.15gを用い、実施例 1 0 2 と同様にして3-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オンの無色粉末67mgを得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.59-7.40 (4H, m), 6.97 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.18 (2H, q,  $J = 6.6$  Hz), 4.02 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.92 (3H, s), 3.43 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.87 (2H, sext.,  $J = 6.6$  Hz), 1.49 (3H, t,  $J = 6.6$  Hz), 1.06 (3H, t,  $J = 6.6$  Hz)。

## 【 0 4 9 2 】

## 実施例 1 9 6

実施例 1 9 4 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オン0.15gを用い、実施例 1 0 2 と同様にして3-[2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オンの無色油状物67mgを得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.42 (1H, br t,  $J = 7.5$  Hz), 7.39 (1H, s), 6.97 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.90-4.84 (1H, m), 4.02 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.88 (3H, s), 3.43 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.03-1.60 (10H, m), 1.05 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

## 【 0 4 9 3 】

## 実施例 1 9 7

実施例 1 9 4 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例 1 0 2 と同様にして3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オンの無色油状物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.42 (1H, ddd,  $J = 8.4, 7.2, 1.8$  Hz), 7.39 (1H, s), 6.97 (1H, br t,  $J = 7.2$  Hz), 6.96 (1H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.65 (1H, sept.,  $J = 6.0$  Hz), 4.02 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.90 (3H, s), 3.43 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.87 (2H, sext.,  $J = 7.2$  Hz), 1.40 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.06 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

## 【 0 4 9 4 】

50

## 実施例 198

実施例 194 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例 102 と同様にして3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オンの無色粉末を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.45-7.39 (2H, m), 6.97 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 6.93 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 6.91 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 4.02 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.92 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.92 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.87 (2H, sext., J = 6.6 Hz), 1.41-1.32 (1H, m), 1.06 (3H, t, J = 6.6 Hz), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)。

## 【 0 4 9 5 】

## 実施例 199

実施例 194 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例 102 と同様にして3-[2-(3-(3-ブテニルオキシ)-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オンの無色針状晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.71 (1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 7.7, 7.5, 1.8 Hz), 7.40 (1H, s), 6.97 (1H, ddd, J = 7.7, 7.5, 0.9 Hz), 6.93 (1H, br d, J = 7.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.92 (1H, ddt, J = 17.3, 10.3, 6.8 Hz), 5.19 (1H, ddd, J = 17.3, 3.3, 1.5 Hz), 5.11 (1H, ddd, J = 10.3, 3.3, 0.6 Hz), 4.14 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.02 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.91 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.63 (2H, br q, J = 6.9 Hz), 1.87 (2H, sext., J = 7.2 Hz), 1.06 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

## 【 0 4 9 6 】

## 実施例 200

実施例 194 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例 102 と同様にして3-[2-(3-アリルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オンの無色針状晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.71 (1H, dd, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 8.3, 7.7, 1.8 Hz), 7.40 (1H, s), 6.97 (1H, td, J = 7.7, 1.1 Hz), 6.93 (1H, br d, J = 8.3 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.12 (1H, ddt, J = 17.3, 10.5, 5.5 Hz), 5.44 (1H, ddd, J = 17.3, 3.0, 1.5 Hz), 5.31 (1H, ddd, J = 10.5, 3.0, 1.5 Hz), 4.67 (2H, dt, J = 5.5, 1.5 Hz), 4.02 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.92 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.87 (2H, sext., J = 6.3 Hz), 1.06 (3H, t, J = 6.3 Hz)。

## 【 0 4 9 7 】

## 実施例 201

実施例 194 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オン0.1gを用い、実施例 111 と同様にして3-[2-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オンの無色粉末67mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.71 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.45-7.40 (2H, m), 6.98 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.07 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.02 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.90 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.86 (1H, quint, J = 7.2 Hz), 2.21-2.16 (2H, m), 1.96-1.84 (6H, m), 1.06 (3H, t, J = 7.5 Hz)。

10

20

30

40

50

## 【 0 4 9 8 】

## 実施例 2 0 2

参考例 6 5 で得られた2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-カルバルデヒドを用い、実施例 1 9 3 と同様にして(E)-3-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(2-プロポキシフェニル)-2-プロペン-1-オンの淡黄色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.83 (1H, d, J = 15.0 Hz), 7.81 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 15.0 Hz), 7.45 (1H, ddd, J = 8.4, 7.8, 1.8 Hz), 7.01 (1H, br t, J = 8.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 4.46 (2H, q, J = 8.4 Hz), 4.06 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.94 (3H, s), 1.90 (2H, sext., J = 6.3 Hz), 1.09 (3H, t, J = 6.3 Hz)。

10

## 【 0 4 9 9 】

## 実施例 2 0 3

実施例 2 0 2 で得られた(E)-3-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(2-プロポキシフェニル)-2-プロペン-1-オンを用い、実施例 1 9 4 と同様にして3-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オンの無色粉末を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.83 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.51 (1H, br t, J = 7.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.80 (2H, q, J = 9.0 Hz), 4.06 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.86 (3H, s), 3.33 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.79 (2H, sext., J = 6.6 Hz), 0.99 (3H, t, J = 6.6 Hz)。

20

## 【 0 5 0 0 】

## 実施例 2 0 4

参考例 6 6 で得られた2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルバルデヒドを用い、実施例 1 9 3 と同様にして(E)-3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)-2-プロペン-1-オンの淡黄色粉末を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.81 (1H, d, J = 15.0 Hz), 7.79 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.59 (1H, br s), 7.49 (1H, d, J = 15.0 Hz), 7.44 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 7.01 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 6.97 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.16 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.05 (2H, t, J = 6.3 Hz), 1.89 (1H, br sext., J = 6.9 Hz), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

30

## 【 0 5 0 1 】

## 実施例 2 0 5

実施例 2 0 4 で得られた(E)-3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)-2-プロペン-1-オンを用い、実施例 1 9 4 と同様にして3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-プロポキシフェニル)プロパン-1-オンの無色粉末を得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.60 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 7.8, 7.2, 1.8 Hz), 7.39 (1H, s), 6.97 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.93 (1H, br d, J = 7.2 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.02 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.43 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.87 (2H, sept., J = 6.6 Hz), 1.48 (6H, t, J = 6.9 Hz), 1.05 (3H, t, J = 6.6 Hz)。

## 【 0 5 0 2 】

## 実施例 2 0 6

50

参考例 6 4 で得られた2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルバルデヒドを用い、実施例 1 9 3 と同様にして(E)-3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)-2-プロペン-1-オンの淡黄色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.79 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J = 15.3$  Hz), 7.69-7.65 (3H, m), 7.50-7.32 (7H, m), 7.03-6.95 (3H, m), 5.21 (2H, s), 4.66 (1H, sept,  $J = 6.0$  Hz), 3.94 (3H, s), 1.41 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

【 0 5 0 3 】

実施例 2 0 7

実施例 2 0 6 で得られた(E)-3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)-2-プロペン-1-オンを用い、実施例 1 9 4 と同様にして3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オンの無色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.67 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.55 (1H, br s), 7.54 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.40 (1H, td,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.40 (1H, s), 6.95 (1H, br t,  $J = 7.5$  Hz), 6.93 (1H, br d,  $J = 7.5$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 5.64 (1H, s), 4.68 (1H, sept.,  $J = 6.0$  Hz), 3.94 (3H, s), 3.40 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.98 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.40 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

【 0 5 0 4 】

上記化合物は以下の方法によっても得た。即ち、参考例 5 で得られた2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-クロロメチルオキサゾール10g及び1-(2-イソプロポキシフェニル)エタノン5.4gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、これに水素化ナトリウム2.42gを加えた。発泡が終了後、反応液を3時間加熱還流した。冷後、反応液を氷水に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製することにより、4.30gの3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オンを淡黄色油状物として得た。次いで得られた3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オン1.84gをメタノール100mlに溶解し、10%パラジウム炭素粉末800mgを加え、水素雰囲気下室温で1時間攪拌した。触媒を濾去し、溶媒を留去して、残留物をアセトン-ジイソプロピルエーテルで再結晶して、1.15gの3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

【 0 5 0 5 】

実施例 2 0 8

実施例 2 0 7 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オン0.15gを用い、実施例 1 0 2 と同様にして3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オンの淡黄色油状物0.12gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.67 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.41 (1H, td,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.39 (1H, s), 6.95 (1H, br t,  $J = 7.8$  Hz), 6.93 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.68 (1H, sept.,  $J = 6.0$  Hz), 3.92 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.92 (3H, s), 3.41 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.98 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.40 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.46-1.32 (1H, m), 0.69-0.62 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)。

【 0 5 0 6 】

実施例 2 0 9

実施例 2 0 7 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オン0.15gを用い、実施例 1 0 2 と同様にして3-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシ

10

20

30

40

50

フェニル)プロパン-1-オンの無色粉末42mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.68 (1H, dd, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41 (1H, td, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.40 (1H, s), 6.95 (1H, br t, J = 7.7 Hz), 6.94 (1H, br d, J = 7.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.69 (1H, sept., J = 6.0 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.40 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【 0 5 0 7 】

実施例 2 1 0

実施例 2 0 7 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例 1 0 2 と同様にして3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オンの淡黄色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.68 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44-7.38 (2H, m), 6.95 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.5 Hz), 4.67 (2H, sept., J = 6.0 Hz), 3.90 (3H, s), 3.40 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.40 (12H, d, J = 6.0 Hz)。

【 0 5 0 8 】

実施例 2 1 1

実施例 2 0 7 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例 1 0 2 と同様にして3-[2-(3-アリルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オンの無色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.68 (1H, dd, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.41 (1H, ddd, J = 7.9, 7.7, 1.8 Hz), 7.40 (1H, s), 6.98 (1H, td, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.94 (1H, br d, J = 7.7 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.12 (1H, ddt, J = 17.3, 10.5, 5.3 Hz), 5.44 (1H, ddd, J = 17.3, 3.0, 1.7 Hz), 5.31 (1H, ddd, J = 10.5, 3.0, 1.5 Hz), 4.75-4.60 (3H, m), 3.92 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.40 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【 0 5 0 9 】

実施例 2 1 2

実施例 2 0 7 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例 1 0 2 と同様にして3-[2-(3-(3-ブテニルオキシ)-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オンの無色針状晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.67 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.40 (1H, ddd, J = 7.9, 7.5, 1.8 Hz), 7.40 (1H, s), 6.95 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 6.93 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.92 (1H, ddt, J = 17.1, 10.3, 6.8 Hz), 5.19 (1H, ddd, J = 17.3, 3.3, 1.5 Hz), 5.10 (1H, ddd, J = 10.3, 3.3, 1.3 Hz), 4.68 (1H, sept., J = 6.0 Hz), 4.14 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.91 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.63 (2H, br q, J = 7.2 Hz), 1.40 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【 0 5 1 0 】

実施例 2 1 3

実施例 2 0 7 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オン0.15gを用い、実施例 1 1 1 と同様にして1-(2-イソプロポキシフェニル)-3-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}プロパン-1-オンの無色粉末40mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70-7.60 (2H, m), 7.44-7.38 (2H, m), 6.98-6.91 (4H, m), 4.

10

20

30

40

50

69 (1H, sept., J = 6.0 Hz), 4.48-4.41 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.41 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【 0 5 1 1 】

実施例 2 1 4

実施例 2 0 7 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例 1 1 1 と同様にして3-[2-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オンの無色粉末を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.68 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44-7.38 (2H, m), 6.95 (1H, br t, J = 8.4 Hz), 6.94 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.69 (1H, sept., J = 6.0 Hz), 4.07 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.90 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.86 (1H, quint, J = 7.2 Hz), 2.22-2.14 (2H, m), 1.99-1.84 (4H, m), 1.40 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【 0 5 1 2 】

実施例 2 1 5

参考例 6 6 で得られた2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルバルデヒドを用い、実施例 1 9 3 と同様にして(E)-3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)-2-プロペン-1-オンの黄色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.81 (1H, d, J = 15.3 Hz), 7.79 (1H, br s), 7.69-7.53 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 15.3 Hz), 7.43 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.00 (1H, br t, J = 7.8 Hz), 6.93 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 6.91 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 4.67 (1H, sept, J = 6.0 Hz), 4.22-4.11 (4H, m), 1.52-1.45 (6H, m), 1.41 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【 0 5 1 3 】

実施例 2 1 6

実施例 2 1 5 で得られた(E)-3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)-2-プロペン-1-オンを用い、実施例 1 9 4 と同様にして3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オンの淡黄色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.67 (1H, dd, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.60-7.38 (4H, m), 6.97-6.89 (3H, m), 4.68 (1H, sept, J = 6.0 Hz), 4.21-4.10 (4H, m), 3.41 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (6H, br t, J = 7.2 Hz), 1.40 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【 0 5 1 4 】

実施例 2 1 7

参考例 6 6 で得られた2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルバルデヒドを用い、実施例 1 9 3 と同様にして(E)-3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-o-トリル-2-プロペン-1-オンの無色粉末を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.81 (1H, s), 7.64-7.28 (8H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.20 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.16 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.47 (3H, s), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 5 1 5 】

実施例 2 1 8

実施例 2 1 7 で得られた(E)-3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-o-トリル-2-プロペン-1-オンを用い、実施例 1 9 4 と同様にして3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-o-トリルプロパン-1-オンの無色針状晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.68 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.43 (1H, br s), 7.36 (1H, td, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.27-7.22 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.14 (2H,

10

20

30

40

50

q, J = 6.9 Hz), 3.32 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.49 (3H, s), 1.48 (6H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 5 1 6 】

実施例 2 1 9

参考例 6 4 で得られた2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルバルデヒドを用い、実施例 1 9 3 と同様にして(E)-3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-o-トリル-2-プロペン-1-オンの淡黄色粉末を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.81 (1H, s), 7.69-7.26 (13H, m), 6.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.23 (2H, s), 3.94 (3H, s), 2.47 (3H, s)。

【 0 5 1 7 】

実施例 2 2 0

実施例 2 1 9 で得られた(E)-3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-o-トリル-2-プロペン-1-オンを用い、実施例 1 9 4 と同様にして3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-o-トリルプロパン-1-オンの無色粉末を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.67 (1H, dd, J = 7.2, 1.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.43 (1H, s), 7.35 (1H, td, J = 7.2, 1.8 Hz), 7.26-7.22 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.69 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.31 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.49 (3H, s)。

【 0 5 1 8 】

実施例 2 2 1

実施例 2 2 0 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-o-トリルプロパン-1-オン0.15gをイソプロピルアルコール10mlに溶解し、これに(ブromoメチル)シクロプロパン86 μ l 及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン200 μ l を加え、1日間、加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1) で精製し、アセトン-ジイソプロピルエーテル-n-ヘキサンで再結晶することにより、3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-o-トリルプロパン-1-オンの無色針状晶71mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.68 (1H, dd, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.43 (1H, t, J = 0.9 Hz), 7.36 (1H, td, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.25-7.22 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.93 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.32 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.49 (3H, s), 1.41-1.32 (1H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)。

【 0 5 1 9 】

実施例 2 2 2

参考例 6 9 で得られた2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-カルバルデヒドを用い、実施例 1 9 3 と同様にして(E)-3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-ベンジルオキシフェニル)-2-プロペン-1-オンの黄色粉末を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.76 (1H, s), 7.69-6.92 (14H, m), 5.20 (2H, s), 4.63 (1H, sept., J = 6.0 Hz), 1.38 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【 0 5 2 0 】

実施例 2 2 3

実施例 2 2 2 で得られた(E)-3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-ベンジルオキシフェニル)-2-プロペン-1-オンを用い、実施例 1 9 4 と同様にして1-(2-ヒドロキシフェニル)-3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンの無色板状晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 12.25 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.58 (1H, dd

10

20

30

40

50

, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.46 (1H, ddd, J = 8.4, 7.2, 1.5 Hz), 7.45 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 (1H, ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz), 4.65 (1H, sept., J = 6.0 Hz), 3.90 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.40 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【 0 5 2 1 】

実施例 2 2 4

実施例 2 2 3 で得られた 1-(2-ヒドロキシフェニル)-3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オン 67mg をジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、これに臭化アリル 31  $\mu$ l 及び炭酸カリウム 73mg を加え、室温で終夜攪拌後、臭化アリル 50  $\mu$ l を追加し、50 で 8 時間、さらに室温で終夜攪拌した。反応液を水に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1) で精製し、n-ヘキサンで結晶化することにより、1-(2-アリルオキシフェニル)-3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンの無色粉末 33mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.44 (1H, ddd, J = 7.8, 7.5, 1.8 Hz), 7.40 (1H, br s), 6.99 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.94 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.08 (1H, ddt, J = 17.1, 10.5, 5.4 Hz), 5.42 (1H, ddd, J = 17.1, 3.0, 1.5 Hz), 5.29 (1H, ddd, J = 10.5, 2.7, 1.5 Hz), 4.69-4.61 (3H, m), 3.89 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.39 (6H, d, J = 6.3 Hz)。

【 0 5 2 2 】

実施例 2 2 5

実施例 2 2 0 で得られた 3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-o-トリルプロパン-1-オン 0.3g を用い、実施例 3 と同様にして 3-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-o-トリルプロパン-1-オンの白色粉末 0.15g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.68 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.44 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.36 (1H, m), 7.30-7.20 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.35-3.25 (2H, m), 3.05-2.95 (2H, m), 2.50 (3H, s), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 5 2 3 】

実施例 2 2 6

実施例 2 2 0 で得られた 3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-o-トリルプロパン-1-オン 0.3g を用い、実施例 3 と同様にして 3-[2-(3-アリルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-o-トリルプロパン-1-オンの白色粉末 0.1g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.68 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.43 (1H, s), 7.38 (1H, m), 7.35-7.25 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.13 (1H, ddd, J = 17.1, 10.5, 5.4 Hz), 5.44 (1H, ddd, J = 17.1, 2.7, 1.5 Hz), 5.31 (1H, ddd, J = 10.5, 2.7, 1.5 Hz), 4.68 (1H, dt, J = 5.4, 1.5 Hz), 3.92 (3H, s), 3.32 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.50 (3H, s)。

【 0 5 2 4 】

実施例 2 2 7

実施例 2 2 0 で得られた 3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-o-トリルプロパン-1-オン 0.2g を用い、実施例 3 と同様にして 3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-o-トリルプロパン-1-オンの淡黄色油状物 0.1g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.69 (1H, m), 7.60-7.50 (2H, m), 7.50-7.30 (3H, m), 7.24 (1

10

20

30

40

50

H, m), 6.91 (1H, dd, J = 5.1, 3.0 Hz), 4.65 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.35-3.25 (2H, m), 3.05-2.95 (2H, m), 2.49 (3H, s), 1.40 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【 0 5 2 5 】

実施例 2 2 8

水素化ナトリウム65mgをテトラヒドロフラン5mlに懸濁し、これに氷冷攪拌下1-(2-エトキシフェニル)エタノン0.27g及び参考例 4 4 で得られた2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-4-クロロメチルオキサゾール0.3gを順次加え、加熱還流下3時間攪拌した。氷冷攪拌下反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え15分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム精製(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)することにより3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンの無色油状物75mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.72-7.69 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.47-7.32 (7H, m), 7.00-6.92 (3H, m), 6.61 (1H, t, J = 74.7 Hz), 5.20 (2H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.43 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 5 2 6 】

実施例 2 2 9

実施例 2 2 8 で得られた3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン75mgをエタノール1mlに溶かし、これに10%パラジウム炭素粉末7mgを加え、水素雰囲気下室温にて45分間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム精製(ジクロロメタン:エタノール=100:1)することにより3-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-ヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンの白色粉末32mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.56-7.43 (3H, m), 7.16 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.98-6.92 (2H, m), 6.57 (1H, t, J = 74.7 Hz), 5.57 (1H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 5 2 7 】

実施例 2 3 0

実施例 2 2 9 で得られた3-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-ヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン30mgをジメチルホルムアミド0.5mlに溶かし、これに2-プロモプロパン18mg及び炭酸カリウム30mgを加えて室温下終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム精製(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)することにより3-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-イソプロポキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンの白色粉末23mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.50-7.38 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.00-6.70 (2H, m), 6.60 (1H, t, J = 74.7 Hz), 4.72-4.64 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.39 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

【 0 5 2 8 】

実施例 2 3 1

参考例 5 で得られた2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-クロロメチルオキサゾール及び参考例 7 0 で得られた1-(2-メトキシメトキシフェニル)エタノンを用い、実施例 1 9 0 と同様にして3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシメトキシフェニル)プロパン-1-オンの黄色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.66 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.51 (1H, br s), 7.49-7.27 (7H, m), 7.17 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.04 (1H,

10

20

30

40

50

td, J = 7.5, 1.2 Hz), 6.93 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 5.25 (2H, s), 5.19 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.39 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 5 2 9 】

実施例 2 3 2

実施例 2 3 1 で得られた3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシメトキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例 1 9 4 と同様にして3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシメトキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.66 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.41 (1H, s), 7.41 (1H, ddd, J = 7.8, 7.5, 1.8 Hz), 7.17 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.04 (1H, td, J = 7.5, 0.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.64 (1H, s), 5.26 (2H, s), 3.94 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.40 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz)。

10

【 0 5 3 0 】

実施例 2 3 3

実施例 2 3 2 で得られた3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシメトキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例 1 0 2 と同様にして3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシメトキシフェニル)プロパン-1-オンの無色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.66 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 8.4, 7.5, 1.8 Hz), 7.41 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.04 (1H, td, J = 7.5, 1.2 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.26 (2H, s), 4.64 (1H, sept, J = 6.0 Hz), 3.90 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.40 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.39 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

20

【 0 5 3 1 】

実施例 2 3 4

参考例 5 8 で得られた4-クロロメチル-2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール0.76gを用い、実施例 2 2 8 と同様にして3-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オンの白色粉末60mgを得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.76 (1H, dd, J = 7.8, 2.1 Hz), 7.58-7.48 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.12 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.92-6.88 (2H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.8 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.92 (3H, s), 3.40 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.49 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

【 0 5 3 2 】

実施例 2 3 5

参考例 5 8 で得られた4-クロロメチル-2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール0.76g及び1-(2-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン0.58gを用い、実施例 2 2 8 と同様にして3-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オンの微黄色油状物0.18gを得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.71 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.58-7.50 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.38-7.30 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.6 Hz), 3.91 (3H, s), 3.45 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.49 (3H, t, J = 6.6 Hz)。

【 0 5 3 3 】

実施例 2 3 6

参考例 7 1 で得られた3-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸0.5gを用い、実施例 1 と同様にして3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-ピロリジン-1-イルプロパン-1-オンの白色粉末0.32gを得た。

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.55 (1H, dd,  $J = 6.75, 1.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.44 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 4.20-4.10 (4H, m), 3.50-3.40 (4H, m), 3.00-2.90 (2H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 1.95-1.75 (4H, m), 1.48 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.48 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0534】

実施例237

参考例71で得られた3-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸0.3gを用い、実施例1と同様にして3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロパン-1-オンの白色粉末0.28gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.55 (1H, dd,  $J = 6.75, 1.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.44 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 4.20-4.10 (4H, m), 3.50-3.40 (4H, m), 3.00-2.90 (2H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 2.10-1.90 (3H, m), 1.48 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.48 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

10

【0535】

実施例238

参考例73で得られた3-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオン酸1gを用い、実施例1と同様にして3-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-ピロリジン-1-イルプロパン-1-オンの微黄色粉末1.03gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.61-7.27 (8H, m), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.20 (2H, s), 3.97 (3H, s), 3.49-3.39 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.65 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.95-1.78 (4H, m)。

20

【0536】

実施例239

実施例238で得られた3-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-ピロリジン-1-イルプロパン-1-オン1gを用い、実施例2と同様にして3-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-ピロリジン-1-イルプロパン-1-オンの白色粉末0.59gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.56-7.51 (2H, m), 7.44 (1H, s), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.97 (1H, s), 3.97 (3H, s), 3.49-3.39 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.66 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.97-1.79 (4H, m)。

30

【0537】

実施例240

実施例239で得られた3-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-ピロリジン-1-イルプロパン-1-オン0.15gを用い、実施例3と同様にして3-[2-(4-エトキシ-3-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-ピロリジン-1-イルプロパン-1-オンの白色粉末0.13gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.57 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.45 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 4.15 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.96 (3H, s), 3.49-3.40 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.66 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.97-1.79 (4H, m), 1.49 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

40

【0538】

実施例241

実施例25で得られたN-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-トリフルオロメチルベンズアミドをジメチルホルムアミド1mlに溶かし、これに氷冷攪拌下水素化ナトリウム30mgを加えて30分攪拌した。反応液にヨウ化メチル30mgを加え、室温にて2時間攪拌後、水及び酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水で二回洗浄後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)にて精製することにより、N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-N-メチル-2-トリフルオロメチルベンズアミドの無色油状物35

50

mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.72-7.34 (7H, m), 6.94 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 4.88-4.11 (1H, m), 3.98-3.89 (5H, m), 3.17-2.88 (3H, m), 1.43-1.34 (1H, m), 0.71-0.64 (2H, m), 0.42-0.36 (2H, m)。

【 0 5 3 9 】

実施例 2 4 2

参考例 7 4 で得られた[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]メチルアミン0.14gを用い、実施例 1 と同様にしてN-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシ-N-メチルベンズアミドの無色油状物70mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.60-7.26 (5H, m), 7.00-6.87 (3H, m), 4.23-4.02 (8H, m), 3.19-2.96 (3H, m), 1.52-1.40 (6H, m), 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

10

【 0 5 4 0 】

実施例 2 4 3

参考例 7 8 で得られた2-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]エチルアミン0.2g及び2-エトキシ安息香酸0.18gを用い、実施例 1 と同様にしてN-{2-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]エチル}-2-エトキシベンズアミドの白色粉末0.14gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.22 (1H, dd, J = 7.5, 4.8 Hz), 7.60-7.50 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.06 (1H, m), 6.95-6.85 (2H, m), 4.30-4.05 (6H, m), 4.09 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.85 (2H, q, J = 6.6 Hz), 2.91 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.48 (6H, t, J = 6.9 Hz), 1.28 (6H, t, J = 6.9 Hz)。

20

【 0 5 4 1 】

実施例 2 4 4

参考例 8 0 で得られた2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸0.3gと1-(2-アミノ)エタノン0.28gを用い、実施例 1 と同様にしてN-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミドの白色粉末0.32gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.67 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.49 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.10-8.00 (2H, m), 7.70-7.50 (5H, m), 7.16 (1H, m), 4.81 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.13 (4H, q, J = 6.9 Hz), 1.38 (6H, t, J = 6.9 Hz), 1.37 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

30

【 0 5 4 2 】

実施例 2 4 5

参考例 8 0 で得られた2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸を用い、実施例 1 と同様にして1-(4-{4-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)エタノンの白色粉末0.32gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.20 (1H, s), 7.95-7.85 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.00-6.85 (3H, m), 4.40-4.20 (2H, m), 4.19 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.16 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.00-3.80 (2H, m), 3.50-3.45 (4H, m), 2.53 (3H, s), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 5 4 3 】

実施例 2 4 6

参考例 8 0 で得られた2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸0.28g及び1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン0.2gを用い、実施例 1 と同様にして4-(2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル)-1-(4-メトキシフェニル)ピペラジンの白色粉末0.36gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.16 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.54 (1H, s), 6.95-6.84 (5H, m), 4.40-4.30 (2H, m), 4.21-4.12 (4H, m), 4.00-3.93 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.14 (4H, t, J = 4.8 Hz), 1.47 (6H, t, J = 7.2 Hz)。

40

【 0 5 4 4 】

実施例 2 4 7

参考例 8 0 で得られた2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸0.28g及

50

び1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジンを、実施例1と同様にして4-(2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジンの白色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.16 (1H, s), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz), 7.54 (1H, s), 6.95-6.78 (5H, m), 4.40-4.30 (2H, m), 4.21-4.12 (4H, m), 4.00-3.93 (2H, m), 3.14 (4H, t,  $J = 4.8$  Hz), 1.49 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0545】

実施例248

参考例80で得られた2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸0.28g及び2-フェニルエチルアミン0.14gを用い、実施例1と同様にしてN-フェネチル-2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミドの白色粉末0.21gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.17 (1H, s), 7.56 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.36-7.21 (5H, m), 7.12 (1H, br s), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.22-4.12 (4H, m), 3.74-3.66 (2H, m), 2.95 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.57-1.46 (6H, m)。

【0546】

実施例249

参考例80で得られた2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボン酸0.28g及び1-(2-アミノエチル)ピロリジン0.13gを用い、実施例1と同様にしてN-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)オキサゾール-4-カルボキサミドの微黄色粉末0.15gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.17 (1H, s), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.44 (1H, br s), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.23-4.12 (4H, m), 3.65-3.58 (2H, m), 2.79 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.70-2.58 (4H, m), 1.87-1.75 (4H, m), 1.53-1.46 (6H, m)。

【0547】

実施例250

参考例81で得られた[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]酢酸0.15g及びo-フェネチジン0.11gを用い、実施例1と同様にして2-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-N-(2-エトキシフェニル)アセトアミドの白色粉末0.12gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.74 (1H, brs), 8.37 (1H, dd,  $J = 7.2, 1.8$  Hz), 7.70-7.65 (2H, m), 7.61 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.00-6.90 (3H, m), 6.80 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz), 4.18 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.16 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.97 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.74 (2H, s), 1.49 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.49 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.18 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0548】

実施例251

参考例81で得られた[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]酢酸0.15g及び2-アミノ-3-ヒドロキシピリジン85mgを用い、実施例1と同様にして2-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-N-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)アセトアミドの白色粉末0.11gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 10.37 (1H, brs), 9.88 (1H, brs), 7.84 (1H, dd,  $J = 4.8, 1.2$  Hz), 7.65-7.60 (3H, m), 7.31 (1H, dd,  $J = 4.2, 1.2$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.22 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.16 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.51 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.49 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【0549】

実施例252

参考例35で得られた4-クロロメチル-2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール0.5g、ピペラジン-2-オン0.36g及び炭酸カリウム0.28gをアセトニトリル10mlに加えて7時間加熱還流した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト

10

20

30

40

50

グラフィー(ジクロロメタン：メタノール=1：0~50：1)で精製し、得られた粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、4-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの無色結晶0.25gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.59 (1H, d, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.03 (1H, brs), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.15 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.61 (2H, s), 3.45-3.35 (2H, m), 3.27 (2H, s), 2.80-2.75 (2H, m), 1.48 (6H, t, J = 6.9 Hz)。

【0550】

実施例253

参考例35で得られた4-クロロメチル-2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール0.5g及びモルホリン0.5gを用い、実施例252と同様にして4-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]モルホリンの白色粉末0.31gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70-7.50 (2H, m), 7.54 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.25-4.10 (4H, m), 3.80-3.70 (4H, m), 3.51 (2H, s), 2.60-2.50 (4H, m), 1.48 (6H, t, J = 6.9 Hz)。

【0551】

実施例254

参考例35で得られた4-クロロメチル-2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール0.5g、2-メルカプトピリジン0.28g及び炭酸カリウム0.28gをジメチルホルムアミド10mlに加えて1日室温で攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン=1：4~1：2)で精製し、得られた粗結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンの混合液より再結晶することにより、2-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]ピリジンの無色結晶0.63gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.45 (3H, m), 7.60-7.50 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.99 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.38 (2H, s), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.47 (6H, t, J = 6.9 Hz)。

【0552】

実施例255

実施例254で得られた2-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]ピリジン0.58gをジクロロメタン20mlに加え、これに氷冷下m-クロロ過安息香酸0.55gを徐々に加えて攪拌した。反応混合物をジクロロメタン30mlで希釈し、10%水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1~3：1)で精製し、得られた粗結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンの混合液より再結晶することにより、2-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチルスルホニル]ピリジンの無色結晶0.49gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.81 (1H, m), 8.00 (1H, m), 7.91 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.50-7.40 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.71 (2H, s), 4.13 (4H, q, J = 6.9 Hz), 1.47 (6H, t, J = 6.9 Hz)。

【0553】

実施例256

参考例37で得られた[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]メチルアミン0.27g及びトリエチルアミン0.3mlをアセトニトリル10mlに溶かし、これにo-トルエンシルホニルクロリド0.19gを加えて室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルより抽出し、有機層を水で2回洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム(n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1)にて精製した。得られた粗結晶をn-ヘキサン及び酢酸エチルの混合液より再結晶することにより、N-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチルベンゼンスルホンアミドの白色粉末0.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.96 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz), 7.48-7.16 (6H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.11 (1H, br s), 4.21-4.11 (6H, m), 2.64 (3H, s), 1.52-1.46 (6H, m)。

## 【 0 5 5 4 】

## 実施例 2 5 7

ジエチレングリコールに実施例 1 0 2 で得られた3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン0.5g 及びヒドラジン・1水和物0.18mlを加え、水酸化カリウム0.14gを加えて150 にて1時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラム精製(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)することにより2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-4-[3-(2-エトキシフェニル)プロピル]オキサゾールの無色油状物0.1gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.58 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.39 (1H, s), 7.17-7.12 (2H, m), 6.93-6.81 (3H, m), 4.03 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.94-3.92 (5H, m), 2.72 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.62 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.03-1.96 (2H, m), 1.43-1.25 (4H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)。

## 【 0 5 5 5 】

## 実施例 2 5 8

水素化ナトリウム1.6gをテトラヒドロフラン100mlに懸濁し、これに氷冷攪拌下1-(2-メチルフェニル)エタノール2.68g及び参考例 5 で得られた2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-クロロメチルオキサゾール6.58gを順次加え、4時間加熱還流した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、15分間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラム精製(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)して得られた粗製物1.6gをエタノール20mlに溶解させ、10%パラジウム炭素粉末0.16gを加えて水素雰囲気下18時間攪拌した。反応液を濾過して得られた濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム精製(ジクロロメタン：エタノール=100:1)することにより、2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4-(3-o-トリルプロピル)オキサゾールの黄色油状物0.47gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.60-7.54 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.15-7.08 (4H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.65 (1H, s), 3.94 (3H, s), 2.72-2.62 (4H, m), 2.37 (3H, s)。

## 【 0 5 5 6 】

## 実施例 2 5 9

実施例 2 5 8 で得られた2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4-(3-o-トリルプロピル)オキサゾール0.47gを用い、実施例 1 1 1 と同様にして2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-4-(3-o-トリルプロピル)オキサゾールの無色油状物0.37gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.58 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.38 (1H, s), 7.15-7.08 (4H, m), 6.92 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 3.94-3.92 (5H, m), 2.72-2.62 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.04-1.92 (2H, m), 1.40-1.35 (1H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.35 (2H, m)。

## 【 0 5 5 7 】

## 実施例 2 6 0

実施例 1 0 2 で得られた3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン0.21gをエタノール5mlに加えて氷冷下攪拌し、水素化ほう素ナトリウム37mgを徐々に加えた。反応液の液温を室温に升温させて2時間攪拌した。反応液に5規定塩酸水溶液を加えた後に溶媒を留去し、ジクロロメタンより抽出し、飽和食塩水で洗浄した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム精製(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)することにより3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オールの無色油状物0.18gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.58 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7

10

20

30

40

50

.39-7.35 (2H, m), 7.23-7.18 (1H, m), 6.97-6.84 (3H, m), 5.00 (1H, br s), 4.07 (2H, q, J = 6.6 Hz), 3.94-3.92 (5H, m), 3.44 (1H, br s), 2.80-2.60 (2H, m), 2.20-2.15 (2H, m), 1.43-1.37 (4H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.37 (2H, m)。

【 0 5 5 8 】

実施例 2 6 1

実施例 1 3 9 で得られた3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン80mgをジメチルホルムアミド3mlに溶かし、氷冷攪拌下水素化ナトリウム0.2gを加えて30分攪拌した。反応液にヨウ化メチル75mgを加え、室温にて8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルより抽出し、有機層を水で2回洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)により精製して3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-2,2-ジメチル-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンの無色油状物35mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.41 (1H, dd, J = 4.5, 1.2 Hz), 7.38-7.60 (3H, m), 7.34 (1H, s), 7.21-7.24 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.63 (1H, sept., J = 6.0 Hz), 3.94 (3H, s), 3.15 (2H, s), 2.28 (3H, s), 1.38-1.49 (12H, m)。

【 0 5 5 9 】

実施例 2 6 2

参考例 8 3 で得られた3-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}プロピオン酸メチル0.9gを用い、実施例 1 0 0 と同様にして3-(3-メトキシピリジン-2-イル)-2-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-3-オキソプロピオン酸メチルの黄色油状物1.05gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.25 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.47-7.33 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.17 (1H, t, J = 6.9 Hz), 4.43 (2H, q, J = 8.4 Hz), 3.93 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.32-3.23 (2H, m)。

【 0 5 6 0 】

実施例 2 6 3

実施例 2 6 2 で得られた3-(3-メトキシピリジン-2-イル)-2-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-3-オキソプロピオン酸メチル0.7gを用い、実施例 2 6 1 と同様にして2-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-2-メチル-3-(3-メチルピリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸メチルの無色油状物0.42gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.18 (1H, dd, J = 6.9, 1.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.42-7.34 (3H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.43 (2H, q, J = 8.4 Hz), 3.93 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.40 (1H, d, J = 15 Hz), 3.26 (1H, d, J = 15 Hz)。

【 0 5 6 1 】

実施例 2 6 4

実施例 2 6 3 で得られた2-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-2-メチル-3-(3-メチルピリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸メチル0.42gを用い、実施例 1 3 6 と同様にして1-(3-メトキシピリジン-2-イル)-3-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}-2-メチルプロパン-1-オンの無色油状物0.25gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.24 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.43-7.28 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.45 (1H, q, J = 8.4 Hz), 4.21 (1H, q, J = 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.15-3.06 (1H, m), 2.73-2.64 (1H, m), 1.23 (3H, d, J = 7.2 Hz)。

【 0 5 6 2 】

実施例 2 6 5

10

20

30

40

50

実施例 264 で得られた1-(3-メトキシピリジン-2-イル)-3-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}-2-メチルプロパン-1-オン0.2gを用い、実施例 261 と同様にして1-(3-メトキシピリジン-2-イル)-3-{2-[4-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}-2,2-ジメチルプロパン-1-オンの無色油状物80mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.17 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.31-7.21 (2H, m), 6.96 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.45 (2H, q,  $J = 8.4$  Hz), 3.92 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.05 (2H, s), 1.34 (6H, s)。

【0563】

実施例 266

トリフルオロ酢酸60mlを氷冷下に攪拌し、これに実施例231で得られた化合物12.3gを加えて1時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、得られた混合物に酢酸エチルを加えて有機層を水で二回洗浄した。有機層を分離して減圧濃縮し、得られた粗結晶をエタノールより再結晶することにより、白色粉末の3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン5.9gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 12.2 (1H, s), 7.81 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.62-7.26 (9H, m), 6.99-6.85 (3H, m), 5.19 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.43 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.02 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

【0564】

実施例 267

実施例 266 で得られた化合物及びクロロジフルオロメタンを用い、実施例 19 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-ジフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.90-6.60 (7H, m), 6.34 (1H, t,  $J = 73.8$  Hz), 5.20 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.36 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.29 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0565】

参考例 84

2-フルオロエタノールを用い、参考例 50 と同様にして、無色油状物の2-フルオロエチルメタンスルホネートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 4.76-4.73 (1H, m), 4.60-4.58 (1H, m), 4.53-4.50 (1H, m), 4.43-4.41 (1H, m), 3.08 (3H, s)。

【0566】

参考例 85

2,2-ジフルオロエタノールを用い、参考例 50 と同様にして、無色油状物の2,2-ジフルオロエチルメタンスルホネートを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 6.01 (1H, tt,  $J = 54.3, 3.9$  Hz), 4.38 (2H, td,  $J = 12.9, 3.9$  Hz), 3.12 (3H, s)。

【0567】

実施例 268

実施例 266 で得られた化合物及び参考例 84 で得られた化合物を用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-[2-(2-フルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.74 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.61-7.59 (2H, m), 7.49-7.31 (7H, m), 7.07 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 5.20 (2H, s), 4.90-4.87 (1H, m), 4.74-4.71 (1H, m), 4.37-4.35 (1H, m), 4.28-4.26 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.44 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

【0568】

実施例 269

10

20

30

40

50

実施例 266 で得られた化合物及び参考例 85 で得られた化合物を用い、実施例 3 と同様に、白色粉末の3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.74 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.61-7.28 (9H, m), 7.08 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.95-6.89 (2H, m), 6.22 (1H, tt,  $J = 54.9, 3.9$  Hz), 5.19 (2H, s), 4.29 (1H, td,  $J = 12.9, 3.9$  Hz), 3.92 (3H, s), 3.38 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.98 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

【0569】

実施例 270

実施例 267 で得られた化合物を用い、実施例 2 と同様に、白色粉末の1-(2-ジフルオロメトキシフェニル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.54-7.41 (4H, m), 7.38-7.16 (2H, m), 6.89 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.59 (1H, t,  $J = 74.7$  Hz), 5.69 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.36 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0570】

実施例 271

実施例 268 で得られた化合物を用い、実施例 2 と同様に、白色粉末の1-[2-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.73 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.55-7.42 (4H, m), 7.05 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.91-4.88 (1H, m), 4.75-4.72 (1H, m), 4.38-4.35 (1H, m), 4.29-4.26 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.43 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

【0571】

実施例 272

実施例 269 で得られた化合物を用い、実施例 2 と同様に、白色粉末の1-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]-3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.73 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.56-7.41 (4H, m), 7.08 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.92-6.87 (2H, m), 6.21 (1H, tt,  $J = 54.9, 3.9$  Hz), 5.67 (1H, s), 4.29 (1H, td,  $J = 12.9, 3.9$  Hz), 3.94 (3H, s), 3.38 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.98 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0572】

実施例 273

実施例 270 で得られた化合物及び2-ブロモプロパンを用い、実施例 3 と同様に、白色粉末の1-(2-ジフルオロメトキシフェニル)-3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70-7.25 (5H, m), 7.20-6.80 (2H, m), 6.59 (1H, t.,  $J = 73.5$  Hz), 4.64 (1H, m), 3.93 (3H, s), 1.39 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

【0573】

実施例 274

実施例 270 で得られた化合物及びヨウ化エチルを用い、実施例 3 と同様に、白色粉末の1-(2-ジフルオロメトキシフェニル)-3-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.60-7.46 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.31-7.16 (2H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.59 (1H, t,  $J = 73.5$  Hz), 4.18 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.92 (3H, s), 3.37 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.49 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0574】

10

20

30

40

50

## 実施例 275

実施例 271 で得られた化合物及び2-プロモプロパンを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の1-(2-フルオロエトキシフェニル)-3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.73 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.45-7.41 (2H, m), 7.04 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.92 (2H, t,  $J = 8.1$  Hz), 4.81 (2H, dt,  $J = 47.4, 4.2$  Hz), 4.64-4.60 (1H, m), 4.32 (2H, dt,  $J = 23.1, 4.2$  Hz), 3.89 (3H, s), 3.43 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.39 (6H, d,  $J = 5.7$  Hz)。

【0575】

## 実施例 276

実施例 271 で得られた化合物及び4-プロモ-1-ブテンを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3-プト-3-エニルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-[2-(2-フルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.73 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.58-7.53 (2H, m), 7.45-7.42 (2H, m), 7.03 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.92 (2H, t,  $J = 8.4$  Hz), 6.00-5.84 (1H, m), 5.21-5.09 (2H, m), 4.81 (2H, dt,  $J = 47.4, 4.2$  Hz), 4.32 (2H, dt,  $J = 23.1, 4.2$  Hz), 4.14 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.90 (3H, s), 3.43 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.64-2.61 (2H, m)。

【0576】

## 実施例 277

実施例 271 で得られた化合物及びイソブチルプロマイドを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の1-[2-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-3-[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.73 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.57-7.51 (2H, m), 7.48-7.42 (2H, m), 7.40 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.92 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 4.81 (2H, dt,  $J = 47.4, 4.2$  Hz), 4.32 (2H, dt,  $J = 23.1, 4.2$  Hz), 3.90 (3H, s), 3.84 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.43 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.23-2.14 (1H, m), 1.04 (6H, d,  $J = 5.7$  Hz)。

【0577】

## 実施例 278

実施例 272 で得られた化合物及び2-プロモプロパンを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の1-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]-3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.74 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.59-7.44 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.08 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.22 (1H, tt,  $J = 54.6, 3.9$  Hz), 4.65 (1H, sept.,  $J = 6.0$  Hz), 4.29 (2H, td,  $J = 12.9, 3.9$  Hz), 3.90 (3H, s), 3.38 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.40 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

【0578】

## 実施例 279

実施例 272 で得られた化合物及び1-プロモプロパンを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の1-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]-3-[2-(3-プロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.74 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.61-7.43 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.08 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.92-6.89 (2H, m), 6.23 (1H, tt,  $J = 54.6, 3.9$  Hz), 4.29 (2H, td,  $J = 12.9, 3.9$  Hz), 4.06 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.91 (3H, s), 3.38 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.90 (2H, qt,  $J = 7.2$  Hz), 1.06 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0579】

## 実施例 280

10

20

30

40

50

実施例 272 で得られた化合物及びヨウ化エチルを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の1-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]-3-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.74 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.61-7.44 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.08 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.93-6.90 (2H, m), 6.23 (1H, tt, J = 54.6, 3.9 Hz), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 4.18 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【0580】

実施例 281

実施例 272 で得られた化合物及び臭化アリルを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3-アリルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.74 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.60-7.44 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.08 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.94-6.89 (2H, m), 6.41-6.04 (2H, m), 5.44 (1H, dd, J = 17.4, 1.5 Hz), 5.31 (1H, dd, J = 10.2, 1.5 Hz), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz)。

【0581】

実施例 282

実施例 272 で得られた化合物及び4-プロモ-1-ブテンを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3-プト-3-エニルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.75 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.60-7.44 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.09 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.93-6.89 (2H, m), 6.23 (1H, tt, J = 54.6, 3.9 Hz), 5.99-5.85 (1H, m), 5.23-5.10 (2H, m), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 4.14 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.91 (3H, s), 3.39 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.68-2.60 (2H, m)。

【0582】

実施例 283

実施例 272 で得られた化合物及び(プロモメチル)シクロプロパンを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.75 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.58-7.44 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.09 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.93-6.90 (2H, m), 6.24 (1H, tt, J = 54.6, 3.9 Hz), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 3.94-3.91 (5H, m), 3.39 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.43-1.33 (1H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【0583】

実施例 284

実施例 272 で得られた化合物及び参考例 85 で得られた化合物を用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-{2-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.74 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.50-7.42 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.08 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.96-6.89 (2H, m), 6.42-5.95 (2H, m), 4.35-4.23 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.39 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.5 Hz)。

【0584】

実施例 285

実施例 272 で得られた化合物及びイソブチルプロマイドを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の1-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]-3-[2-(3-イソプトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.74 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.57-7.44 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.08 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.92-6.89 (2H, m), 6.23 (1H, tt,  $J = 54.6, 3.9$  Hz), 4.29 (2H, td,  $J = 12.9, 3.9$  Hz), 3.90 (3H, s), 3.85 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.38 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.19 (1H, qt,  $J = 6.6$  Hz), 1.05 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz)。

【 0 5 8 5 】

実施例 2 8 6

参考例 3 5 で得られた化合物及び参考例 7 0 で得られた化合物を用い、実施例 1 9 0 と同様にして、微黄色油状物の3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシメトキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.66 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.56-7.38 (3H, m), 7.17 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.04 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.92-6.88 (2H, m), 5.26 (2H, s), 4.21-4.08 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.40 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.51-1.45 (6H, m)。

【 0 5 8 6 】

実施例 2 8 7

実施例 2 8 6 で得られた化合物を用い、実施例 2 6 6 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 12.25 (1H, s), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz), 7.60-7.43 (4H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.92-6.86 (2H, m), 4.21-4.10 (4H, m), 3.44 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.03 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.51-1.43 (6H, m)。

【 0 5 8 7 】

実施例 2 8 8

実施例 2 8 7 で得られた化合物及びクロロジフルオロメタンを用い、実施例 1 9 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-ジフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.51 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.60-7.45 (3H, m), 7.30 (1H, s), 7.28-7.19 (2H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.58 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 4.15 (4H, q,  $J = 7.2$  Hz), 3.36 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.47 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【 0 5 8 8 】

実施例 2 8 9

実施例 2 8 7 で得られた化合物及び参考例 8 4 で得られた化合物を用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-[2-(2-フルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.74 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.56-7.41 (4H, m), 7.04 (1H, td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz), 6.95-6.88 (2H, m), 4.81 (2H, dt,  $J = 47.1, 4.2$  Hz), 4.32 (2H, dt,  $J = 27.3, 4.2$  Hz), 4.21-4.10 (4H, m), 3.43 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.50-1.45 (6H, m)。

【 0 5 8 9 】

実施例 2 9 0

実施例 2 8 7 で得られた化合物及び参考例 8 5 で得られた化合物を用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.74 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.56-7.43 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.08 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.23 (1H, tt,  $J = 54.9, 3.9$  Hz), 4.29 (2H, td,  $J = 13.2, 3.9$  Hz), 4.21-4.10 (4H, m), 3.38 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.98 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.50-1.45 (6H, m)。

【 0 5 9 0 】

10

20

30

40

50

## 実施例 291

実施例 223 で得られた化合物 0.2g 及びトリエチルアミン 0.1ml をジクロロメタン 5ml に溶解し、得られた溶液に塩化アセチル 0.1ml を加え、室温下に 6 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、得られた混合物を酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水で 2 回洗浄後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1) により精製して得られた粗結晶をエタノールより再結晶することにより、白色粉末の 2-[3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロピオニル}フェニルアセテート 15mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.83 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 7.60-7.50 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.34-7.28 (1H, m), 7.12 (1H, dd,  $J = 8.1, 0.9$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.69-4.61 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.32 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.97 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.35 (3H, s), 1.40 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

10

## 【0591】

## 実施例 292

参考例 35 で得られた化合物及び 1-(2-トリフルオロメトキシフェニル)エタノンを用い、実施例 190 と同様にして、白色粉末の 3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.58-7.41 (3H, m), 7.38 (1H, s), 7.35-7.29 (2H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.20-4.10 (4H, m), 3.34 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.48 (6H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

20

## 【0592】

## 実施例 293

参考例 11 で得られた化合物及び 1-(2-トリフルオロメトキシフェニル)エタノンを用い、実施例 190 と同様にして、白色粉末の 3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.57-7.53 (3H, m), 7.49 (1H, s), 7.42-7.30 (2H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 3.94-3.91 (5H, m), 3.34 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.42-1.30 (1H, m), 0.67-0.64 (2H, m), 0.40-0.36 (2H, m)。

30

## 【0593】

参考例 35 で得られた化合物及び対応するアセトフェノン誘導体を用い、実施例 190 と同様にして、実施例 294 ~ 299 の化合物を合成した。

## 【0594】

## 実施例 294

3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2,5-ジメトキシフェニル)プロパン-1-オン

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.57-7.52 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.01 (1H, dd,  $J = 9.0, 3.3$  Hz), 6.90 (2H, t,  $J = 8.4$  Hz), 4.20-4.10 (4H, m), 3.85 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.39 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.98 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.47 (6H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

40

## 【0595】

## 実施例 295

3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシ-5-メチルフェニル)プロパン-1-オン

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.61-7.49 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.25-7.20 (2H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.21-4.06 (6H, m), 3.41 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.28 (3H, s), 1.53-1.40 (9H, m)。

## 【0596】

50

## 実施例 296

3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2,4-ジメチルフェニル)プロパン-1-オン

無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, s), 7.06-7.02 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.30 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.49 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.48 (6H, t, J = 6.9 Hz)。

【0597】

10

## 実施例 297

3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2,5-ジメチルフェニル)プロパン-1-オン

無色針状晶

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.55 (1H, br s, J = 8.7 Hz), 7.52 (1H, br s), 7.44 (1H, br d, J = 8.7 Hz), 7.17-7.09 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.17 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.29 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.44 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.47 (6H, t, J = 6.9 Hz)。

【0598】

20

## 実施例 298

3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシ-4-メチルフェニル)プロパン-1-オン

白色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.60-7.51 (2H, m), 7.39 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.73 (1H, s), 4.21-4.08 (6H, m), 3.40 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.36 (3H, s), 1.53-1.45 (9H, m)。

【0599】

## 実施例 299

3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)プロパン-1-オン

無色針状晶

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.78 (1H, dd, J = 8.7, 7.2 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.39 (1H, br s), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.71-6.61 (2H, m), 4.16 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.11 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.39 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.49 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.47 (6H, t, J = 6.9 Hz)。

【0600】

## 実施例 300

参考例 54 で得られた化合物及び(2-メトキシメチル)安息香酸メチルを用い、実施例 100 と同様に処理し、次に参考例 48 と同様に処理にして、白色粉末の3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-メトキシメチルフェニル)プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.74 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.64-7.27 (6H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.73 (2H, s), 4.21-4.10 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.34 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.51-1.43 (6H, m)。

【0601】

参考例 54 で得られた化合物及び対応する安息香酸メチル誘導体を用い、実施例 300 と同様に処理して、実施例 301 ~ 303 の化合物を合成した。

【0602】

50

## 実施例 301

3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エチルフェニル)プロパン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.62-7.51 (4H, m), 7.43 (1H, s), 7.38-7.30 (2H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 4.18-4.13 (4H, m), 3.31 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.81 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 1.48 (6H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.20 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

【0603】

## 実施例 302

3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2,3-ジメトキシフェニル)プロパン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.56-7.51 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.18-7.01 (3H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.21-4.10 (4H, m), 3.89 (6H, s), 3.38 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.48 (6H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【0604】

## 実施例 303

3-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシ-3-メチルフェニル)プロパン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.55-7.51 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.36-7.29 (2H, m), 7.04 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 4.20-4.11 (4H, m), 3.83 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 3.39 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.98 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.30 (3H, s), 1.48 (6H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.26 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【0605】

## 実施例 304

参考例 58 で得られた化合物及び1-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)エタノンを用い、実施例 190 と同様にして、微黄色粉末の1-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)-3-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.77 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.40 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.71-6.61 (2H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.39 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.98 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.52-1.47 (6H, m)。

【0606】

## 実施例 305

参考例 58 で得られた化合物及び1-(4-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル)エタノンを用い、実施例 190 と同様にして、無色油状物の3-[2-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(4-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.77 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.40 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.71-6.61 (2H, m), 4.63 (1H, sept,  $J = 6.0$  Hz), 4.18 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.92 (3H, s), 3.38 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.98 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.50 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.42 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

【0607】

## 実施例 306

参考例 68 で得られた化合物及び1-(2-エトキシ-5-メチルフェニル)エタノンを用い、実施例 190 と同様にして、白色粉末の1-(2-エトキシ-5-メチルフェニル)-3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.60-7.40 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.24-7.19 (1H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.69-4.58 (1H, m), 4.10 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.89 (3H, s), 3.41 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.98 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.29

10

20

30

40

50

(3H, s), 1.48-1.38 (9H, m)。

【0608】

実施例307

参考例68で得られた化合物及び1-(2-エトキシ-4-メチルフェニル)エタノンを用い、実施例190と同様にして、白色粉末の1-(2-エトキシ-4-メチルフェニル)-3-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59-7.53 (2H, m), 7.39 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.73 (1H, s), 4.58-4.71 (1H, m), 4.12 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.90 (1H, s) 3.40 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.36 (3H, s), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.40 (6H, d, J = 6.0 Hz)

10

【0609】

実施例308

実施例136で得られた化合物及びクロロジフルオロメタンを用い、実施例4と同様にして、白色粉末の3-[2-(3-ジフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (1H, s), 7.32 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.58 (1H, t, J = 74.7 Hz), 3.93 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.57 (3H, s)。

20

【0610】

実施例309

実施例136で得られた化合物及び参考例85で得られた化合物を用い、実施例3と同様にして、白色粉末の3-{2-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, dd, J = 4.5, 0.9 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.60-7.54 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.35-7.31 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.16 (1H, tt, J = 54.9, 1.2 Hz), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 1.2 Hz), 3.92 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.01 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.58 (3H, s)。

30

【0611】

実施例310

実施例136で得られた化合物及び参考例84で得られた化合物を用い、実施例3と同様にして、白色粉末の3-{2-[3-(2-フルオロエトキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50-8.49 (1H, m), 7.63-7.54 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.27 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.88 (1H, t, J = 4.2 Hz), 4.72 (1H, t, J = 4.2 Hz), 4.39 (1H, t, J = 4.2 Hz), 4.30 (1H, t, J = 4.2 Hz), 3.92 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.57 (3H, s)。

【0612】

実施例311

実施例136で得られた化合物及び2-ブロモブタンを用い、実施例3と同様にして、黄色油状物の3-[2-(3-sec-ブトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, dd, J = 4.5, 1.2 Hz), 7.59-7.55 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.45-7.30 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.43-4.37 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.57 (3H, s), 1.86-1.62 (2H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.00 (3H, t, J = 6.6 Hz)。

40

【0613】

実施例312

実施例136で得られた化合物及び3-ブロモペンタンを用い、実施例3と同様にして、

50

白色粉末の3-{2-[3-(1-エチルプロポキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.2$  Hz), 7.61-7.53 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 4.28-4.20 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.60 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.57 (3H, s), 1.78-1.68 (4H, m), 0.98 (6H, t,  $J = 6.6$  Hz)。

【0614】

実施例 3 1 3

実施例 1 0 1 で得られた化合物及びクロロジフルオロメタンを用い、実施例 4 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3-ジフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.85-7.80 (2H, m), 7.70 (1H, m), 7.50-7.40 (2H, m), 7.0-6.9 (3H, m), 6.58 (1H, t,  $J = 74.4$  Hz), 4.14 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.93 (3H, s), 3.42 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.48 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【0615】

実施例 3 1 4

実施例 1 0 1 で得られた化合物及び参考例 8 5 で得られた化合物を用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-{2-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.73-7.63 (2H, m), 7.55 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.46-7.39 (2H, m), 7.01-6.91 (3H, m), 6.16 (1H, tt,  $J = 54.9, 1.2$  Hz), 4.29 (2H, td,  $J = 12.9, 1.2$  Hz), 4.14 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.91 (3H, s), 3.43 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.48 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0616】

実施例 3 1 5

実施例 1 0 1 で得られた化合物及び参考例 8 4 で得られた化合物を用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の1-(2-エトキシフェニル)-3-{2-[3-(2-フルオロエトキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.69 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.44-7.39 (2H, m), 7.00-6.91 (3H, m), 4.81 (2H, dt,  $J = 47.4, 4.2$  Hz), 4.32 (2H, dt,  $J = 23.1, 4.2$  Hz), 4.17-4.10 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.41 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.46 (3H, t,  $J = 5.7$  Hz)。

【0617】

参考例 8 6

参考例 5 9 で得られた化合物及び参考例 8 5 で得られた化合物を用い、実施例 4 と同様にして、白色粉末の4-ベンジルオキシ-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.44-7.29 (5H, m), 6.95 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.11 (1H, tt,  $J = 54.9, 4.2$  Hz), 5.19 (2H, s), 4.38-4.21 (4H, m), 1.39 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0618】

参考例 8 7

参考例 8 6 で得られた化合物を用い、参考例 3 と同様にして、白色粉末の4-ベンジルオキシ-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)安息香酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 7.61 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.50-7.30 (5H, m), 7.18 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.38 (1H, tt,  $J = 54.3, 3.6$  Hz), 5.22 (2H, s), 4.37 (2H, td,  $J = 14.7, 3.6$  Hz)。

【0619】

参考例 8 8

参考例 8 7 で得られた化合物を用い、参考例 4 と同様にして、白色粉末の4-ベンジルオ

10

20

30

40

50

キシ-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.86 (1H, br s), 7.56-7.29 (7H, m), 7.25 (1H, br s), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.40 (1H, tt, J = 54.3, 3.6 Hz), 5.20 (2H, s), 4.34 (2H, t d, J = 14.7, 3.6 Hz)。

【0620】

参考例 89

参考例 88 で得られた化合物を用い、参考例 5 と同様にして、白色粉末の2-[4-ベンジルオキシ-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]-4-クロロメチルオキサゾールを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.68-7.60 (3H, m), 7.45-7.30 (5H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.12 (1H, tt, J = 54.9, 4.2 Hz), 5.18 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.30 (2H, td, J = 13.2, 4.2 Hz)。

10

【0621】

参考例 90

参考例 89 で得られた化合物を用い、参考例 47 と同様にして、白色粉末の2-{2-[4-ベンジルオキシ-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-マロン酸ジメチルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.63-7.57 (2H, m), 7.45-7.30 (6H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.12 (1H, tt, J = 54.9, 4.2 Hz), 5.18 (2H, s), 4.29 (2H, td, J = 13.2, 4.2 Hz), 3.89 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.75 (6H, s), 3.18 (2H, t, J = 7.5 Hz)。

20

【0622】

参考例 91

参考例 90 で得られた化合物を用い、参考例 48 と同様にして、褐色油状物の3-{2-[4-ベンジルオキシ-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イル}-プロピオン酸メチルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.64-7.59 (2H, m), 7.42-7.33 (6H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.12 (1H, tt, J = 54.9, 4.2 Hz), 5.18 (2H, s), 4.29 (2H, td, J = 13.2, 4.2 Hz), 3.68 (3H, s), 2.91 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.72 (2H, t, J = 7.5 Hz)。

【0623】

実施例 316

参考例 91 で得られた化合物を用い、実施例 100 と同様にして、微黄色油状物の2-{2-[4-ベンジルオキシ-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-3-(3-メチルピリジン-2-イル)-3-オキソ-プロピオン酸メチルを得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.60-7.52 (3H, m), 7.46-7.30 (7H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.11 (1H, tt, J = 54.9, 4.2 Hz), 5.24-5.16 (3H, m), 4.27 (2H, td, J = 13.2, 4.2 Hz), 3.66 (3H, s), 3.34-3.22 (2H, m), 2.60 (3H, s)。

【0624】

実施例 317

実施例 316 で得られた化合物を用い、実施例 136 と同様にして、白色粉末の3-{2-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-ヒドロキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.61-7.57 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.11 (1H, tt, J = 54.9, 4.2 Hz), 6.07 (1H, s), 4.32 (2H, td, J = 13.2, 4.2 Hz), 3.59 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.57 (3H, s)。

【0625】

実施例 318

実施例 317 で得られた化合物及びヨウ化メチルを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-{2-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-エトキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.51 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz), 7.66-7.57 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.94 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.14 (1H, tt,  $J = 54.6, 3.9$  Hz), 4.28 (2H, td,  $J = 12.9, 3.9$  Hz), 4.13 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.60 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.02 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.57 (3H, s), 1.47 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【 0 6 2 6 】

実施例 3 1 9

実施例 3 1 7 で得られた化合物及び2-プロモプロパンを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-{2-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-イソプロポキシフェニル]オキサゾール-4-イル}-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.51 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz), 7.65-7.57 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.95 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.12 (1H, tt,  $J = 54.6, 3.9$  Hz), 4.62-4.54 (1H, m), 4.26 (2H, td,  $J = 12.9, 3.9$  Hz), 3.60 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.57 (3H, s), 1.37 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

10

【 0 6 2 7 】

実施例 3 2 0

参考例 7 で得られた化合物及び2-ジフルオロメトキシ安息香酸を用い、実施例 1 と同様にして、白色粉末のN-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-ジフルオロメトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.10 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.64-7.57 (3H, m), 7.51-7.45 (4H, m), 7.40-7.26 (4H, m), 7.15 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.59 (1H, t,  $J = 72.9$  Hz), 5.20 (2H, s), 4.61 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 3.93 (3H, s)。

20

【 0 6 2 8 】

実施例 3 2 1

実施例 3 2 0 で得られた化合物を用い、実施例 2 と同様にして、白色粉末の2-ジフルオロメトキシ-N-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-ベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.09 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.64-7.45 (5H, m), 7.32 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.60 (1H, t,  $J = 72.9$  Hz), 5.77 (1H, s), 4.61 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 3.94 (3H, s)。

30

【 0 6 2 9 】

実施例 3 2 2

実施例 3 2 1 で得られた化合物及び臭化アリルを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末のN-[2-(3-アリルオキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-ジフルオロメトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.10 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.64-7.30 (6H, m), 7.15 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.61 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 6.17-6.08 (1H, m), 5.45 (1H, dd,  $J = 17.1, 1.5$  Hz), 5.32 (1H, dd,  $J = 10.5, 1.5$  Hz), 4.70 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 4.62 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.93 (3H, s)。

40

【 0 6 3 0 】

実施例 3 2 3

実施例 3 2 1 で得られた化合物及び2-プロモプロパンを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の2-ジフルオロメトキシ-N-[2-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-ベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.10 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.64-7.30 (6H, m), 7.15 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.61 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 4.70-4.61 (5H, m), 3.91 (3H, s), 1.39 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

【 0 6 3 1 】

実施例 3 2 4

実施例 1 7 で得られた化合物及び3-プロモペンタンを用い、実施例 3 と同様にして、白

50

色粉末のN-{2-[3-(1-エチルプロポキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-3-メチルピコリンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz), 7.63-7.55 (4H, m), 7.32-7.28 (1H, m), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.59 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.28-4.20 (1H, m), 3.90 (3H, s), 2.76 (3H, s), 1.82-1.68 (4H, m), 0.99 (6H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

【0632】

実施例325

実施例2で得られた化合物及び3-プロモペンタンを用い、実施例3と同様にして、白色粉末の2-エトキシ-N-{2-[3-(1-エチルプロポキシ)-4-メトキシフェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-ベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.57 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz), 7.62-7.56 (3H, m), 7.45-7.39 (1H, m), 7.07 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 6.96-6.91 (2H, m), 4.63 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 4.26-4.14 (3H, m), 3.90 (3H, s), 1.79-1.69 (4H, m), 1.49 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.00 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0633】

参考例92

参考例44で得られた化合物を用い、参考例47と同様にして、無色油状物の2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-マロン酸ジメチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, s), 7.59 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.48-7.22 (6H, m), 6.62 (1H, t,  $J = 74.7$  Hz), 5.21 (2H, s), 3.90 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.73 (6H, s), 3.20 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

【0634】

参考例93

参考例92で得られた化合物を用い、参考例48と同様にして、微黄色油状物の3-[2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-プロピオン酸メチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.48-7.31 (6H, m), 7.24 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.62 (1H, t,  $J = 74.7$  Hz), 5.21 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.93 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.71 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0635】

実施例326

参考例93で得られた化合物を用い、実施例100と同様にして、無色油状物の2-[2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-(3-メチルピリジン-2-イル)-3-オキソ-プロピオン酸メチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, dd,  $J = 4.8, 1.2$  Hz), 7.67-7.30 (10H, m), 7.21 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.60 (1H, t,  $J = 74.7$  Hz), 5.18 (2H, s), 4.11 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.65 (3H, s), 3.45-3.20 (2H, m), 2.60 (3H, s)。

【0636】

実施例327

実施例326で得られた化合物を用い、実施例125と同様に処理し、次いで実施例2と同様に処理して、白色粉末の3-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-ヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.2$  Hz), 7.67-7.45 (4H, m), 7.33-7.30 (1H, m), 7.16 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.58 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 5.76 (1H, s), 3.60 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.57 (3H, s)。

【0637】

実施例328

実施例327で得られた化合物 0.15g及び1,8-ジアザピシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エ

10

20

30

40

50

ン0.18mlをエタノール3mlに溶解し、次いで得られた溶液に(プロモメチル)シクロプロパン0.15gを加え、得られた混合物を終夜加熱還流した。反応液を放冷した後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水で2回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)にて精製した。得られた結晶を80%含水エタノールより再結晶することにより、白色粉末の3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン42mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.51 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.60-7.53 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.35-7.31 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.68 (1H, t, J = 75.3 Hz), 3.95 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.58 (3H, s), 1.37-1.25 (1H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.34 (2H, m)。

#### 【0638】

##### 実施例329

実施例327で得られた化合物80mg及び1,8-ジアザピシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン0.09mlをエタノール2mlに溶解し、次いで得られた溶液に1-プロモプロパン80mgを加え、終夜加熱還流した。反応液を放冷した後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水で2回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)にて精製した。得られた結晶を80%含水エタノールより再結晶することにより、白色粉末の3-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-プロボキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン25mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.51 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.61-7.53 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.35-7.31 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.61 (1H, t, J = 75 Hz), 4.07 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.58 (3H, s), 1.87 (2H, td, J = 7.5, 6.6 Hz), 1.07 (3H, t, J = 7.5 Hz)。

#### 【0639】

##### 実施例330

実施例327で得られた化合物0.15g及び1,8-ジアザピシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン0.18mlをエタノール3mlに溶解し、次いで得られた溶液に臭化アリル0.15gを加え、還流下に2時間加熱した。反応液を放冷した後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水で2回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)にて精製した。得られた結晶を80%含水エタノールより再結晶することにより、白色粉末の3-[2-(3-アリルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン70mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.51 (1H, dd, J = 4.5, 1.2 Hz), 7.62-7.56 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.50-7.31 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.62 (1H, t, J = 75 Hz), 6.12-6.02 (1H, m), 5.46 (1H, dd, J = 17.4, 1.5 Hz), 5.33 (1H, dd, J = 10.8, 1.5 Hz), 4.68 (2H, d, J = 8.1 Hz), 3.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.58 (3H, s)。

#### 【0640】

##### 実施例331

実施例327で得られた化合物80mg及び1,8-ジアザピシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン0.09mlをエタノール2mlに溶解し、次いで得られた溶液に4-プロモ-1-ブテン80mgを加え、終夜加熱還流した。反応液を放冷した後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水で2回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)にて精製した。得られた結晶を80%含水エタノールより再結晶することにより、白色粉末の3-[2-(3-ブト-3-エニルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン22mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.51 (1H, dd,  $J = 4.8, 1.2$  Hz), 7.61-7.54 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.35-7.31 (1H, m), 7.20 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.62 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 5.98-5.83 (1H, m), 5.24-5.12 (2H, m), 4.16 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.61 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.03 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.64-2.58 (5H, m)。

【 0 6 4 1 】

実施例 3 3 2

実施例 3 2 7 で得られた化合物 0.15g 及び DBU 0.18ml をエタノール 3ml に溶解し、次いで得られた溶液に 2-プロモプロパン 0.15g を加え、終夜加熱還流した。反応液を放冷した後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水で 2 回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) にて精製した。得られた結晶を 80% 含水エタノールより再結晶することにより、白色粉末の 3-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-イソプロポキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オン 70mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.51 (1H, dd,  $J = 4.8, 0.9$  Hz), 7.63-7.53 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.35-7.31 (1H, m), 7.20 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.61 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 4.73-4.65 (1H, m), 3.61 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.02 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.58 (3H, s), 1.39 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

【 0 6 4 2 】

実施例 3 3 3

実施例 3 2 7 で得られた化合物及びヨウ化エチルを用い、実施例 3 3 0 と同様にして、白色粉末の 3-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, dd,  $J = 4.5, 1.2$  Hz), 7.61-7.49 (4H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 7.20 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.62 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 4.18 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.61 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.02 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.58 (3H, s), 1.47 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【 0 6 4 3 】

実施例 3 3 4

実施例 2 2 9 で得られた化合物 60mg 及び DBU 0.2ml をエタノール 4ml に溶解し、次いで得られた溶液にヨウ化エチル 0.2ml を加え、2 時間加熱還流した。反応液を放冷した後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水で 2 回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) にて精製した。得られた結晶をエタノールより再結晶することにより、白色粉末の 3-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン 36mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.60-7.34 (4H, m), 7.01-6.91 (2H, m), 7.20 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.62 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 4.22-4.07 (4H, m), 3.43 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.50-1.40 (6H, m)。

【 0 6 4 4 】

実施例 3 3 5

実施例 2 2 9 で得られた化合物 0.15g 及び DBU 0.17ml をエタノール 4ml に溶解し、次いで得られた溶液に臭化アリル 0.14g を加え、2 時間加熱還流した。反応液を放冷した後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水で 2 回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) にて精製した。得られた結晶を 80% 含水エタノールより再結晶することにより、白色粉末の 3-[2-(3-アリルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン 90mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.62-7.56 (2H, m), 7.46-7.40 (2H, m), 7.22 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.01-6.92 (2H, m), 6.62 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 6.15-6.00 (1H, m), 5.45 (1H, dd,  $J = 17.1, 1.5$  Hz), 5.32 (1H, dd,  $J = 10.5, 1.5$

10

20

30

40

50

Hz), 4.67 (2H, d, J = 8.1 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

## 【 0 6 4 5 】

## 実施例 3 3 6

実施例 2 2 9 で得られた化合物 0.12g 及び DBU 0.14ml をエタノール 3ml に溶解し、次いで得られた溶液に (プロモメチル) シクロプロパン 0.12g を加え、終夜加熱還流した。反応液を放冷した後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水で 2 回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1) にて精製した。得られた結晶をエタノールより再結晶することにより、白色粉末の 3-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン 80mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.71 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.59-7.54 (2H, m), 7.46-7.40 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.01-6.95 (2H, m), 6.68 (1H, t, J = 75 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.95 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.34-1.28 (1H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.34 (2H, m)。

## 【 0 6 4 6 】

## 実施例 3 3 7

実施例 2 2 9 で得られた化合物 0.12g 及び DBU 0.14ml をエタノール 3ml に溶解し、次いで得られた溶液に 4-プロモ-1-ブテン 0.12g を加え、終夜加熱還流した。反応液を放冷した後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水で 2 回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1) にて精製した。得られた結晶をエタノールより再結晶することにより、白色粉末の 3-[2-(3-ブト-3-エニルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オン 80mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.70 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.61-7.54 (2H, m), 7.45-7.40 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.00-6.92 (2H, m), 6.62 (1H, t, J = 75 Hz), 5.97-5.83 (1H, m), 5.23-5.12 (2H, m), 4.18-4.10 (4H, m), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.63-2.56 (4H, m), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

## 【 0 6 4 7 】

## 実施例 3 3 8

実施例 9 7 で得られた化合物及びヨウ化エチルを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の N-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.60 (1H, br s), 8.39 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.67-7.57 (4H, m), 7.33-7.20 (2H, m), 6.63 (1H, t, J = 75 Hz), 4.60 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.20 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.76 (3H, s), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

## 【 0 6 4 8 】

## 実施例 3 3 9

実施例 9 7 で得られた化合物及び臭化アリルを用い、実施例 3 と同様にして、白色固体の N-[2-(3-アリルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.60 (1H, br s), 8.40-8.39 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.65-7.58 (3H, m), 7.33-7.22 (3H, m), 6.63 (1H, t, J = 75 Hz), 6.13-6.03 (1H, m), 5.50-5.32 (2H, m), 4.70-4.68 (2H, m), 4.60 (2H, d, J = 8.7 Hz), 2.76 (3H, s)。

## 【 0 6 4 9 】

## 実施例 3 4 0

実施例 9 7 で得られた化合物及び 1-プロモプロパンを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の N-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-プロポキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, d, J = 7.8, Hz), 7.67-7.57 (4H, m), 7.33-7.20 (2H, m), 6.62 (1H, t, J = 75 Hz), 4.60 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.76 (3H, s), 1.94-1.82 (2H, m), 1.07 (3H, t, J = 7.5 Hz)。

【 0 6 5 0 】

実施例 3 4 1

実施例 9 7 で得られた化合物及び2-プロモプロパンを用い、実施例 3 と同様にして、白色固体のN-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-イソプロポキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (1H, br s), 8.39-8.38 (1H, m), 7.67-7.57 (4H, m), 7.33-7.19 (2H, m), 6.62 (1H, t, J = 75 Hz), 4.74-4.67 (1H, m), 4.59 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.76 (3H, s), 1.39 (6H, d, J = 6.0 Hz)。

10

【 0 6 5 1 】

実施例 3 4 2

実施例 9 7 で得られた化合物及び3-プロモペンタンを用い、実施例 3 と同様にして、無色油状物のN-{2-[4-ジフルオロメトキシ-3-(1-エチルプロポキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (1H, br s), 8.40-8.38 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.63-7.55 (3H, m), 7.33-7.20 (3H, m), 6.61 (1H, t, J = 75 Hz), 4.59 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.33 (1H, qt, J = 6.0 Hz), 2.76 (3H, s), 1.79-1.70 (4H, m), 0.98 (6H, t, J = 7.2 Hz)。

20

【 0 6 5 2 】

実施例 3 4 3

実施例 9 7 で得られた化合物及び4-プロモ-1-ブテンを用い、実施例 3 と同様にして、無色油状物のN-[2-(3-プト-3-エニルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (1H, br s), 8.40-8.38 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.64-7.58 (3H, m), 7.33-7.20 (2H, m), 6.63 (1H, t, J = 75 Hz), 5.95-5.84 (1H, m), 5.23-5.13 (2H, m), 4.61-4.59 (2H, m), 4.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.76 (3H, s), 2.64-2.58 (2H, m)。

30

【 0 6 5 3 】

実施例 3 4 4

実施例 9 7 で得られた化合物及び臭化イソブチルを用い、実施例 3 と同様にして、無色油状物のN-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-イソプトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.60 (1H, br s), 8.39 (1H, br s), 7.68 (1H, s), 7.62-7.57 (3H, m), 7.33-7.20 (2H, m), 6.61 (1H, t, J = 75 Hz), 4.60 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.88 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.76 (3H, s), 2.19-2.04 (1H, m), 1.06 (6H, d, J = 6.3 Hz)。

【 0 6 5 4 】

実施例 3 4 5

実施例 9 7 で得られた化合物及び(プロモメチル)シクロブタンを用い、実施例 3 と同様にして、無色油状物のN-[2-(3-シクロブチルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.60 (1H, br s), 8.40 (1H, br s), 7.68 (1H, s), 7.64-7.59 (3H, m), 7.33-7.20 (2H, m), 6.61 (1H, t, J = 75 Hz), 4.60 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.08 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.89-2.76 (4H, m), 2.25-2.12 (2H, m), 2.04-1.92 (4H, m)。

40

【 0 6 5 5 】

実施例 3 4 6

参考例 4 6 で得られた化合物及び2-エトキシ安息香酸を用い、実施例 9 6 と同様にし

50

て、白色粉末のN-[2-(3-ベンジルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.56 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.68-7.61 (2H, m), 7.48-7.24 (7H, m), 7.07 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.63 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 5.21 (2H, s), 4.63 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.18 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.48 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【0656】

実施例347

実施例346で得られた化合物を用い、実施例97と同様にして、白色粉末のN-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-ヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.60 (1H, br s), 8.23 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.71-7.60 (2H, m), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.46-7.39 (1H, m), 7.19 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.07 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.61 (1H, t,  $J = 73.2$  Hz), 6.02 (1H, br s), 4.64 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 4.19 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.49 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【0657】

実施例348

実施例347で得られた化合物 80mg及びDBU 0.1mlをエタノール2mlに溶解し、次いで得られた溶液にイソブチルプロマイド80mgを加え、終夜加熱還流した。得られた反応液を放冷した後、反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水で2回洗浄した後、有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 3:1) にて精製した。得られた結晶を80%含水エタノールより再結晶することにより、白色粉末のN-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-イソブトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミド30mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.54 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.67 (1H, s), 7.66-7.57 (2H, m), 7.45-7.39 (1H, m), 7.23 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.07 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.62 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 4.64 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.19 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.87 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.17 (1H, qt,  $J = 6.6$  Hz), 1.49 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.07 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz)。

【0658】

実施例349

実施例347で得られた化合物及びヨウ化エチルを用い、実施例348と同様にして、白色粉末のN-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-エトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.56 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.67-7.58 (3H, m), 7.46-7.40 (1H, m), 7.24-7.21 (1H, m), 7.08 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.64 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 4.63 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.23-4.15 (4H, m), 1.52-1.46 (6H, m)。

【0659】

実施例350

実施例347で得られた化合物及び1-プロモプロパンを用い、実施例348と同様にして、白色粉末のN-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-プロポキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.56 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.67 (1H, s), 7.64-7.57 (2H, m), 7.46-7.40 (1H, m), 7.23 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.07 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.63 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 4.64 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.19 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.07 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 1.90 (2H, qt,  $J = 7.2, 6.6$  Hz), 1.49 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.08 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【0660】

## 実施例 3 5 1

実施例 3 4 7 で得られた化合物及び臭化アリルを用い、実施例 3 4 8 と同様にして、白色粉末のN-[2-(3-アリルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.55 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.68 (1H, s), 7.65-7.60 (2H, m), 7.46-7.40 (1H, m), 7.25-7.23 (1H, m), 7.08 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.64 (1H, t,  $J = 74.7$  Hz), 6.10-6.03 (1H, m), 5.47 (1H, dd,  $J = 17.4, 1.5$  Hz), 5.34 (1H, dd,  $J = 10.5, 1.5$  Hz), 4.69 (2H, dt,  $J = 5.1, 1.5$  Hz), 4.63 (2H, dd,  $J = 5.4, 1.2$  Hz), 4.19 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.49 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【 0 6 6 1 】

## 実施例 3 5 2

実施例 3 4 7 で得られた化合物及び2-プロモプロパンを用い、実施例 3 4 8 と同様にして、白色粉末のN-[2-(4-ジフルオロメトキシ-3-イソプロポキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.57 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.67 (1H, s), 7.65-7.57 (2H, m), 7.46-7.40 (1H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 7.08 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.63 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 4.74-4.62 (3H, m), 4.19 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.49 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.40 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz)。

【 0 6 6 2 】

## 実施例 3 5 3

実施例 3 4 7 で得られた化合物及び(プロモメチル)シクロプロパンを用い、実施例 3 4 8 と同様にして、白色粉末のN-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.55 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz), 7.67 (1H, s), 7.61-7.58 (2H, m), 7.46-7.39 (1H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 7.07 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.70 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 4.63 (2H, dd,  $J = 5.4, 0.9$  Hz), 4.19 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.49 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.35-1.30 (1H, m), 0.71-0.64 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【 0 6 6 3 】

## 実施例 3 5 4

実施例 3 4 7 で得られた化合物及び4-プロモ-1-ブテンを用い、実施例 3 4 8 と同様にして、白色粉末のN-[2-(3-ブテニルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.56 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.67 (1H, s), 7.64-7.58 (2H, m), 7.46-7.40 (1H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 7.08 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.64 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 5.92-5.86 (1H, m), 5.24-5.13 (2H, m), 4.64 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.22-4.14 (4H, m), 2.65-2.58 (2H, m), 1.49 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【 0 6 6 4 】

## 実施例 3 5 5

実施例 3 4 7 で得られた化合物及び3-プロモペンタンを用い、実施例 3 4 8 と同様にして、白色粉末のN-{2-[4-ジフルオロメトキシ-3-(1-エチルプロポキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-2-エトキシベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.57 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.67 (1H, s), 7.63-7.58 (2H, m), 7.46-7.40 (1H, m), 7.23 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.07 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.63 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 4.64 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.33 (1H, qt,  $J = 6.0, 5.1$  Hz), 4.19 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 1.79-1.70 (4H, m), 1.49 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 0.99 (6H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

【 0 6 6 5 】

10

20

30

40

50

## 参考例 9 4

参考例 5 9 で得られた化合物及びクロロジフルオロメタンを用い、実施例 4 と同様にして、白色粉末の4-ベンジルオキシ-3-ジフルオロメトキシ安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.90-7.80 (2H, m), 7.45-7.30 (5H, m), 7.03 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.59 (1H, t,  $J = 74.4$  Hz), 5.23 (2H, s), 4.35 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 1.38 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz)。

【 0 6 6 6 】

## 参考例 9 5

参考例 9 4 で得られた化合物を用い、参考例 3 ~ 参考例 5 と同様にして、白色粉末の2-(4-ベンジルオキシ-3-ジフルオロメトキシフェニル)-4-クロロメチルオキサゾールを得た

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.90-7.80 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.45-7.30 (5H, m), 7.06 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 6.60 (1H, t,  $J = 74.7$  Hz), 5.20 (2H, s), 4.56 (2H, s)。

【 0 6 6 7 】

## 実施例 3 5 6

参考例 9 5 で得られた化合物を用い、参考例 9 2 ~ 参考例 9 3 及び実施例 3 2 6 ~ 実施例 3 2 7 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3-ジフルオロメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.49 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz), 7.76-7.72 (2H, m), 7.59 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.57 (1H, s), 7.37-7.30 (1H, m), 7.02 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.59 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.57 (3H, s)

20

【 0 6 6 8 】

## 実施例 3 5 7

実施例 3 5 6 で得られた化合物及び2-プロモプロパンを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3-ジフルオロメトキシ-4-イソプロポキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz), 7.83-7.78 (2H, m), 7.58 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.58 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 4.67-4.57 (1H, m), 3.59 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.57 (3H, s), 1.39 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz)。

30

【 0 6 6 9 】

## 実施例 3 5 8

実施例 3 5 6 で得られた化合物及び臭化アリルを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-[2-(4-アリルオキシ-3-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, dd,  $J = 4.8, 1.2$  Hz), 7.84-7.80 (2H, m), 7.60-7.56 (1H, m), 7.47 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.34-7.30 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.60 (1H, t,  $J = 74.7$  Hz), 6.10-6.00 (1H, m), 5.44 (1H, dd,  $J = 17.4, 1.5$  Hz), 5.33 (1H, dd,  $J = 10.5, 1.5$  Hz), 4.65 (2H, dt,  $J = 5.1, 1.5$  Hz), 3.60 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.58 (3H, s)。

40

【 0 6 7 0 】

## 実施例 3 5 9

実施例 3 5 6 で得られた化合物及び4-プロモ-1-ブテンを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-[2-(4-プト-3-エニルオキシ-3-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.50 (1H, dd,  $J = 4.8, 1.2$  Hz), 7.84-7.78 (2H, m), 7.58 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.46 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.59 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 5.94-5.85 (1H, m), 5.23-5.12 (2H, m), 4.12 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.60 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.63-2.56 (5H, m)。

50

## 【 0 6 7 1 】

## 実施例 3 6 0

実施例 3 5 6 で得られた化合物及び ( プロモメチル ) シクロプロパンを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-[2-(4-シクロプロピルメトキシ-3-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.83-7.79 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.46 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.65 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.92 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.59 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.57 (3H, s), 1.33-1.27 (1H, m), 0.69-0.63 (2H, m), 0.40-0.34 (2H, m)。

10

## 【 0 6 7 2 】

## 実施例 3 6 1

実施例 3 5 6 で得られた化合物及び1-プロモプロパンを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3-ジフルオロメトキシ-4-プロボキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.84-7.78 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, s), 7.43-7.30 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.59 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.03 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.59 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.58 (3H, s), 1.87 (2H, qt, J = 7.2 Hz), 1.06 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

20

## 【 0 6 7 3 】

## 実施例 3 6 2

実施例 3 5 6 で得られた化合物及びヨウ化エチルを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3-ジフルオロメトキシ-4-エトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.50 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.84-7.78 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, s), 7.34-7.30 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.60 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.15 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.59 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.57 (3H, s), 1.47 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

30

## 【 0 6 7 4 】

## 実施例 3 6 3

参考例 9 5 で得られた化合物を用い、実施例 2 2 8 と同様に処理し、次いで実施例 2 2 9 と同様に処理して、白色粉末の3-[2-(3-ジフルオロメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.80-7.75 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.46-7.40 (2H, m), 7.22-6.69 (3H, m), 6.59 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.91 (1H, br s), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

## 【 0 6 7 5 】

## 実施例 3 6 4

実施例 3 6 3 で得られた化合物及び4-プロモ-1-ブテンを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉末の3-[2-(4-プト-3-エニルオキシ-3-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.84-7.79 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.46-7.39 (2H, m), 7.01-6.92 (3H, m), 6.59 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.91-5.85 (1H, m), 5.23-5.12 (2H, m), 4.18-4.09 (4H, m), 3.42 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.99 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.60 (2H, m), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

40

## 【 0 6 7 6 】

## 実施例 3 6 5

実施例 3 6 3 で得られた化合物及び臭化アリルを用い、実施例 3 と同様にして、白色粉

50

末の3-[2-(4-アリルオキシ-3-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.83-7.79 (2H, m), 7.70 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.46-7.39 (2H, m), 7.02-6.92 (3H, m), 6.60 (1H, t,  $J = 74.7$  Hz), 6.06-6.00 (1H, m), 5.47-5.30 (2H, m), 4.66-4.63 (2H, m), 4.14 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 3.42 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.48 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【0677】

実施例366

実施例363で得られた化合物及びヨウ化エチルを用い、実施例3と同様にして、白色粉末の3-[2-(3-ジフルオロメトキシ-4-エトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.84-7.80 (2H, m), 7.71 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.45-7.39 (2H, m), 7.00-6.91 (3H, m), 6.60 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 4.18-4.10 (4H, m), 3.42 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.50-1.44 (6H, m)。

【0678】

参考例96

参考例95で得られた化合物を用い、参考例45と同様に処理し、次いで参考例46と同様に処理して、微黄色油状物の[2-(4-ベンジルオキシ-3-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-メチルアミンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.89-7.82 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.56-7.31 (5H, m), 7.07 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.62 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 5.19 (2H, s), 3.83 (2H, s)。

【0679】

実施例367

参考例96で得られた化合物を用い、実施例96と同様に処理し、次いで実施例97と同様に処理して、白色粉末のN-[2-(3-ジフルオロメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.59 (1H, br s), 8.39 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz), 7.79-7.76 (2H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.37-7.28 (1H, m), 7.07 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.61 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 6.16 (1H, s), 4.58 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 2.76 (3H, s)。

【0680】

実施例368

実施例367で得られた化合物及び臭化アリルを用い、実施例98と同様にして、白色粉末のN-[2-(4-アリルオキシ-3-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.60 (1H, br s), 8.39 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz), 7.87-7.83 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.60-7.57 (1H, m), 7.33-7.29 (1H, m), 7.10 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.61 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 6.10-5.99 (1H, m), 5.55 (1H, dd,  $J = 17.1, 1.5$  Hz), 5.34 (1H, dd,  $J = 10.5, 1.5$  Hz), 4.65 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.58 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 2.76 (3H, s)。

【0681】

実施例369

実施例367で得られた化合物及び(プロモメチル)シクロブタンを用い、実施例98と同様にして、白色粉末のN-[2-(4-シクロブチルメトキシ-3-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz), 7.87-7.82 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.59 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.33-7.29 (2H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.59 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 4.59 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.03 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.90-2.82 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.22-2.13 (2H, m), 2.00-1.84 (4H, m)。

【0682】

実施例370

10

20

30

40

50

実施例 367 で得られた化合物及び臭化イソブチルを用い、実施例 98 と同様にして、白色粉末のN-[2-(3-ジフルオロメトキシ-4-イソブトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.87-7.83 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.60-7.57 (1H, m), 7.33-7.28 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.59 (1H, t, J = 75 Hz), 4.59 (1H, d, J = 5.4 Hz), 3.81 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.76 (3H, s), 2.22-2.09 (1H, m), 1.06 (6H, d, J = 6.6 Hz)。

【0683】

実施例 371

実施例 367 で得られた化合物及び4-プロモ-1-ブテンを用い、実施例 98 と同様にして、白色粉末のN-[2-(4-ブト-3-エニルオキシ-3-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.59 (1H, br s), 8.39 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.88-7.83 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.60-7.57 (1H, m), 7.33-7.29 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.61 (1H, t, J = 75 Hz), 5.94-5.83 (1H, m), 5.24-5.12 (2H, m), 4.59 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.76 (3H, s), 2.63-2.57 (2H, m)。

【0684】

実施例 372

実施例 367 で得られた化合物及び(プロモメチル)シクロプロパンを用い、実施例 98 と同様にして、白色粉末のN-[2-(4-シクロプロピルメトキシ-3-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.86-7.83 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33-7.28 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.66 (1H, t, J = 75 Hz), 4.59 (2H, d, J = 5.4 Hz), 3.93 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.76 (3H, s), 1.33-1.24 (1H, m), 0.70-0.64 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

【0685】

実施例 373

参考例 96 で得られた化合物を用い、実施例 96 と同様に処理し、次いで実施例 97 と同様に処理して、白色粉末のN-[2-(3-ジフルオロメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.59 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.81-7.78 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.46-7.40 (1H, m), 7.11-7.05 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.62 (1H, t, J = 75 Hz), 5.87 (1H, br s), 4.62 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.19 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【0686】

実施例 374

実施例 373 で得られた化合物及び2-プロモプロパンを用い、実施例 98 と同様にして、白色粉末のN-[2-(3-ジフルオロメトキシ-4-イソプロポキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.60 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 2.1 Hz), 7.85-7.82 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.45-7.39 (1H, m), 7.09-7.01 (2H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.59 (1H, t, J = 75 Hz), 4.71-4.61 (5H, m), 4.19 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.51 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.40 (6H, d, J = 6.9 Hz)。

【0687】

実施例 375

実施例 373 で得られた化合物及び(プロモメチル)シクロプロパンを用い、実施例 98 と同様にして、白色粉末のN-[2-(4-シクロプロピルメトキシ-3-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.59 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 2.1 Hz), 7.85-7.82 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.45-7.39 (1H, m), 7.09-6.94 (3H, m), 6.66 (1H, t, J = 75

10

20

30

40

50

Hz), 4.62 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.19 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.34-1.24 (1H, m), 0.71-0.64 (2H, m), 0.41-0.35 (2H, m)。

**【 0 6 8 8 】**

## 実施例 3 7 6

実施例 3 7 3 で得られた化合物及び1-ブロモプロパンを用い、実施例 9 8 と同様にして、白色粉末のN-[2-(3-ジフルオロメトキシ-4-プロポキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.60 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.87-7.83 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.42 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.09-6.85 (3H, m), 6.35 (1H, t, J = 75 Hz), 4.62 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.19 (2H, q, J = 6.6 Hz), 4.04 (2H, t, J = 6.0 Hz), 1.91-1.84 (2H, m), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

10

**【 0 6 8 9 】**

## 実施例 3 7 7

実施例 3 7 3 で得られた化合物及び臭化アリルを用い、実施例 9 8 と同様にして、白色粉末のN-[2-(4-アリルオキシ-3-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.60 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.86-7.83 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.42 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.10-6.97 (3H, m), 6.61 (1H, t, J = 75 Hz), 6.07-6.01 (1H, m), 5.49-5.32 (2H, m), 4.68-4.61 (4H, m), 4.19 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

20

**【 0 6 9 0 】**

## 参考例 9 7

3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチル及びクロロジフルオロメタンを用い、実施例 4 と同様にして、白色粉末の3,4-ビス-ジフルオロメトキシ安息香酸エチルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.00-7.90 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.60 (1H, t, J = 72.9 Hz), 6.57 (1H, t, J = 72.9 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

**【 0 6 9 1 】**

## 参考例 9 8

参考例 9 7 で得られた化合物を用い、参考例 3 ~ 参考例 5 と同様にして、白色粉末の2-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)-4-クロロメチルオキサゾールを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.95-7.90 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.60 (1H, t, J = 72.9 Hz), 6.59 (1H, t, J = 72.9 Hz), 4.57 (2H, s)。

30

**【 0 6 9 2 】**

## 実施例 3 7 8

参考例 9 8 で得られた化合物を用い、実施例 1 9 0 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(2-エトキシフェニル)プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.89-7.84 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.48-7.41 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.01-6.93 (2H, m), 6.58 (1H, t, J = 75 Hz), 6.57 (1H, t, J = 75 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.43 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.00 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.48 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

40

**【 0 6 9 3 】**

## 参考例 9 9

参考例 9 8 で得られた化合物を用い、参考例 4 5 と同様に処理し、次いで参考例 4 6 と同様に処理して、微黄色油状物の[2-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-メチルアミンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.92-7.88 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz),

50

6.60 (1H, t, J = 75 Hz), 6.59 (1H, t, J = 75 Hz), 3.85 (2H, s)。

【 0 6 9 4 】

実施例 3 7 9

参考例 9 9 で得られた化合物を用い、実施例 9 6 と同様にして、白色粉末のN-[2-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-3-メチルピコリンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.61 (1H, br s), 8.40 (1H, dd, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.93-7.88 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.58-7.31 (2H, m), 6.60 (1H, t, J = 75 Hz), 6.58 (1H, t, J = 75 Hz), 4.60 (2H, dd, J = 6.0, 1.2 Hz), 2.77 (3H, s)。

10

【 0 6 9 5 】

実施例 3 8 0

参考例 9 9 で得られた化合物を用い、実施例 1 と同様にして、白色粉末のN-[2-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.59 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.94-7.88 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.46-7.33 (2H, m), 7.07 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.60 (1H, t, J = 75 Hz), 6.59 (1H, t, J = 75 Hz), 4.63 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.19 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 6 9 6 】

実施例 3 8 1

参考例 9 8 で得られた化合物を用い、実施例 3 5 6 と同様にして、白色粉末の3-[2-(3,4-ビス-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イル]-1-(3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.51 (1H, br s), 7.88-7.85 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, s), 7.35-7.30 (2H, m), 6.58 (1H, t, J = 75 Hz), 6.57 (1H, t, J = 75 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.02 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.58 (3H, s)。

【 0 6 9 7 】

実施例 3 8 2

実施例 3 4 7 で得られた化合物及び参考例 8 5 で得られた化合物を用い、実施例 3 4 8 と同様にして、白色粉末のN-{2-[4-ジフルオロメトキシ-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-2-エトキシベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.55 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.71-7.65 (3H, m), 7.46-7.41 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.08 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.59 (1H, t, J = 74.1 Hz), 6.15 (1H, tt, J = 54.9, 4.2 Hz), 4.64 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.32 (2H, td, J = 12.9, 4.2 Hz), 4.20 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 6 9 8 】

実施例 3 8 3

実施例 3 4 7 で得られた化合物及び1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタンを用い、実施例 3 4 8 と同様にして、白色粉末のN-{2-[4-ジフルオロメトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]オキサゾール-4-イルメチル}-2-エトキシベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.56 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.75-7.68 (3H, m), 7.46-7.40 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.60 (1H, t, J = 74.1 Hz), 4.63 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.49 (2H, q, J = 8.1 Hz), 4.20 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.50 (3H, t, J = 6.9 Hz)。

【 0 6 9 9 】

実施例 3 8 4

実施例 1 7 で得られた化合物及び2-プロモプロパンを用い、実施例 1 9 と同様にして、無色油状物のN-[2-(4-メトキシ-3-イソプロポキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]

30

40

50

-3-メチルピコリンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.58 (1H, br s), 8.39 (1H, dd,  $J = 4.8, 1.2$  Hz), 7.63-7.57 (4H, m), 7.33-7.28 (1H, m), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.68 (1H, sept.,  $J = 6.3$  Hz), 4.59 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 3.89 (3H, s), 2.76 (3H, s), 1.41 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz)。

【0700】

実施例385

実施例347で得られた化合物及び(プロモメチル)シクロブタンを用い、実施例348と同様にしてN-[2-(3-シクロブチルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)オキサゾール-4-イルメチル]-2-エトキシベンズアミドの白色粉末を得た。

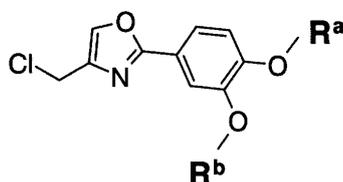
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.56 (1H, br s), 8.24 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.67-7.58 (3H, m), 7.50-7.40 (1H, m), 7.23 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.08 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.63 (1H, t,  $J = 75$  Hz), 4.64 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.19 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.08 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz) 2.86-2.82 (1H, m), 2.19-2.12 (2H, m), 2.04-1.87 (4H, m), 1.50 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz)。

【0701】

以下に、上記で得られた参考例及び実施例の目的化合物の化学構造式を表1~44に示す。

【0702】

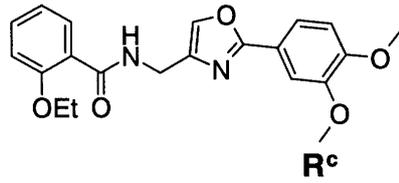
【表1】



参考例	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
5	メチル	ベンジル
11	メチル	
17	メチル	
23	メチル	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
32	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	
35	エチル	エチル
38	メチル	メチル
44	-CHF <sub>2</sub>	ベンジル
55	ベンジル	ベンジル
58	メチル	エチル
63	ベンジル	エチル
68	メチル	iso-プロピル

【0703】

【表 2】



-OEt: エトキシ

実施例	R <sup>c</sup>
1	ベンジル
2	H
3	
4	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
5	n-ブチル
6	シクロペンチル
7	
8	
9	エチル
10	
11	n-プロピル
12	iso-プロピル
13	
14	iso-ブチル
15	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
92	メチル

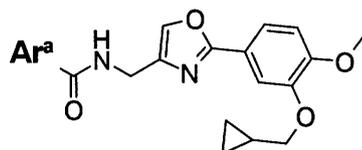
10

20

30

【 0 7 0 4 】

【表 3】



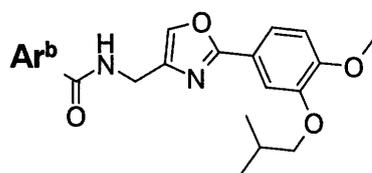
実施例	Ar <sup>a</sup>
25	2-トリフルオロメチルフェニル
32	2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル
37	2-iso-プロポキシフェニル
38	2-メチルフェニル
39	2-エチルフェニル
40	2-クロロフェニル
41	5-フルオロ-2-メトキシフェニル
42	4-フルオロ-2-メトキシフェニル
43	6-フルオロ-2-メトキシフェニル
44	2-メチルチオフェニル
46	2-メトキシフェニル
47	2-トリフルオロメトキシフェニル
48	2-n-プロポキシフェニル
51	2-n-ブトキシフェニル
52	2-iso-ブトキシフェニル
54	2-エチルチオフェニル
56	2,6-ジメトキシフェニル
60	2-メタンスルホニルフェニル

10

20

【0705】

【表 4】



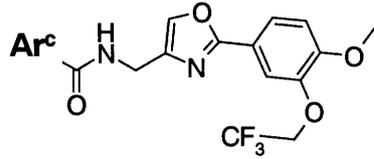
実施例	Ar <sup>b</sup>
63	2-メトキシフェニル
64	2-メチルチオフェニル
66	4-フルオロ-2-メトキシフェニル
67	2-iso-プロポキシフェニル
68	6-フルオロ-2-メトキシフェニル
71	2-n-プロポキシフェニル
72	2-n-ブトキシフェニル
73	2-iso-ブトキシフェニル

30

40

【0706】

【表 5】

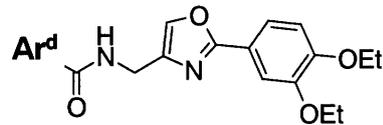


実施例	Ar <sup>c</sup>
78	2-メトキシフェニル
79	2-メチルフェニル
80	2-n-プロポキシフェニル
81	2-iso-プロポキシフェニル
82	4-クロロ-2-メトキシフェニル

10

【0707】

【表 6】



OEt: エトキシ

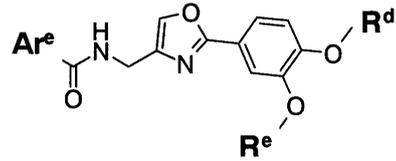
実施例	Ar <sup>d</sup>
85	2-n-プロポキシフェニル
86	2-トリフルオロメチルフェニル
88	2-エトキシフェニル
89	4-エトキシフェニル
90	5-メトキシ-2-トリフルオロメトキシフェニル
91	3-エトキシフェニル

20

30

【0708】

【表 7】



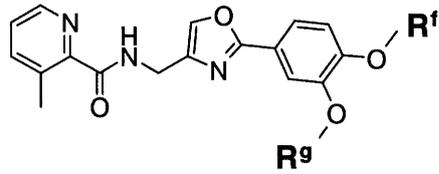
実施例	Ar <sup>e</sup>	R <sup>d</sup>	R <sup>e</sup>
23	2-トリフルオロメチルフェニル	メチル	ベンジル
24	2-トリフルオロメチルフェニル	メチル	H
26	2-トリフルオロメチルフェニル	メチル	
30	2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル	メチル	ベンジル
31	2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル	メチル	H
33	2-メトキシフェニル	メチル	ベンジル
34	2-メトキシフェニル	メチル	H
35	2-メトキシフェニル	メチル	シクロペンチル
83	2-エトキシフェニル	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	
93	2-エチルフェニル	メチル	メチル

10

20

【 0 7 0 9 】

【表 8】



実施例	R <sup>f</sup>	R <sup>g</sup>
16	メチル	ベンジル
17	メチル	H
18	メチル	シクロペンチル
19	メチル	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
20	メチル	エチル
21	メチル	アリル
22	メチル	
36	メチル	
62	メチル	iso-ブチル
84	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	
94	メチル	メチル
96	-CHF <sub>2</sub>	ベンジル
97	-CHF <sub>2</sub>	H
98	-CHF <sub>2</sub>	
384	メチル	iso-プロピル

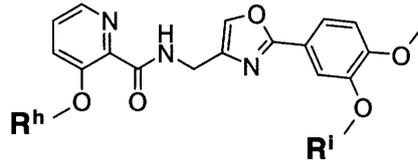
10

20

30

【 0 7 1 0 】

【表 9】



実施例	R <sup>h</sup>	R <sup>i</sup>
27	エチル	ベンジル
28	エチル	H
29	エチル	シクロペンチル
45	H	
50	エチル	
53	iso-プロピル	
57	メチル	
58	iso-ブチル	
61	n-プロピル	
65	エチル	iso-ブチル
69	メチル	iso-ブチル
70	iso-ブチル	iso-ブチル
74	iso-プロピル	iso-ブチル
76	メチル	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
77	エチル	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
95	メチル	メチル

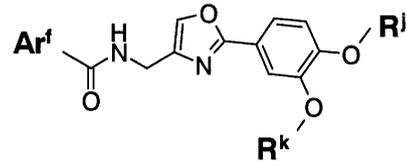
10

20

30

【 0 7 1 1 】

【表 10】



実施例	Ar <sup>f</sup>	R <sup>j</sup>	R <sup>k</sup>
49		メチル	
55		メチル	
59		メチル	
75		メチル	iso-ブチル
87		エチル	エチル
99		メチル	

Me: メチル

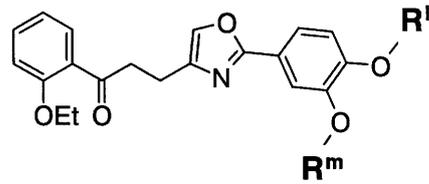
【 0 7 1 2 】

10

20

30

【表 1 1】

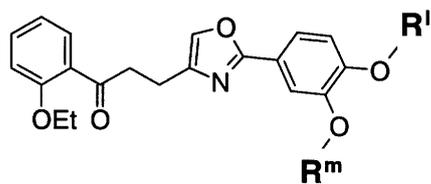


-OEt: エトキシ

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>m</sup>
101	メチル	H
102	メチル	
103	メチル	エチル
104	メチル	アリル
105	メチル	シクロペンチル
106	メチル	iso-ブチル
107	メチル	n-プロピル
108	メチル	
109	メチル	n-ブチル
110	メチル	
111	メチル	iso-プロピル
112	メチル	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
113	メチル	
114	メチル	
115	メチル	
116	メチル	

【 0 7 1 3 】

【表 1 2】



実施例	R <sup>11</sup>	R <sup>m</sup>
117	メチル	
118	メチル	
119	メチル	
120	メチル	
121	メチル	
122	メチル	
182	エチル	エチル
190	ベンジル	エチル
191	H	エチル
192	iso-プロピル	エチル
228	-CHF <sub>2</sub>	ベンジル
229	-CHF <sub>2</sub>	H
230	-CHF <sub>2</sub>	iso-プロピル

10

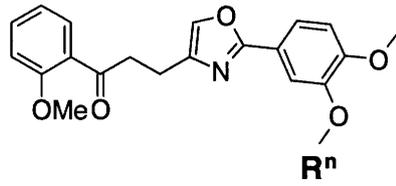
20

30

40

【 0 7 1 4 】

【表 1 3】



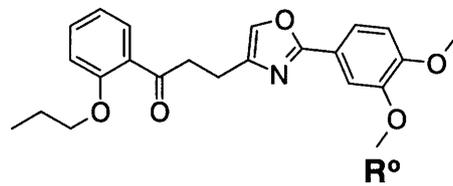
-OMe: メトキシ

実施例	$R^n$
169	iso-プロピル
170	
171	シクロペンチル
172	エチル
173	iso-ブチル
174	アリル
175	$-\text{CH}_2\text{CF}_3$

10

【 0 7 1 5 】

【表 1 4】



実施例	$R^o$
194	H
195	エチル
196	シクロペンチル
197	iso-プロピル
198	
199	
200	アリル
201	
203	$-\text{CH}_2\text{CF}_3$

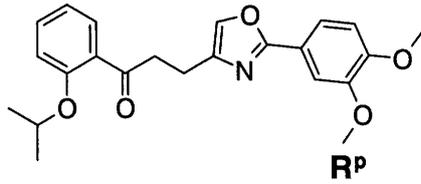
20

30

40

【 0 7 1 6 】

【表 15】



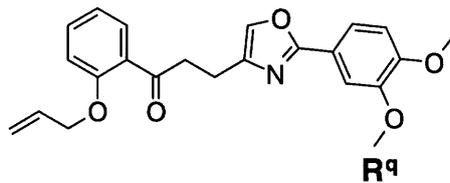
実施例	R <sup>P</sup>
207	H
208	
209	エチル
210	iso-プロピル
211	アリル
212	
213	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
214	

10

20

【0717】

【表 16】



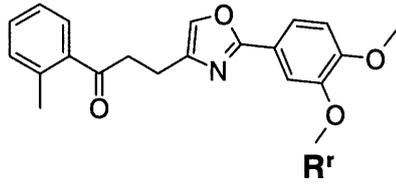
実施例	R <sup>Q</sup>
164	ベンジル
166	アリル
177	
189	エチル
224	iso-プロピル

30

40

【0718】

【表 17】

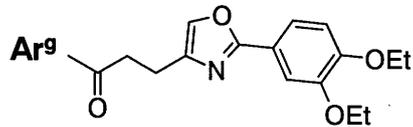


実施例	R <sup>r</sup>
220	H
221	
225	エチル
226	アリル
227	iso-プロピル

10

【0719】

【表 18】



-OEt: エトキシ

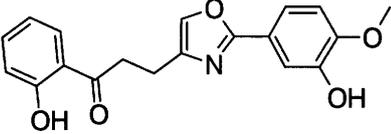
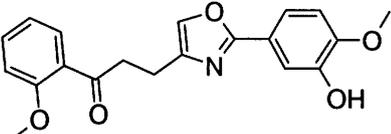
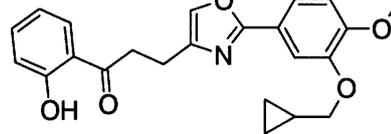
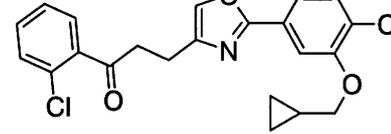
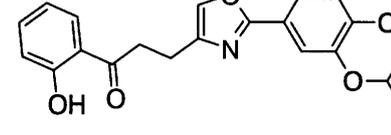
実施例	Ar <sup>g</sup>
178	2-アリルオキシフェニル
184	3-エトキシフェニル
185	4-エトキシフェニル
205	2-n-プロポキシフェニル
216	2-iso-プロポキシフェニル
218	2-メチルフェニル

20

30

【0720】

【表 19】

実施例	化学構造式
165	
168	
176	
179	
223	

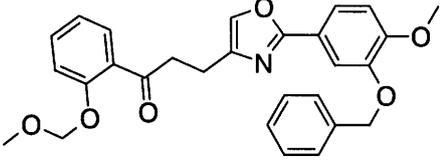
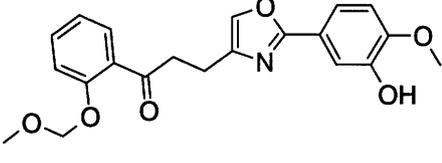
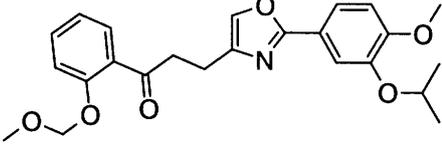
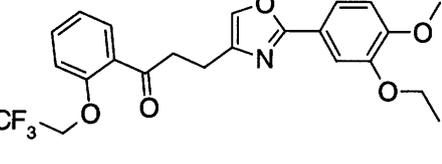
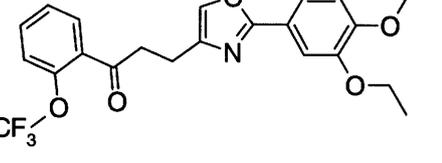
10

20

30

【 0 7 2 1 】

【表 20】

実施例	化学構造式
231	
232	
233	
234	
235	

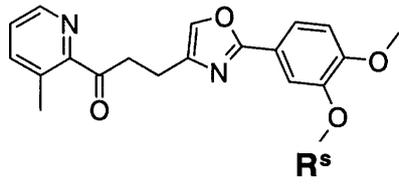
10

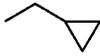
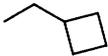
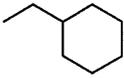
20

30

【0722】

【表 2 1】



実施例	$R^s$
136	H
137	
138	エチル
139	iso-プロピル
140	アリル
141	
142	iso-ブチル
143	n-プロピル
144	シクロペンチル
145	
146	
147	n-ブチル
148	

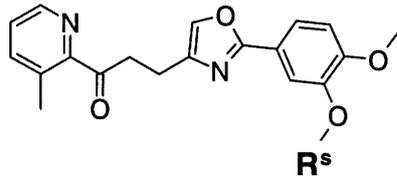
10

20

30

【 0 7 2 3 】

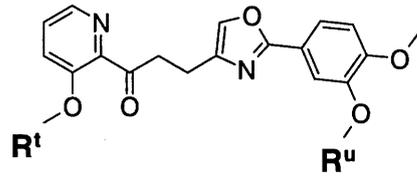
【表 2 2】

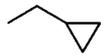
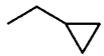


実施例	$R^s$
149	
150	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
151	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
152	
153	
154	
155	$-\text{CH}_2\text{CF}_3$
156	
157	
158	シクロヘキシル
159	

Ph: フェニル

【表 2 3】



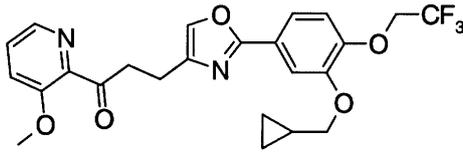
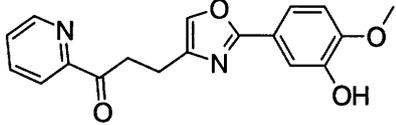
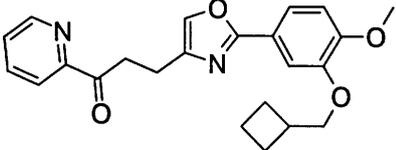
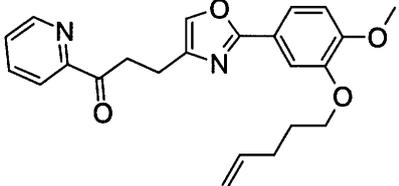
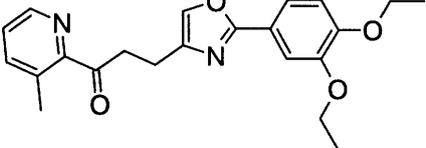
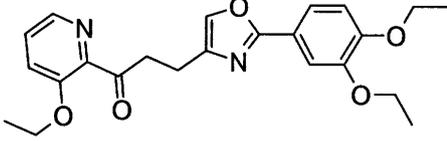
実施例	R <sup>t</sup>	R <sup>u</sup>
125	メチル	H
126	メチル	
127	メチル	iso-ブチル
128	メチル	シクロペンチル
129	メチル	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
131	エチル	H
132	エチル	シクロペンチル
133	エチル	
134	エチル	iso-ブチル

【 0 7 2 5 】

10

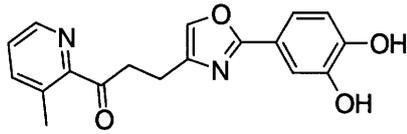
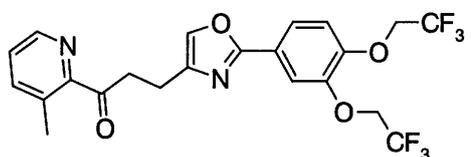
20

【表 2 4】

実施例	化学構造式	
123		
161		10
162		20
163		30
181		30
183		

【 0 7 2 6 】

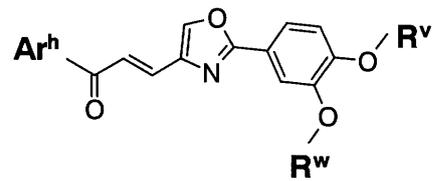
【表 2 5】

実施例	化学構造式
187	
188	

10

【 0 7 2 7 】

【表 2 6】



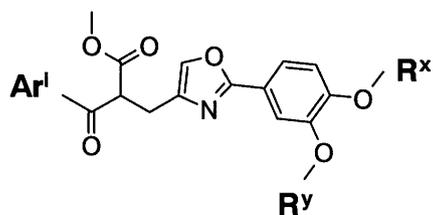
20

実施例	Ar <sup>h</sup>	R <sup>v</sup>	R <sup>w</sup>
193	2-n-プロポキシフェニル	メチル	ベンジル
202	2-n-プロポキシフェニル	メチル	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
204	2-n-プロポキシフェニル	エチル	エチル
206	2-iso-プロポキシフェニル	メチル	ベンジル
215	2-iso-プロポキシフェニル	エチル	エチル
217	2-メチルフェニル	エチル	エチル
219	2-メチルフェニル	メチル	ベンジル
222	2-ベンジルオキシフェニル	メチル	iso-プロピル

30

【 0 7 2 8 】

【表 27】



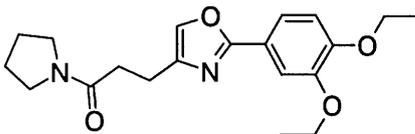
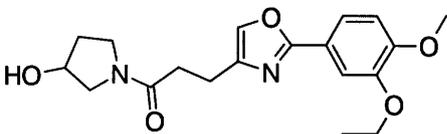
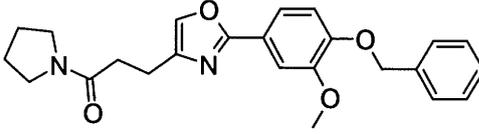
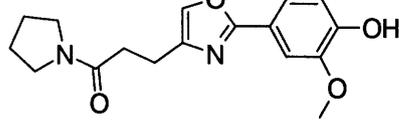
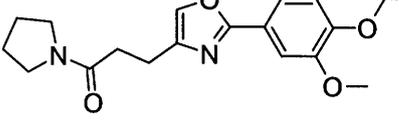
実施例	Ar <sup>i</sup>	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>
100	2-エトキシフェニル	メチル	ベンジル
124	3-メトキシピリジル	メチル	ベンジル
130	3-エトキシピリジル	メチル	ベンジル
135	3-メチルピリジル	メチル	ベンジル
160	2-ピリジル	メチル	ベンジル
167	2-メトキシフェニル	メチル	ベンジル
180	3-メチルピリジル	エチル	エチル
186	3-メチルピリジル	ベンジル	ベンジル

10

【0729】

20

【表 28】

实施例	化学構造式
236	
237	
238	
239	
240	

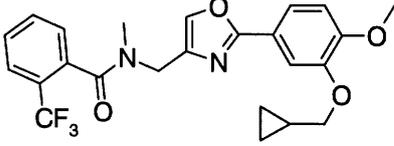
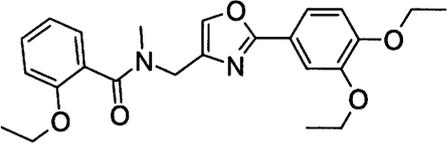
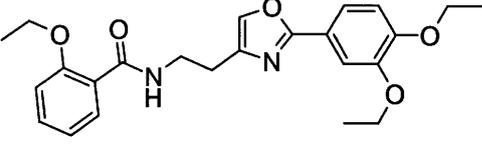
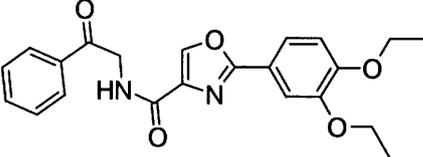
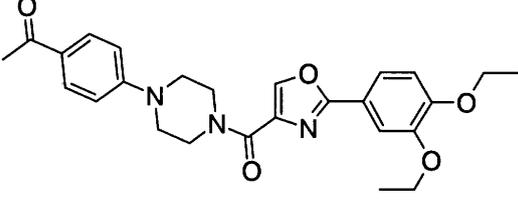
10

20

30

【0730】

【表 2 9】

実施例	化学構造式
241	
242	
243	
244	
245	

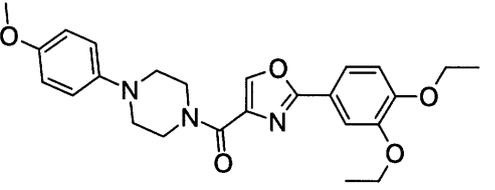
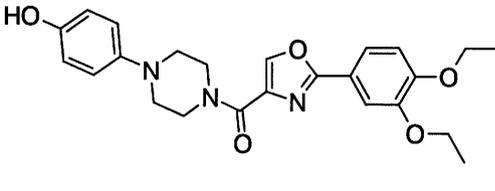
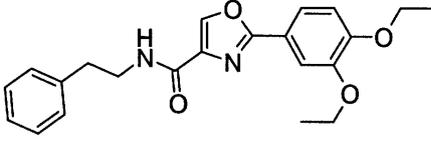
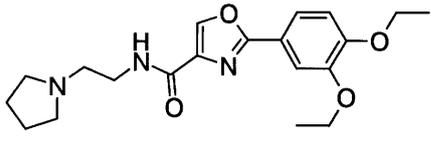
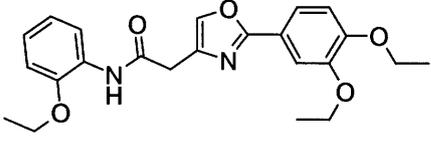
10

20

30

【 0 7 3 1 】

【表 3 0】

実施例	化学構造式
246	
247	
248	
249	
250	

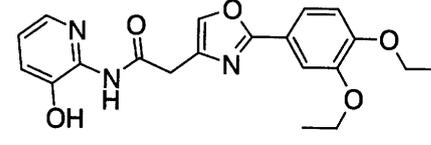
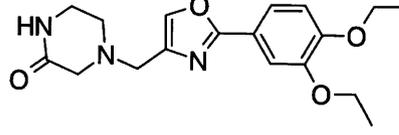
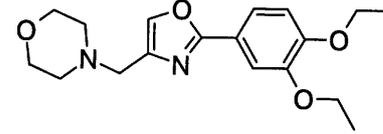
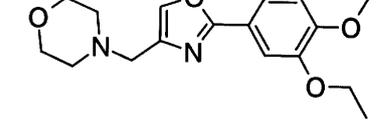
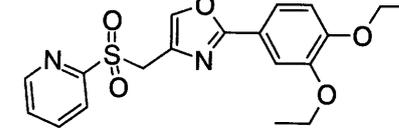
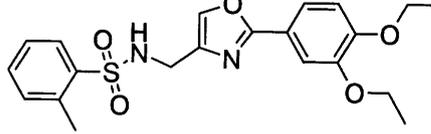
10

20

30

【 0 7 3 2 】

【表 3 1】

実施例	化学構造式
251	
252	
253	
254	
255	
256	

【 0 7 3 3 】

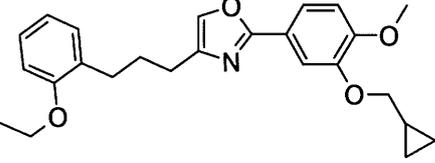
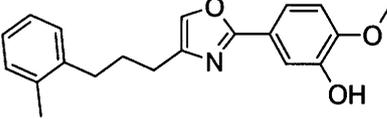
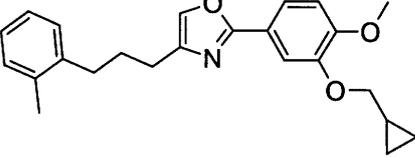
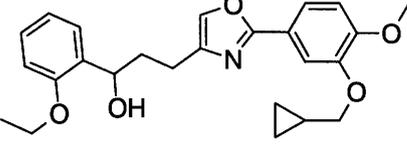
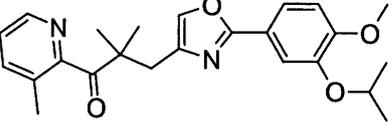
10

20

30

40

【表 3 2】

実施例	化学構造式
257	
258	
259	
260	
261	

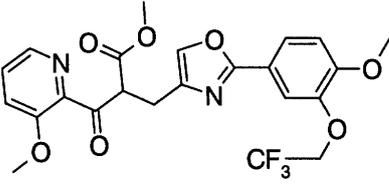
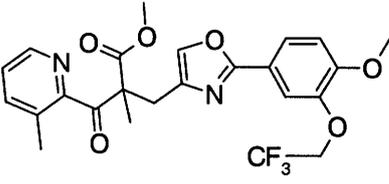
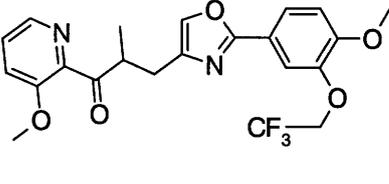
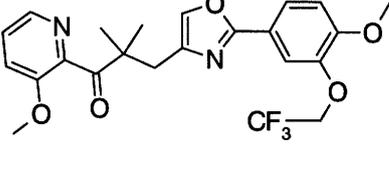
10

20

30

【 0 7 3 4 】

【表 3 3】

実施例	化学構造式
262	
263	
264	
265	

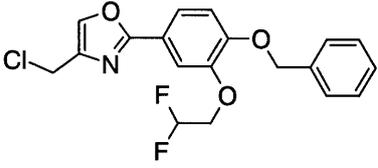
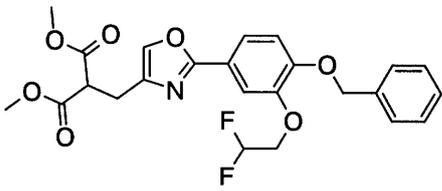
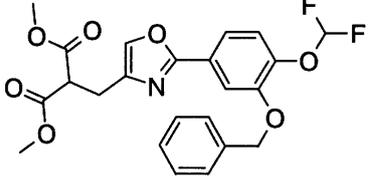
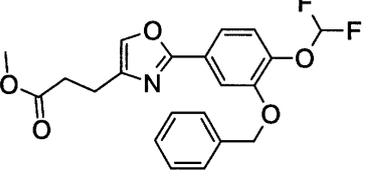
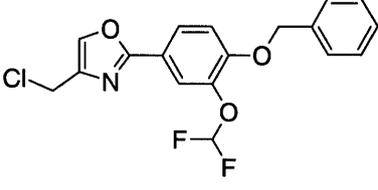
10

20

30

【 0 7 3 5 】

【表 3 4】

参考例	化学構造式
89	
90	
91	
92	
93	
95	

【 0 7 3 6 】

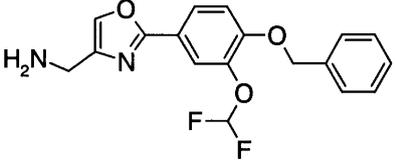
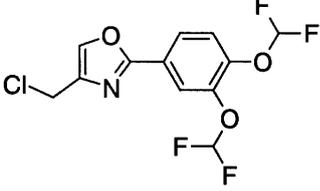
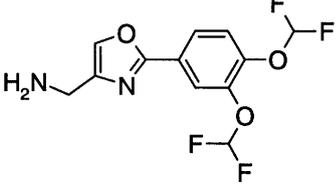
10

20

30

40

【表 3 5】

参考例	化学構造式
96	 <chem>NCC1=CN=C2C(=O)N=C1C2c3ccc(OCC4=CC=CC=C4)c(OCC(F)F)c3</chem>
98	 <chem>ClCC1=CN=C2C(=O)N=C1C2c3ccc(OCC(F)F)c(OCC(F)F)c3</chem>
99	 <chem>NCC1=CN=C2C(=O)N=C1C2c3ccc(OCC(F)F)c(OCC(F)F)c3</chem>

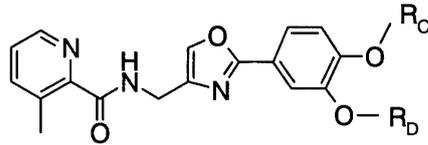
10

20

【 0 7 3 7 】



【表 3 7】



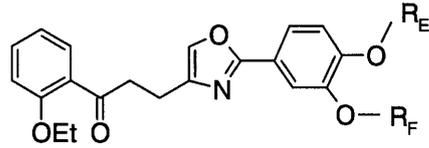
実施例	R <sub>C</sub>	R <sub>D</sub>
324	メチル	1-エチルプロピル
338	ジフルオロメチル	エチル
339	ジフルオロメチル	アリル
340	ジフルオロメチル	n-プロピル
341	ジフルオロメチル	iso-プロピル
342	ジフルオロメチル	1-エチルプロピル
343	ジフルオロメチル	3-ブテニル
344	ジフルオロメチル	iso-ブチル
345	ジフルオロメチル	シクロブチルメチル
367	H	ジフルオロメチル
368	アリル	ジフルオロメチル
369	シクロブチルメチル	ジフルオロメチル
370	iso-ブチル	ジフルオロメチル
371	3-ブテニル	ジフルオロメチル
379	ジフルオロメチル	ジフルオロメチル

10

20

【 0 7 3 9 】

【表 3 8】



-OEt: エトキシ

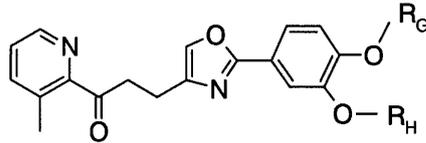
実施例	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>
313	メチル	ジフルオロメチル
314	メチル	2,2-ジフルオロエチル
315	メチル	2-フルオロエチル
334	ジフルオロメチル	エチル
335	ジフルオロメチル	アリル
336	ジフルオロメチル	シクロプロピルメチル
337	ジフルオロメチル	3-ブテニル
363	H	ジフルオロメチル
364	3-ブテニル	ジフルオロメチル
365	アリル	ジフルオロメチル
366	エチル	ジフルオロメチル
378	ジフルオロメチル	ジフルオロメチル

10

20

【 0 7 4 0 】

【表 3 9】



実施例	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>
308	メチル	ジフルオロメチル
309	メチル	2,2-ジフルオロエチル
310	メチル	2-フルオロエチル
311	メチル	sec-ブチル
312	メチル	1-エチルプロピル
317	H	2,2-ジフルオロエチル
318	エチル	2,2-ジフルオロエチル
319	iso-プロピル	2,2-ジフルオロエチル
327	ジフルオロメチル	H
328	ジフルオロメチル	シクロプロピルメチル
329	ジフルオロメチル	n-プロピル
330	ジフルオロメチル	アリル
331	ジフルオロメチル	3-ブテニル
332	ジフルオロメチル	iso-プロピル
333	ジフルオロメチル	エチル
356	H	ジフルオロメチル
357	iso-プロピル	ジフルオロメチル
358	アリル	ジフルオロメチル
359	3-ブテニル	ジフルオロメチル
360	シクロプロピルメチル	ジフルオロメチル
361	n-プロピル	ジフルオロメチル
362	エチル	ジフルオロメチル
381	ジフルオロメチル	ジフルオロメチル

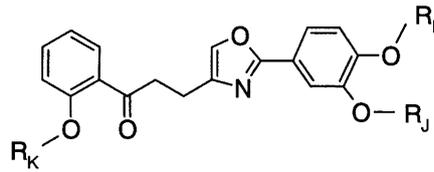
10

20

30

【 0 7 4 1 】

【表 40】



実施例	R <sub>I</sub>	R <sub>J</sub>	R <sub>K</sub>
267	メチル	ベンジル	ジフルオロメチル
268	メチル	ベンジル	2-フルオロエチル
269	メチル	ベンジル	2,2-ジフルオロエチル
270	メチル	H	ジフルオロメチル
271	メチル	H	2-フルオロエチル
272	メチル	H	2,2-ジフルオロエチル
273	メチル	iso-プロピル	ジフルオロメチル
274	メチル	エチル	ジフルオロメチル
275	メチル	iso-プロピル	2-フルオロエチル
276	メチル	3-ブテニル	2-フルオロエチル
277	メチル	iso-ブチル	2-フルオロエチル
278	メチル	iso-プロピル	2,2-ジフルオロエチル
279	メチル	n-プロピル	2,2-ジフルオロエチル
280	メチル	エチル	2,2-ジフルオロエチル
281	メチル	アリル	2,2-ジフルオロエチル
282	メチル	3-ブテニル	2,2-ジフルオロエチル
283	メチル	シクロプロピルメチル	2,2-ジフルオロエチル
284	メチル	2,2-ジフルオロエチル	2,2-ジフルオロエチル
285	メチル	iso-ブチル	2,2-ジフルオロエチル
288	エチル	エチル	ジフルオロメチル
289	エチル	エチル	2-フルオロエチル
290	エチル	エチル	2,2-ジフルオロエチル
292	エチル	エチル	トリフルオロメチル
293	メチル	シクロプロピルメチル	トリフルオロメチル

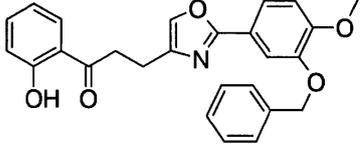
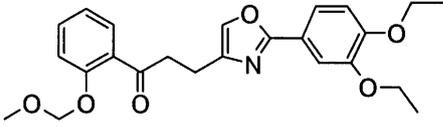
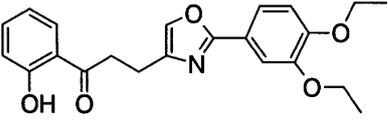
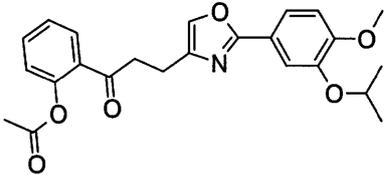
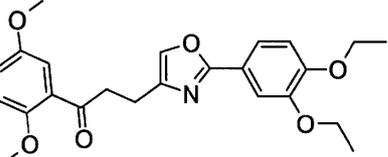
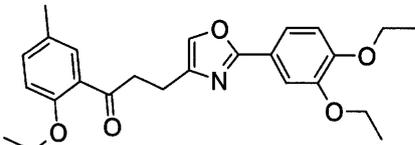
10

20

30

【 0 7 4 2 】

【表 4 1】

実施例	化学構造式
266	
286	
287	
291	
294	
295	

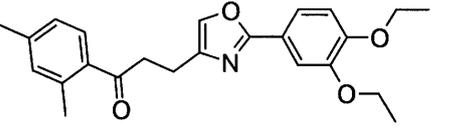
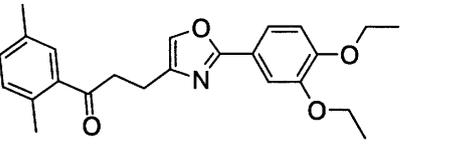
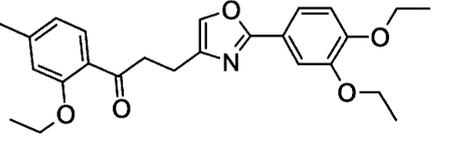
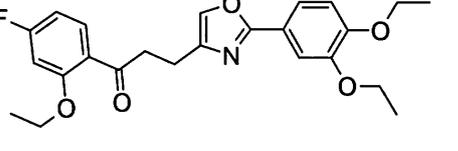
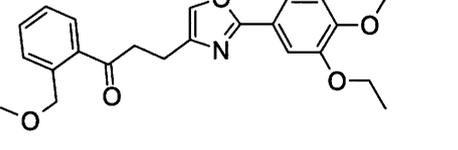
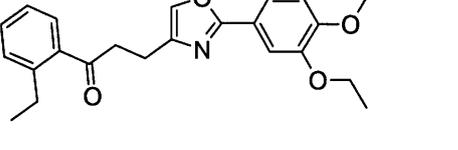
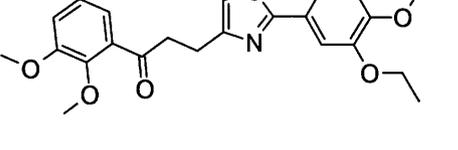
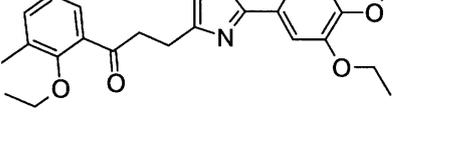
10

20

30

【 0 7 4 3 】

【表 4 2】

実施例	化学構造式
296	
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	

10

20

30

40

【 0 7 4 4 】

【表 4 3】

实施例	化学構造式
304	
305	
306	
307	
316	
320	
321	

10

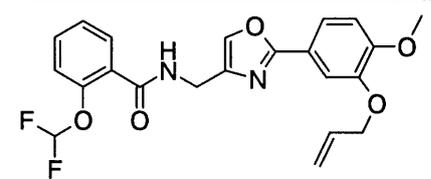
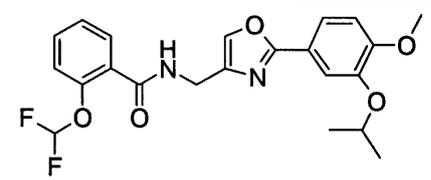
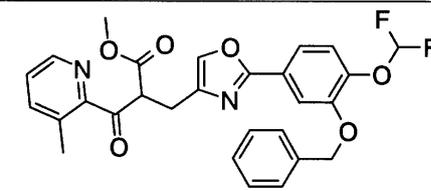
20

30

40

【 0 7 4 5 】

【表 4 4】

実施例	化学構造式
322	
323	
326	

10

20

## 【 0 7 4 6 】

試験例 1 ホスホジエステラーゼ(PDE)4阻害作用確認試験

(1) プラスミドの大量調製

ヒトPDE4D3 cDNAをコードする遺伝子(HPDE4D)を含むプラスミド(Otsuka America Pharmaceutical, Inc. Maryland Research Laboratories保存)を大腸菌に形質転換し大量培養した後、プラスミドをEndoFree™ Plasmid Maxi Kit(Qiagen社製)を用いて精製した。

## 【 0 7 4 7 】

(2) PDE4Dの大量発現と精製

African green monkeyの腎臓由来COS-7細胞を、100 units/ml penicillin, 100 µg/ml streptomycin及び 10%FBSを含むD-MEM培地で継代維持した。この細胞に(1)で調製したプラスミドをLipofectamine(トレードマーク)2000 Reagent(以下「LF2000」と記す、Invitrogen社製)を用いてメーカーのプロトコールに従いトランスフェクションした。トランスフェクション当日に90%コンフルエントとなるように前日にCOS-7細胞を直径10 cmの培養シャーレに播種した。シャーレ1枚あたり、24 µgのプラスミドを1.5 mlのOPTI-MEM I 還元血清培地(Reduced Serum Medium)(Invitrogen)で希釈したプラスミド溶液(A液)及びLF2000 60 µlを1.5 mlのOPTI-MEM I 還元血清培地で希釈したLF2000溶液(B液)をそれぞれ室温で5分間放置した。続いて、A液とB液を混合して20分間室温で放置した。この混合液を培養細胞に添加して37 °C、5%CO<sub>2</sub>の環境下で一晩培養した。翌日、培地を交換して更に一晩培養して、以下の方法で細胞を回収した。まず、細胞を一度PBS(Sigma社製)で洗浄し、Trypsin-EDTA溶液(Sigma社製)をシャーレ1枚当たり10ml加えて全体に行き渡らせてから除き、37 °Cで約5分間放置した。シャーレから剥離した細胞を培地で懸濁して遠心チューブに回収し、1200 × g、4 °Cで5分間遠心した後、上清を除いた。さらにPBSで細胞を洗浄した後、細胞を-80 °Cで保存した。保存しておいた細胞に1mM DTT, 1 µg/ml aprotinin, 1 µg/ml leupeptin, 1 µg/ml pepstatin A, 157 µg/ml benzamidin 及び 120 µg/ml Pefabloc SCを含むKHEMバッファー(100mM HEPES, 50mM KCl, 10mM EGTA, 1.92mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4)を加え、ガラスホモジナイザーに移した後、氷中でホモジナイズした。細胞懸濁液を1000 × g、4 °Cで5分間遠心した後、上清を更に14,000 × gで1時間遠心した。遠心後、上清をPDE4D酵素液として新しいチューブに分注し、超低温冷凍庫内で保存

30

40

50

した。

【0748】

(3)PDE4D酵素液の希釈倍率の決定

(2)で作製したPDE4D酵素液を20mM Tris-HCl液(pH 7.4)で10, 25, 50, 100, 200, 400, 800倍に希釈した酵素液を作製した後、下記(4)の方法でPDE4Dの活性を測定した。全体のcAMPに対する分解されたcAMPを割合を計算し、その割合が10~30%である希釈液を、以下の阻害試験に使用した。

【0749】

(4)PDE4D阻害活性の測定

被験物質を必要量秤量した後、100%ジメチルスルホキシド(DMSO)溶液を加え10mMの濃度に調製した。これを被験物質のストック溶液として冷凍庫内で保存した。必要時に融解した後、100% DMSO溶液で20倍希釈して500 μM濃度に調製した後、100% DMSO溶液でさらに10段階希釈し各濃度の被験物質溶液を調製した。予め20mM Tris-HCl液(pH 7.4)を23 μl入れておいた1.2mlのチューブに各被験物質溶液を2 μl加えた。(3)で決定した至適な倍率で希釈したPDE4D酵素液を水中にて25 μl加えた後、10mM MgCl<sub>2</sub>を含む20mM Tris-HCl液(pH 7.4)で希釈して作製した2 μM [<sup>3</sup>H]cAMPを含む基質液50 μlを加えた。反応液中における最終DMSO濃度は2%であった。混合後30 分で10分間インキュベーションした。インキュベーション終了後、チューブを沸騰水浴中に3分間置いて反応を停止させた。水中にてチューブを冷却させた後、25 μlの0.2mg/ml snake venom液を加え、混合後30 分で10分間インキュベーションした。インキュベーション終了後、EtOH:H<sub>2</sub>O(1:1)混合液で調製したDowex 1×8 resin液を0.4ml加えた。混合後1時間以上室温で静置した。各チューブの上清50 μlをトップカウント用プレートの各ウェルに移し、プレートを一晩乾燥させた。トップカウント(トレードマーク)を用いて[<sup>3</sup>H]の放射活性(cpm)を測定した。

【0750】

被験物質のIC<sub>50</sub>値(基質の加水分解を50%阻害する濃度)を、解析機能を用いたエクセル(マイクロソフト エクセル2000 SR-1)統計学パッケージで決定した。

【0751】

得られた結果を表45~表56に示す。この結果から、一般式(1)で表される化合物は、優れたPDE4阻害作用を有していることが確認された。

【0752】

以下の表に示される構造式において、-Meはメチル基、-Etはエチル基、-OMeはメトキシ基、-OEtはエトキシ基、-SMeはメチルチオ基を示す。

【0753】

10

20

30

【表 4 5】

実施例.	化学構造式	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
3		<50
14		<50
18		<50
19		<50
21		<50
22		<50
29		<50
32		<50
35		<50
36		<50
42		<50
43		<50
44		<50
61		<50

10

20

30

40

【 0 7 5 4 】

【表 4 6】

実施例	化学構造式	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
62		<50
63		<50
76		<50
98		<50
99		<50
102		<50
103		<50
104		<50
108		<50
111		<50
112		<50
116		<50
126		<50

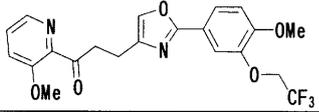
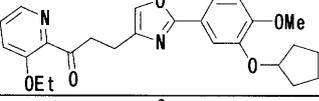
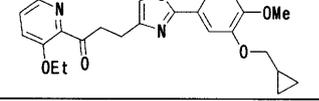
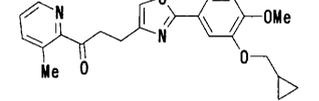
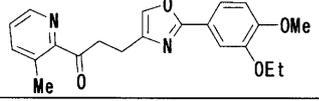
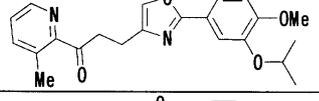
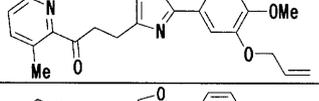
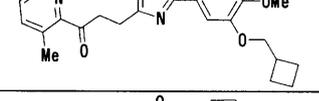
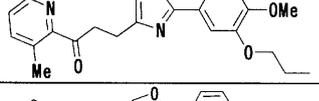
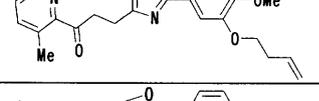
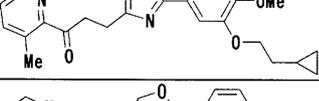
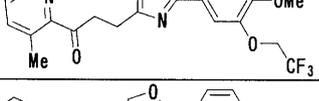
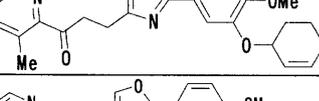
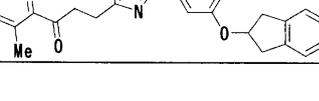
10

20

30

40

【表 47】

実施例	化学構造式	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
129		<50
132		<50
133		<50
137		<50
138		<50
139		<50
140		<50
141		<50
143		<50
146		<50
153		<50
155		<50
157		<50
159		<50

10

20

30

40

【表 4 8】

实施例	化学构造式	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
166		<50
169		<50
170		<50
172		<50
174		<50
177		<50
181		<50
182		<50
195		<50
208		<50
224		<50
232		<50

10

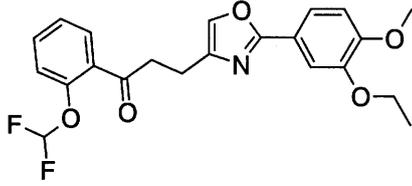
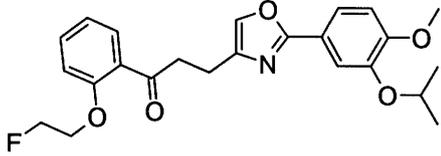
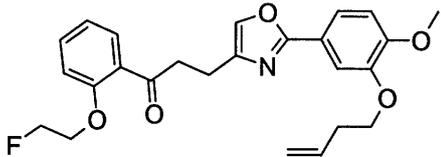
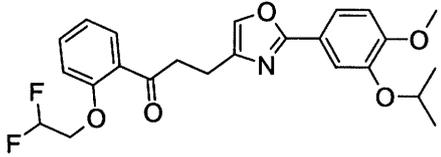
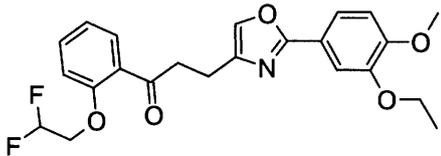
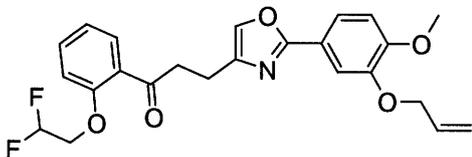
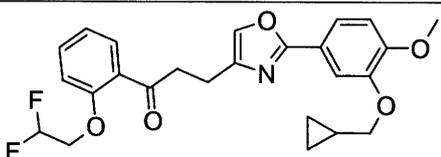
20

30

40

【 0 7 5 7 】

【表 49】

実施例	化学構造式	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
274		<50
275		<50
276		<50
278		<50
280		<50
281		<50
283		<50

10

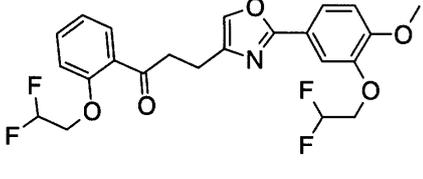
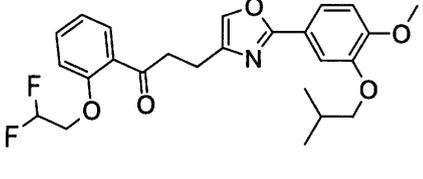
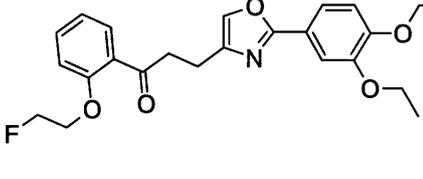
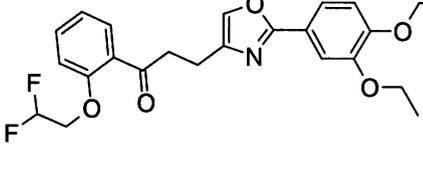
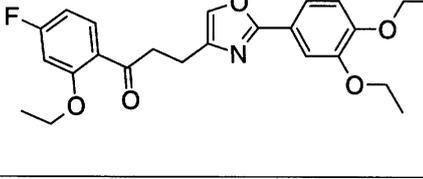
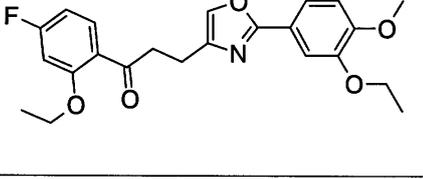
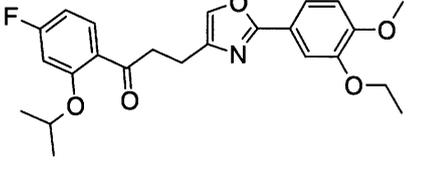
20

30

40

【0758】

【表 5 0】

実施例	化学構造式	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
284		<50
285		<50
289		<50
290		<50
299		<50
304		<50
305		<50

10

20

30

40

【 0 7 5 9 】

【表 5 1】

実施例	化学構造式	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
309		<50
311		<50
312		<50
314		<50
315		<50
318		<50
324		<50

10

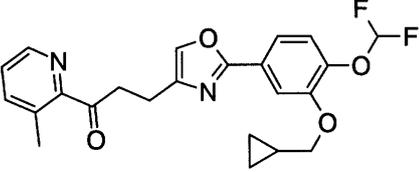
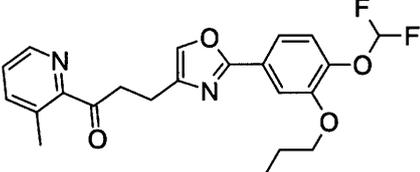
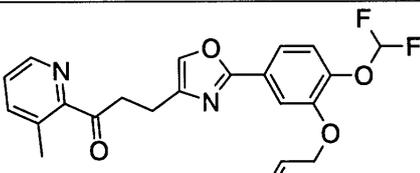
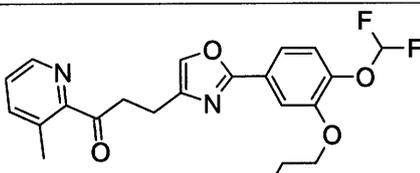
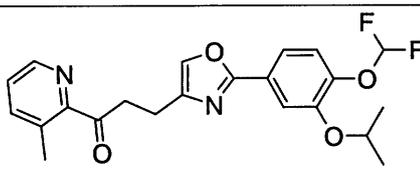
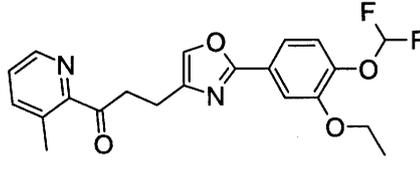
20

30

40

【 0 7 6 0 】

【表 5 2】

実施例	化学構造式	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
328		<50
329		<50
330		<50
331		<50
332		<50
333		<50

10

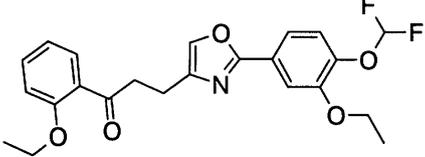
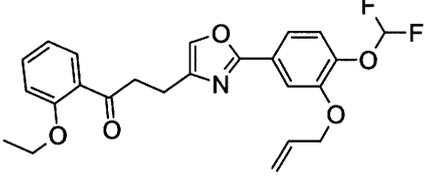
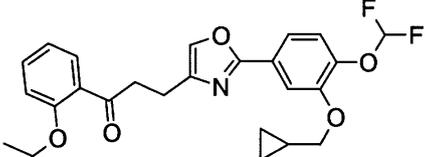
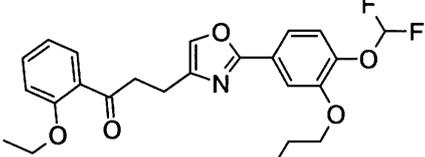
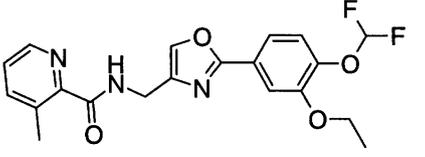
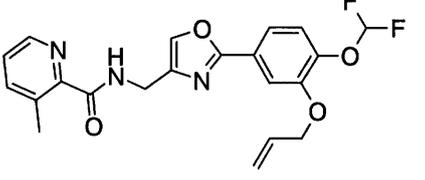
20

30

40

【 0 7 6 1 】

【表 5 3】

実施例	化学構造式	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
334		<50
335		<50
336		<50
337		<50
338		<50
339		<50

10

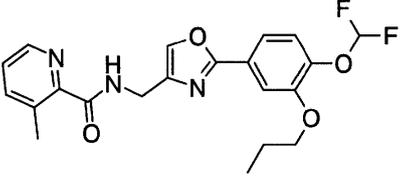
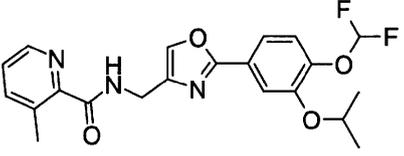
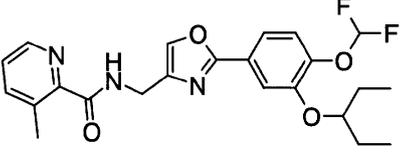
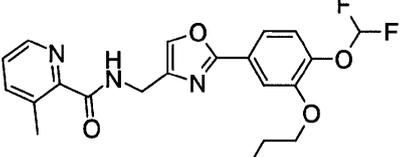
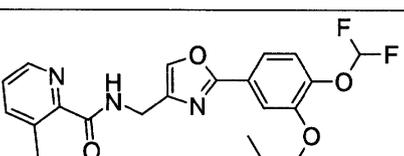
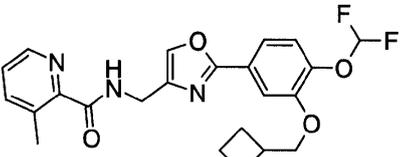
20

30

【 0 7 6 2 】

40

【表 5 4】

实施例	化学構造式	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
340		<50
341		<50
342		<50
343		<50
344		<50
345		<50

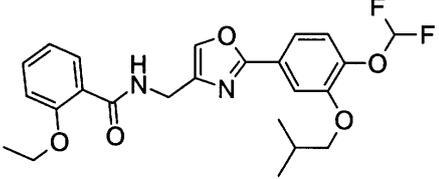
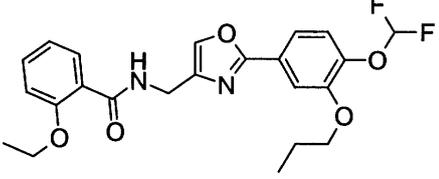
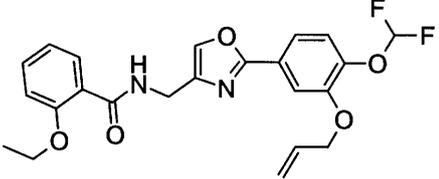
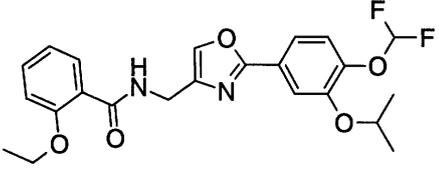
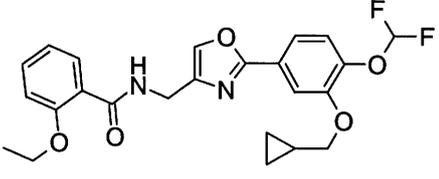
10

20

30

【 0 7 6 3 】

【表 5 5】

実施例	化学構造式	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
348		<50
349		<50
350		<50
351		<50
352		<50
353		<50

【 0 7 6 4 】

10

20

30

40

【表 5 6】

実施例	化学構造式	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
354		<50
355		<50
382		<50
383		<50
384		<50

10

20

30

## 【 0 7 6 5 】

試験例 2 TNF- 産生阻害活性測定

下記試験を行い、TNF- 産生阻害作用について評価した。

## 【 0 7 6 6 】

(1) マウス末梢血単核球の分離

雄性BALB/c マウス（日本チャールスリバー社製）より得たヘパリン化血液から、Lympholyte-M（Cedarlane Laboratories社製）を用いた比重遠心法で末梢血単核球を単離した。末梢血単核球の生細胞数をトリパンブルー染色法で計測し、細胞培養培地（10%ウシ胎児血清添加RPMI 1640培地）で $1.25 \times 10^6$  個/mlに調製した。

40

## 【 0 7 6 7 】

(2) TNF- の産生誘導

被験物質をDMSOに溶解した後、被験物質溶液を細胞培養培地で希釈して用いた。96-wellプレートのウェルに各種濃度に調製した被験物質溶液20  $\mu$ l、末梢血単核球懸濁液160  $\mu$ lを加えて30分間前培養した後、E. coli（血清型O55:B5）由来のリポポリサッカライド（LPS）溶液20  $\mu$ l（最終濃度1  $\mu$ g/ml）を添加してTNF- の産生を誘導した。その後、37  $^{\circ}$ Cで5時

50

間培養し、各ウェルより培養上清を回収した。

【 0 7 6 8 】

(3)TNF- $\alpha$  濃度の測定

培養上清中のTNF- $\alpha$  濃度をELISA法(OptEIA(トレードマーク) Set Mouse TNF- $\alpha$ 、BD Pharmingen社)にて測定した。被験物質のIC<sub>50</sub>値(TNF- $\alpha$ の生成を50%阻害する濃度)を、解析機能を用いたエクセル(マイクロソフト エクセル2000 SR-1)統計学パッケージで決定した。

【 0 7 6 9 】

得られた結果を表57に示す。

【 0 7 7 0 】

【表57】

試験化合物	TNF- $\alpha$ (IC <sub>50</sub> : nM)
実施例 18 の化合物	<50
実施例 43 の化合物	<50
実施例 126 の化合物	<50
実施例 157 の化合物	<50
実施例 177 の化合物	<50

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/497 (2006.01)		A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 37/08 (2006.01)		A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00
C 0 7 D 263/32 (2006.01)		C 0 7 D 263/32

- (72)発明者 佐藤 範典  
大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 宇野 哲之  
大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 北垣 英樹  
大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 春田 淳平  
大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 日山 英孝  
大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 柴田 友徳  
大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大塚製薬株式会社内

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 国際公開第2006/045350(WO, A1)  
西独国特許出願公開第03819037(DE, A)  
特表2009-515872(JP, A)  
国際公開第2005/116009(WO, A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 2 1  
A 6 1 K 3 1 / 4 2 2  
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9  
A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5  
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6  
A 6 1 K 3 1 / 4 9 7  
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7  
C 0 7 D 2 6 3 / 3 2