(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4767850号
(P4767850)

(45)発行日　平成23年9月7日(2011.9.7)　(24)登録日　平成23年6月24日(2011.6.24)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 231/12	(2006.01)	C07D 231/12	CSPD
C07D 233/60	(2006.01)	C07D 233/60	104
C07D 233/64	(2006.01)	C07D 233/64	103
C07D 249/06	(2006.01)	C07D 233/64	106
C07D 249/08	(2006.01)	C07D 249/06	

請求項の数 12　(全 70 頁)　最終頁に続く

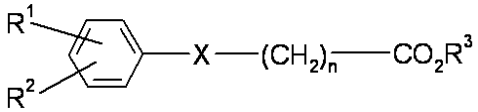
(21)出願番号　特願2006-523865 (P2006-523865)
(86)(22)出願日　平成16年8月18日 (2004.8.18)
(65)公表番号　特表2007-502816 (P2007-502816A)
(43)公表日　平成19年2月15日 (2007.2.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/024386
(87)国際公開番号　WO2005/019184
(87)国際公開日　平成17年3月3日 (2005.3.3)
審査請求日　平成19年4月5日 (2007.4.5)
(31)優先権主張番号　60/496,537
(32)優先日　平成15年8月20日 (2003.8.20)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　504209183
エミスフィアー　テクノロジーズ　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　ニューヨーク州　１０５９１　タリータウン　オールド　ソー　ミル　リヴァー　ロード　７６５
(74)代理人　100068526
弁理士　田村　恭生
(74)代理人　100100158
弁理士　鮫島　睦
(74)代理人　100138900
弁理士　新田　昌宏

最終頁に続く

(54)【発明の名称】グルカゴン様ペプチド（ＧＬＰ）－１化合物またはメラノコルチン４受容体（ＭＣ４）アゴニストペプチドの経口デリバリーのための化合物、方法および製剤

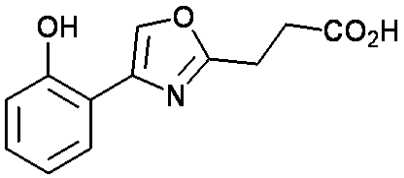
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



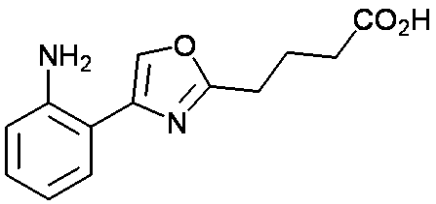
I

［式中、
Ｒ^{1}は、ＯＣＨ$_{3}$、ＯＨまたはＮＨ$_{2}$から選択され、ヘテロ環Ｘに対してオルト位にあり；
Ｒ^{2}は、ＯＣＨ$_{3}$およびＨから選択され、ヘテロ環Ｘに対してパラ位にあり；
Ｒ^{3}はＨであり；
Ｘは、適宜Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルで置換されていてもよい５員芳香族ヘテロ環であり；ここに、該ヘテロ環はＮ、ＳおよびＯから選択された少なくとも２のヘテロ原子を含み、ここに、少なくとも一つのヘテロ原子はＮでなければならないが、但し、該ヘテロ環は１，３，４－オキサジアゾールではなく；
ｎは２、３、４、５、６または７である］
で示される化合物、またはその医薬的な塩。

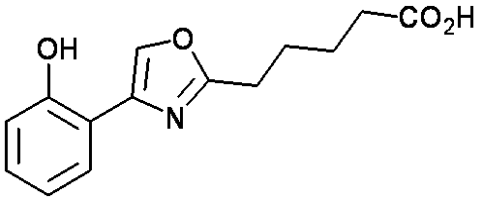
【請求項２】
Ｒ^{1}がＯＨまたはＮＨ$_{2}$から選択され、ヘテロ環Ｘに対してオルト位にある、請求項１記載の化合物、またはその医薬的な塩。
【請求項３】
式：
【化２】



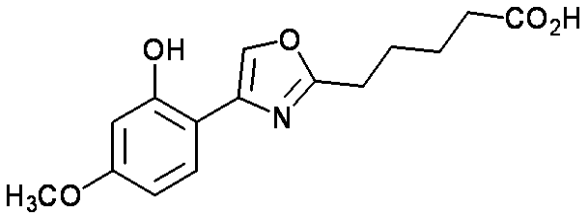
で示される、請求項１または２のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的な塩。
【請求項４】
式：
【化３】



で示される、請求項１または２のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的な塩。
【請求項５】
式：
【化４】

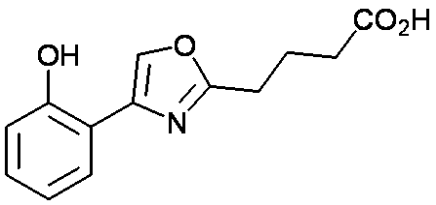


で示される、請求項１または２のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的な塩。
【請求項６】
式：
【化５】



で示される、請求項１または２のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的な塩。
【請求項７】
式：

【化６】

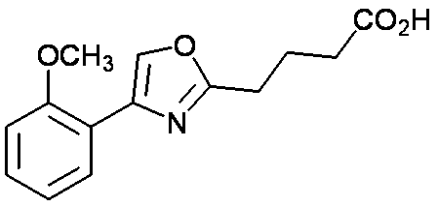


で示される、請求項１または２のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的な塩。

【請求項８】

式：

【化７】

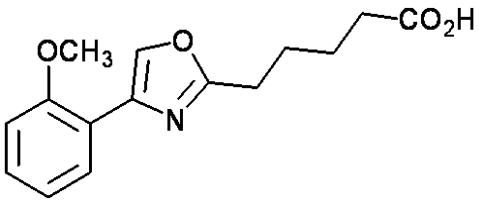


で示される、請求項１記載の化合物またはその医薬的な塩。

【請求項９】

式：

【化８】

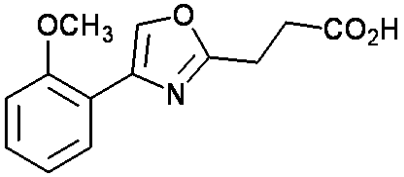


で示される、請求項１記載の化合物またはその医薬的な塩。

【請求項１０】

式：

【化９】



で示される、請求項１記載の化合物またはその医薬的な塩。

【請求項１１】

ａ）請求項１から１０のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的な塩；およびｂ）Ｖａｌ^{8}－Ｇｌｕ^{22}－ＧＬＰ－１（７－３７）ＯＨ、Ｖａｌ^{8}－Ｇｌｕ^{22}－Ｉ^{33}－ＧＬＰ－１（７－３７）ＯＨまたはこれらの組合せから選択される、ＧＬＰ－１化合物を含む、医薬組成物。

【請求項１２】

ａ）請求項１から１０のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的な塩；およびｂ）Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2、Ａｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2、Ａｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2、Ｎ－シクロヘキサンカルボニル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2またはこれらの組合せから選択される、ＭＣ４アゴニストペプチドを含む、医薬組成物。

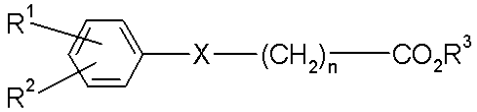
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
活性物質デリバリーのための従来の手段は、多くの場合、生物学的、化学的、および物理的な制約により極度に制限されている。通常、これらの制約はデリバリーが行われる環境、デリバリーの標的の環境、または標的自身によって課される。生物学的または化学的な活性物質は、特にこれらの制約に対し脆弱である。生物学的に活性または化学的に活性の薬剤および治療薬の動物へのデリバリーにおいて、物理的および化学的制約は身体により課される。物理的制約の例は、標的に到達する前に通過する必要のある皮膚および様々な内臓膜であり、化学的制約の例は、ｐＨ値の違い、脂質二重層および分解酵素を含むが、これに限定されるものではない。
【０００２】
これらの制約は、経口デリバリーシステムの設計において特に重大である。多くの生物学的または化学的な活性物質の経口デリバリーは、胃腸（ＧＩ）管における様々なｐＨ値、強力な消化酵素、活性物質不浸透性の胃腸膜など、生物学的、化学的および物理的制約がなければ、動物への投与の選択経路になるであろう。多数の物質のうち、一般的に経口投与に適していないのは、例えばカルシトニン、インスリン、多糖類、および特にヘパリン、ヘパリノイド、抗生物質、その他有機物質を含むがこれらに限定されないムコ多糖類のような生物学的または化学的に活性のペプチドである。これらの物質は胃腸管内において酸加水分解、酵素または同種のものによって、急速に効力を失うか、あるいは破壊される。
【背景技術】
【０００３】
脆弱な薬剤を経口で投与するための従来の方法は、人為的に腸壁の浸透性を高めることを、賦形剤またはエンハンサー（例えばレゾルシールおよびポリオキシエチレンオレイルエーテルやｎ－ヘキサデシクロポリエチレンエーテルなどの非イオン界面活性剤）の共同投与に、加えて酵素分解を抑制することを酵素阻害剤（例えば膵臓トリプシン阻害剤、フルオロリン酸ジイソプロピル）の共同投与に依存してきた。
【０００４】
リポソームもまたインスリンおよびヘパリンのための薬物デリバリーシステムであると説明されてきた。例えば、米国特許番号４２３９７５４、パテル（Ｐａｔｅｌ）他（１９７６年）、ＦＥＢＳレター（ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔｅｒｓ）、６２巻、６０ページ、およびハシモト（Ｈａｓｈｉｍｏｔｏ）他（１９７０年）、日本内分泌学誌（Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ　Ｊａｐａｎ）、２６巻、３３７ページを参照のこと。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
しかしながら、このような薬物デリバリーシステムの広範囲での利用は、次のような理由により妨げられる。（１）当該システムは有毒な量の賦形剤、エンハンサーまたは阻害剤を必要とする。（２）適合する低分子量負荷、すなわち活性物質の入手が困難である。（３）安定性の乏しさと不十分な保管期限を示す。（４）当該システムは製造が困難である。（５）当該システムは活性物質（負荷）の保護をしない。（６）当該システムは活性物質を不利に作り変える。または（７）当該システムは活性物質の吸収を許可または促進しない。
【０００６】
最近になり、混合アミノ酸（プロテイノイド）の人工ポリマーのミクロスフィアが薬物をデリバリーするために使用されるようになった。例えば、米国特許番号４，９２５，６７３はその調製と使用の方法とも薬物含有プロテノイドミクロスフィア担体についても記載している。これらのプロテノイドミクロスフィアは多くの活性物質のデリバリーに有用である。

【０００７】
デリバリー物質分子は、米国特許番号５５４１１５５、５６９３３３８、５９７６５６９、５６４３９５７、５９５５５０３、６１００２９８、５６５０３８６、５８６６５３６、５９６５１２１、５９８９５３９、６００１３４７、６０７１５１０、５８２０８８１および６２４２４９５においても開示されている。また、ＷＯ０２／０２５０９、ＷＯ０１／５１４５４、ＷＯ０１／４４１９９、ＷＯ０１／３２１３０、ＷＯ００／５９８６３、ＷＯ００／５０３８６、ＷＯ００／４７１８８およびＷＯ００／４０２０３を参照のこと。

【課題を解決するための手段】

【０００８】
本発明は式Ｉ：

【化１】



Ｉ;

（式中、

R^1およびR^2はそれぞれ独立してＨ、ＯＨ、シアノ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、CF_3、ハロまたは$NR^4R^{4'}$であり、

R^3はＨ、C_1－C_6アルキルであり、

R^4はＨ、ＣＯＲ^5、SO_2R^6、またはC_1－C_6アルキルであり、

$R^{4'}$はＨまたはC_1－C_6アルキルであり、

R^5はＨまたはC_1－C_6アルキルであり、

R^6はＨまたはC_1－C_6アルキルであり、

Ｘは、任意でC_1－C_4アルキルに置換される五員芳香族ヘテロ環であり、ここで前記ヘテロ環はＮ、ＳおよびＯから選択された少なくとも２つまたは３つのヘテロ原子を含み、ここで少なくともひとつのヘテロ原子はＮでなくてはならず、但し、該ヘテロ環は１，３，４－オキサジアゾールではなく；

ｎは２、３、４、５、６または７である）

で示される化合物、またはその医薬的な塩である。

【０００９】
本発明はさらに化学式Ｉの化合物に関し、ここでR^3はＨである。当該化合物については化学式ＩＩの化合物として後に記述する。

【００１０】
本発明は化学式ＩＩの化合物またはその医薬的な塩、および医薬的な担体を含む医薬組成物にも関する。

【００１１】
本発明は化学式ＩＩの化合物またはその医薬的な塩、およびＧＬＰ－１化合物を含む医薬組成物にも関する。

【００１２】
本発明は化学式ＩＩの化合物またはその医薬的な塩、およびＭＣ４アゴニストペプチドを含む医薬組成物にも関する。

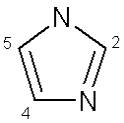
【００１３】
発明の詳述

以下、「化学式Ｉの化合物」または「化学式ＩＩの化合物」とは、その医薬的な塩を含む。

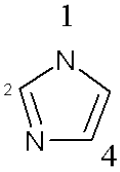
【００１４】
本発明の目的のために、ここで開示および請求するとおり、次の用語を以下のように定義する。

【００１５】
「ハロ」という用語はフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨウ素を示す。「C_1－C_6アルキル」という用語は、例えばメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、シクロブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル等、１つから６つの炭素原子を持つ直鎖型、分岐型または環状型炭化水素部分を意味する。シクロブチルメチレンのような部分はC_1－C_6アルキルグループの範囲にも含まれる。「C_1－C_4アルキル」という用語は、具体的にメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチルおよびシクロブチルを示す。「C_1－C_6アルコキシ」グループは、酸素結合によって結合したC_1－C_6アルキル部分である。
【００１６】
「医薬／医薬的な」という用語は、形容詞として使用される場合、被治療患者に対し実質的に有害ではないことを意味する。
【００１７】
「患者」という用語は、ヒトおよびコンパニオンアニマル（イヌ、ネコ、ウマ等）のようなヒト以外の動物を含む。治療における好適な患者はヒトである。
【００１８】
「ＧＬＰ－１化合物」という用語は、ここで使用される場合、１つ以上の自然発生的なＧＬＰ－１ポリペプチド（ＧＬＰ－１（７－３７）ＯＨおよびＧＬＰ－１（７－３６）NH_2）、ＧＬＰ－１断片、ＧＬＰ－１アナログ、自然発生的なＧＬＰ－１ポリペプチド、ＧＬＰ－１断片またはＧＬＰ－１アナログのＧＬＰ－１誘導体、およびＧＬＰ－１受容体と結合して信号変換経路を開始し、参照することにより本出願に含まれるＰＣＴ出願公開番号ＷＯ０３／０７２１９５（出願番号ＰＣＴ／ＵＳ０３／０３１１１）に記載のように、インスリン分泌促進作用を行う能力を有するエキセンディン－３とエキセンディン－４を示す。
【００１９】
「ＭＣ４アゴニストペプチド」という用語は、ここで使用される場合、ＰＣＴ特許出願番号ＰＣＴ／ＵＳ０４／１６６２５（２００４年６月１７日出願）において開示されている医薬的に有用なペプチド（そこで開示されているような化学式Ｉ、ＩＩおよびＩＩＩのペプチド）を示す。
【００２０】
化学式ＩＩの化合物は、前記化合物が活性物質と混合され複合組成物を形成する場合、活性物質、すなわちＧＬＰ－１化合物またはＭＣ４アゴニストペプチドの経口バイオアベイラビリティ上昇に有用である。前記複合は本発明の一実施例である。本発明の組成物は化学式ＩＩの化合物を含み、これはデリバリー物質（化学式ＩＩ化合物）およびＧＬＰ－１化合物またはＭＣ４アゴニストペプチドである。
【００２１】
本発明は特に、そうしなければ活性物質が目標ゾーン（すなわちデリバリー組成物の活性物質が開放される領域）に到達する前に遭遇する状況により、およびそれが投与される動物の体内において、破壊されるかまたは効果を下げられるＧＬＰ－１化合物またはＭＣ４アゴニストペプチド（活性物質）のデリバリーに好都合である。当該組成物は化学式ＩＩの化合物を１つ以上含み（１つが好ましく、また最も一般的である）、活性物質は前記活性物質の選択された生体系へのデリバリーにおいて、また上昇または改良された活性物質のバイオアベイラビリティにおいて、デリバリー物質を用いない活性物質投与と比較して有用性を持つ。ある期間にわたって多くの活性物質をデリバリーすることにより、または特定期間（例えばより迅速もしくは遅延デリバリーのため）あるいはある期間（例えば持続性デリバリー）における活性物質のデリバリーにおいて、デリバリーは改良されることができる。
【発明を実施するための最良の形態】

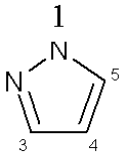
【００２２】
本発明のある一部の化合物は特に興味深く好ましい。以下の一覧は好ましい化合物のいくつかのグループを示したものである。一覧の各記載物は、好ましい化合物の追加グループを作成するために他の一覧掲載物と組み合わせ可能であることがわかるであろう。
ｎは２、３、４、または５であり、
R^1およびR^2はそれぞれ独立にＨ、ＯＨ、OCH_3、CH_3、CF_3、ＣｌまたはＢｒであり、
R^1およびR^2はそれぞれ独立にＨ、ＯＨ、OCH_3、CH_3、またはCF_3であり、
R^1およびR^2はそれぞれ独立にＨ、ＯＨ、OCH_3またはNH_2であり、
R^3はＨであり、
R^4はＨであり、
R^4はCOR^5であってR^5はCH_3であり、
R^4はSO_2R^6であってR^6はCH_3であり、
$R^{4'}$はＨであり、
R^6はC_1－C_6アルキルであり、
Ｘは
【化２】



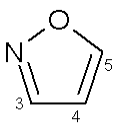
であって、フェニル置換基は４位または５位の炭素原子のいずれかに付着しており、アルカン酸は２位の炭素原子に付着している。
Ｘは
【化３】



であって、フェニル置換基は２位または４位の炭素原子のいずれかに付着しており、アルカン酸は1位の窒素原子に付着している。
Ｘは
【化４】

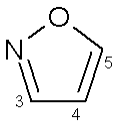


であって、フェニル置換基は３位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は1位の窒素原子に付着している。
Ｘは
【化５】



であって、フェニル置換基は３位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は５位の炭素原子に付着している。
Ｘは

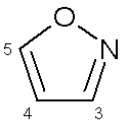
【化６】



であって、フェニル置換基は３位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は4位の炭素原子に付着している。

Ｘは

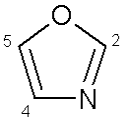
【化７】



であって、フェニル置換基は5位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は3位の炭素原子に付着している。

Ｘは

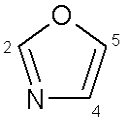
【化８】



であって、フェニル置換基が４位の炭素原子に付着し、およびアルカン酸鎖が２位の炭素原子に付着した、5位の炭素原子にて適宜メチルで置換されていてもよい。

Ｘは

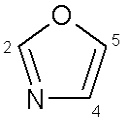
【化９】



であって、フェニル置換基が２位の炭素原子に付着し、およびアルカン酸鎖が５位の炭素原子に付着した、４位の炭素原子にて適宜メチルで置換されていてもよい。

Ｘは

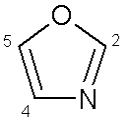
【化１０】



であって、フェニル置換基は2位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は5位の炭素原子に付着している。

Ｘは

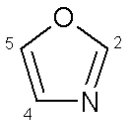
【化１１】



であって、フェニル置換基は4位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は2位の炭素原子に付着している。

Ｘは

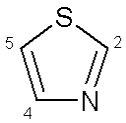
【化１２】



であって、フェニル置換基は5位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は2位の炭素原子に付着している。

Ｘは

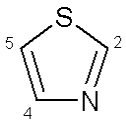
【化１３】



であって、フェニル置換基は4位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は2位の炭素原子に付着している。

Ｘは

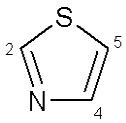
【化１４】



であって、フェニル置換基は5位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は2位の炭素原子に付着している。

Ｘは

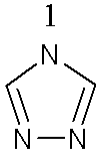
【化１５】



であって、フェニル置換基は2位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は4位の炭素原子に付着している。

Ｘは

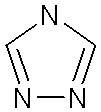
【化１６】



であって、１位の窒素原子にて適宜メチルで置換されていてもよい。

Ｘは

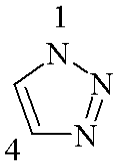
【化１７】



である。

Ｘは

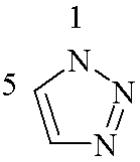
【化１８】



であって、フェニル置換基は4位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は1位の窒素原子に付着している。

Ｘは

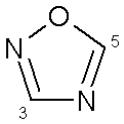
【化１９】



であって、フェニル置換基は5位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は1位の窒素原子に付着している。

Ｘは

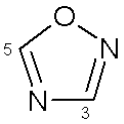
【化２０】



であって、フェニル置換基は３位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は５位の炭素原子に付着している。

Ｘは

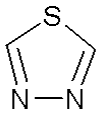
【化２１】



であって、フェニル置換基は5位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は3位の炭素原子に付着している。

Ｘは

【化２２】



であって、フェニル置換基は5位の炭素原子に付着しており、アルカン酸は2位の炭素原子に付着している。

【実施例】

【００２３】

調製および実施例

すべての非水系反応は、別段の定めのない限り、窒素の乾燥大気下で実施される。商用の試薬および無水溶媒は業者から配送後直ちに使用され、これらの成分をさらに精製または乾燥させる試みは実施されない。減圧下における溶媒の除去は、テフロン加工のＫＮＦ製真空ポンプを使用しおよそ２８ｍｍＨｇの圧力で、ブッチ（Ｂｕｃｈｉ）製ロータリーエバポレータを用いて実現される。薄層クロマトグラフィーは１”×３”アナルテック（Ａｎａｌｔｅｃｈ）製０２５２１番、ワットマン（Ｗｈａｔｍａｎ）製ＭＫ６Ｆ番、また

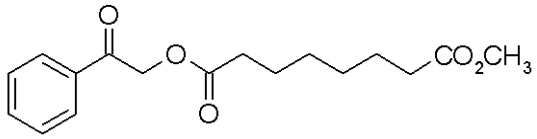
はＥＭサイエンス（ＥＭ　Ｓｃｉｅｎｃｅ）（メルク（Ｍｅｒｃｋ））製５７１９－２番蛍光指示薬付シリカゲルプレートを用いて実行される。ＴＬＣプレートの可視化は短波紫外線または１０％リンモリブデン酸を用い、エタノールまたはヨウ素蒸気内で行われる。フラッシュカラムクロマトグラフィーはキーゼルゲル（Ｋｉｅｓｅｌｇｅｌ）（シリカゲル６０を使用して行われる。プロトンＮＭＲスペクトルはブルカー（Ｂｒｕｋｅｒ）製ＡＣ３００ＭＨｚ核磁気共鳴装置で得られ、テトラメチルシランを内部基準として使用したｐｐｍδ値で報告される。融点はエレクトロサーマル（Ｅｌｅｃｔｒｏｔｈｅｒｍａｌ）融点観測装置を使用して得られ、訂正されない。ＣＩ質量分光分析は島津製ＱＰ－５０００ＧＣ／直接噴射による質量分析計（メタン）で実行される。ＡＰＩ質量分光分析は電子スプレーイオン化（ＥＳＩ）法または大気圧化学イオン化（ＡＰＣＩ）法を使用して、フィネガン（Ｆｉｎｎｅｇａｎ）製ＬＣＱイオントラップ（ＩｏｎＴｒａｐ）またはＰＥＳｃｉｅｘＡＰＩ１５０ＥＸ質量分析計で実行される。ＨＰＬＣ分析はウォーターズ（Ｗａｔｅｒｓ）製シンメトリー（Ｓｙｍｍｅｔｒｙ）Ｃ１８、５ｕｍ、ＷＡＴ０４６９８０、３．９×１５０ｍｍカラムを使用して行われる。溶出系は、２０分で９０：１０（H_2O中に０．１％ＴＦＡ）／（CH_3CN中に０．１％ＴＦＡ）から１０：９０（H_2O中に０．１％ＴＦＡ）／（CH_3CN中に０．１％ＴＦＡ）になる勾配溶離、続いて１０分間の１０：９０（H_2O中に０．１％ＴＦＡ）／（CH_3CN中に０．１％ＴＦＡ）定組成溶離、続いて１０分間の９０：１０（H_2O中に０．１％ＴＦＡ）／（CH_3CN中に０．１％ＴＦＡ）の定組成溶離から構成される。流量は１ｍｌ／分である。紫外検出は２１４ｎｍと２５４ｎｍの両方で実施される。

【００２４】

調製１

オクタン二酸メチルエステル２－オキソ－２－フェニルエチルエステル

【化２３】



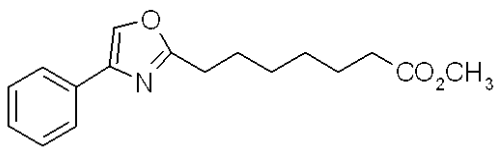
水（１０ｍｌ）中の重炭酸ナトリウム溶液（２．１２ｇ、２５．２ｍｍｏｌ）をメタノール（５０ｍｌ）中のスペリン酸モノメチルエステル（４．７５ｇ、２５．２ｍｍｏｌ）に室温で加え、３０分間撹拌する。減圧下で溶媒を除去し、残留物をアセトン（１５０ｍｌ）中の２－ブロモアセトフェノン溶液（５．０ｇ、２５．１ｍｍｏｌ）に窒素下、室温で加える。混合物を１０時間加熱還流後、減圧下で溶媒を除去する。残留物をジエチルエーテル（３００ｍｌ）で希釈し、２０分間撹拌し、シリカゲルショートカラムで濾過し、ジエチルエーテル（２×５０ｍｌ）で洗浄する。減圧下で溶媒を除去すると、オクタン二酸メチルエステル－２－オキソ－２－フェニルエチルエステル（６．９ｇ、９０％）が得られる。

【００２５】

実施例１

７－（４－フェニルオキサゾール－２－イル）ヘプタン酸メチルエステル

【化２４】



オクタン二酸メチルエステル２－オキソ－２－フェニルエチルエステル（６．９３ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）、アセトアミド（６．７５ｇ、１１４ｍｍｏｌ）および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル（３．０ｍＬ、２３．７ｍｍｏｌ）の混合物を１３５－１４０℃、窒素下で４時間加熱する。混合物を冷却し、飽和$NaHCO_3$溶液（１００ｍＬ）で希釈し

、酢酸エチル（２５０ｍＬ）で抽出する。有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液（塩水）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行いヘキサン／酢酸エチル（８５：１５）で溶出し、残留物を精製すると７－（４－フェニルオキサゾール－２－イル）ヘプタン酸メチルエステル（５．７ｇ、８８％）が得られる。

【００２６】

実施例２

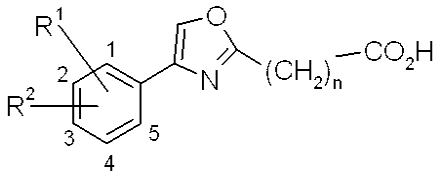
７－（４－フェニルオキサゾール－２－イル）ヘプタン酸

水（３０ｍＬ）中の水酸化ナトリウム溶液（１．６０ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）を、メタノール（４０ｍＬ）中の７－（４－フェニルオキサゾール－２－イル）ヘプタン酸メチルエステル（５．７５ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）溶液に室温で加え、混合物を４０℃で２時間加熱する。１Ｎ　ＨＣｌで混合物のｐＨ値を２に調整し、酢酸エチル（６００ｍＬ）で抽出する。有機抽出物を塩水（３ｘ１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残留物をヘキサン／酢酸エチルで粉砕し、濾過により固形物を収集すると７－（４－フェニルオキサゾール－２－イル）ヘプタン酸（５．０１ｇ、９１％）が得られる：ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ２７２［$C_{16}H_{19}NO_3-H$］$^-$。

【００２７】

実施例２の調製と同様の処理過程で、下記の表１に記載された化学式ＩＩ（ａ）の化合物、実施例３－３０の調製を行う。

【化２５】



ＩＩ（ａ）

表１：　化学式ＩＩ（ａ）の化合物

【表１－１】

実施例	R^1（リング上の位置）	R^2（リング上の位置）	n	マススペクトル　ｍ／ｚ
３	OCH_3　（１）	Ｈ	３	２６１［$C_{14}H_{15}NO_4$］$^+$
４	OCH_3　（１）	Ｈ	４	２７６［$C_{15}H_{17}NO_4+H$］$^+$

【表１－２】

5	OCH_3 （1）	H	5	290［$C_{16}H_{19}NO_4$ ＋ H］$^+$
6	OH （1）	H	4	260［$C_{14}H_{15}NO_4$ － H］$^-$
7	OH （1）	OCH_3 （3）	4	290［$C_{15}H_{17}NO_5$ － H］$^-$
8	OCH_3 （1）	H	6	302［$C_{17}H_{21}NO_4$ － H］$^-$
9	H	OCH_3 （3）	6	302［$C_{17}H_{21}NO_4$ － H］$^-$
10	OH （1）	H	6	288［$C_{16}H_{19}NO_4$ － H］$^-$
11	OH （1）	OCH_3 （3）	6	318［$C_{17}H_{21}NO_5$ － H］$^-$
12	OH （1）	Cl （4）	6	322［$C_{16}H_{18}ClNO_4$ － H］$^-$
13	OH （1）	H	3	246［$C_{13}H_{13}NO_4$ － H］$^-$
14	OH （1）	F （3）	4	280［$C_{14}H_{14}FNO_4$ ＋ H］$^+$
15	OH （1）	H	5	276［$C_{15}H_{17}NO_4$ ＋ H］$^+$
16	OCH_3 （1）	H	2	248［$C_{13}H_{13}NO_4$ ＋ H］$^+$
17	OH （1）	H	2	234［$C_{12}H_{11}NO_4$ ＋ H］$^+$
18	OH （1）	OCH_3 （3）	3	276［$C_{14}H_{15}NO_5$ － H］$^-$
19	H	H	4	246［$C_{14}H_{15}NO_3$ ＋ H］$^+$
20	F （1）	H	4	264［$C_{14}H_{14}FNO_3$ ＋ H］$^+$
21	OCH_3 （2）	H	4	276［$C_{15}H_{17}NO_4$ ＋ H］$^+$

【表１－３】

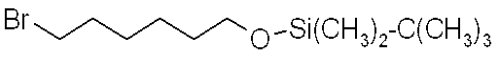
２２	ＯＨ　（２）	Ｈ	４	２６２［$C_{14}H_{15}NO_4$　＋　Ｈ］$^+$
２３	ＯＨ　（１）	ＯＨ　（３）	４	２７８［$C_{14}H_{15}NO_5$　＋　Ｈ］$^+$
２４	ＯＨ　（１）	OCH_3　（３）	５	３０４［$C_{13}H_{13}NO_4$　－　Ｈ］$^-$
２５	ＯＨ　（１）	ＯＨ　（５）	４	２７８［$C_{14}H_{15}NO_5$　＋　Ｈ］$^+$
２６	ＯＨ　（１）	Ｆ　（４）	４	２７８［$C_{14}H_{14}FNO_4$　－　Ｈ］$^-$
２７	ＯＨ　（１）	ＣＮ　（４）	４	２８５［$C_{15}H_{14}N_2O_4$　－　Ｈ］$^-$
２８	ＯＨ　（１）	ＣＮ　（３）	４	２８７［$C_{15}H_{14}N_2O_4$　＋　Ｈ］$^+$
２９	ＯＨ　（１）	Ｂｒ　（３）	４	２７８［$C_{14}H_{14}BrNO_4H$］$^+$
３０	ＯＨ　（１）	OCH_3　（４）	４	２９０［$C_{15}H_{17}FNO_5$　－　Ｈ］$^-$
１７４	ＯＨ　（１）	Ｃｌ　（３）	４	２９４［$C_{14}H_{14}ClNO_4$　－　Ｈ］$^-$
１７５	ＯＨ　（１）	Ｂｒ　（４）	４	３３９［$C_{14}H_{14}BrNO_4$　－　Ｈ］$^-$
１７６	ＯＨ　（１）	CH_3　（３）	４	２７６［$C_{15}H_{17}N_2O_4$　＋　Ｈ］$^+$
１７７	ＯＨ　（１）	CH_3　（４）	４	２７６［$C_{15}H_{17}N_2O_4$　＋　Ｈ］$^+$
１７８	ＯＨ　（１）	$N(CH_3)_2$　（３）	４	３０３［$C_{16}H_{20}N_2O_4$　－　Ｈ］$^-$
１７９	ＯＨ　（１）	$NHSO_2CH_3$　（４）	４	３５５［$C_{15}H_{18}N_2O_6S$　＋　Ｈ］$^+$
１８０	ＯＨ　（１）	$NHSO_2CH_3$　（３）	４	３５５［$C_{15}H_{18}N_2O_6S$　＋　Ｈ］$^+$

【００２８】

調製２

（６－ブロモヘキシルオキシ）－ターシャリー－ブチルジメチルシラン

【化２６】



ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（７０ｍＬ）中のターシャリー－ブチルジメチルシリル塩化物（５．０ｇ、３３．１ｍｍｏｌ）溶液をＤＭＦ（８０ｍＬ）中の６－ブロモヘキサノール（５．０ｇ、２７．６ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（４．７ｇ、６９ｍｍｏｌ）溶液に０℃、窒素保護下で１５分間以上滴下添加し、混合物をさらに３．５時間攪拌する。水（４００ｍｌ）で残留物を希釈し、酢酸エチル（３ｘ１５０ｍｌ）で抽出する。結合した有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い酢酸エチル／ヘキサン（１：１９）で溶出し、粗成物を精製すると（６－ブロモヘキシルオキシ）－ターシャリー－ブチルジメチルシ

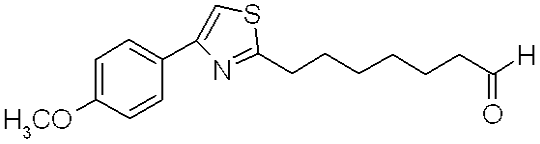
ラン（８．０５ｇ、９８％）が得られる。

【００２９】

調製３

７－［４－（４－メトキシフェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタナール

【化２７】



アセトン（１００ｍＬ）中のチオアセトアミド（２．６５ｇ、３４．９ｍｍｏｌ）溶液をアセトン（１００ｍＬ）中の２－ブロモ－４’－メトキシアセトンフェノン（８．０ｇ、３４．９ｍｍｏｌ）溶液に窒素下、室温で滴下添加する。混合物を１２時間攪拌する。濾過により固形物を収集し、冷たいアセトン（３０ｍＬ）で洗浄するとチオアセチミド酸２－（４－メトキシフェニル）－２－臭化水素酸オキソエチルエステル（１０．２５ｇ、９６％）が得られる。

【００３０】

メタノール（８０ｍＬ）中のチオアセチミド酸２－（４－メトキシフェニル）－２－臭化水素酸オキソエチルエステル（１０．０ｇ、３２．９ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（４．５０ｇ、３３．０ｍｍｏｌ）の混合物を窒素保護下、６．５時間加熱還流する。混合物を冷却し、飽和$NaHCO_3$（３００ｍＬ）溶液でゆっくり希釈し、塩化メチレン（４００ｍＬｘ２）で抽出する。結合した有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行いヘキサン／酢酸エチル（９：１）で溶出し、粗成物を精製すると４－（４－メトキシフェニル）－２－メチルチアゾール（６．２４ｇ、９２％）が得られる：ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ２０６［$C_{11}H_{11}NOS+H$］$^+$

【００３１】

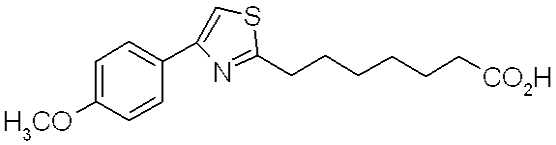
ターシャリー－ブチルリチウム（ヘキサン中２６．３５ｍｍｏｌ、１５．５ｍＬ、１．７Ｍ）溶液を脱気無水テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１００ｍＬ）中の４－（４－メトキシフェニル）－２－メチルチアゾール（６．１５ｇ、２９．９ｍｍｏｌ）溶液に－７８℃、窒素下で滴下添加し、溶液を４５分間攪拌する。この溶液に、（６－ブロモヘキシルオキシ）－ターシャリー－ブチルジメチルシラン（７．２０ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）溶液を５分間以上加え、混合物を２時間攪拌する。混合物を０℃に温め、NH_4Cl（２００ｍＬ）および塩水（２５０ｍＬ）で希釈し、塩化メチレン（３ｘ１５０ｍＬ）で抽出する。結合した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行いヘキサン／酢酸エチル（５：１）で溶出し、粗成物を精製すると２－［７－（ターシャリー－ブチルジメチルシラニルオキシ）ヘプチル－４－（４－メトキシフェニル）チアゾール（６．２７ｇ、５０％）が得られる。

【００３２】

１Ｎテトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオリド（ＴＨＦ中２５．０ｍｍｏｌ、２５ｍＬ、１Ｍ溶液）溶液を無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－［７－（ターシャリー－ブチルジメチルシラニルオキシ）ヘプチル］－４－（４－メトキシフェニル）チアゾール（６．２７ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）溶液に１０分間以上０℃、窒素下で滴下添加した後、室温で３時間攪拌する。塩水（１５０ｍｌ）で残留物を希釈し、酢酸エチル（１００ｘ３ｍｌ）で抽出する。結合した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い酢酸エチル／ヘキサン（１：２）で溶出し、粗成物を精製すると７－［４－（４－メトキシフェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタン－１－オール（４．０７ｇ、８９％）が得られる：ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ３０６［$C_{17}H_{23}NO_2S+H$］$^+$。

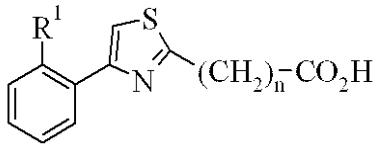
【００３３】
無水ジメチルスルホキシド（０．２５ｍＬ、３．５２ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（１０ｍＬ）中の塩化オキサリル（３９３ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）溶液に２分間以上－７８℃、窒素下で滴下添加し、混合物を２０分間攪拌する。塩化メチレン（１０ｍＬ）中の７－［４－（４－メトキシフェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタン－１－オール（０．６０９ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）溶液を５分間滴下添加した後、混合物を３０分間攪拌する。混合物にトリエチルアミン（１．０ｍＬ、７．２ｍｍｏｌ）を加え、攪拌して反応混合物を４０分間室温に温める。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、塩水（３ｘ３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると７－［４－（４－メトキシフェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタナール（０．６ｇ、９９％）が得られる：ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ３０４［$C_{17}H_{21}NO_2S+H$］$^+$。

【００３４】
実施例３１
７－［４－（４－メトキシフェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタン酸
【化２８】



２－メチル－２－ブテン（７．０ｍＬ）および次亜塩素酸ナトリウム（２．５１ｇ、２７．７５ｍｍｏｌ）をターシャリー－ブタノール（６０ｍＬ）および水（１２ｍＬ）中の７－［４－（４－メトキシフェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタナール（４．０２ｇ、１３．２５ｍｍｏｌ）およびリン酸二水素カリウム（３．１０ｇ、２２．７８ｍｍｏｌ）溶液に室温で加える。混合物を４０分間攪拌し、酢酸エチル（５００ｍＬ）で希釈して塩水（３ｘ２００ｍＬ）で洗浄する。結合した有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行いメタノール／塩化メチレン（１：１９）で溶出し、残留物を精製してヘキサン／塩化メチレンで粉砕すると７－［４－（４－メトキシフェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタン酸（３．９１ｇ、８８％）が得られる：ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ３２０［$C_{17}H_{21}NO_3S+H$］$^+$。

【００３５】
実施例３１の調製と同様の処理過程で、下記の表２に記載された化学式ＩＩ（ｂ）の化合物、実施例３２および３３の調製を行う。
【化２９】



ＩＩ（ｂ）
表２：　化学式ＩＩ（ｂ）の化合物

【表２】

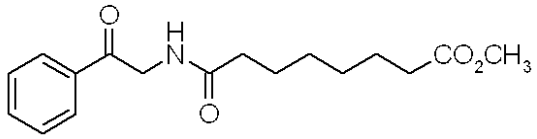
実施例	R^1	n	マススペクトル　m／z
３２	OCH_3	6	３１８［$C_{17}H_{21}NO_3S$－H］$^-$
３３	OH	6	３０４［$C_{16}H_{19}NO_3S$－H］$^-$
１８１	OH	4	２７６［$C_{14}H_{15}NO_3S$－H］$^-$

【００３６】

調製４

７－（２－オキソ－２－フェニルエチレンカルバモイル）ヘプタン酸メチルエステル

【化３０】



１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ）（８．５ｇ、４４．３ｍＬ）をＴＨＦ（２００ｍＬ）中の２－アミノ－１－フェニルエタノール（５．０ｇ、３６．４ｍｍｏｌ）、スベリン酸モノメチルエステル（６．８５ｇ、３６．４ｍｍｏｌ）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ、５．０ｇ、３７．０ｍｍｏｌ）溶液に窒素下、室温で加える。混合物を１２時間攪拌する。混合物を酢酸エチル（６００ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（２ｘ１５０ｍＬ）、塩水（２ｘ１５０ｍＬ）、ＮａＨＣＯ３（２ｘ１５０ｍＬ）および塩水（１５０ｍＬ）溶液で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去すると７－（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチレンカルバモイル）ヘプタン酸メチルエステル（１０．３ｇ、９１％）が得られ、精製を行わずに以下のステップに使用される。

【００３７】

デス・マーティン（Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ）ペルヨージナン（１６．５ｇ、３８．７ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（３６０ｍＬ）中の７－（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチレンカルバモイル）ヘプタン酸メチルエステル（１０．２ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）溶液を０℃、窒素下で加え、攪拌し、混合物を４時間室温に温める。混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で洗浄し、溶媒を減圧下で除去する。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行いヘキサン／酢酸エチル（６０：４０）で溶出し、残留物を精製すると７－（２－オキソ－２－フェニルエチレンカルバモイル）ヘプタン酸メチルエステル（７．３３ｇ、７２％）が得られる。

【００３８】

実施例３４

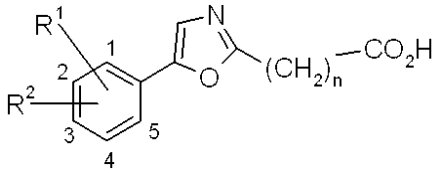
７－（５－フェニルオキサゾール－２－イル）ヘプタン酸メチルエステル

塩化メチレン中の７－（２－オキソ－２－フェニルエチレンカルバモイル）ヘプタン酸メチルエステル（７．０５ｇ、２３．１ｍｍｏｌ）および四臭化炭素（１１．３ｇ、３４．３ｍｍｏｌ）溶液を塩化メチレン（５００ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（９．０ｇ、３４．３ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（５．５１ｇ、４５．１ｍｍｏｌ）の混合物に窒素下、室温で４０分間以上加える。混合物を３０分間攪拌し、追加のトリフェニルホスフィン（２．６ｇ、９．９２ｍｍｏｌ）および四臭化炭素（３．３５ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）を加える。混合物をさらに２０分間攪拌し、セライトで濾過して酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で洗浄する。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行いヘキサン／酢酸エチル（７０：３０）で溶出し、残留物を精製すると７－（５－フェニルオキサゾール－２－イル）ヘプタン酸メチルエステル（２．７５ｇ、４１％）が得られる。

【００３９】
実施例３５
７－（５－フェニルオキサゾール－２－イル）ヘプタン酸
水（３０ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１．８０ｇ、４５．０ｍｍｏｌ）溶液をメタノール（３０ｍＬ）中の７－（５－フェニルオキサゾール－２－イル）ヘプタン酸メチルエステル（９．０ｇ、３１．３ｍｍｏｌ）溶液に室温で加え、混合物を４時間攪拌する。１Ｎ　ＨＣｌで混合物のｐＨ値を２に調整し、酢酸エチル（５００ｍＬ）で抽出する。結合した有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残留物を酢酸エチル／ヘキサンから結晶化すると７－（５－フェニルオキサゾール－２－イル）ヘプタン酸（７．３ｇ、８５％）が得られる：ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ２７２［$C_{16}H_{19}NO_3$－Ｈ］$^-$。

【００４０】
実施例３５の調製と同様の処理過程で、下記の表３に記載された化学式ＩＩ（ｃ）の化合物、実施例３６－４１の調製を行う。

【化３１】



ＩＩ（ｃ）

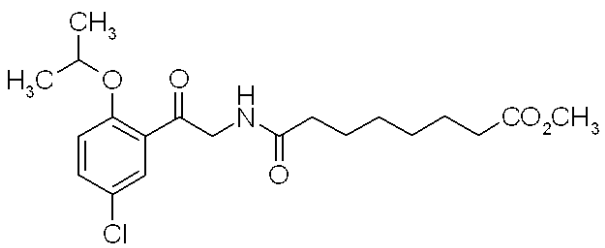
表３：　化学式ＩＩ（ｃ）の化合物

【表３】

実施例	R^1（リング上の位置）	R^2（リング上の位置）	ｎ	マススペクトル　ｍ／ｚ
３６	OCH_3　（３）	Ｈ	６	３０２［$C_{17}H_{21}NO_4$　－　Ｈ］$^-$
３７	ＯＨ　（１）	Ｃｌ　（４）	６	３２１［$C_{16}H_{18}ClNO_4$　－　Ｈ］$^-$
３８	OCH_3　（１）	OCH_3　（４）	６	３３２［$C_{18}H_{23}NO_5$　－　Ｈ］$^-$
３９	ＯＨ　（１）	Ｈ	４	２６０［$C_{14}H_{15}NO_4$　－　Ｈ］$^-$
４０	OCH_3　（１）	Ｈ	６	３０２［$C_{17}H_{21}NO_4$　－　Ｈ］$^-$
４１	ＯＨ　（１）	Ｈ	６	２８８［$C_{16}H_{19}NO_4$　－　Ｈ］$^-$

【００４１】
調製５
７－［２－（５－クロロ－２－イソプロポキシフェニル）－２－オキソエチルカルバモイル］ヘプタン酸メチルエステル

【化３２】



２－ヨードプロパン（６３．３ｍＬ、６３３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０００ｍＬ）中の１－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）エタノン（９０．０ｇ、５２８ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１０９．４６ｇ、７９２ｍｍｏｌ）懸濁液に窒素下、室温で滴下添加し、混合物を８０℃で２２時間加熱する。混合物を冷却、濾過し、溶媒を減圧下で除去する。残留物を酢酸エチル（１Ｌ）で希釈し、水（３００ｍＬ）および塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると１－（５－クロロ－２－イソプロポキシフェニル）エタノン（１０４．７８ｇ、９３％）が得られる。

【００４２】

臭化銅（ＩＩ）（１９９ｇ、８９１ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（５００ｍＬ）およびクロロホルム（５００ｍＬ）中の１－（５－クロロ－２－イソプロポキシフェニル）エタノン（９４．７４ｇ、４４６ｍｍｏｌ）溶液に窒素下、室温で徐々に加える。混合物を４．５時間加熱還流する。混合物を冷却し、セリートプラグで真空濾過し、酢酸エチル（１Ｌ）で洗浄する。溶媒を減圧下で除去すると２－ブロモ－１－（５－クロロ－２－イソプロポキシフェニル）エタノン（１２８．４６ｇ、９８％）が得られる。

【００４３】

ヘキサメチレンテトラミン（３６．１４ｇ、２５８ｍｍｏｌ）をクロロホルム（４００ｍＬ）中の２－ブロモ－１－（５－クロロ－２－イソプロポキシフェニル）エタノン（７５．１７ｇ、２５８ｍｍｏｌ）溶液に窒素下、室温で加え、２日間攪拌する。濾過により固形物を収集し、ジエチルエーテルで洗浄して、減圧下、一晩乾燥させる。固形物をメタノール（３５０ｍＬ）で懸濁し、０℃に冷却して濃縮ＨＣｌ（１１３ｍｌ、１３６５ｍｍｏｌ）でゆっくり処理する。混合物を室温に温め、４０時間攪拌した後、さらに４時間、混合物を５５℃に加熱する。濾過により固形物を除去し、濾過液を減圧下で除去する。固形物をジエチルエーテルで粉砕する。結果として生じる物質を濾過により収集すると２－アミノ－１－（５－クロロ－２－イソプロポキシフェニル）エタノン塩酸塩が得られ、精製を行わずに次のステップに使用される。

【００４４】

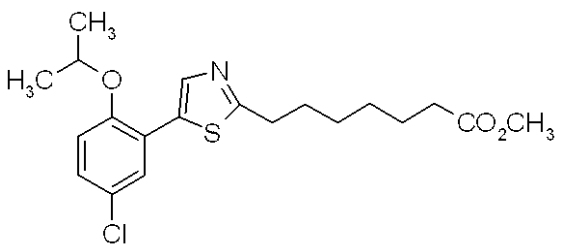
ジイソプロピルエチルアミン（９９ｍｌ、５６８ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（８００ｍＬ）中のＥＤＣ　ＨＣｌ（３８．０１ｇ、１９８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１９．１９ｇ、１４２ｍｍｏｌ）およびオクタン二酸モノメチルエステル（５３．４４ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）に０℃、窒素下で加える。混合物を室温に温め、１時間攪拌する。２－アミノ－１－（５－クロロ－２－イソプロポキシフェニル）エタノン塩酸塩（５３．４４ｇ、１４２ｍｍｏｌ）を混合物に加え、１８時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）および塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行いヘキサン／酢酸エチル（４：６－０：１０）で溶出し、残留物を精製すると７－［２－（５－クロロ－２－イソプロポキシフェニル）－２－オキソエチルカルバモイル］ヘプタン酸メチルエステル（３ステップ以上で２３．８７ｇ、２３％）が得られる。

【００４５】

実施例４２

７－［５－（５－クロロ－２－イソプロポキシフェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタン酸メチルエステル

【化３３】



ローソン（Ｌａｗｅｓｓｏｎ）試薬（３１．０３ｇ、７７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５５０ｍＬ）中の７－［２－（５－クロロ－２－イソプロポキシフェニル）－２－オキソエチルカルバモイル］ヘプタン酸メチルエステル（２１．８０ｇ、５５ｍｍｏｌ）溶液に窒素下、室温で加える。混合物を３時間加熱還流する。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い酢酸エチル／ヘキサン（１：３）で溶出し、残留物を精製すると７－［５－（５－クロロ－２－イソプロポキシフェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタン酸メチルエステル（９．９６ｇ、４６％）が得られる。

【００４６】

実施例４３

７－［５－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタン酸メチルエステル

臭化アルミニウム（ＩＩＩ）（６．６７ｇ、５０ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（３００ｍＬ）中の７－［５－（５－クロロ－２－イソプロポキシフェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタン酸メチルエステル（９．９０ｇ、２５ｍｍｏｌ）溶液に０℃、窒素下で徐々に加える。混合物をゆっくり室温に温め、さらに３０分間攪拌する。混合物を０℃に冷却し、飽和硫酸ナトリウムNa_2SO_4水溶液（１５０ｍｌ）で処理し、１時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）および塩水（１００ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い酢酸エチル／ヘキサン（１：３－１：１）で溶出し、残留物を精製すると７－［５－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタン酸メチルエステル（５．６７ｇ、６４％）が得られる。

【００４７】

実施例４４

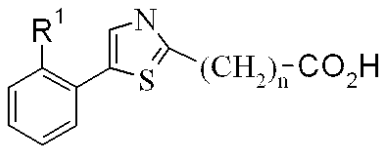
７－［５－（５－クロロ－２－フェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタン酸

水（５０ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（２．６０ｇ、６５ｍｍｏｌ）溶液をメタノール（１００ｍＬ）中の７－［５－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタン酸メチルエステル（５．７６ｇ、１６ｍｍｏｌ）溶液に０℃、窒素下で加え、混合物を室温に温め、合計１．５時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水（２００ｍＬ）で希釈し、０℃に冷却して１　Ｎ　ＨＣｌでｐＨ１に酸性化する。濾過により沈殿物を収集すると７－［５－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）チアゾール－２－イル］ヘプタン酸（５．２１ｇ、９５％）が得られる：ＡＰＣＩマススペクトルｍ／ｚ３３８［$C_{16}H_{18}ClNO_3S-H$］$^-$。

【００４８】

実施例４４の調製と同様の処理過程で、下記の表４に記載された化学式ＩＩ（ｄ）の化合物、実施例４５－４７の調製を行う。

【化３４】



ＩＩ（ｄ）

表４：　化学式ＩＩ（ｄ）の化合物

【表４】

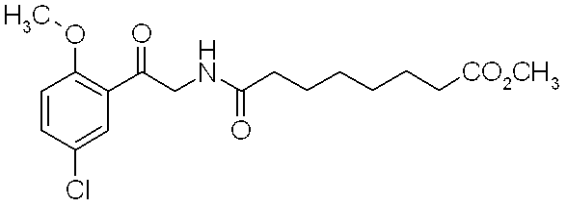
実施例	R^1	n	マススペクトル　m／z
４５	OCH_3	6	３２０［$C_{17}H_{21}NO_3S$　＋　H］$^+$
４６	OH	6	３０４［$C_{16}H_{19}NO_3S$　－　H］$^-$
４７	OH	4	２７６［$C_{14}H_{15}NO_3S$　－　H］$^-$

【００４９】

調製６

７－［２－（２－メトキシフェニル）－２－オキソエチルカルバモイル］ヘプタン酸メチルエステル

【化３５】



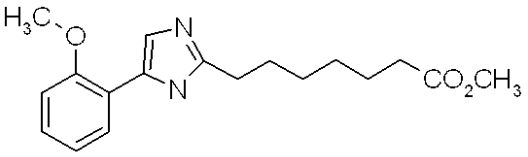
トリエチルアミン（８．１ｇ、７９．９ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（６００ｍＬ）中の２－アミノ－１－（２－メトキシフェニル）エタノン塩酸塩（１３．６ｇ、６７．４ｍｍｏｌ）およびオクタン二酸モノメチルエステル（１４．０ｇ、７４．２ｍｍｏｌ）溶液を０℃、窒素下で滴下添加した後、ＥＤＣ　ＨＣｌ（１５．５ｇ、８１．０ｍｍｏｌ）を加える。混合物を４時間攪拌し、さらに１８時間攪拌しながら室温に温める。混合物を酢酸エチル（１．２Ｌ）で希釈し、水（３００ｍＬ）、１Ｎ　ＨＣｌ（３００ｍＬ）、塩水（３００ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム溶液（３００ｍＬ）および塩水（３００ｍＬ）で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去すると７－［２－（２－メトキシフェニル）－２－オキソエチルカルバモイル］ヘプタン酸メチルエステル（２０．０ｇ、８８％）が得られ、さらなる精製を行わずに次のステップで使用される。

【００５０】

実施例４８

７－［５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ヘプタン酸メチルエステル

【化３６】



酢酸（３００ｍＬ）中の酢酸アンモニウム（１６．５ｇ、２１４ｍｍｏｌ）および７－［２－（２－メトキシフェニル）－２－オキソエチルカルバモイル］ヘプタン酸メチルエステル（１４．２ｇ、４２．３ｍｍｏｌ）混合物を窒素下で１５時間加熱還流する。溶媒を減圧下で除去する。残留物を酢酸エチル（５００ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ８に調節する。水層を追加の酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで結合した有機抽出物を乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い酢酸エチルで溶出し、残留物を精製すると７－［５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ヘプタン酸メチルエステル（５．８６ｇ、４４％）が得られる：ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ３１７［$C_{18}H_{24}N_2O_3$＋Ｈ］$^+$。

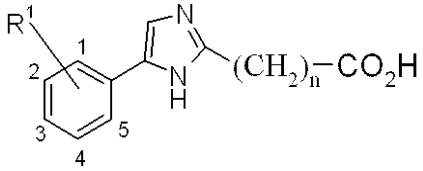
【００５１】

実施例４９

７－［５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ヘプタン酸
水（４０ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１．８５ｇ、４６ｍｍｏｌ）溶液をメタノール（３０ｍＬ）中の７－［５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ヘプタン酸メチルエステル（５．８４ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）溶液に窒素下、室温で加え、混合物を４０℃で４．５時間加熱する。混合物を冷却し、１Ｎ　ＨＣｌ（４６ｍＬ）で処理し、３０分間加熱還流する。沈殿物を収集し、水（３ｘ３０ｍＬ）で洗浄して、減圧下で１２時間乾燥させる。固形物を塩化メチレン（５０ｍＬ）で４０分間粉砕還流し、濾過により収集して７－［５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ヘプタン酸（４．２７ｇ、７７％）が得られる：ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ３０１［$C_{17}H_{22}N_2O_3$－Ｈ］$^-$。

【００５２】
実施例４９の調製と同様の処理過程で、下記の表５に記載された化学式ＩＩ（ｅ）の化合物、実施例５０－５５の調製を行う。

【化３７】



ＩＩ（ｅ）

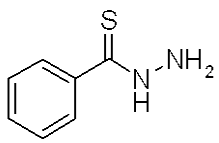
表５：　化学式ＩＩ（ｅ）の化合物

【表５】

実施例	R^1（リング上の位置）	n	マススペクトル　ｍ／ｚ
５０	Ｈ	6	２７１［$C_{16}H_{20}N_2O_2$－Ｈ］$^-$
５１	OCH_3　（３）	6	３０１［$C_{17}H_{22}N_2O_3$－Ｈ］$^-$
５２	ＯＨ　（３）	6	２８７［$C_{16}H_{20}N_2O_3$－Ｈ］$^-$
５３	ＯＨ　（１）	6	２８７［$C_{16}H_{20}N_2O_3$－Ｈ］$^-$
５４	OCH_3　（１）	4	２７３［$C_{15}H_{18}N_2O_3$－Ｈ］$^-$
５５	ＯＨ　（１）	4	２８２［$C_{14}H_{15}N_2NaO_3$］$^-$

【００５３】
調製７
チオ安息香酸ヒドラジド

【化３８】



メタノール（１００ｍＬ）中のチオベンゾイルスルファニル酢酸（５．５ｇ、２６．０ｍｍｏｌ）溶液を塩化チオニル（５２ｍＬ）溶液に窒素下、室温で加え、混合物を１２時間加熱還流する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル（２００ｍＬ）に溶解し、飽和$NaHCO_3$（２００ｍＬ）および塩水（２００ｍＬ）溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去するとチオベンゾイルスルファニル酢酸メチルエス

テル（５．７ｇ、９７％）が得られる。

【００５４】

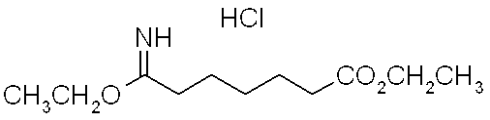
エタノール（３０ｍＬ）中のチオベンゾイルスルファニル酢酸メチルエステル（１．９ｇ、８．４ｍｍｏｌ）溶液を無水ヒドラジン（１ｍＬ）溶液に窒素下、室温で加え、２時間攪拌する。次に、水（２０ｍＬ）を加え、溶媒を減圧下で除去する。残留物を酢酸エチル（３００ｍＬ）に溶解し、水（２００ｍＬ）および塩水（２００ｍＬ）溶液で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去するとチオ安息香酸ヒドラジド（１．２ｇ、９４％）が得られる。

【００５５】

調製８

７－（エトキシカルボニミドイルヘプタン酸エチルエステル塩酸塩）

【化３９】



シアン化ナトリウム（１２．５ｇ、２５５ｍｍｏｌ）およびテトラ－ｎ－ヨウ化ブチルアンモニウム（１０ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（３００ｍＬ）中の７－ブロモヘプタン酸メチルエステル（２５ｇ、１０５ｍｍｏｌ）溶液に窒素下、室温で徐々に加え、混合物を５０℃で４時間加熱する。水（２００ｍＬ）で残留物を希釈し、酢酸エチル（２ｘ２００ｍＬ）で抽出する。結合した有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると７－シアノヘプタン酸エチルエステル（１８．２ｇ、９４％）が得られる。

【００５６】

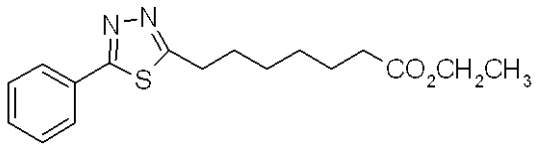
塩化水素ガスをエタノール（２４ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）およびジエチルエーテル（１００ｍＬ）中の７－シアノヘプタン酸エチルエステル（３．７ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）溶液に０℃で１５分間気泡させる。溶媒を減圧下で除去すると７－エトキシカルボニミドイルヘプタン酸エチルエステル（５．４ｇ、＞９９％）が得られ、さらなる精製を行わずに使用される。

【００５７】

実施例５６

７－（５－フェニル［１，３，４］チアジアゾール）ヘプタン酸エチルエステル

【化４０】



エタノール（３５ｍＬ）中のチオ安息香酸ヒドラジド（１．２ｇ、７．９０ｍｍｏｌ）および７－エトキシカルボニミドイルヘプタン酸エチルエステル（２．９ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）溶液を窒素下で３時間加熱還流する。溶媒を減圧下で除去する。残留物を酢酸エチル（２００ｍＬ）に溶解し、水（２００ｍＬ）および塩水（２００ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行いヘキサン／酢酸エチル（４：１）で溶出し、残留物を精製すると７－（５－フェニル［１，３，４］チアジアゾール）ヘプタン酸エチルエステル（１．１５ｇ、４５％）が得られる。

【００５８】

実施例５７

７－（５－フェニル［１，３，４］チアジアゾール－２－イル）ヘプタン酸

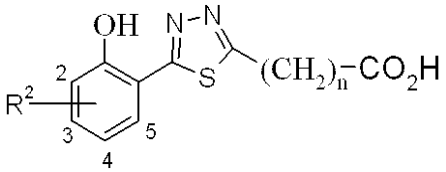
水（５０ｍＬ）の水酸化カリウム（１．２ｇ、２３ｍｍｏｌ）溶液をＴＨＦ（３０ｍＬ

）およびメタノール（３０ｍＬ）中の７－（５－フェニル［１，３，４］チアジアゾール）ヘプタン酸エチルエステル（３．４ｇ、１１ｍｍｏｌ）溶液に窒素下、室温で加え、混合物を３時間加熱還流する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水（２００ｍｌ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍｌ）で洗浄する。濃縮ＨＣｌを用いて水層のｐＨ値を３に調整し、酢酸エチル（３ｘ２００ｍｌ）で抽出する。結合した有機抽出物を塩水（２００ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると７－（５－フェニル［１，３，４］チアジアゾール－２－イル）ヘプタン酸（２．９ｇ、９３％）が得られる。ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ２８９［$C_{15}H_{18}N_2O_2S-H$］$^-$。

【００５９】

実施例５７の調製と同様の処理過程で、下記の表６に記載された化学式ＩＩ（ｆ）の化合物、実施例５８－６１の調製を行う。

【化４１】



ＩＩ（ｆ）

表６：　化学式ＩＩ（ｆ）の化合物

【表６】

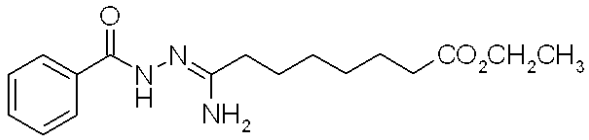
実施例	R^2（リング上の位置）	n	マススペクトル　ｍ／ｚ
５８	OCH_3　（３）	６	３３５［$C_{16}H_{20}N_2O_4S$　－Ｈ］$^-$
５９	Ｈ	６	３０５［$C_{15}H_{18}N_2O_3S$　－Ｈ］$^-$
６０	Ｃｌ　（４）	６	３４１［$C_{15}H_{17}ClN_2O_3S$　＋　Ｈ］$^+$
６１	Ｈ	４	２７７［$C_{13}H_{14}N_2O_3S$　－Ｈ］$^-$

【００６０】

調製９

８－アミノ－８－（ベンゾイルヒドラゾノ）オクタン酸エチルエチルエステル

【化４２】



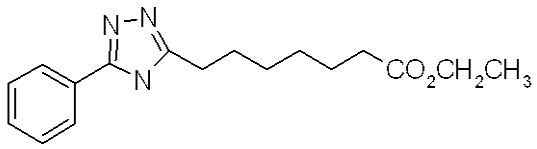
トリエチルアミン（５．６ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）をエタノール（１１０ｍＬ）中の７－エトキシカルボンイミドイルヘプタン酸エチルエステル（１１．０ｇ、４１ｍｍｏｌ）および安息香酸ヒドラジド（５．５ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）溶液に窒素下、室温で加え、混合物を１２時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル（２００ｍＬ）に溶解し、飽和$NaHCO_3$（２００ｍＬ）および塩水（２００ｍＬ）溶液で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去すると８－アミノ－８－（ベンゾイルヒドラゾノ）オクタン酸エチルエステル（８．３ｍＬ、６４％）が得られる。

【００６１】

実施例６２

７－（５－フェニル－４Ｈ－［１，３，４］トリアゾール－３－イル）ヘプタン酸エチルエステル

【化４３】



ｏ－キシレン（４００ｍＬ）中の８－アミノ－８－（ベンゾイルヒドラゾノ）オクタン酸エチルエステル（４．２ｇ、２６ｍｍｏｌ）を窒素下で５時間加熱還流した後、溶媒を減圧下で除去する。残留物を酢酸エチル（５００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（２００ｍＬ）および塩水（２００ｍＬ）溶液で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行いメタノール／塩化メチレン（１：９）で溶出し、残留物を精製すると７－（５－フェニル－４Ｈ－［１，３，４］トリアゾール－３－イル）ヘプタン酸エチルエステル（２．２ｇ、５８％）が得られる。

【００６２】

実施例６３

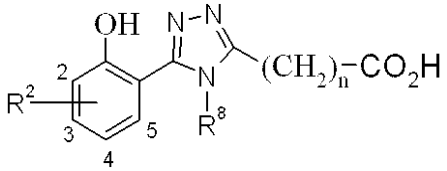
７－（５－フェニル－４Ｈ－［１，３，４］トリアゾール－３－イル）ヘプタン酸

水（７０ｍＬ）中の酸化カリウム（１．８ｇ、３２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５０ｍＬ）中の７－（５－フェニル－４Ｈ－［１，３，４］トリアゾール－３－イル）ヘプタン酸エチルエステル（４．９ｇ、１６ｍｍｏｌ）に窒素下、室温で加え、混合物を３時間加熱還流する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水（５００ｍｌ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍｌ）で洗浄する。濃縮ＨＣｌを用いて水層のｐＨ値を３に調整し、酢酸エチル（３ｘ２００ｍｌ）で抽出する。結合した有機抽出物を塩水（２００ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると７－（５－フェニル－４Ｈ－［１，３，４］トリアゾール－３－イル）ヘプタン酸（４．４ｇ、９９％）が得られる。ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ２７３［$C_{15}H_{19}N_3O_2$］$^-$。

【００６３】

実施例６３の調製と同様の処理過程で、下記の表７に記載された化学式ＩＩ（ｇ）の化合物、実施例６４－６８の調製を行う。

【化４４】



ＩＩ（ｇ）

表７：　化学式ＩＩ（ｇ）の化合物

【表７】

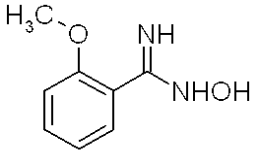
実施例	R^2（リング上の位置）	R^8	n	マススペクトル　m／z
６４	OCH_3　（３）	H	6	３１９［$C_{16}H_{21}N_3O_4$ － H］$^-$
６５	H	H	6	２８９［$C_{15}H_{19}N_3O_3$ － H］$^-$
６６	Ｃｌ　（４）	H	6	３２３［$C_{15}H_{18}ClN_3O_3$ － H］$^-$
６７	H	H	4	２６１［$C_{13}H_{15}N_3O_3$］$^-$
６８	H	CH_3	4	２７７［$C_{14}H_{17}N_3O_3$］$^-$

【００６４】

調製１０

Ｎ－ヒドロキシ－２－メトキシベンズアミジン

【化４５】



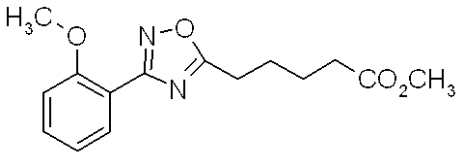
水酸化カリウム（３０．３ｇ、２２５ｍｍｏｌ）をエタノール（５００ｍＬ）中の２－メトキシベンゾニトリル（２５．０ｇ、１８７ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（１５．７７ｇ、２２５ｍｍｏｌ）溶液に窒素下、室温で加え、混合物を１２時間加熱還流する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル／ヘキサン（１：９、３００ｍＬ）で粉砕し、真空濾過によって収集するとＮ－ヒドロキシ－２－メトキシベンズアミジン（２４．０ｇ、９１％）が得られる。

【００６５】

実施例６９

５－［３－（２－メトキシフェニル）－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イル］ペンタン酸メチルエステル

【化４６】



５－クロロカルボニルペンタノン酸メチルエステル（１５．３０ｇ、８６ｍｍｏｌ）をピリジン（４０ｍＬ）中のＮ－ヒドロキシ－２－メトキシベンズアミジン（１２．０ｇ、７１ｍｍｏｌ）溶液に窒素下、混合物の緩やかな還流を維持する速度で加える。次に、混合物を４時間加熱還流する。水（３００ｍＬ）で残留物を希釈し、酢酸エチル（３ｘ２００ｍｌ）で抽出する。結合した有機抽出物を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い酢酸エチル／ヘキサン（１：１９）で溶出し、残留物を精製すると５－［３－（２－メトキシフェニル）－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イル］）ペンタン酸メチルエステル（１２．８ｇ、５５％）が得られる。

【００６６】

実施例７０

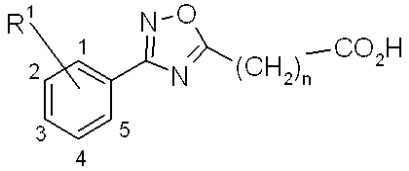
５－［３－（２－メトキシフェニル）－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イル］ペンタン酸

２Ｎ水酸化ナトリウム（２０ｍｌ）をメタノール（１００ｍｌ）中の５－［３－（２－メトキシフェニル）－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イル］）ペンタン酸メチルエステル（４．００ｇ、１３ｍｍｏｌ）に窒素下、室温で加え、混合物を３時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ）で洗浄する。水層を２Ｎ　ＨＣｌでｐＨ１に調整し、固形物を真空濾過により収集すると５－［３－（２－メトキシフェニル）－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イル］ペンタン酸（３．６５ｇ、９９％）が得られる。ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ２７５［$C_{14}H_{16}N_2O_4$－Ｈ］$^-$。

【００６７】

実施例４０の調製と同様の処理過程で、下記の表８に記載された化学式ＩＩ（ｈ）の化合物、実施例７１－７３の調製を行う。

【化４７】



ＩＩ（ｈ）

表８：　化学式ＩＩ（ａ）の化合物

【表８】

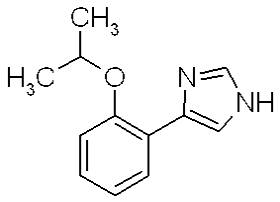
実施例	R^1（リング上の位置）	n	マススペクトル　ｍ／ｚ
７１	ＯＨ　（１）	4	２６１［$C_{13}H_{14}N_2O_4$－Ｈ］$^-$
７２	CH_3　（２）	7	３０１［$C_{17}H_{22}N_2O_3$－Ｈ］$^-$
７３	CF_3　（３）	7	３５５［$C_{17}H_{19}F_3N_2O_3$－Ｈ］$^-$

【００６８】

調製１１

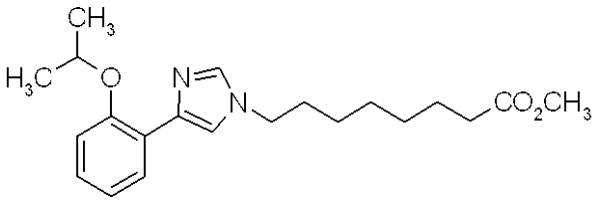
４－（２－イソプロポキシ－フェニル）－１Ｈ－イミダゾール

【化４８】



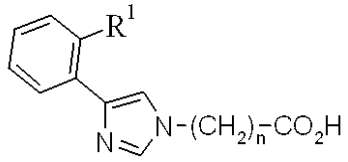
テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５００ｍｇ）をジオキサン（２５０ｍＬ）および２Ｍ炭酸ナトリウム溶液（１０．８１ｇ、１０２ｍｍｏｌ）中の４－ブロモ－１Ｈ－イミダゾール（５．０ｇ、３４ｍｍｏｌ）および２－イソプロポキシフェニルボロン酸（９．１９ｇ、５１ｍｍｏｌ）脱気懸濁液に窒素下、室温で加え、混合物を２１時間加熱還流する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル（５００ｍＬ）で希釈し、セライトのプラグで濾過する。濾過物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲル（２０ｇ）で処理し、溶媒を減圧下で除去する。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い酢酸エチルで溶出し、残留物を精製すると４－（２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール（５．０１ｇ、７３％）の粗成物が得られ、さらなる精製を行わずに次のステップに使用される。

【００６９】
実施例７４
８－［４－（２－イソプロポキシフェニル）イミダゾール－１－イル］オクタン酸メチルエステル
【化４９】



水素化ナトリウム（１．８２ｇ、３８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１２５ｍＬ）中の４－（２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール（５．０１ｇ、２５ｍｍｏｌ）懸濁液に０℃、窒素下で加え、混合物を室温に温め、１時間攪拌する。混合物を０℃に冷却し、８－ブロモオクタン酸メチルエステル（５．９８ｇ、２５ｍｍｏｌ）およびテトラ－ｎ－ヨウ化ブチルアンモニウム（０．５５ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温に温めて８時間攪拌する。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、溶媒を減圧下で除去する。残留物を酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）および塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると８－［４－（２－イソプロポキシフェニル）イミダゾール－１－イル］オクタン酸メチルエステル（５．１６ｇ、５７％）が得られ、さらなる精製を行うことなく次のステップに使用される。
【００７０】
実施例７５
８－［４－（２－ヒドロキシフェニル）イミダゾール－１－イル］オクタン酸メチルエステル
塩化アルミニウム（ＩＩＩ）（３．８４ｇ、２９ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（１５０ｍＬ）中の８－［４－（２－イソプロポキシフェニル）イミダゾール－１－イル］オクタン酸メチルエステル（５．１６ｇ、１４ｍｍｏｌ）に０℃、窒素下で加える。混合物を室温に温め、６時間攪拌する。混合物を飽和硫酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、溶媒を減圧下で除去する。残留物を酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈し、塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い酢酸エチル／ヘキサン（２：８－３：７）で溶出し、残留物を精製すると８－［４－（２－ヒドロキシフェニル）イミダゾール－１－イル］オクタン酸メチルエステル（２．６３ｇ、５７％）が得られる。
【００７１】
実施例７６
８－［４－（２－ヒドロキシフェニル）イミダゾール－１－イル］オクタン酸
水（２０ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１．３２ｇ、３３ｍｍｏｌ）をメタノール（５０ｍＬ）中の８－［４－（２－ヒドロキシフェニル）イミダゾール－１－イル］オクタン酸メチルエステル（２．６０ｇ、８ｍｍｏｌ）懸濁液に０℃、窒素下で加え、混合物を室温に温め、８時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水（２００ｍＬ）で希釈し、０℃に冷却し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ１に酸性化する。沈殿物を収集すると８－［４－（２－ヒドロキシフェニル）イミダゾール－１－イル］オクタン酸（１．７０ｇ、６８％）が得られる。ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ３０１［$C_{17}H_{22}N_2O_3$－Ｈ］$^-$。
【００７２】
実施例７６の調製と同様の処理過程で、下記の表９に記載された化学式ＩＩ（ｉ）の化合物、実施例７７および７８の調製を行う。

【化５０】



ＩＩ（ｉ）

表９： 化学式ＩＩ（ｉ）の化合物

【表９】

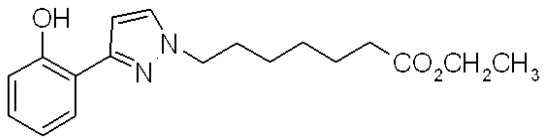
実施例	R^1	n	マススペクトル　ｍ／ｚ
７７	Ｈ	7	２８５［$C_{17}H_{22}N_2O_2$－　Ｈ］$^-$
７８	ＯＨ	4	２５９［$C_{14}H_{16}N_2O_3$－　Ｈ］$^-$

【００７３】

実施例７９

７－［３－（２－ヒドロキシフェニル）ピラゾール－１－イル］ヘプタン酸エチルエステル

【化５１】



水素化ナトリウム（ミネラルオイル中１．５０ｇ、３１ｍｍｏｌ、６０％懸濁液）をＤＭＦ（７５ｍＬ）中の２－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェノール（５．０ｇ、３１ｍｍｏｌ）および７－ブロモヘプタン酸エチルエステル（７．４ｇ、３１ｍｍｏｌ）懸濁液に窒素下、室温で加え、混合物を７５℃で１６時間加熱する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行いヘキサン／酢酸エチル（９：１）で溶出し、残留物を精製すると７－［３－（２－ヒドロキシフェニル）ピラゾール－１－イル］ヘプタン酸エチルエステル（４．７３ｇ、４８％）が得られる。

【００７４】

実施例８０

７－［３－（２－メトキシフェニル）ピラゾール－１－イル］ヘプタン酸エチルエステル

水素化ナトリウム（ミネラルオイル中９００ｍｇ、１８ｍｍｏｌ、６０％懸濁液）をＴＨＦ（７０ｍＬ）中の７－［３－（２－ヒドロキシフェニル）ピラゾール－１－イル］ヘプタン酸エチルエステル（４．７３ｇ、１５ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（１．１ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）懸濁液に窒素下、０℃で加え、混合物を室温に温めて１２時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行いヘキサン／酢酸エチル（９：１）で溶出し、残留物を精製すると７－［３－（２－メトキシフェニル）ピラゾール－１－イル］ヘプタン酸エチルエステル（３．７５ｇ、７６％）が得られる。

【００７５】

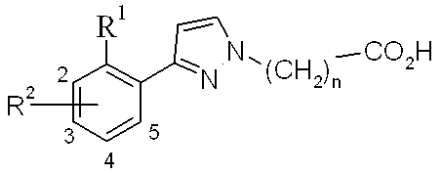
実施例８１

７－［３－（２－メトキシフェニル）ピラゾール－１－イル］ヘプタン酸
２Ｎ水酸化ナトリウム（２０ｍＬ）をメタノール（４０ｍＬ）中の７－［３－（２－メトキシフェニル）ピラゾール－１－イル］ヘプタン酸エチルエステル（３．７５ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）に窒素下、室温で加え、混合物を８時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水（１００ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３に酸性化し、酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去すると７－［３－（２－メトキシフェニル）ピラゾール－１－イル］ヘプタン酸（３．０６ｇ、８９％）が得られる。ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ３０３［$C_{17}H_{22}N_2O_3$＋Ｈ］$^+$。

【００７６】

実施例８１の調製と同様の処理過程で、下記の表１０に記載された化学式ＩＩ（ｊ）の化合物、実施例８２－８７の調製を行う。

【化５２】



ＩＩ（ｊ）

表１０：　化学式ＩＩ（ｊ）の化合物

【表１０－１】

実施例	R^1	R^2（リング上の位置）	n	マススペクトル　ｍ／ｚ
８２	ＯＨ	Ｈ	６	２８９［$C_{16}H_{20}N_2O_3$＋Ｈ］$^+$
８３	ＯＨ	Ｃｌ　（４）	６	３２１［$C_{16}H_{19}ClN_2O_3$－Ｈ］$^-$
８４	ＯＨ	Ｂｒ　（４）	６	３６６［$C_{16}H_{19}BrN_2O_3$－Ｈ］$^-$
８５	OCH_3	Ｈ	４	２７３［$C_{15}H_{18}N_2O_3$－Ｈ］$^-$

【表１０－２】

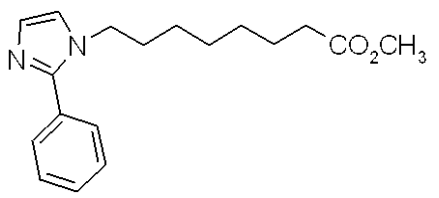
８６	ＯＨ	Ｈ	４	２５９［$C_{14}H_{16}N_2O_3$－Ｈ］$^-$
８７	ＯＨ	OCH_3　（３）	４	２９１［$C_{15}H_{18}N_2O_4$＋Ｈ］$^+$

【００７７】

実施例８８

８－（２－フェニルイミダゾール－１－イル）オクタン酸メチルエステル

【化５３】



水素化ナトリウム（１．３ｇ、４２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２５０ｍＬ）中の２－フェニル－１Ｈ－イミダゾール（５．０ｇ、３５ｍｍｏｌ）、８－ブロモオクタン酸メチルエス

テル（８．２２ｇ、３５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（５．７５ｇ、４２ｍｍｏｌ）、およびテトラ－ｎ－ヨウ化ブチルアンモニウム（０．７７ｇ、２ｍｍｏｌ）の混合物に窒素下、０℃で加える。混合物を７５℃に加熱し、２１時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物をクロロホルム（２００ｍＬ）で溶解し、水（１００ｍＬ）および塩水（１００ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行いメタノール／塩化メチレン（１：９）で溶出し、残留物を精製すると８－（２－フェニルイミダゾール－１－イル）オクタン酸メチルエステル（４．９０ｇ、４７％）が得られる。

【００７８】

実施例８９

８－（２－フェニルイミダゾール－１－イル）オクタン酸

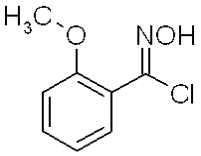
水（５０ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（６．０ｇ、１５０ｍｍｏｌ）をメタノール（１００ｍＬ）中の８－（２－フェニルイミダゾール－１－イル）オクタン酸メチルエステル（７．６０ｇ、２５ｍｍｏｌ）懸濁液に窒素下、０℃で加える。混合物を室温に温め、合計８時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水（３００ｍＬ）で希釈し、０℃に冷却し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ１に酸性化する。沈殿物を収集し、ヘキサンで粉砕すると８－（２－フェニルイミダゾール－１－イル）オクタン酸（４．２２ｇ、５２％）が得られる。ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ２８５［$C_{17}H_{22}N_2O_2$－Ｈ］$^-$。

【００７９】

調製１２

２－メトキシＮ－ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイル塩化物

【化５４】



水（１５０ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（８．５０ｇ、２２０ｍｍｏｌ）をエタノール（１５０ｍＬ）および水（１５０ｍＬ）中のｏ－アニスアルデヒド（２５．０ｇ、１８０ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（１５．４ｇ、２２０ｍｍｏｌ）に室温で加え、混合物を３時間攪拌する。混合物を１Ｎ　ＨＣｌ溶液でｐＨ６に酸性化し、真空濾過により固形物を収集すると２－メトキシベンズアルデヒドオキシム（３２．０ｇ、９９％）が得られる。

【００８０】

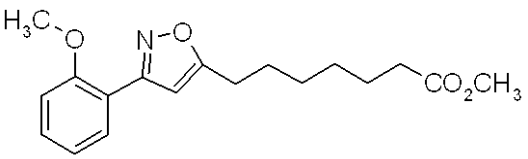
Ｎ－クロロスクシンイミド（８．３０ｇ、６５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１００ｍＬ）中の２－メトキシオキシベンズアルデヒドオキシム（１０．０ｇ、６５ｍｍｏｌ）に窒素下、室温で徐々に加える。混合物を５０℃で５時間加熱する。混合物を氷水（３００ｍＬ）に入れ、真空濾過により固形物を収集すると２－メトキシＮ－ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイル塩化物（９．８０ｇ、８１％）が得られる。

【００８１】

実施例９０

７－［３－（２－メトキシフェニル）イソオキサゾール－５－イル］ヘプタン酸メチルエステル

【化５５】



トリエチルアミン（８．０８ｇ、８０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２－メト

キシＮ－塩化ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドイル（８．０ｇ、４０ｍｍｏｌ）およびメチル７－オキシチノエート（１０．５０ｇ、５０ｍｍｏｌ）溶液に室温で加え、混合物を２４時間攪拌する。水（５００ｍｌ）で残留物を希釈し、酢酸エチル（３ｘ２００ｍｌ）で抽出する。結合した有機抽出物を水（１００ｍＬ）および塩水（１００ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い酢酸エチル／ヘキサン（１：９）で溶出し、残留物を精製すると７－［３－（２－メトキシフェニル）イソオキサゾール－５－イル］ヘプタン酸メチルエステル（７．８０ｇ、５５％）が得られる。

【００８２】

実施例９１

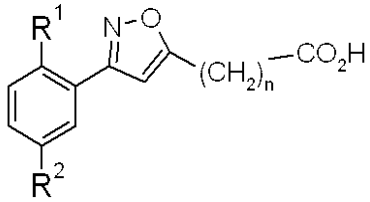
７－［３－（２－メトキシフェニル）イソオキサゾール－５－イル］ヘプタン酸

２　Ｎ水酸化ナトリウム（１５ｍＬ）をメタノール（５０ｍＬ）中の７－［３－（２－メトキシオキシフェニル）イソオキサゾール－５－イル］ヘプタン酸メチルエステル（２．８９ｇ、８ｍｍｏｌ）に窒素下、室温で加え、３時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水（１００ｍｌ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍｌ）で洗浄する。飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶媒を用いてｐＨ値を１に調整し、酢酸エチル（３ｘ１００ｍｌ）で抽出する。結合した有機抽出物を水（１００ｍＬ）および塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると７－［３－（２－メトキシフェニル）イソオキサゾール－５－イル］ヘプタン酸（２．４１ｇ、９８％）が得られる。ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ３０２［$C_{17}H_{21}ClNO_4$－Ｈ］$^-$。

【００８３】

実施例９１の調製と同様の処理過程で、下記の表１１に記載された化学式ＩＩ（ｋ）の化合物、実施例９２－９８の調製を行う。

【化５６】



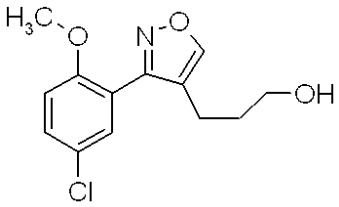
ＩＩ（ｋ）

表１１：　化学式ＩＩ（ｋ）の化合物

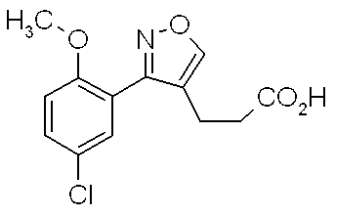
【表１１】

実施例	R^1（リング上の位置）	R^2（リング上の位置）	n	マススペクトル　ｍ／ｚ
９２	ＯＨ	Ｈ	４	２６０［$C_{14}H_{15}NO_4$－Ｈ］$^-$
９３	OCH_3	Ｃｌ	４	３０９［$C_{15}H_{16}ClNO_4$－Ｈ］$^-$
９４	ＯＨ	Ｃｌ	４	２９４［$C_{14}H_{14}ClNO_4$－Ｈ］$^-$
９５	ＯＨ	Ｃｌ	６	３２２［$C_{16}H_{18}ClNO_4$－Ｈ］$^-$
９６	OCH_3	Ｃｌ	６	３３７［$C_{17}H_{20}ClNO_4$－Ｈ］$^-$
９７	ＯＨ	Ｈ	６	２８８［$C_{16}H_{19}NO_4$－Ｈ］$^-$
９８	ＯＨ	Ｈ	４	２６０［$C_{14}H_{15}NO_4$－Ｈ］$^-$

【００８４】
調製１３
３－［３－（５－クロロ－２－メトキシフェニル）イソオキサゾール－４－イル］プロパン－１－オール
【化５７】



Ｎ－クロロスクシンイミド（８．６ｇ、６５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２５０ｍＬ）中のアニスアルデヒドオキシム（１０．０ｇ、６５ｍｍｏｌ）に窒素下、室温で徐々に加え、５０℃で６時間加熱する。混合物を氷水（８００ｍＬ）に入れ、真空濾過により固形物を収集すると５－クロロ－２－塩化メトキシベンゼンカルボキシイミドイル（１３．６ｇ、９２％）が得られる。
【００８５】
トリエチルアミン（１０．１ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の５－クロロ－２－塩化メトキシベンゼンカルボキシイミドイル（１０．９ｇ、５０ｍｍｏｌ）およびジヒドロピラン（４．２ｇ、５０ｍｍｏｌ）溶液に室温で加え、混合物を４８時間撹拌する。水（５００ｍｌ）で残留物を希釈し、酢酸エチル（３ｘ２００ｍｌ）で抽出する。結合した有機抽出物を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると３－（５－クロロ－２－メトキシフェニル）－３ａ，５，６，７ａ－テトラヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，２－ｄ］イソオキサゾール（１２．９ｇ、＞９９％）が得られ、精製を行わずに次のステップに使用される。
【００８６】
１２Ｎ　ＨＣｌ（２００ｍＬ）中の３－（５－クロロ－２メトキシフェニル）－３ａ，５，６，７ａ－テトラヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，２－ｄ］イソオキサゾール（１２．９ｇ、４４ｍｍｏｌ）溶液を５０℃で２４時間加熱した後、混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ２００ｍＬ）で抽出する。結合した有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い酢酸エチル／ヘキサン（１：１）で溶出し、残留物を精製すると３－［３－（５－クロロ－２－メトキシフェニル）イソオキサゾール－４－イル］プロパン－１－オール（８．０ｇ、６８％）が得られる。
【００８７】
実施例９９
３－［３－（５－クロロ－２－メトキシフェニル）イソオキサゾール－５－イル］プロピオン酸
【化５８】



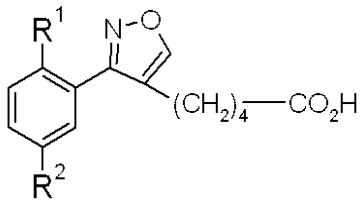
過塩素酸ナトリウム（２．０ｇ、２２ｍｍｏｌ）および漂白液（１ｍＬ）を３－［３－（５－クロロ－２メトキシフェニル）イソオキサゾール－４－イル］プロパン－１－オール（３．０ｇ、１１ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（３０ｍＬ）中の２，２，６，６，－テトラメチルピペリジノオキシ（５０ｍｇ）、および飽和リン酸カリウム溶液（３０ｍＬ）の混合物に３５℃でゆっくり加え、混合物を１２時間撹拌する。混合物のｐＨを２Ｎ　Ｎ

ａＯＨ溶液でｐＨ８に調整し、飽和亜硫酸ナトリウム溶液（４０ｍＬ）を加える。混合物をターシャリー－ブチルメチルエーテル（２ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ１に調整し、酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出する。結合した有機抽出物を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると３－［３－（５－クロロ－２－メトキシフェニル）イソオキサゾール－５－イル］プロピオン酸（２．６５ｇ、８５％）が得られる。ＡＰＣＩマススペクトル　ｍ／ｚ２８０［$C_{13}H_{12}ClNO_4$－Ｈ］$^-$。

【００８８】

実施例９９の調製と同様の処理過程で、下記の表１２に記載された化学式ＩＩ（ｌ）の化合物、実施例１００および１０２の調製を行う。

【化５９】



ＩＩ（ｌ）

表１２：　化学式ＩＩ（ｌ）の化合物

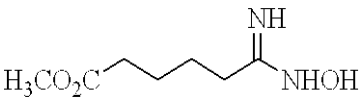
【表１２】

実施例	R^1	R^2	マススペクトル　ｍ／ｚ
１００	ＯＨ	Ｈ	２６０［$C_{14}H_{15}NO_4$－Ｈ］$^-$
１０１	OCH_3	Ｃｌ	３０８［$C_{15}H_{16}ClNO_4$－Ｈ］$^-$
１０２	ＯＨ	Ｃｌ	２９４［$C_{14}H_{14}ClNO_4$－Ｈ］$^-$

【００８９】

調製１４

【化６０】



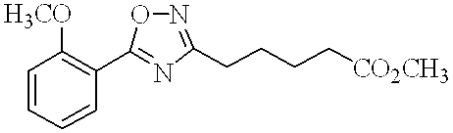
炭酸ナトリウム（４．５ｇ、４２ｍｍｏｌ）を市販の５－シアノペンタン酸エチル（５．０ｇ、３５ｍｍｏｌ）およびエタノール（１００ｍＬ）中のヒドロキシルアミン塩酸塩（２．９ｇ、４２ｍｍｏｌ）溶液に窒素下、室温で加え、混合物を５．５時間加熱還流する。混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去すると、粗成物メチル５－（Ｎ－ヒドロキシカルバムイミドイル）吉草酸（５．３ｇ、８７％産出）が得られ、さらなる精製は行われない。

【００９０】

実施例１０３

メチル５－［５－（２－メトキシフェニル）－［１，２，４］オキサジアゾール－３－イル］吉草酸

【化６１】



２－メトキシベンゾイルクロライド（５．２０ｇ、３５ｍｍｏｌ）をピリジン（５０ｍ

Ｌ）中のメチル５－（Ｎ－ヒドロキシカルバムイミドイル）吉草酸溶液（５．３ｇ、３４ｍｍｏｌ）に窒素下で加え、０℃で６時間加熱する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌで洗浄する。結合した有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い酢酸エチル／ヘキサン（１：４）で溶出し、残留物を精製するとメチル５－［５－（２－メトキシフェニル）［１，２，４］オキサジアゾール－３－イル］吉草酸（２ステップ以上で３．４ｇ、３３％）が得られる。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣ1_3）δ１．７－１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．８５－２．００（ｍ、２Ｈ）、２．３５（ｔ、２Ｈ）、２．９５（ｔ、２Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、３．９５（ｓ、３Ｈ）、７．００（ｍ、２Ｈ）、７．４５（ｔ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）。

【００９１】

実施例１０４

５－［５－（２－メトキシフェニル）［１，２，４］オキサジアゾール－３－イル］ペンタン酸

２Ｎ水酸化ナトリウム（２０ｍＬ）溶液をメタノール（５０ｍＬ）中のメチル５－［５－（２－メトキシフェニル）［１，２，４］オキサジアゾール－３－イル］吉草酸に窒素下、室温で加え、３．５時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ）で洗浄する。水層を１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ１に調整し、固形物を真空濾過により収集すると５－［５－（２－メトキシフェニル）－［１，２，４］オキサジアゾール－３－イル］）ペンタン酸（２．２ｇ、７２％）が得られる。ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ　２７５［$C_{14}H_{16}N_2O_4$－Ｈ］$^{-}$。

【００９２】

実施例１０５

５－［５－（２－ヒドロキシフェニル）［１，２，４］オキサジアゾール－３－イル］ペンタン酸

三フッ化ホウ素（４．９ｍＬ、５１．７ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（７０ｍＬ）中の攪拌した５－［５－（２－メトキシフェニル）［１，２，４］オキサジアゾール－３－イル］吉草酸溶液（３．０ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）に０℃、窒素下で滴下添加する。室温で温め、５時間攪拌する。混合物を０℃に冷却し、メタノール（２０ｍＬ）を滴下添加し、室温で温める。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い酢酸エチル／酢酸エチル（１：９）で溶出し、残留物を精製すると５－［５－（２－ヒドロキシフェニル）［１、２、４］オキサジアゾール－３－イル］吉草酸が得られ、さらなる精製を行わずに使用される。水（１５ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（８００ｍｇ、２０ｍｍｏｌ）溶液をメタノール（３０ｍＬ）中のメチル５－［５－（２－メトキシフェニル）［１，２，４］オキサジアゾール－３－イル］（２．６ｇ、９．４ｍｍｏｌ）吉草酸に室温で加え、２時間攪拌する。１Ｎ　ＨＣｌで混合物のｐＨ値を２に調整し、酢酸エチル（２ｘ１５０ｍＬ）で抽出する。結合した有機抽出物を水（３ｘ１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残留物をヘキサン／酢酸エチルで粉砕し、真空濾過によって固形物を収集すると、表題の化合物（２ステップ以上で２．４ｍｇ、８９％）が得られる。ＡＰＣＩ　ＭＳ　ｍ／ｚ２６１［$C_{13}H_{14}N_2O_4$－Ｈ］$^{-}$。

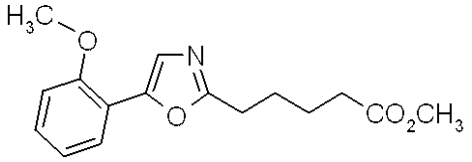
【００９３】

調製１５

５－［２－（２－メトキシフェニル）－２－オキソ－エチルカルバモイル］ペンタン酸メチルエステル

水素化ナトリウム（２．１４ｇ、３２．９２ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ７５ｍＬ中の２－ブロモ－２’－メトキシアセトフェノン（５．０１ｇ、２１．８７ｍｍｏｌ）溶液に加える。室温で混合物を１８時間攪拌し、２５０ｍｌの水で希釈する。エーテル（３ｘ）で混合物を抽出する。結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させる。乾燥剤を濾過し、真空で濃縮

すると、２－アジド－１－（２－メトキシフェニル）エタノン３．５４ｇが得られる。
【００９４】
１３２８ｍｌのＭｅＯＨおよび９ｍｌの濃縮ＨＣｌで２－アジド－１－（２－メトキシ－フェニル）エタノン（３．５４ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）を溶解する。９４３ｇの１０％Ｐｄ／Ｃを加え、反応混合物をH_2の６０ｐｓｉに、室温で５時間露出する。触媒をセライトのパッドで濾過し、濾過液を真空で濃縮すると、塩酸塩として３．７４ｇの２－アミノ－１－（２－メトキシフェニル）エタノンが得られる。
【００９５】
１－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（３．５７ｇ、１８．６２ｍｍｏｌ）、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（４６３．８ｇ、３．７９ｍｍｏｌ）およびアシビン酸モノメチルエステル（４２．９７ｇ、１８．５５ｍｍｏｌ）を１００ｍｌのCH_2Cl_2中で溶解し、室温で４５分間攪拌させる。２－アミノ－１－（２－メトキシ－フェニル）エタノン（３．７４ｇ、１８．５５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３．７５ｇ、３７．１ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、室温で２２時間攪拌させる。反応物を２００ｍＬのCH_2Cl_2で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（２ｘ）、飽和ＮａＨCO_3水（２ｘ）および塩水（１ｘ）で洗浄する。有機層を$MgSO_4$で乾燥させる。乾燥剤を濾過し、真空で濃縮すると、４．５７ｇの表題物（８０％）が得られる。マススペクトルｍ／ｚ＝３０８．１．１（Ｍ＋Ｈ）。
【００９６】
実施例１０６
５－［５－（２－メトキシフェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル
【化６２】



５－［２－（２－メトキシ－フェニル）－２－オキソ－エチルカルバモイル］ペンタン酸メチルエステル（４．５７ｇ、１４．８７ｍｍｏｌ）および４－（ジメチルアミノ）ピリジン（３．５６ｇ、２９．１４ｍｍｏｌ）を１５０ｍｌのCH_2Cl_2中で溶解し、反応混合物を氷浴で冷却する。トリフェルホスフィンジブロミド（１２．３２ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を反応物に１５分以上、徐々に加える。反応物を室温で育て、１２時間攪拌させる。反応物を水および塩水（２ｘ）で洗浄する。有機層を$MgSO_4$で乾燥させる。乾燥剤を濾過し、真空で濃縮すると、粗成残留物が得られる。シリカゲルのクロマトグラフィーを行いヘキサン／酢酸エチル混合物で溶出し、残留物を精製すると、２．４７ｇの表題物（５７％）が得られる。マススペクトル：ｍ／ｚ＝２９０．１（Ｍ＋Ｈ）。
【００９７】
実施例１０７
５－［５－（２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル）］ペンタン酸
５－［５－（２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（２．４７ｇ、８．５４ｍｍｏｌ）を４０ｍｌのジオキサン中で溶解し、２０ｍｌの水中のＬｉＯＨ溶液（１．０３４４ｇ、４３．１９ｍｍｏｌ）を加える反応物を室温で２１時間攪拌させる。反応物を５Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、反応混合物を真空で濃縮し、ジオキサンを除去する。ＥｔＯＡｃ（３ｘ）で水溶性残留物を抽出する。結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させる。乾燥剤を濾過し、真空で濃縮すると、粗成残留物が得られる。ＥｔＯＡｃ／ヘクサンで残留物を再結晶し、１．７６９２ｇの表題物（７５％）を得る。マススペクトル：ｍ／ｚ＝２７６．１（Ｍ＋Ｈ）。
【００９８】
調製１６

５－［２－（５－クロロ－メトキシ－フェニル）－２－オキソ－エチルカルバモイル］ペンタン酸メチルエステル

５’－クロロ－２’－ヒドロキシアセトフェノン（１５．３５９４ｇ、９０．０３ｍｍｏｌ）を無水アセトニトリル１００ｍＬ中の圧力容器内で溶解する。K_2CO_3（１３．７５４１ｇ、９９．５２ｍｍｏｌ）およびＭｅＩ（２５．５６ｍＬ、１０８．０６ｍｍｏｌ）を容器に加える。容器を密閉し、反応混合物を８５℃に１８時間加熱する。反応物を冷却し、真空で濃縮する。残留物をEt_2Oと水に分配する。有機層を２Ｎ　ＮａＯＨ（２ｘ）で洗浄する。結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させる。乾燥剤を濾過し、真空で濃縮し、１３．１５ｇの１－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）エタノン（７９％）が得られる。

【００９９】

$CuBr_2$（２９．４４ｇ、１３１．８１ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で懸濁し、加熱還流する。１－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）エタノン（１３．１５ｇ、７１．２３ｍｍｏｌ）を１００ｍＬの$CHCl_3$で溶解し、反応物に滴下添加する。４時間後、反応物を濾過し、固形物を除去する。濾過液を真空で濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃで溶解する。有機層を飽和$NaHCO_3$水および水で洗浄する。有機層を$MgSO_4$で乾燥させる。乾燥剤を濾過し、真空で濃縮すると、１７．０７ｇの２－ブロモ－１－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）エタノンが得られる。

【０１００】

２－ブロモ－１－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）エタノン（１７．０７ｇ、６４．７８ｍｍｏｌ）を１５０ｍＬの$CHCl_3$で溶解し、ヘキサメチレンテトラミン（９．０９ｇ、６４．８４ｍｍｏｌ）を反応化合物に添加する。反応物を室温で２３時間攪拌させる。濾過により固形物を収集し、固形物をEt_2Oで洗浄する。固形物を１００ｍＬのＭｅＯＨでスラリーし、５０ｍＬの濃縮ＨＣｌを滴下添加する。反応物を室温で加熱還流し、２３時間攪拌させる。反応物を室温で冷却し、固形物を濾過する。濾過液をＭｅＯＨでスラリーし、再度濾過により固形物を収集する。濾過液を濃縮し、１０．９９ｇの２－アミノ－１－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）エタノン塩酸塩が得られる。

【０１０１】

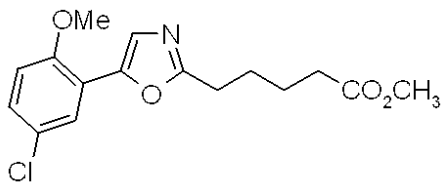
１－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（８．０３６２ｇ、４１．９２ｍｍｏｌ）、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（１．０５２５ｇ、８．６２ｍｍｏｌ）およびアシビン酸モノメチルエステル（６．７１ｇ、４１．９０ｍｍｏｌ）を１００ｍＬのCH_2Cl_2中で溶解し、室温で４５分間攪拌させる。２－アミノ－１－（５－クロロ－メトキシ－フェニル）エタノン塩酸塩（１０．９９ｇ、４６．５５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（９．４２ｇ、９３．１ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、室温で２１時間攪拌させる。反応物を２００ｍＬのCH_2Cl_2で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（２ｘ）、飽和$NaHCO_3$水（２ｘ）および塩水（１ｘ）で洗浄する。有機層を$MgSO_4$で乾燥させる。乾燥剤を濾過し、真空で濃縮すると、９．３９ｇの表題粗成物が得られる。マススペクトル：ｍ／ｚ＝３４２．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０１０２】

実施例１０８

５－［５－（５－クロロ－メトキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル

【化６３】



５－［２－（５－クロロ－メトキシ－フェニル）－２－オキソ－エチルカルバモイル］ペンタン酸メチルエステル（９．３９ｇ、２７．４７ｍｍｏｌ）および４－（ジメチルア

ミノ）ピリジン（６．５４ｇ、５３．５３ｍｍｏｌ）を２５０ｍｌのCH_2Cl_2中で溶解し、反応混合物を氷浴で冷却する。トリフェルホスフィンジブロミド（２２．５４ｇ、５３．４０ｍｍｏｌ）を反応物に１５分以上徐々に加える。反応物を室温で育て、１７時間攪拌させる。反応物を水（１ｘ）および塩水（２ｘ）で洗浄する。有機層を$MgSO_4$で乾燥させる。乾燥剤を濾過し、真空で濃縮すると、粗成残留物が得られる。シリカゲルのクロマトグラフィーを行いヘキサン／酢酸エチル混合物で溶出し、残留物を精製すると、４．３８ｇの表題物（４９％）が得られる。マススペクトルｍ／ｚ＝３２４．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０１０３】

実施例１０９

５－［５－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル

５－［５－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（４．１７４ｇ、１２．８９ｍｍｏｌ）を５０ｍｌのCH_2Cl_2中で溶解し、溶液を－７８℃で冷却する。三フッ化ホウ素（CH_2Cl_2中の１Ｍ溶液の４８．９ｍＬ）を反応物に徐々に加え、室温で温めて、２７時間攪拌する。反応物を－７８℃で冷却し、１００ｍＬのＭｅＯＨを反応混合物に徐々にクエンチする。反応物を室温で温め、１９時間攪拌する。反応混合物を真空で濃縮する。残留物をCH_2Cl_2で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液および塩水で洗浄する。有機層を$MgSO_4$で乾燥させる。乾燥剤を濾過し、真空で濃縮すると、粗成残留物が得られる。シリカゲルのクロマトグラフィーを行いヘキサン／酢酸エチル混合物で溶出し、残留物を精製すると、３．２６ｇの表題物（８２％）が得られる。マススペクトルｍ／ｚ＝３１０．０９（Ｍ＋Ｈ）。

【０１０４】

実施例１１０

５－［５－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸

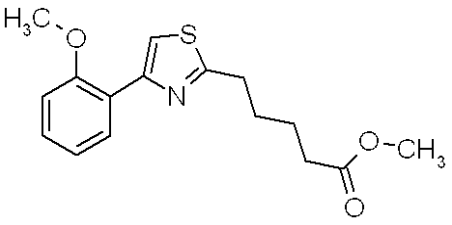
５－［５－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（３．２６ｇ、１０．５２ｍｍｏｌ）を５０ｍＬのジオキサン中で溶解し、２５ｍＬの水中のＬｉＯＨ溶液（１．２６７１ｇ、５０．９１ｍｍｏｌ）を加える。反応物を室温で１８時間攪拌させる。反応物を５Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、反応混合物を真空で濃縮し、ジオキサンを除去する。ＥｔＯＡｃ（３ｘ）で水溶性残留物を抽出する。結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させる。乾燥剤を濾過し、真空で濃縮すると、粗成残留物が得られる。残留物を冷たいＥｔＯＡｃで粉砕する。濾過により生成物を収集し、表題物の１．８８３７ｇ（６０％）を得る。マススペクトル：ｍ／ｚ＝２９６．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０１０５】

実施例１１１

５－［４－（２－メトキシ－フェニル）チアゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル

【化６４】



気体アンモニアをガス分散チューブで急速に攪拌したメチルアジピン酸クロリド（１７．０ｍＬ、１００．０ｍｍｏｌ）０℃溶液にジオキサン（２００ｍＬ、無水）で３０分気泡させる。室温で温める。１時間後、固形塩化アンモニウムを濾過し、母液で濃縮し、２０ｇの白い固形物が得られる。２０％ｉ－ＰｒＯＨ／$CHCl_3$を物質に加え、$MgSO_4$

で乾燥させ濃縮し、５－カルバモイル－ペンタン酸メチルエステル（１５．０９ｇ、９５％）が得られる。

【０１０６】

ＴＨＦ（２００ｍＬ、無水）を５－カルバモイル－ペンタン酸メチルエステル（１１．９４ｇ、７５．０ｍｍｏｌ）および五流化リン（１６．６７ｇ、３７．５ｍｍｏｌ）を含む密封容器に加える。N_2を注入し、密閉し、７５分超音波分解する。固体物を分裂し、密封して窒素ガス（N_2）下の室温で５０時間攪拌する。濃縮し、沸騰した$CHCl_3$および濾過ホット（ｘ３）で粉砕する。結合した母液を濃縮し、１４．５ｇの黄色残留物が得られる。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い０－６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると５－チオカルバモイル－ペンタン酸メチルエステル（７．７２ｇ、５９％）が得られる。

【０１０７】

ＴＨＦ（１２５ｍＬ、無水）を５－チオカルバモイル－ペンタン酸メチルエステル（７．２５ｇ、４１．４ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－２’－メトキシアセトフェノン（９．４８ｇ、４１．４ｍｍｏｌ）を含む密封容器に加える。N_2を注入し、密閉し、８０℃で一晩加熱する。室温で冷却し、ＥｔＯＡｃを加え、$NaHCO_3$水溶液および塩水で洗浄し、ＥｔＯＡｃで各水槽を逆抽出する。結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させ濃縮し、１８ｇの紫色残留物が得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると表題の化合物（９．７ｇ、７７％）が得られる。ＴＬＣ（３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）Ｒ＝０．３８。ＭＳ（ＩＳ）３０６$(M+1)^+$。

【０１０８】

実施例１１２

５－［４－（２－メトキシ－フェニル）チアゾール－２－イル］ペンタン酸

水（６０ｍＬ）中の$LiOH \cdot H_2O$（２．６２ｇ、６２．５ｍｍｏｌ）溶液をジオキサン（１２０ｍＬ）中の５－［４－（２－メトキシ－フェニル）チアゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（３．８２ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）溶液に加え、室温で攪拌する。１時間後、５Ｎ　ＨＣｌ溶液でｐＨ１に酸性化し、濃縮し、ジオキサンの大部分を除去する。２０％ｉ－ＰｒＯＨ／$CHCl_3$と１Ｎ　ＨＣ１水溶液に分配し、層を分離させる。２０％ｉ－ＰｒＯＨ／$CHCl_3$で水層から逆抽出し、結合された有機層を$MgSO_4$で乾燥させ濃縮すると、３ｇのピンク色の油が得られる。ＥｔＯＡｃから再結晶させ、表題の化合物（２．５２ｇ、６９％）を得る。ＭＳ（ＩＳ）２９２$(M+1)^+$。

【０１０９】

実施例１１３

５－［４－（２－メトキシ－フェニル）チアゾール－２－イル］ペンタン酸

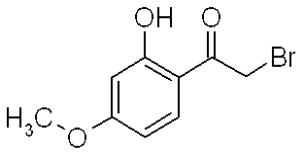
５－［４－（２－メトキシ－フェニル）チアゾール－２－イル］ペンタン酸（３．２０ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）を酢酸（５０ｍｌ、氷）中で溶解し、ＨＢｒ（５０ｍＬ，４８％水溶液）を加え、窒素ガス（N_2）下で６時間加熱還流する。追加のＨＢｒ（２０ｍＬ、４８％水溶液）を加え、窒素ガス（N_2）下で一晩加熱還流する。５Ｎ　ＮａＯＨ溶液でｐＨ４に調整し、ＥｔＯＡｃ（ｘ２）で抽出し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮すると、２．６４ｇの薄茶色の固形物が得られる。ＥｔＯＡｃ／ヘキサンから再結晶させ、表題の化合物（２．１４ｇ、７４％）を得る。ＭＳ（ＩＳ）２７８$(M+1)^+$。

【０１１０】

調製１７

２－ブロモ－１－（２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル）エタノン

【化６５】



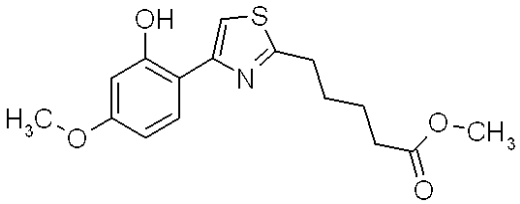
ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）中の銅（ＩＩ）臭気化合物（１６．７９ｇ、７５．２ｍｍｏｌ）懸濁液を窒素ガス（N_2）で加熱還流する。ＣＨＣｌ$_3$（４０ｍＬ）中の２’ヒドロキシ－４’－メトキシアセトフェノン（７．４８ｇ、４５．０ｍｍｏｌ）溶液を懸濁液に３分間以上滴下添加する。乾燥管をコンデンサー上に取り付け、６時間還流する。室温に冷却し、窒素ガス（N_2）下で一晩撹拌する。混合物を濾過し、濾過ケーキをＥｔＯＡｃおよびＣＨＣｌ$_3$で洗い流し、母液で濃縮すると１２．７５グラムの緑色の油状固形物が得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出すると、残留物を精製すると精製していない（およそ７５％純度）の表題の化合物（８．５ｇ、７７％）が得られる。

【０１１１】

実施例１１４

５－［４－（２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル）チアゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル

【化６６】



ＴＨＦ（５０ｍＬ、無水）を、を５－チオカルバモイル－ペンタン酸メチルエステル（２．６３ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－１－（２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル）エタノン（４．９０ｇ、１５．０ｍｍｏｌ、７５％純度）を含む丸底フラスコに加える。窒素ガス（N_2）下で一晩加熱還流する。室温に冷却し、ＥｔＯＡｃを加え、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液、塩水で洗浄し、それぞれの水層をＥｔＯＡｃで逆抽出する。結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させ濃縮すると８グラムの黄色い固形物が得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、続いてフラッシュシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行いＣＨＣｌ$_3$で溶出し、残留物を精製すると表題の化合物（２．６９ｍｇ、５６％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）３２２（Ｍ＋１）$^+$

【０１１２】

実施例１１５

５－［４－（２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル）チアゾール－２－イル］ペンタン酸

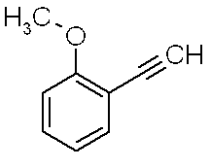
水（２５ｍＬ）中のＬｉＯＨ　H_2O（１．７６ｇ，４１．９ｍｍｏｌ）溶液を、ジオキサン（５０ｍＬ）中のすばやく撹拌した５－［４－（２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル）チアゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（２．６９ｇ、８．４ｍｍｏｌ）溶液に加え、室温で撹拌する。１時間後、５Ｎ　ＨＣｌ溶液でｐＨ１に酸性化し、窒素ガス（N_2）下、冷蔵庫内にて冷却する。濾過して固形物を除去し、氷水で洗い流す。固形物を真空オーブンで一晩乾燥させると、表題の化合物（２．５０ｇ、９６％）が得られる。ＭＳ（Ｉｓ）３０８（ｍ＋１）$^+$

【０１１３】

調製１８

１－エチニル－２－メトキシ－ベンゼン

【化６７】



ヨードアニソール（１７．５５ｇ、７５．０ｍｍｏｌ）、トリメチルシリルアセチレン（１５．９ｍＬ、１１２．５ｍｍｏｌ）、銅（Ｉ）ヨウ化物（０．２９ｇ、１．５ｍｍｏｌ）、およびＴＨＦ（２２５ｍＬ、無水）を乾いた丸底フラスコに加える。ジイソプロピルアミン（２２．１ｍＬ、１５７．５ｍｍｏｌ）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（１．５８ｇ、２．３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を窒素ガス（N_2）下、室温で撹拌する。２．５時間後、反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（ｘ２）で抽出する。結合した有機層を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ濃縮すると２０．８グラムの黒い油が得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０～５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると、２－メトキシ－フェニルエチニル）トリメチルシラン（１３．２ｍｇ、８６％）が得られる。

【０１１４】

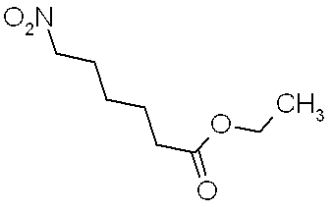
水（３０ｍＬ）中の水酸化カリウム（３．６６ｇ、６５．２ｍｍｏｌ）溶液を撹拌したメタノール（２７５ｍＬ）中の（２－メトキシ－フェニルエチニル）トリメチルシラン（１３．２ｍｇ、６４．４ｍｍｏｌ）溶液に３０分間以上滴下添加し、室温で１．５時間撹拌する。濃縮し、残留物に塩水を加え、ＥｔＯＡｃで抽出する。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ濃縮すると１０．５グラムの黒い油が得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０～５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると表題の化合物（７．６ｇ、８９％）が得られる。

【０１１５】

調製１９

６－ニトロ－ヘキサン酸メチルエステル

【化６８】



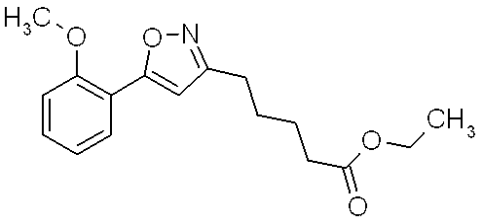
亜硝酸銀（２３１．１ｇ、１５０ｍｍｏｌ）をジエチルエーテル（２３．１ｇ、１５０ｍｍｏｌ）中の撹拌したエチル－ブロモ－ヘキサン酸溶液（１７．７ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）に加え、窒素下で一晩加熱還流する。セライト（登録商標）（Ｃｅｌｉｔｅ（Ｒ））のパッドで濾過し、パッドをジエチルエーテルで洗い流し、濃縮すると２１グラムの黄色の油が得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると表題の化合物（１４．０ｍｇ、７４％）が得られる。

【０１１６】

実施例１１６

５－［５－（２－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸エチルエステル

【化６９】



１，４－フェニレンジイソシアネート（１４．５ｇ、９０．８ｍｍｏｌ）をトルエン（無水、３００ｍＬ）中の１－エチニル－２－メトキシ－ベンゼン（４．０ｇ、３０．３ｍｍｏｌ）および６－ニトロ－ヘキサン酸エチルエステル（８．６ｇ、４５．４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に加え、N_2下で攪拌する。トリエチルアミン（１２．７ｍＬ、９０．８ｍｍｏｌ）を加え、N_2下で加熱還流する。２．５時間後、混合物をセライト（登録商標）のパッドで濾過し、トルエンで洗浄する。濃縮して９ｇのオレンジ色のオイルが得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると表題の化合物（１４．０ｇ、７４％）が得られる。

【０１１７】

実施例１１７

５－［５－（２－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸

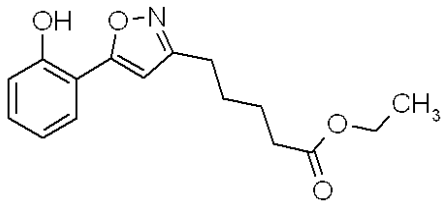
水（３０ｍＬ）中のＬｉＯＨ・H_2O（１．８３ｇ、４３．５ｍｍｏｌ）溶液をジオキサン（６０ｍＬ）中の５－［５－（２－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸エチルエステル（２．６４ｇ、８．７ｍｍｏｌ）の急速に攪拌した溶液に加え、室温で一晩攪拌する。１時間後、５Ｎ　ＨＣｌ溶液でｐＨ１に酸性化し、濃縮してジオキサンの大部分を除去する。残留物を２０％ｉ－ＰｒＯＨ／$CHCl_3$および１ＮＨＣｌ溶液に分離し、層を分離する。２０％ｉ－ＰｒＯＨ／$CHCl_3$で水溶層から逆抽出し、結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮すると２．５ｇの黄色オイルが得られる。ＥｔＯＡｃ／ヘキサンから再結晶化すると表題の化合物（１．９６ｇ、８２％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２７６（Ｍ＋１）$^+$。

【０１１８】

実施例１１８

５－［５－（２－ヒドロフェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸エチルエステル

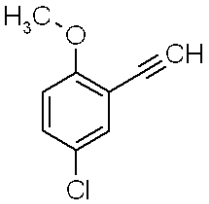
【化７０】



三臭化ホウ素（CH_2Cl_2中４３ｍＬ、４３ｍｍｏｌ、１．０Ｍ溶液）をCH_2Cl_2（４５ｍＬ）中の５－［５－（２－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル）ペンタン酸エチルエステル（５．２０ｇ、１７．１ｍｍｏｌ）の０℃の攪拌溶液に滴下添加する。一晩室温に温める。三臭化ホウ素（CH_2Cl_2中１７ｍＬ、１７ｍｍｏｌ、１．０Ｍ溶液）を加え、N_2下、室温で攪拌する。４時間後、三臭化ホウ素（CH_2Cl_2中１７ｍＬ、１７ｍｍｏｌ、１．０Ｍ溶液）を加え、N_2下、室温で攪拌する。２時間後、エタノール（無水、５０ｍＬ）を滴下添加して急冷する。残留物を$CHCl_3$に溶解し、飽和$NaHCO_3$溶液（ｘ２）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて濃縮すると４．７ｇの黄褐色の固形物が得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い３－２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると表題の化合物（３．９６ｇ、８０％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２９０（Ｍ＋１）$^+$。

【０１１９】
実施例１１９
５－［５－（２－ヒドロキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸
水（６０ｍＬ）中のＬｉＯＨ・H_2O（２．８７ｇ、６８．４ｍｍｏｌ）をジオキサン（１２０ｍＬ）中の５－［５－（２－ヒドロキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル）ペンタン酸エチルエステル（３．９６ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）の急速に攪拌した溶液に加え、室温で一晩攪拌する。１時間後、５Ｎ　ＨＣｌ溶液でｐＨ１に酸性化し、濃縮してジオキサンの大部分を除去する。水を残留物に加え、冷蔵庫に一晩置く。固形物を濾過して分離し、水で洗浄し、５０℃の真空オーブンで６時間乾燥させると表題の化合物（３．１１ｇ、８７％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２６２（Ｍ＋１）$^+$。

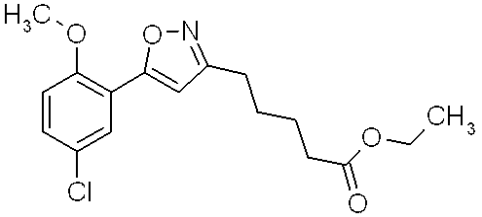
【０１２０】
調製２０
４－クロロ－２－エチニル－１－メトキシ－ベンゼン
【化７１】



４－クロロ－２－ヨード－アニソール（１０．９ｍＬ、７５．０ｍｍｏｌ）、トリメチルシリルアセチレン（１５．９ｍＬ、１１２．５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．２９ｇ、１．５ｍｍｏｌ）、およびＴＨＦ（無水、２２５ｍＬ）を乾いた丸底フラスコに加える。ジイソプロピルアミン（２２．１ｍＬ、１５７．５ｍｍｏｌ）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（１．５８ｇ、２．３ｍｍｏｌ）を加え、混合物をN_2下、室温で一晩攪拌する。反応物を水で急冷し、ＥｔＯＡｃ（ｘ２）で抽出する。結合した有機層を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮すると２４ｇの黒色オイルが得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－３％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると（５－クロロ－２－メトキシ－フェニルエチニル）トリメチルシラン（１３．７ｇ、７６％）が得られる。

【０１２１】
水（３０ｍＬ）中の水酸化カリウム（３．２８ｇ、５８．５ｍｍｏｌ）溶液をメタノール（２７５ｍＬ）中の（５－クロロ－２－メトキシ－フェニルエチニル）トリメチルシラン（１３．７ｇ、５７．４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に２５分間以上滴下添加し、室温で２時間攪拌する。濃縮し、塩水を残留物に加えてＥｔＯＡｃ（ｘ２）で抽出する。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮すると１３ｇの黒色オイルが得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると表題の化合物（８．９８ｇ、９４％）が得られる。

【０１２２】
実施例１２０
５－［５－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸エチルエステル
【化７２】



１，４－フェニレンジイソシアネート（８．４１ｇ、５２．５ｍｍｏｌ）をトルエン（

無水、３００ｍＬ）中の４－クロロ－２－エチニル－１－メトキシ－ベンゼン（４．０ｇ、３０．３ｍｍｏｌ）および６－ニトロ－ヘキサン酸エチルエステル（８．６ｇ、４５．４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に加え、N_2下、室温で攪拌する。トリエチルアミン（７．３ｍＬ、５２．５ｍｍｏｌ）を加え、N_2下で一晩加熱還流する。混合物をセライト（登録商標）のパッドで濾過し、トルエンで洗浄する。濃縮すると６．６ｇのオレンジ色のオイルが得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると表題の化合物（４．５１ｇ、７６％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）３３８（Ｍ＋１）$^+$。

【０１２３】

実施例１２１

５－［５－（５－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸エチルエステル

三臭化ホウ素（CH_2Cl_2中３９ｍＬ、３９ｍｍｏｌ、１．０Ｍ溶液）をCH_2Cl_2（４０ｍＬ）中の５－［５－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸エチルエステル（４．３９ｇ、１３ｍｍｏｌ）の－７８℃の攪拌溶液に加える。室温に温める。２時間後、－７８℃に冷却し、三臭化ホウ素（CH_2Cl_2中１３ｍＬ、１３ｍｍｏｌ、１．０Ｍ溶液）を滴下添加し、一晩室温に温める。エタノール（無水、６０ｍＬ）を滴下添加して急冷する。残留物を$CHCl_3$に溶解し、飽和ＮａＨCO_3溶液（ｘ２）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて濃縮すると３．７ｇの黄褐色の固形物が得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると表題の化合物（３．３ｇ、７８％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）３２４（Ｍ＋１）$^+$。

【０１２４】

実施例１２２

５－［５－（５－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸

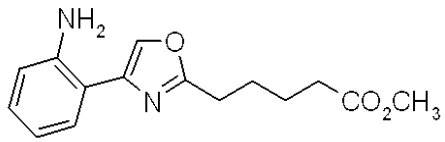
水（３０ｍＬ）中のＬｉＯＨ・H_2O（２．１４ｇ、５１．０ｍｍｏｌ）溶液をジオキサン（６０ｍＬ）中の５－［５－（５－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸エチルエステル（３．３０ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）の急速に攪拌した溶液に加え、室温で一晩攪拌する。１時間後、５Ｎ　ＨＣｌ溶液でｐＨ１に酸性化し、冷蔵庫に一晩置く。固形物を濾過して分離し、水で洗浄すると表題の化合物（２．７３ｇ、９１％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２９６（Ｍ＋１）$^+$。

【０１２５】

実施例１２３

５－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル

【化７３】



メチルアジピン酸クロリド（２７ｍＬ、１５９ｍｍｏｌ）をジオキサン（３００ｍＬ）に溶解し、陽気を室温の水浴に置く。慎重にアンモニアガス（余剰分）を気泡させ、混合物を１－２時間攪拌させる。混合物を濾過して固形物を除去する。固形物を$CHCl_3$に懸濁させ、再度濾過する。結合した濾過物を濃縮し、真空で乾燥させると２４．８７ｇ（９８％）の５－カルバモイル－ペンタン酸メチルエステルが得られる。

【０１２６】

２－ブロモ－２’－ニトロアセトフェノン（９．６ｇ、３９．３ｍｍｏｌ）を５－カルバモイル－ペンタノン酸エステル（１２．０ｇ、７５．５ｍｍｏｌ）を結合し、純粋な混合物を密閉容器中１２０－１４０℃で約６時間加熱する。混合物を冷却し、メタノールを

加えて混合物を室温で一晩撹拌する。混合物を濾過し、残留物をａｑ　ＮａＨＣＯ$_3$およびＥｔＯＡｃに分離する。結合した抽出物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮する。最初にシリカゲル（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）のクロマトグラフィーを行い、次にシリカゲル（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）のクロマトグラフィーを行うと５－［４－（２－ニトロ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（４．６５ｇ、３９％）が収集される。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^+$３０５．１、３０６．３ｍ／ｚ。

【０１２７】

５－［４－（２－ニトロ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（２．５ｇ、８．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ中の５％Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ）およびＰｄ／ブラック（５０ｍｇ）と結合し、パール（登録商標）（Ｐａｒｒ（Ｒ））装置において水素（ｉｎｉｔ．３９ｐｓｉ）で反応させる。還元が完了したら、混合物をセライト（登録商標）で濾過し、濾過物を濃縮する。残留物についてシリカゲル（ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）のクロマトグラフィーを行うと２．０５ｇ（９１％）の５－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステルが収集される。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^+$２７５．１、２７６．２ｍ／ｚ。

【０１２８】

実施例１２４

５－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸

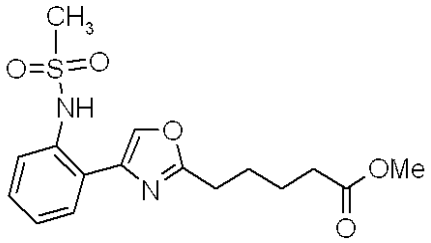
５－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（２．５ｇ、９．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３ｍＬ）、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）および１Ｎ　ＮａＯＨ（１５ｍＬ）と結合し、加水分解が完了するまで撹拌する。混合物を濃縮し、残留物を水で希釈して、ａｑ　ＨＣｌでｐＨ値を２．５－３．５に調整する。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、抽出物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させて濃縮する。残留物についてシリカゲル（ＥｔＯＡｃ）のクロマトグラフィーを行うと５－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸（２．０３ｇ、８６％）が収集される。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^+$２６１．１ｍ／ｚ。

【０１２９】

実施例１２５

５－［４－（２－メタンスルホニルアミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル

【化７４】



５－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（２．１８ｇ、７．９６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解し、ピリジン（１．２０ｍＬ、１４．８ｍｍｏｌ）を加える。塩化メタンスルホニル（余剰分）を加え、反応が完了するまで混合物を室温で撹拌する。混合物を濃縮し、残留物を氷／ａｑ　ＮａＨＣＯ$_3$で急冷し、ＥｔＯＡｃで抽出する。結合した抽出物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させて濃縮する。残留物についてシリカゲル（ＥｔＯＡｃ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）のクロマトグラフィーを行うと５－［４－（２－メタンスルホニルアミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（２．８ｇ、１００％）が分離される。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^+$３５３．２、３５４．３ｍ／ｚ。

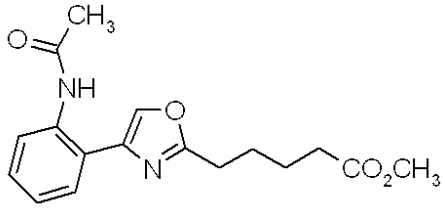
【０１３０】

実施例１２６

５－［４－（２－メタンスルホニルアミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペン

タン酸
５－［４－（２－メタンスルホニルアミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（２．７５ｇ、７．８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３ｍＬ）、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）および１Ｎ　ＮａＯＨ（２０ｍＬ）と結合し、加水分解が完了するまで室温で撹拌する。混合物を濃縮し、残留物を水で希釈して、ａｑ　ＨＣｌでｐＨ値を３．０－３．５に調整する。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、抽出物をNa_2SO_4で乾燥させて濃縮する。残留物についてシリカゲル（ＥｔＯＡｃ）のクロマトグラフィーを行うと５－［４－（２－メタンスルホニルアミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸（２．１６ｇ、８２％）が収集される。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$３３９．２、３４０．３ｍ／ｚ。

【０１３１】
実施例１２７
５－［４－（２－アセチルアミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル
【化７５】

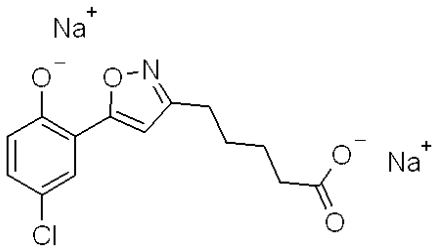


５－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（４．０５ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．２６ｍＬ、１６．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４０ｍＬ）に溶解し、塩化アセチル（１．１６ｍＬ、１６．２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌する。混合物を濃縮し、残留物をａｑ　$NaHCO_3$およびＥｔＯＡｃに分離する。結合した抽出物をNa_2SO_4で乾燥させて濃縮する。残留物についてシリカゲル（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと５－［４－（２－アセチルアミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（３．５１ｇ、７５％）が分離される。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$３１７．２ｍ／ｚ。

【０１３２】
実施例１２８
５－［４－（２－アセチルアミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸
５－［４－（２－アセチルアミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（３．２６ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３ｍＬ）、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）および１Ｎ　ＮａＯＨ（４０ｍＬ）と結合し、加水分解が完了するまで室温で撹拌する。混合物を濃縮し、残留物を水で希釈して、ａｑ　ＨＣｌでｐＨ値を３．５－４．０に調整する。混合物を１－２％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃで抽出し、結合した抽出物を真空で濃縮する。結果として得られた残留物についてシリカゲル（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと５－［４－（２－アセチルアミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル）ペンタン酸（２．７６ｇ、８９％）が収集される。ＭＳ（ＥＳ）：$(M-1)^-$３０１．２、３０２．３ｍ／ｚ。

【０１３３】
実施例１２９
５－［５－（５－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸二ナトリウム酸

【化７６】



水（３ｍＬ）中のＮａＯＨ（７３９ｍｇ、１８．５ｍｍｏｌ）溶液を水（３ｍＬ）中の５－［５－（５－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸（２．７３ｇ、９．２３ｍｍｏｌ）懸濁液に加え、室温で攪拌する。５５℃に１時間加熱し、加熱した溶液を濾過し、濃縮して５０－６０℃の真空オーブンに２日間置く。固形物を削り、粉砕して５０－６０℃の真空オーブンに一晩置くと表題の化合物（３．１４ｇ、１００％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２９６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１３４】

調製２１

５－ニトロ－ペンタン酸メチルエステル

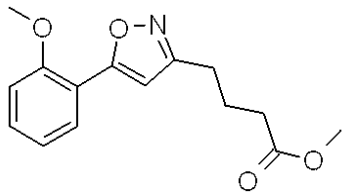
亜硝酸銀（２９．８４ｇ、１９３．９ｍｍｏｌ）をジエチルエーテル（１６５ｍＬ、無水）中のメチル５－ブロモ－吉草酸塩（２５．２２ｇ、１２９．３ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に加え、N_2下で一晩加熱還流する。セライト（登録商標）のパッドで濾過し、ジエチルエーテルでパッドを洗浄して濃縮すると２１ｇの黄色オイルが得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると７．８７ｇの表題化合物（３８％）が得られる。

【０１３５】

実施例１３０

４－［５－（２－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ブチル酸メチルエステル

【化７７】



１，４－フェニレンジイソシアネート（１９．２２ｇ、１２０．０ｍｍｏｌ）をトルエン（無水、３００ｍＬ）中の１－エチニル－２－メトキシ－ベンゼン（２２０４９０１、５．２９ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）および５－ニトロ－ペンタン酸メチルエステル（７．９１ｇ、４９．１ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に加え、N_2下で攪拌する。トリエチルアミン（１６．７ｍＬ、１２０．０ｍｍｏｌ）を加え、N_2下で一晩加熱還流する。混合物をセライト（登録商標）のパッドで濾過し、トルエンで洗浄する。濃縮すると１２．４ｇの黄色オイルが得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると表題の化合物（１４．０ｇ、７４％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２７６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１３６】

実施例１３１

４－［５－（２－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ブチル酸

水（３０ｍＬ）中のＬｉＯＨ（０．９８ｇ、４０．８６ｍｍｏｌ）溶液をジオキサン（６０ｍＬ）中の４－［５－（２－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ブチル酸メチルエステル（２．２５ｇ、８．１７ｍｍｏｌ）の急速に攪拌した溶液に加え、室温で一晩攪拌する。１Ｎ　ＨＣｌ溶液で急冷し、濃縮してジオキサンの大部分を除去す

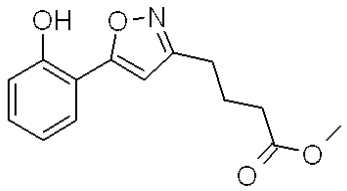
る。１Ｎ　ＮａＯＨをｐＨ値４－５に調整し、ＥｔＯＡｃ（ｘ２）で抽出する。結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮すると２．１５ｇの黄色オイルが得られる。ＥｔＯＡｃ／ヘキサンから再結晶化すると表題の化合物（１．６７ｇ、７８％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２６２（Ｍ＋１）$^+$。

【０１３７】

実施例１３２

４－［５－（２－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ブチル酸メチルエステル

【化７８】



三臭化ホウ素（CH_2Cl_2中５１．２ｍＬ、５１．２ｍｍｏｌ、１．０Ｍ溶液）をCH_2Cl_2（３０ｍＬ）中の５－［５－（５－（２－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸エチルエステル（２．８２ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）の－７８℃の撹拌溶液に３０分間以上滴下添加する。一晩室温に温める。０℃に冷却し、メタノール（無水、６０ｍＬ）を滴下添加して急冷する。室温に温め、飽和$NaHCO_3$溶液（ｘ２）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて濃縮すると２．７ｇの黄色オイルが得られる。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い５－５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると表題の化合物（２．２８ｇ、８５％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２６２（Ｍ＋１）$^+$。

【０１３８】

実施例１３３

５－［５－（５－（２－ヒドロキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル）ペンタン酸］

水（１５ｍＬ）中のＬｉＯＨ（１．０４ｇ、４３．６ｍｍｏｌ）溶液をジオキサン（１２０ｍＬ）中の４－［５－（２－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ブチル酸メチルエステル（２．２８ｇ、８．７ｍｍｏｌ）の急速に撹拌した溶液に加え、室温で一晩撹拌する。１時間後、５Ｎ　ＨＣｌ溶液でｐＨ１に酸性化し、濃縮してジオキサンの大部分を除去する。残留物に水を加え、冷蔵庫に一晩置く。固形物を濾過し、水で洗浄して５０℃の真空オーブンで６時間乾燥させると表題の化合物（３．１１ｇ、８７％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２６２（Ｍ＋１）$^+$。

【０１３９】

調製２２

５－アジド－ペンタン酸メチルエステル

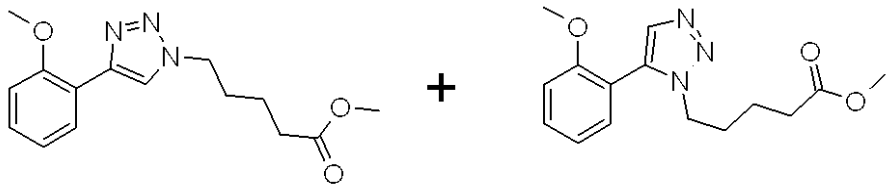
アジ化ナトリウム（１２．５ｇ、１９３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（無水、２００ｍＬ）中の急速に撹拌した５－ブロモ吉草酸塩（２５．０８ｇ、１２９ｍｍｏｌ）溶液に加える。N_2下、室温で一晩撹拌する。水（４００ｍＬ）を加え、３０分間撹拌する。Et_2O（ｘ３）で抽出し、結合したEt_2O層を塩水（ｘ３）で洗浄する。有機層を$MgSO_4$で乾燥させて濃縮すると表題の化合物（２０．３ｇ、１００％）が得られる。

【０１４０】

実施例１３４および１３５

５－［４－（２－メトキシ－フェニル）－［１，２，３］トリアゾール－１－イル］ペンタン酸メチルエステルおよび５－［５－（２－メトキシ－フェニル）－［１，２，３］トリアゾール－１－イル］ペンタン酸メチルエステル

【化７９】



A B

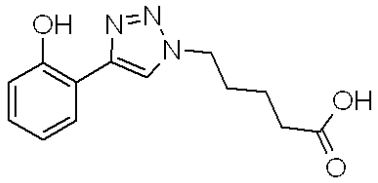
１－エチニル－２－メトキシ－ベンゼン（２２０４９０１、５．２９ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）、５－アジド－ペンタン酸メチルエステル（９．４３ｇ、６０．０ｍｍｏｌ）、およびトルエン（無水、１２０ｍＬ）を乾いたフラスコに加え、N_2下、一晩加熱還流する。濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、次に０－２５％ＥｔＯＡｃ／トルエンで溶出し、残留物を精製すると表題の化合物Ａ（２．８５ｇ）およびＢ（２．９９ｇ）が合わせて５０％の収率で得られる。ＮＯＥＳＹ実験でＡの構造を確認した。ＭＳ（ＩＳ）２９０（Ｍ＋１）$^+$。

【０１４１】

実施例１３６

５－［４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－［１，２，３］トリアゾール－１－イル］ペンタン酸

【化８０】



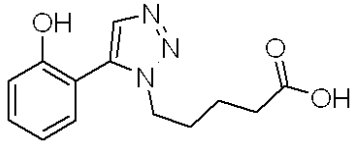
５－［４－（２－メトキシ－フェニル）－［１，２，３］トリアゾール－１－イル］ペンタン酸メチルエステル（２．４０ｇ、８．２９ｍｍｏｌ）、臭化水素酸（５０ｍＬ、水中４８％）、および酢酸（氷、２５ｍＬ）を結合し、N_2下で４時間加熱還流する。臭化水素酸（２５ｍＬ、水中４８％）および酢酸（氷、２５ｍＬ）を加え、N_2下で一晩加熱還流を続ける。室温に冷却し、濾過により固形物を分離して５０℃の真空オーブンで一晩乾燥させると表題の化合物（１．４５ｇ、６７％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２６０（Ｍ－１）$^-$。

【０１４２】

実施例１３７

５－［５－（２－メトキシ－フェニル）－［１，２，３］トリアゾール－１－イル］ペンタン酸

【化８１】



５－［５－（２－メトキシ－フェニル）－［１，２，３］トリアゾール－１－イル］ペンタン酸メチルエステル（２．９９ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）、臭化水素酸（５０ｍＬ、水中４８％）、および酢酸（氷、５０ｍＬ）を結合し、N_2下で３時間加熱還流する。臭化水素酸（２０ｍＬ、水中４８％）を加え、N_2下で一晩加熱還流を続ける。室温に冷却し、５Ｎ　ＮａＯＨ溶液でｐＨ４に塩基性化する。ＥｔＯＡｃ（ｘ３）で水層から抽出し、結合した有機層を塩水で洗浄し、結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮すると２．６ｇの黄色オイルが得られる。濃縮後SiO_2を吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い３－５％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で溶出し、残留物を精製する。Et_2Oを加え、濃縮（ｘ５）して溶媒を除去すると表題の化合物（２．１６ｇ、８０％）

が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２６２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１４３】

実施例１３８

５－［５－（２－メトキシ－フェニル）－［１，２，３］トリアゾール－１－イル］ペンタン酸二ナトリウム塩

水（３ｍＬ）中のＮａＯＨ（０．６６ｇ、１６．５３ｍｍｏｌ）溶液を５－［５－（２－メトキシ－フェニル）－［１，２，３］トリアゾール－１－イル］ペンタン酸（２．１６ｇ、８．２７ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、５０℃に１時間加熱する。濃縮し、５０℃の真空オーブンで一晩加熱する。Et_2Oを加え、濾過により固形物を分離する。固形物を５０℃の真空オーブンで一晩乾燥させると（固形物は極めて湿りやすいため）表題の化合物（２．０ｇ、７９％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２６２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１４４】

調製２３

Ｎ－（２－エチニル－フェニル）アセトアミド

ヨウ化銅（Ｉ）（０．３８ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を乾いた丸底フラスコに入ったＴＨＦ（無水、３００ｍＬ）中の２－ヨード－アニリン（２１．９ｇ、１００．０ｍｍｏｌ）およびトリメチルシリルアセチレン（２１．２ｍＬ、１５０．０ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に加える。ジイソプロピルアミン（２９．４ｍＬ、２１０．０ｍｍｏｌ）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（２．１１ｇ、３．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物をN_2下、室温で攪拌する。５時間後、反応物を水で急冷し、ＥｔＯＡｃ（ｘ３）で抽出する。結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮すると２７．５ｇの黒色オイルが得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると２－トリメチルシラニルエチニル－フェニルアミン（１７．７ｇ、９３％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）１９０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１４５】

無水酢酸（２．６ｍＬ、２７．５ｍｍｏｌ）をピリジン（１００ｍＬ）中の２－トリメチルシラニルエチニル－フェニルアミン（２２３８８５３、４．７３ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）の０℃の攪拌溶液にN_2下、滴下添加する。一晩室温に温める。濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃおよび１Ｎ　ＨＣｌに分離し、層を分ける。ＥｔＯＡｃで水層から抽出し、結合した有機層を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮する。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－１５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製するとＮ－（２－トリメチルシラニルエチニル－フェニル）アセトアミド（４．６７ｇ、８１％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２３１．９（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１４６】

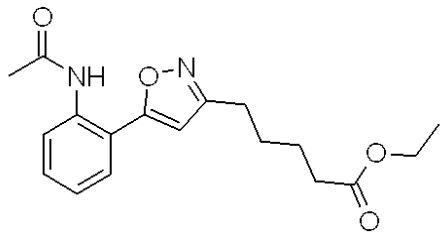
水（１００ｍＬ）中の水酸化カリウム（１．６２ｇ、２８．８ｍｍｏｌ）溶液をメタノール（５０ｍＬ）中のＮ－（２－トリメチルシラニルエチニル－フェニル）アセトアミド（４．４４ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）の急速に攪拌した溶液に加え、室温で４時間攪拌する。濃縮し、残留物に塩水を加え、ＥｔＯＡｃ（ｘ３）で抽出する。結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮し、$CHCl_3$を加えて濃縮すると２．８２ｇの薄黄色の固形物が得られる。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると表題の化合物（２．５６ｇ、８４％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）１６０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１４７】

実施例１３９

５－［５－（２－アセチルアミノ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸エチルエステル

【化８２】



１，４－フェニレンジイソシアネート（５．１５ｇ、３２．２ｍｍｏｌ）をトルエン（無水、２００ｍＬ）中のＮ－（２－エチニル－フェニル）アセトアミド（２．５６ｇ、１６．１ｍｍｏｌ）および６－ニトロ－ヘキサン酸エチルエステル（４．５６ｇ、２４．１ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に加え、N_2下で攪拌する。トリエチルアミン（４．５ｍＬ、３２．２ｍｍｏｌ）を加え、N_2下で一晩加熱還流する。混合物をセライト（登録商標）のパッドで濾過し、トルエンで洗浄する。濃縮すると６．２ｇの黄色オイルが得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると表題の化合物（４．０２ｇ、７６％）が得られる。ＮＯＥＳＹにより正しい位置異性体が確認される。ＭＳ（ＩＳ）３３１（Ｍ＋１）$^+$。

【０１４８】

実施例１４０

５－［５－（２－アセチルアミノ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸

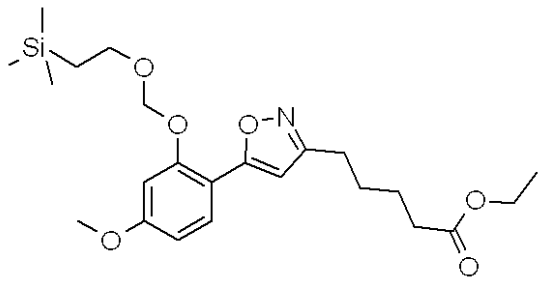
２Ｎ　ＨＣｌ溶液（１００ｍＬ、水中）を５－［５－（２－アセチルアミノ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸エチルエステル（４．０２ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）に加え、N_2下で一晩加熱還流する。室温に冷却し、濃縮すると表題の化合物（３．４６ｇ、収率９６％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２５９（Ｍ－１）$^-$。

【０１４９】

調製２４

５｛５－［４－メトキシ－２－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）フェニル］イソオキサゾール－３－イル｝ペンタン酸エチルエステル

【化８３】



$CHCl_3$（７００ｍＬ）中のヨード（２５．４ｇ、１００ｍｍｏｌ）の純粋な懸濁液を３－メトキシフェノール（１０．８ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）、トリフルオロ酢酸銀（２２．１ｇ、１００ｍｍｏｌ）、および$CHCl_3$（１００ｍＬ）の攪拌混合物にN_2下、室温で２時間滴下添加する。N_2下室温で６０分間攪拌した後、混合物をセライト（登録商標）で濾過し、パッドを$CHCl_3$で洗浄する。溶液を０．１Ｎ　$Na_2S_2O_4$水溶液、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、$CHCl_3$で水溶液から逆抽出する。結合した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮すると２６．６ｇの茶色オイルが得られる。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い、$CHCl_3$で溶出して残留物を精製すると２－ヨード－５－メトキシ－フェノール（１８．４ｇ、７４％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２４９（Ｍ－１）$^-$。

【０１５０】

ヨウ化銅（Ｉ）（０．２８ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を乾いた丸底フラスコに入ったＴＨＦ（無水、２２５ｍＬ）中の２－ヨード－５－メトキシ－フェノール（１８．４ｇ、７３．６ｍｍｏｌ）およびトリメチルシリルアセチレン（１５．６ｍＬ、１１０．４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に加える。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（１．５５ｇ、２．２ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルアミン（２１．７ｍＬ、１５４．５ｍｍｏｌ）を加え、混合物をN_2下、室温で一晩攪拌する。反応物を水で急冷し、ＥｔＯＡｃ（ｘ３）で抽出する。結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮すると２９ｇの黒色オイルが得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－１５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると５－メトキシ－２トリメチルシラニルエチニル－フェノール（１１．５ｇ、７１％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２２１（Ｍ＋１）$^+$。

【０１５１】

ジイソプロピルアミン（１１．０ｍＬ、７８．３ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2中の５－メトキシ－２－トリメチルシラニルエチニル－フェノール（１１．５ｇ、５２．２ｍｍｏｌ）の急速に攪拌した溶液にN_2下、室温で加える。２－（トリメチルシリル）エトキシメチル塩化物（１３．９ｍＬ、７８．３ｍｍｏｌ）を５分間以上滴下添加し、N_2下、室温で一晩攪拌する。１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で酸性化し、水を加え、層を分ける。CH_2Cl_2（ｘ２）で水層から抽出し、結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させ濃縮する。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い、０－５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して残留物を精製すると４－メトキシ－２－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－１－トリメチルシラニルエチニル－ベンゼン（１３．５ｇ、７４％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）３５１（Ｍ＋１）$^+$。

【０１５２】

水（２０ｍＬ）中の水酸化カリウム（２．３ｇ、４０．４ｍｍｏｌ）をメタノール（２００ｍＬ）中の４－メトキシ－２－（２－トリメチルシラニル－エトキシメトキシ）－１－トリメチルシラニルエチニル－ベンゼン（１３．５ｇ、３８．５ｍｍｏｌ）の急速に攪拌した溶液に加え、室温で１時間攪拌する。濃縮し、残留物に塩水を加え、ＥｔＯＡｃ（ｘ２）で抽出する。結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させ濃縮すると１１．７ｇの茶色のオイルが得られる。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い、０－１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して残留物を精製すると［２－（２－エチニル－５－メトキシ－フェノキシメトキシ）エチル］トリメチル－シラン（１０．０ｇ、９３％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２７９（Ｍ＋１）$^+$。

【０１５３】

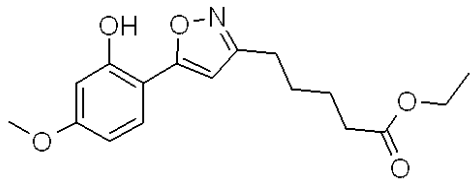
１，４－フェニレンジイソシアネート（６．４１ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）をトルエン（無水、１５０ｍＬ）中の［２－（２－エチニル－５－メトキシ－フェノキシメトキシ）エチル］トリメチル－シラン（５．５７ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）および６－ニトロ－ヘキサン酸エチルエステル（７．５６ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に加え、N_2下で攪拌する。トリエチルアミン（５．６ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）を加え、N_2下で加熱還流する。２時間後、追加のトルエン（無水、１５０ｍＬ）を加え、一晩還流を続ける。混合物をセライト（登録商標）のパッドで濾過し、トルエンで洗浄する。濃縮すると８．７ｇの黄色オイルが得られる。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い０－２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、次に０－３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出し、残留物を精製すると表題の化合物（５．２０ｇ、５８％）が得られる。ＮＯＥＳＹにより正しい位置異性体が確認される。ＭＳ（ＩＳ）４５０（Ｍ＋１）$^+$。

【０１５４】

実施例１４１

５－［５－（２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸エチルエステル

【化８４】



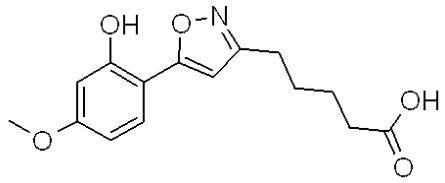
メタノール（５０ｍＬ）中のＨＣｌ（濃縮、１０ｍＬ）溶液をＴＨＦ（７５ｍＬ）およびメタノール（７５ｍＬ）中の５－［５－（２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸エチルエステル（４．６８ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）に加える。N_2下、室温で撹拌する。反応物を飽和$NaHCO_3$で急冷し、ＥｔＯＡｃ（ｘ３）で抽出する。結合した有機層を$MgSO_4$で乾燥させ濃縮する。SiO_2に吸着させ、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを行い、５－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して残留物を精製すると表題の化合物（２．２５ｇ、７１％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）３０６$(M+1)^+$。

【０１５５】

実施例１４２

５－［５－（２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸

【化８５】



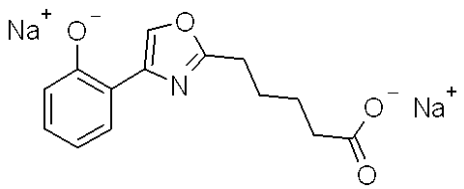
水（１５ｍＬ）中のＬｉＯＨ（０．９６ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）溶液をジオキサン（２５ｍＬ）中の５－［５－（２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル）イソオキサゾール－３－イル］ペンタン酸エチルエステル（２．４５ｇ、８．０ｍｍｏｌ）の急速に撹拌した溶液に加え、室温で２時間撹拌する。５Ｎ　ＨＣｌ溶液でｐＨ１に酸性化すると白色の沈殿物が得られる。室温に冷まし、水を加える。固形物を濾過し、水で洗浄し、５０℃の真空オーブンで３時間乾燥させると表題の化合物（１．８６ｇ、８０％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２９２$(M+1)^+$。

【０１５６】

実施例１４３

５－［４－（２－ヒドロキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸二ナトリウム塩

【化８６】



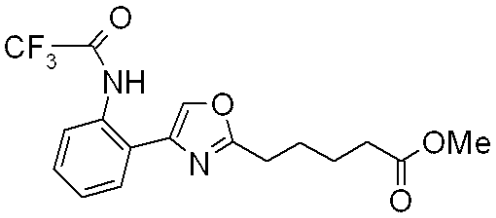
水（５ｍＬ）中のＮａＯＨ（１．１５ｇ、２８．７５ｍｍｏｌ）溶液を水（３０ｍＬ）中の５－［４－（２－ヒドロキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸（例６の化合物、３．７６ｇ、１４．３８ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、室温で撹拌する。５０℃に１時間加熱し、加熱した溶液を濾過し、濃縮して５０－６０℃の真空オーブンに一晩置く。固形物を削り、粉砕して、５０－６０℃の真空オーブンに６０時間置くと表題の化合物（４．３９ｇ、１００％）が得られる。ＭＳ（ＩＳ）２６０$(M-1)^-$。

【０１５７】

実施例１４４

５－｛４－［２－（２，２，２－トリフルオロ－アセチルアミノ）フェニル］オキサゾール－２－イル｝ペンタン酸メチルエステル

【化８７】



５－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（１．４ｇ、５．１ｍｍｏｌ）をＥｔ$_2$Ｏ（２５ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（０．７１ｍＬ、５．１ｍｍｏｌ）を加える。混合物を氷浴で冷却し、トリフルオロ酢酸無水物（０．７２ｍＬ、５．１ｍｍｏｌ）を加え、反応が完了するまで混合物を０℃で攪拌する。混合物をａｑ　ＮａＨＣＯ$_3$で急冷し、ＥｔＯＡｃで抽出する。結合した抽出物をＮａ$_3$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮する。残留物についてシリカゲル（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）のクロマトグラフィーを行うと５－｛４－［２－（２，２，２－トリフルオロ－アセチルアミノ）フェニル］オキサゾール－２－イル｝ペンタン酸メチルエステル（１．６９ｇ、８９％）が分離される。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^+$　３７１．１、３７２．３ｍ／ｚ。

【０１５８】

実施例１４５

５－（４－｛２－［メチル－２，２，２－トリフルオロ－アセチル］アミノ｝フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル

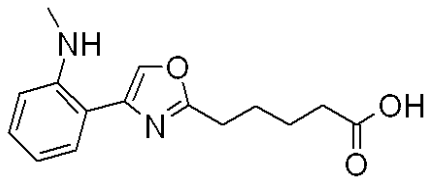
５－｛４－［２－（２，２，２－トリフルオロ－アセチルアミノ）フェニル］オキサゾール－２－イル｝ペンタン酸メチルエステル（１．６ｇ、４．３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２５ｍＬ）に溶解し、窒素下、室温で攪拌する。少量の水素化ナトリウム（６０％、０．１７ｇ、４．３ｍｍｏｌ）を加え、脱プロトン化が完了するまで混合物を攪拌する。次に、ヨードメタン（０．５４ｍＬ、８．７ｍｍｏｌ）を追加し、反応が完了するまで５０－６０℃で加熱する。混合物を濃縮し、残留物を水およびＥｔＯＡｃに分離する。結合した抽出物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮する。残留物についてシリカゲル（３％ＥｔＯＡｃ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）のクロマトグラフィーを行うと５－（４－｛２－［メチル－２，２，２－トリフルオロ－アセチル］アミノ｝フェニル）オキサゾール－２－イル）ペンタン酸メチルエステル（１．６３ｇ、９８％）が分離される。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^+$　３８５．１、３８６．３ｍ／ｚ。

【０１５９】

実施例１４６

５－［４－（２－メチルアミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸

【化８８】



５－（４－｛２－［メチル－２，２，２－トリフルオロ－アセチル］アミノ｝フェニル）オキサゾール－２－イル）ペンタン酸メチルエステル（２．３８ｇ、６．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）および２Ｎ　ＮａＯＨ（１２ｍＬ）と結合し、加水分解が完了するまで攪拌する。混合物を濃縮し、残留物を水で希釈して、ａｑ　ＨＣｌでｐＨ値を４．０に調整する。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、抽出物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させて濃縮する。残留物についてシリカゲル（３％ＥｔＯＡｃ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）のクロマトグラフィーを行うと５－［４－（２－メチルアミノ－フェニル）オキサゾール－２－イ

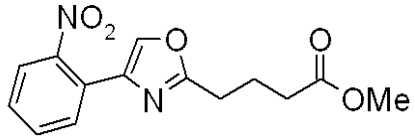
ル］ペンタン酸（１．６３ｇ、９６％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$２７５．１ｍ／ｚ。

【０１６０】

調製２５

４－［４－（２－ニトロ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ブチル酸メチルエステル

【化８９】



メチル（４－クロロホルミル）ブチラート（２０ｍＬ、１４４ｍｍｏｌ）をジオキサン（２５０ｍＬ）に溶解し、容器を室温の水浴に置く。慎重にアンモニアガス（過剰分）を気泡させ、混合物を１－２時間攪拌する。混合物を濾過して固形物を除去する。固形物を$CHCl_3$で懸濁し、再度濾過する。結合した濾過物を濃縮し、真空で乾燥させると１９．７ｇ（９４％）の４－カルバモイル－ブチル酸メチルエステルが得られる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$　１６８．１ｍ／ｚ。

【０１６１】

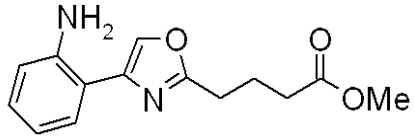
２－ブロモ－２’－ニトロアセトフェノン（１０．４ｇ、４２．６ｍｍｏｌ）を４－カルバモイル－ブチル酸メチルエステル（１２．２ｇ、８４．１ｍｍｏｌ）と結合し、純粋な混合物を密閉容器に入れて１２０－１５０℃で約４－６時間加熱する。混合物を冷却し、メタノールを入れた丸底フラスコに移し、濃縮する。残留物を水およびＥｔＯＡｃに分離する。結合したＥｔＯＡｃ抽出物をNa_2SO_4で乾燥させて濃縮する。最初にシリカゲル（ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行い、次にシリカゲル（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）のクロマトグラフィーを行うと４－［４－（２－ニトロ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ブチル酸メチルエステル（３．０５ｇ、２５％）が収集される。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$　２９１．１、２９２．２ｍ／ｚ。

【０１６２】

実施例１４７

４－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ブチル酸メチルエステル

【化９０】



４－［４－（２－ニトロ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ブチル酸メチルエステル（３．０ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１５０ｍＬ）中のＰｄ／Ｃ（５％、４５０ｍｇ）およびＰｄ／ブラック（５０ｍｇ）と結合し、パール（登録商標）装置において水素と反応させる（ｉｎｉｔ．４０ｐｓｉ）。反応が完了したら、混合物をセライト（登録商標）で濾過し、濾過物を濃縮する。乾燥すると４－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ブチル酸メチルエステル（２．３６ｇ、８８％）粗成物が収集される。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$２６１．２ｍ／ｚ。

【０１６３】

実施例１４９

４－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ブチル酸

４－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ブチル酸メチルエステル（２．３６ｇ、９．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３ｍＬ）、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）および２Ｎ　ＮａＯＨ（２０ｍＬ）と結合し、加水分解が完了するまで攪拌する。混合物を濃縮し、残留物を水で希釈して、ａｑ　ＨＣｌでｐＨ値を３．５－４．０に調整する。混合物をＥ

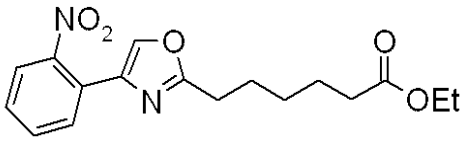
ｔＯＡｃで抽出し、抽出物をNa_2SO_4で乾燥させて濃縮する。残留物についてシリカゲル（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと４－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ブチル酸（１．６３ｇ、７３％）が収集される。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$２４７．１ｍ／ｚ。

【０１６４】

調製２６

６－［４－（２－ニトロ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ヘキサン酸エチルエステル

【化９１】



４－カルバモイル－ブチル酸メチルエステルの調製に関して記載された手順と同様の方法を使用すると、ジオキサン（１５０ｍＬ）中の６－（クロロホルミル）ヘキサン酸エチルエステル（１０．７ｇ、５５．４ｍｍｏｌ）およびアンモニアガスから６－カルバモイル－ヘキサン酸エチルエステル（９．２３ｇ、９６％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$１７４．１ｍ／ｚ。

【０１６５】

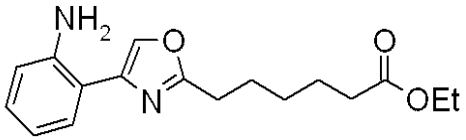
４－［４－（２－ニトロ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ブチル酸メチルエステルの調製に関して記載された手順と同様の方法を使用して、２－ブロモ－２’－ニトロアセトフェノン（８．９ｇ、３６．５ｍｍｏｌ）を６－カルバモイル－ヘキサン酸エチルエステル（９．１ｇ、４８．７ｍｍｏｌ）と反応させると６－［４－（２－ニトロ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ヘキサン酸エチルエステル（３．１９ｇ、２６％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$３３３．２、３３４．４ｍ／ｚ。

【０１６６】

実施例１５０

６－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ヘキサン酸エチルエステル

【化９２】



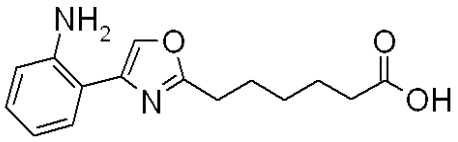
４－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ブチル酸の調製に関して記載された手順と同様の方法を使用して、６－［４－（２－ニトロ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ヘキサン酸エチルエステル（３．１ｇ、９．３ｍｍｏｌ）を還元すると６－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ヘキサン酸エチルエステル（２．８ｇ、９９％）の粗成物が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$３０３．３ｍ／ｚ。

【０１６７】

実施例１５１

６－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ヘキサン酸

【化９３】



４－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ブチル酸の調製に関して記載された手順と同様の方法を使用して、６－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサ

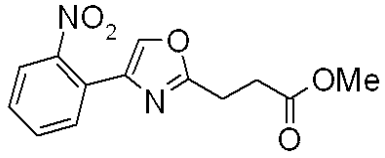
ゾール－２－イル］ヘキサン酸エチルエステル（２．７ｇ、８．９ｍｍｏｌ）を加水分解すると６－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ヘキサン酸（２．０３ｇ、８３％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$２７４．９ｍ／ｚ。

【０１６８】

調製２７

３－［４－（２－ニトロ－フェニル）オキサゾール－２－イル］プロピオン酸メチルエステル

【化９４】



４－カルバモイル－ブチル酸メチルエステルの調製に関して記載された手順と同様の方法を使用すると、ジオキサン（２５０ｍＬ）中のメチル－４－クロロ－４－オキソフブチラート（２５ｍＬ、２０４．５ｍｍｏｌ）およびアンモニアガスからスクシナミン酸メチルエステル（２４．５ｇ、９１％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$１５４．１ｍ／ｚ。

【０１６９】

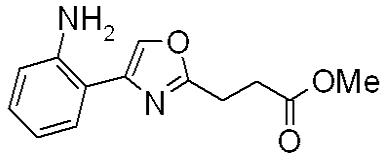
４－［４－（２－ニトロ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ブチル酸メチルエステルの調製に関して記載された手順と同様の方法を使用して、２－ブロモ－２’－ニトロアセトフェノン（１５．４３ｇ、６３．２ｍｍｏｌ）をスクシナミン酸メチルエステル（１４．４ｇ、１１０ｍｍｏｌ）と反応させると３－［４－（２－ニトロ－フェニル）オキサゾール－２－イル］プロピオン酸メチルエステル（６．２４ｇ、３６％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$２７７．１ｍ／ｚ。

【０１７０】

実施例１５２

３－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］プロピオン酸メチルエステル

【化９５】



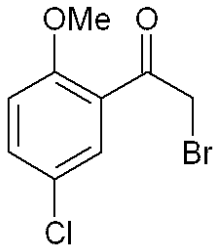
４－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ブチル酸の調製に関して記載された手順と同様の方法を使用して、３－［４－（２－ニトロ－フェニル）オキサゾール－２－イル］プロピオン酸メチルエステル（６．２ｇ、９．３ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃで還元すると、シリカゲル（ＴＨＦ／ヘキサン）のクロマトグラフィーを行った後、３－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］プロピオン酸メチルエステル（２．９ｇ、５２％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$２４７．３ｍ／ｚ。

【０１７１】

実施例１５３

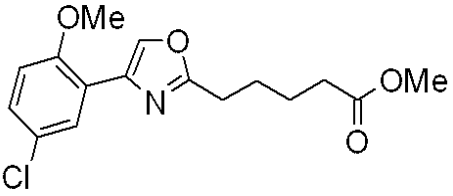
３－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］プロピオン酸

４－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ブチル酸の調製に関して記載された手順と同様の方法を使用して、３－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］－プロピオン酸メチルエステル（４．８ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）を加水分解すると、シリカゲル（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行った後、３－［４－（２－アミノ－フェニル）オキサゾール－２－イル］プロピオン酸（３．８４ｇ、８５％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$２３３．１ｍ／ｚ。

【０１７２】
調製２８
２－ブロモ－１－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）エタノン
【化９６】


５’－クロロ－２’－ヒドロキシアセトフェノン（１７．０ｇ、１００ｍｍｏｌ）を炭酸カリウム（１５．１ｇ、１０９ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ中のヨードメタン（１２．５ｍＬ、２００ｍｍｏｌ）と結合し、密閉容器に入れて室温で一晩攪拌する。ＤＭＦを除去し、残留物を水およびＥｔＯＡｃに分離する。結合した抽出物をNa_2SO_4で乾燥させて濃縮する。結果として得られる残留物についてシリカゲル（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）のクロマトグラフィーを行うと１－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）エタノン（１７．１ｇ、９３％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$１８５．１、１８７．１ｍ／ｚ。

【０１７３】
１－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）エタノン（８．５ｇ、４６．２ｍｍｏｌ）を$CHCl_3$（４０ｍＬ）に溶解し、混合物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）中の$CuBr_2$（２０．６ｇ、９２．４ｍｍｏｌ）の温めたスラリーに加える。結果として得られる混合物を約３時間加熱還流する。混合物を冷却、濾過し、結果として得られる濾過物を濃縮する。結果として得られる残留物について、シリカゲル（CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと２－ブロモ－１－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）エタノン（１２．０ｇ、９９％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$１８５．１、１８７．１ｍ／ｚ。

【０１７４】
実施例１５４
５－［４－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル
【化９７】


２－ブロモ－１－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）エタノン（１２．０ｇ、４６ｍｍｏｌ）を５－カルバモイル－ペンタン酸メチルエステル（１２．７ｇ、７９．９ｍｍｏｌ）を結合し、純粋な混合物を密閉容器に入れて１２０－１４０℃で約６時間加熱する。混合物を冷却し、メタノールを加えて混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を濃縮し、残留物を$NaHCO_3$およびＥｔＯＡｃに分離する。結合した抽出物をNa_2SO_4で乾燥させて濃縮する。シリカゲル（$CHCl_3$）のクロマトグラフィーを行うと５－［４－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（５．５ｇ、３７％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$３２４．１、３２６．１ｍ／ｚ。

【０１７５】
実施例１５５

５－［４－（５－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸

５－［４－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（０．３２ｇ、１．０ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（２ｍＬ）に窒素下、室温で溶解する。三臭化ホウ素（CH_2Cl_2中１Ｍ、３ｍＬ）を加え、反応が完了するまで室温で攪拌する。混合物を水で急冷し、ＥｔＯＡｃで抽出する。結合した抽出物をNa_2SO_4で抽出して濃縮する。結果として得られる残留物について、シリカゲル（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと５－［４－（５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸（０．２７ｇ、９１％）が分離される。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$２９６．１、２９８．１ｍ／ｚ。

【０１７６】

実施例１５６

５－［４－（５－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸二ナトリウム塩

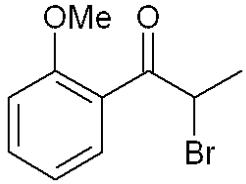
５－［４－（５－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸（２．７１ｇ、９．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）および１Ｎ　ＮａＯＨ（１８．４ｍＬ）と結合し、室温で２時間攪拌する。混合物を濃縮し、残留物を真空下、４０－５０℃で一晩乾燥させると５－［４－（５－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸二ナトリウム塩（３．０ｇ、９６％）が収集される。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$２９６．１、２９８．１ｍ／ｚ。

【０１７７】

調製２９

２－ブロモ－１－（２－メトキシ－フェニル）プロパン－１－オン

【化９８】



ヒドロキシプロピオフェノン（４．５５ｍＬ、３３．３ｍｍｏｌ）を炭酸セシウム（１１ｇ、３３．７ｍｍｏｌ）およびアセトン（１００ｍＬ）中のヨードメタン（４．１ｍＬ、６５．８ｍｍｏｌ）を結合し、密閉容器に入れて反応が完了するまで室温で攪拌する。混合物を濃縮し、残留物を水およびＥｔＯＡｃに分離する。結合した抽出物をNa_2SO_4で乾燥させて濃縮する。結果として得られる残留物についてシリカゲル（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）のクロマトグラフィーを行うと１－（２－メトキシ－フェニル）プロパン－１－オン（５．０１ｇ、９３％）が分離される。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$１６５．１ｍ／ｚ。

【０１７８】

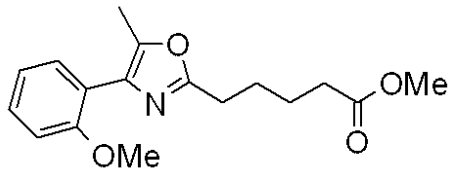
１－（２－メトキシ－フェニル）プロパン－１－オン（５．０ｇ、３０．５ｍｍｏｌ）を$CHCl_3$（２５ｍＬ）に溶解し、この混合物をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）中の$CuBr_2$（１３．６ｇ、６０．１ｍｍｏｌ）の温めたスラリーに加える。結果として得られる混合物を約３時間加熱還流する。混合物を冷却、濾過して結果として得られる濾過物を濃縮する。結果として得られる残留物についてシリカゲル（CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと２－ブロモ－１－（２－メトキシ－フェニル）プロパン－１－オン（７．３２ｇ、９９％）が分離される。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$２４３．０、２４５．０ｍ／ｚ。

【０１７９】

実施例１５７

５－［４－（２－メトキシ－フェニル）－５－メチル－オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル

【化９９】



２－ブロモ－１－（２－メトキシ－フェニル）プロパン－１－オン（７．２５ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）を５－カルバモイル－ペンタン酸メチルエステル（９．５ｇ、６０．５ｍｍｏｌ）と結合し、純粋な混合物を密閉容器に入れて１４０－１５０℃で約４時間加熱する。混合物を冷却し、メタノールを使用してフラスコに移して濃縮する。残留物を水およびＥｔＯＡｃに分離する。結合した抽出物をNa_2SO_4で乾燥させて濃縮する。シリカゲル（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと５－［４－（２－メトキシ－フェニル）－５－メチル－オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（３．６３ｇ、４０％）が収集される。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^+$３０４．２ｍ／ｚ。

【０１８０】

実施例１５８

５－［４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－５－メチル－オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル

５－［４－（２－メトキシ－フェニル）－５－メチル－オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（３．５ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（５０ｍＬ）に窒素下、室温で溶解する。三臭化ホウソ（CH_2Cl_2中１Ｍ、２９ｍＬ）を加え、反応が完了するまで室温で攪拌する。混合物を氷／水で急冷し、CH_2Cl_2で抽出する。結合した抽出物をNa_2SO_4で乾燥させて濃縮する。結果として得られるシリカゲル（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと５－［４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－５－メチル－オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（２．６１ｇ、７８％）が収集される。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^+$２９０．２ｍ／ｚ。

【０１８１】

実施例１５９

５－［４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－５－メチル－オキサゾール－２－イル］ペンタン酸

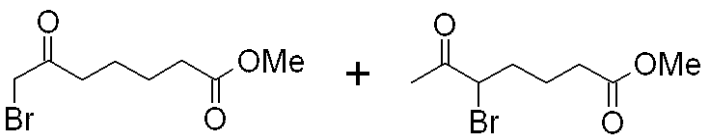
５－［４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－５－メチル－オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（２．９ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３ｍＬ）、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）および２Ｎ　ＮａＯＨ（２０ｍＬ）と結合し、加水分解が完了するまで攪拌する。混合物を濃縮し、残留物を水で希釈し、ａｑ　ＨＣｌでｐＨ値を２．０－３．０に調整する。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、抽出物をNa_2SO_4で乾燥させて濃縮する。残留物についてシリカゲル（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと５－［４－（２－ヒドロキシ－フェニル）－５－メチル－オキサゾール－２－イル］ペンタン酸（２．１４ｇ、７８％）が収集される。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^+$２７６．２ｍ／ｚ。

【０１８２】

調製３０

７－ブロモ－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステルおよび５－ブロモ－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステル

【化１００】



５－アセチル吉草酸（１６．０ｇ、１１１．１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２００ｍＬ）に溶解し、混合物を約５０℃に温める。臭素（５．７ｍＬ、１１１．１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３時間加熱還流する。混合物を濃縮し、結果として得られるオイルをEt_2Oに

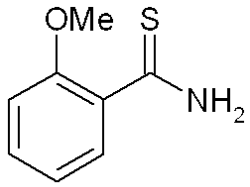
溶解する。有機溶液を水および水溶$NaHCO_3$で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させる。濃縮すると７－ブロモ－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステルおよび５－ブロモ－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステル（２５．３ｇ、９６％）の混合物が得られる。

【０１８３】

調製３１

２－メトキシ－チオベンズアミド

【化１０１】



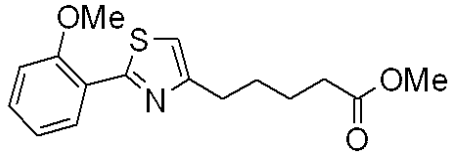
２－メトキシ－チオベンズアミド（１０．０ｇ、６６．２ｍｍｏｌ）を五硫化リン（１０．１ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（２００ｍｍｏｌ）と結合し、密閉容器に入れて室温で３０分間攪拌する。混合物を超音波で１時間分解した後、混合物を室温で静置する。固形物からＴＨＦ溶液を別の容器に移して濃縮する。結果として得られる残留物についてシリカゲル（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと２－メトキシ－チオベンズアミド（７．０５ｇ、６４％）が得られる。

【０１８４】

実施例１６０

５－［２－（２－メトキシ－フェニル）チアゾール－４－イル］ペンタン酸メチルエステル

【化１０２】



２－メトキシ－チオベンズアミド（３．５ｇ、２１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）中の調製３０（５．６ｇ、２３．７ｍｍｏｌ）に記載の臭化混合物と結合し、混合物を約３時間加熱還流する。混合物を真空で濃縮する。残留物をＥｔＯＡｃに溶解し、水および$NaHCO_3$水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させる。溶液を濃縮し、残留物についてシリカゲル（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）のクロマトグラフィーを行うと５－［２－（２－メトキシ－フェニル）チアゾール－４－イル］ペンタン酸メチルエステル（４．４ｇ、６９％）が収集される。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$３０６．２、３０７．２ｍ／ｚ。

【０１８５】

実施例１６１

５－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）チアゾール－４－イル］ペンタン酸メチルエステル

５－［２－（２－メトキシ－フェニル）チアゾール－４－イル］ペンタン酸メチルエステル（３．３ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（３０ｍＬ）に窒素下、室温で溶解する。三臭化ホウ素（CH_2Cl_2中１Ｍ、２７ｍＬ）を加え、反応が完了するまで室温で攪拌する。混合物をメタノールで急冷し、氷／水を加えてCH_2Cl_2で抽出する。結合した抽出物をNa_2SO_4で乾燥させて濃縮する。結果として得られる残留物についてシリカゲル（ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと５－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）チアゾール－４－イル］ペンタン酸メチルエステル（２．２ｇ、７０％）が分離される。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$２９２．１ｍ／ｚ。

【０１８６】

実施例１６２

５－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）チアゾール－４－イル］ペンタン酸

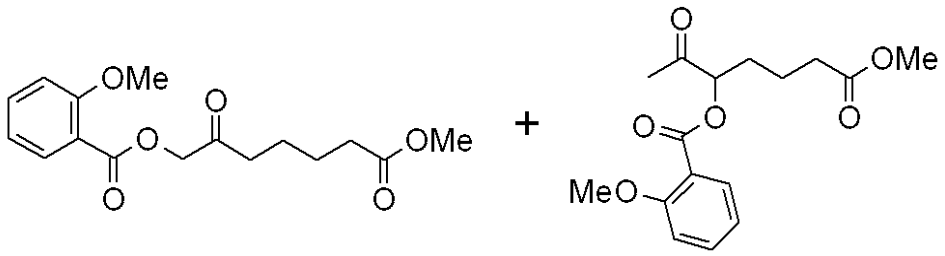
５－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）チアゾール－４－イル］ペンタン酸メチルエステル（２．２ｇ、７．６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２．５ｍＬ）、ＥｔＯＨ（２．５ｍＬ）および２Ｎ　ＮａＯＨ（１４ｍＬ）と結合し、加水分解が完了するまで攪拌する。混合物を濃縮し、残留物を水で希釈して、水性ＨＣｌを使用してｐＨ値を２．０－３．０に調整する。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、抽出物をNa_2SO_4で乾燥させて濃縮する。残留物についてシリカゲル（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと５－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）チアゾール－４－イル］ペンタン酸（１．５ｇ、７２％）が収集される。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$２７８．１ｍ／ｚ。

【０１８７】

調製３２

２－メトキシ－安息香酸６－メトキシカルボニル－２－オキソ－ヘキシルエステルおよび２－メトキシ－安息香酸１－アセチル－４－メトキシカルボニル－ブチルエステルの混合物

【化１０３】



ｏ－アニス酸（７．０ｇ、４６ｍｍｏｌ）を水（５０ｍＬ）中のＮａ２ＣＯ３と結合し、完全に溶液になるまで５０℃で加熱する。次に、ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中の調製３０（１０．９１ｇ、４６ｍｍｏｌ）に記載の臭化混合物を加え、混合物を約５時間加熱還流する。混合物を冷却して一晩攪拌した後、混合物を濃縮し、水を加えてＥｔＯＡｃで抽出する。結合した抽出物をNa_2SO_4で乾燥させる。溶液を濃縮し、残留物についてシリカゲル（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）のクロマトグラフィーを行うと２－メトキシ－安息香酸６－メトキシカルボニル－２－オキソ－ヘキシルエステルおよび２－メトキシ－安息香酸１－アセチル－４－メトキシカルボニル－ブチルエステルの混合物（１３．０ｇ、９２％）が収集される。ＭＳ（ＥＳ）：$(M+1)^+$３０９．１ｍ／ｚ。

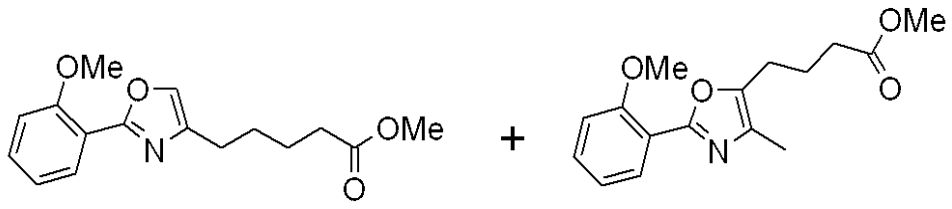
【０１８８】

実施例１６３および１６４

５－［２－（２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－４－イル］ペンタン酸メチルエステル

４－［２－（２－メトキシ－フェニル）－４－メチル－オキサゾール－５－イル］ブチル酸メチルエステル

【化１０４】



調製３２（１５ｇ、４８．７ｍｍｏｌ）に記載の混合物をＨＯＡｃ（４０ｍＬ）中の酢酸アンモニウム（１１．２５ｇ、１４６ｍｍｏｌ）と結合し、混合物を１２０－１４０℃で約５時間加熱する。混合物を冷却し、ＭｅＯＨから一度、ヘキサンから一度濃縮する。残留物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃを抽出する。結合した抽出物を３Ｘ水性$NaHCO_3$で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させる。溶液を濃縮し、残留物についてシリカゲル（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）のクロマトグラフィーを行うと５－［２－（２－メトキシ－フェニル）オ

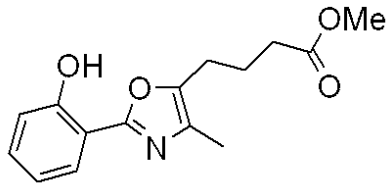
キサゾール－４－イル］ペンタン酸メチルエステル（１．０ｇ、７％）、ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$ ２９０．１ｍ／ｚおよび４－［２－（２－メトキシ－フェニル）－４－メチル－オキサゾール－５－イル］ブチル酸メチルエステル（３．９ｇ、２８％）、ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$２９０．１ｍ／ｚが分離される。

【０１８９】

実施例１６５

４－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）－４－メチル－オキサゾール－５－イル］ブチル酸メチルエステル

【化１０５】



４－［２－（２－メトキシ－フェニル）－４－メチル－オキサゾール－５－イル］ブチル酸メチルエステル（２．１ｇ、７．３ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（２０ｍＬ）に窒素下、室温で溶解する。三臭化ホウ素（CH_2Cl_2中１Ｍ、２１．８ｍＬ）を加え、反応が完了するまで室温で攪拌する。混合物をメタノールで急冷し、水を加えてCH_2Cl_2で抽出する。結合した抽出物をNa_2SO_4で乾燥させて濃縮する。結果として得られる残留物についてシリカゲル（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと４－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）－４－メチル－オキサゾール－５－イル］ブチル酸メチルエステル（１．５５ｇ、７７％）が分離される。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$２７６．１、２７７．２ｍ／ｚ。

【０１９０】

実施例１６６

４－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）－４－メチル－オキサゾール－５－イル］ブチル酸

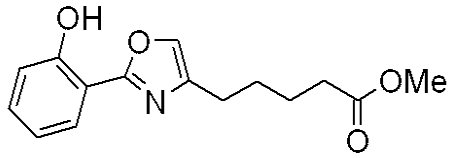
実施例１６２に記載の方法と同様の方法を使用して、４－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）－４－メチル－オキサゾール－５－イル］ブチル酸メチルエステル（２．７５ｇ、１０ｍｍｏｌ）を加水分解すると精製後２．３１ｇの４－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）－４－メチル－オキサゾール－５－イル］ブチル酸（８８％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$２６２．０、２６３．２ｍ／ｚ。

【０１９１】

実施例１６７

５－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）オキサゾール－４－イル］ペンタン酸メチルエステル

【化１０６】



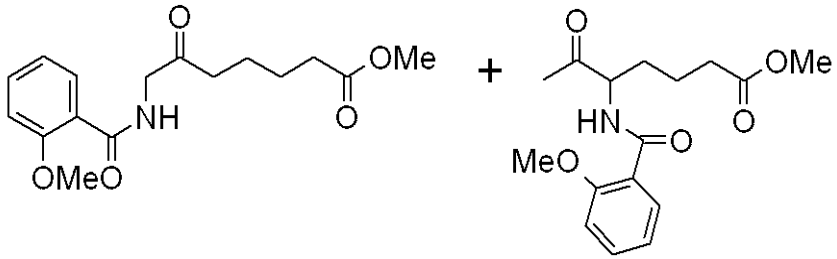
実施例１６５に記載の方法と同様の方法を使用すると、CH_2Cl_2中の５－［２－（２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－４－イル］ペンタン酸メチルエステル（１．６５ｇ、５．７ｍｍｏｌ）および三臭化ホウ素（CH_2Cl_2中の１．０Ｍ、１７．２ｍＬ）から５－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）オキサゾール－４－イル］ペンタン酸メチルエステル（０．７６ｇ、４８％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$２７６．１、２７７．２ｍ／ｚ。

【０１９２】

実施例１６８
５－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）オキサゾール－４－イル］ペンタン酸
実施例１６２に記載の方法と同様の方法を使用して、５－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）オキサゾール－４－イル］ペンタン酸メチルエステル（１．４５ｇ、５．３ｍｍｏｌ）を加水分解すると精製後５－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）オキサゾール－４－イル］ペンタン酸（１．１９ｇ、８６％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$２６２．１。

【０１９３】
調製３３
７－（２－メトキシ－ベンゾイルアミノ）－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステルおよび５－（２－メトキシ－ベンゾイルアミノ）－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステルの混合物

【化１０７】



ジ－ｔ－ブチルイミノジカルボン酸（３．６７ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２５ｍＬ）に窒素下、室温で溶解し、ＮａＨ（６０％、０．７５ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）を加える。混合物を脱プロトン化が完了するまで撹拌し、調製３０に記載の臭化混合物（４．０ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を約５０℃で一晩加熱する。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出する。結合した抽出物を水および塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させる。濃縮し、残留物についてシリカゲル（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと７－ジ－ターシャリー－ブトキシカルボニルアミノ－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステルおよび５－ターシャリー－ブトキシカルボニルアミノ－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステル（５．６ｇ、８９％）の混合物が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋NH_4）$^{+}$３９１．２ｍ／ｚ。

【０１９４】
７－ターシャリー－ブトキシカルボニルアミノ－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステルおよび５－ターシャリー－ブトキシカルボニルアミノ－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステルの混合物（７．５ｇ、２０ｍｍｏｌ）をEt_2O／ＨＣｌで処理し、結果として得られる混合物を室温で一晩撹拌する。真空で濃縮および乾燥すると７－アミノ－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステルおよび５－アミノ－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステル塩酸塩の混合物（４．１ｇ、９７％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$１７４．１ｍ／ｚ。

【０１９５】
７－アミノ－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステルおよび５－アミノ－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステル塩酸塩の混合物（２．３６ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ中のｏ－アニス酸（１．７１ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）、１－（ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（２．１６ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）、１－（ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（１１．３ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．８８ｍＬ、３３．８ｍｍｏｌ）と結合し、２４－４８時間撹拌する。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出する。結合した抽出物を塩水で洗浄し、Na_2SO_4を乾燥させた後濃縮する。残留物についてシリカゲル（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーを行うと７－（２－メトキシ－ベンゾイルアミノ）－６－オキソ－ヘプタン酸メチルエステルおよび５－（２－メトキシ－ベンゾイルアミノ）－６－オキソ－ヘプタン酸メチル

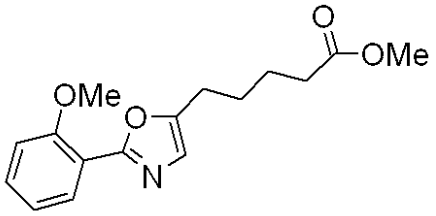
エステルの混合物（３．４５ｇ、９９％）が分離される。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$３０８．１ｍ／ｚ。

【０１９６】

実施例１６９

５－［２－（２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－５－イル］ペンタン酸メチルエステル

【化１０８】



調製３３の混合物（２．９ｇ、９．５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１５ｍＬ）中のオキシ塩化リン（２．６ｍＬ、２８．５ｍｍｏｌ）と結合し、混合物を約９０℃で１時間加熱する。混合物を冷却し、水で希釈してＥｔＯＡｃで抽出する。結合した抽出物を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させる。溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーを行うと５－［２－（２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－５－イル］ペンタン酸メチルエステル（０．９６ｇ、３５％）が分離される。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$２９０．１ｍ／ｚ。

【０１９７】

実施例１７０

５－［２－（２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－５－イル］ペンタン酸

５－［２－（２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－５－イル］ペンタン酸メチルエステル（２．１ｇ、７．３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４ｍＬ）、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）および２Ｎ　ＮａＯＨ（１５ｍＬ）と結合し、加水分解が完了するまで攪拌する。混合物を濃縮し、残留物を水で希釈して、ａｑ　ＨＣｌを使用してｐＨ値を３．０－４．０に調整する。混合物をCH_2Cl_2で抽出し、抽出部を真空で濃縮する。乾燥させると５－［２－（２－メトキシ－フェニル）オキサゾール－５－イル］ペンタン酸（１．８ｇ、９１％）が得られる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$２７４．１、２７５．１ｍ／ｚ。

【０１９８】

実施例１７１

５－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）オキサゾール－５－イル］ペンタン酸

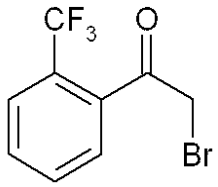
５－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）オキサゾール－５－イル］ペンタン酸（１．７５ｇ、６．４ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（２０ｍＬ）に窒素下、室温で溶解する。三フッ化ホウ素（CH_2Cl_2中１Ｍ、１５ｍＬ）を加え、完全に反応するまで室温で撹拌する。混合物を冷却し、水／メタノール（９５／５）でクエンチし、CH_2Cl_2で抽出する。結合した抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮する。残留物を、再び調製１４で既述の加水分解状態にする。結果として生じた残留物をシリカゲル（ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）のクロマトグラフィーにかけることで、５－［２－（２－ヒドロキシ－フェニル）オキサゾール－５－イル］ペンタン酸（１．４５ｇ、８７％）を遊離することができる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^{+}$２６２．１、２６３．２ｍ／ｚ。

【０１９９】

調製３４

２－ブロモ－１－（２－トリフルオロメチル－フェニル）エタノン

【化１０９】



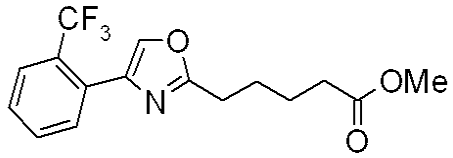
２’－（トリフルオロメチル）アセトフェノン（５．０ｇ、２６．６ｍｍｏｌ）をＣＨＣｌ$_3$（２５ｍＬ）に溶解し、この混合物を、暖めたＣｕＢｒ$_2$（１１．８６ｇ、５３．２ｍｍｏｌ）スラリーをＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）に加える。結果として生じた混合物を約５時間加熱し、ほぼ還流させる。混合物を冷却および濾過し、結果として生じた濾過液を濃縮する。残留物をシリカゲル（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）のクロマトグラフィーにかけることで、２－ブロモ－１－（２－トリフルオロメチル－フェニル）エタノン（６．６ｇ、９３％）を遊離することができる。

【０２００】

実施例１７２

５－［４－（２－トリフルオロメチル－フェニル）オキサゾール２－イル］ペンタン酸メチルエステル

【化１１０】



２－ブロモ－１－（２－トリフルオロメチル－フェニル）エタノン（６．６ｇ、２４．７ｍｍｏｌ）を５－カルバモイル－ペンタン酸メチルエステル（７．８ｇ、４９ｍｍｏｌ）と混合し、原混合物を密閉した試験管に入れ１４０～１５０℃で約４．５時間加熱する。混合物を冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出する。抽出物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮する。シリカゲル（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）のクロマトグラフィーで、５－［４－（２－トリフルオロメチル－フェニル）オキサゾール－２－イル］ペンタン酸メチルエステル（３．４７ｇ、４３％）の回収が可能になる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^+$３２８．２ｍ／ｚ。

【０２０１】

実施例１７３

５－［３－（２－メトキシフェニル）－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イル］ペンタン酸

５－［３－（２－メトキシフェニル）－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イル］ペンタン酸およびメチルエステル（３．３５ｇ、９．９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３ｍＬ）、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）および２Ｎ　ＮａＯＨ（１５ｍＬ）と混合し、完全に加水分解されるまで撹拌する。混合物を濃縮し、残留物を水で希釈し、ＨＣＬ溶液を用いてｐＨ値を３．０～４．０に調整する。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、濃縮する前にＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させる。残留物をシリカゲル（ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）のクロマトグラフィーにかけることで、５－［３－（２－メトキシフェニル）－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イル］）ペンタン酸（２．３６ｇ、７６％）の回収が可能になる。ＭＳ（ＥＳ）：（Ｍ＋１）$^+$３１４．２ｍ／ｚ。

【０２０２】

製剤

化学式ＩＩの化合物は塩基性および／または酸性部分（すなわちアミノおよび／またはカルボン酸）を含むことができるため、前記化合物は、「医薬的な塩のハンドブック：特性、選択、使用（Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ　ａｎｄ　Ｕｓｅ）」ワインハイム（Ｗｅ

ｉｎｈｅｉｍ）、ニューヨーク：ＶＨＣＡ；ワイリーＶＣＨ（Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ）、２００２年に記載の医薬的な塩、例えば硫酸塩または塩酸塩として製剤されることができる。化学式ＩＩの化合物は、被治療患者に投与される前に、好ましくは容量単位の形態で、すなわち個別のデリバリー媒体、例えばタブレットやカプセルの形で製剤されるのがよい。従って、本発明のさらにもう１つの実施例は、化学式ＩＩの化合物またはその医薬的な塩、活性物質、および医薬的な担体を含む医薬組成物である。

【０２０３】

本医薬組成物は、周知であり容易に入手できる材料を用い、既知の手法により調製される。本発明の製剤の製造において、デリバリー物質（化学式ＩＩ化合物）は活性物質と混合され、通常は担体と混合され、または担体により希釈されるか、カプセル、小袋、紙などの容器の形態をとる可能性のある担体内に包括される。担体が希釈剤として機能する場合、担体は固体、半固体、または活性材料の媒体、賦形剤、媒介物として作用する液状物質でありうる。

【０２０４】

バイオアッセイ手法

デリバリー物質製剤開発

ＧＬＰ－１化合物の経口服用を行うには、一般にそれぞれの製剤はｐＨ範囲を７．４から８．４に設定され、一方でＭＣ４アゴニストペプチドを製剤とするためのｐＨ範囲は一般的に６．８から７．２（最も一般的には７．０）が利用される。両方の場合において、標的デリバリー物質濃度は１５０ｍｇ／ｍｌが代表的である。初期フィージビリティスタディが担体製剤の最終決定のために行われる。

【０２０５】

つまり、デリバリー物質２００ｍｇをタイプＩガラスバイアルで計量し、ミリキュー（ＭｉｌｌｉＱ）水１ｍｌを加える。それぞれの混合物の溶解度を視覚的に調べ、続いて溶解度を上げるためにＮａＯＨを追加、またはｐＨ値を経口服用範囲まで下げるためにＨＣｌを追加する。製剤はその後ミリキュー水で１５０ｍｇ／ｍｌに希釈される。このアプローチを用いて、製剤は一般に３つの範疇に分類される。水溶性、ほとんど完全な可溶性（例えば残留している少数の非溶解粒子、大変純度の高い水性懸濁液または曇った懸濁液）および非水溶性（例えば重懸濁液）である。非水溶性を示すデリバリー物質は、必要に応じ４％ｗ／ｖ（水性）ヒドロキシプロピルセルロース（クルーセル（登録商標）ＬＦ、ヘラクレス、ウィルミントン、ＤＥ）中で製剤される。これらの場合、５０～１００ｍｇの物質をタイプＩガラスバイアル内のクルーセル（登録商標）ＬＦ中で懸濁し、濃度を２００ｍｇ／ｍｌとする。重水およびクルーセル（登録商標）ＬＦ懸濁液を使用するには、調合液を３分間氷で冷却し、続いてミゾニックス　ソニケーター（登録商標）（Ｍｉｓｏｎｉｘ　Ｓｏｎｉｃａｔｏｒ（Ｒ））（ウルトラソニック　プロセッサ　ＸＬ（３／１６インチ　マイクロチップ）を用い、氷上で３０分間超音波処理を行って、粒径を小さくする。ＮａＯＨまたはＨＣｌでｐＨ調整後、製剤はミリキュー（ＭｉｌｌｉＱ）水またはクルーセル（登録商標）ＬＦで１５０ｍｇ／ｍｌに希釈される。

【０２０６】

貯蔵用活性物質溶液の製剤

ここで使用されるＧＬＰ－１化合物（例えばＶａｌ８－Ｇｌｕ２２－ＧＬＰ－１（７－３７）ＯＨおよびＶａｌ８－Ｇｌｕ２２－Ｉ３３－ＧＬＰ－１（７－３７）ＯＨ）およびＭＣ４アゴニストペプチド（例えばＡｃ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2、Ａｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2、Ａｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2およびＮ－シクロヘキサンカルボニル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2）は、ＰＣＴ特許公開番号ＷＯ０３／０７２１９５およびＰＣＴ特許出願番号ＰＣＴ／ＵＳ０４／１６６２５（６月１７日出願）にそれぞれ記載されている。

【０２０７】

ＧＬＰ－１化合物活性物質の原液は以下のように調製される。つまり、既知の量の凍結乾燥した活性物質をタイプＩガラスバイアルで計量する。その後、ミリキュー（ＭｉｌｌｉＱ）水を加え、最初の濃度をおよそ７～１０ｍｇ／ｍｌとする。１Ｎ　ＮａＯＨと５Ｎ　ＮａＯＨで媒介物のｐＨ値をゆっくり１０．５まで上昇させることによってペプチドを完全に溶解させ、続いて室温で３０分間培養する。ｐＨ８．０の１Ｍ　トリス緩衝液を大量に加え、２０　ｍＭ　トリス最終緩衝剤で処理し、１Ｎ　ＨＣｌと５Ｎ　ＨＣｌでｐＨ値を７．８に調整する。続いて溶媒を低タンパク結合０．２２μＭのシリンジフィルター（マイレクス－ＧＶ、ミリポア（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）製）により濾過する。ペプチド濾過液の濃度は紫外線分光器（λ_{max}＝２８０ｎｍ）により測定される。その後溶媒を２０ｍＭトリス緩衝液ｐＨ７．８を使用して、およそ５．０ｍｇ／ｍｌのストック濃度まで希釈する。活性物質溶液は、使用するまで１．０ｍｌに等分して－７０℃で保存する。

【０２０８】

ＭＣ４Ｒアゴニストペプチドの貯蔵用溶液は、以下のように調製する。つまり、既知の量の凍結乾燥した活性物質をタイプＩガラスバイアルで計量する。その後、ミリキュー水を加え、最初の濃度をおよそ１９～２１ｍｇ／ｍｌとする。１Ｎ　ＮａＯＨと５Ｎ　ＮａＯＨでｐＨ値を６．０まで上昇させ、続いて室温で３０分間培養する。ペプチド溶液の濃度は、紫外線分光器（ｍａｘ＝２８０ｎｍ、散乱光補正２５０ｎｍ～４１０ｎｍ適用）により測定される。溶液はその後、濃度およそ２０．０ｍｇ／ｍｌのストックとして保存される。ペプチド溶液は、使用するまで４～８℃で冷凍保存する。

【０２０９】

ラット経口デリバリー方法

これらの調査には、雄のスプレーグードウリィ（Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙ）（大腿部動脈にカニューレを挿入、チャールズリバー（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ）、ウィルミントン、ＭＡ）２５０～３００ｇのラットを用いる。ラットはひとつのステンレス鋼ケージに収容し、イーライリリーアンドカンパニー（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ　ａｎｄ　Ｃｏｍｐａｎｙ）アニマルケア　アンド　ユース　ポリシー　アンド　プロシージャー（Ａｎｉｍａｌ　Ｃａｒｅ　ａｎｄ　Ｕｓｅ　Ｐｏｌｉｃｉｅｓ　＆　Ｐｒｏｃｅｄｕｒｅｓ）に従って飼育する。ラットは薬剤投与前最低１２時間絶食させておく（水は自由に摂取させる）。それぞれの実験（デリバリー物質＋活性物質）は４個体のラットを１グループとして行う。それぞれのデリバリー物質の最終製剤は生体内投与のおよそ５～１０分前に新たに調製する。

【０２１０】

具体的には、デリバリー物質製剤（～１６５ｍｇ／ｍｌ貯蔵物）およびＧＬＰ－１化合物活性物質溶液（～５．０ｍｇ／ｍｌ貯蔵物）を同時に加え、デリバリー物質＋活性物質の混合物を生成する。前述の各製剤の最終的な濃度は、それぞれ１５０ｍｇ／ｍｌおよび０．５ｍｇ／ｍｌである。製剤は経口胃管栄養法（ＰＯ）によって、３００ｍｇ／ｋｇの最後のデリバリー物質および１．０ｍｇ／ｋｇの活性物質が投薬される。全身（大腿部動脈）カニューレを用い、５分、１０分、２０分時点の血液サンプルを各ラットから（各時点ごとに１サンプル）ＥＤＴＡ試験管内に１ｍｌ採集する。試験管は採集後すぐに氷上で冷却し、およそ５℃／３０００ｒｐｍで１５分間遠心分離機にかける。血漿を除去し、１２×７５ｍｍのスナップキャップ付のポリプロピレン試験管内へ移し、直ちに－７０℃にして放射線免疫アッセイ検査による分析を行うまで保存する。

【０２１１】

ＭＣ４アゴニストペプチド活性物質の場合は、デリバリー物質製剤（～１６５ｍｇ／ｍｌ貯蔵物）およびペプチド溶液（～２０ｍｇ／ｍｌ貯蔵物）を同時に加え、デリバリー物質＋活性物質の混合物を生成する。前述の各製剤の最終濃度は、それぞれ１５０ｍｇ／ｍｌおよび５．０ｍｇ／ｍｌである。製剤は経口胃管栄養法（ＰＯ）によって、３００ｍｇ／ｋｇの最後のデリバリー物質および１０．０ｍｇ／ｋｇの活性物質が投薬される。全身（大腿部動脈）カニューレを用い、５分、１５分、３０分、６０分、９０分、１２０分時点の血液サンプルを各ラットから（各時点ごとに１サンプル）ヘパリン試験管内に０．４

０ｍｌ採集する。試験管は採集後すぐに氷上で冷却し、およそ５℃／３０００ｒｐｍで１５分間遠心分離機にかける。血漿を除去し、９６ウェルプレートに移し、直ちに－７０℃にしてＬＣ／ＭＳ／ＭＳによる分析を行うまで保存する。

【０２１２】

放射線免疫アッセイ検査および薬物動態解析

ラット血漿中の免疫反応性活性物質の濃度をネイティブな（ｎａｔｉｖｅ）ペプチドおよび代謝産物を非特異的に検出する放射線免疫アッセイ検査により分析する。これらの濃度はその後、報告された薬物動態パラメータを測定するために使用される。血漿サンプルを、放射性同位元素により識別した活性物質およびウサギ多クローン性抗血清と混合し、その後４℃で一晩培養する。結合および遊離形状の免疫反応性活性物質は、ポリエチレングリコール処理した第二次抗体沈殿を使用して結合画分を沈殿することによって分離される。遠心分離により結合画分を収集後、ガンマ線測定装置にて放射能を測定する。データを加重４／５パラメータの論理的アルゴリズムで分析する。ＧＬＰ－１化合物の場合、標準曲線は９．８ｐｇ／ｍｌから１００００ｐｇ／ｍｌの範囲をとり、数量化の上限および下限はそれぞれ１５０ｐｇ／ｍｌおよび４０００ｐｇ／ｍｌである。ＭＣ４アゴニストペプチドの場合、標準曲線は５．０ｎｇ／ｍｌから５０００ｎｇ／ｍｌの範囲をとり、数量化の上限および下限はそれぞれ１０ｎｇおよび５０００ｎｇ／ｍｌである。薬物動態解析はウィンノンリン（商標）（ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ™）バージョン３．０（ファーサイトコーポレーション（Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、マウンテンビュー、ＣＡ）を用いて行われる。血漿濃度の時間データは平均±標準偏差（ＳＤ）で報告される。デリバリー物質の効率は、０分から２０分で測定される血漿濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）として明示される。化学式ＩＩ（デリバリー物質）の代表的な化合物はラット経口デリバリーアッセイにて分析され、デリバリー物質の存在下における活性物質のＡＵＣは、活性物質の非存在下における活性物質のＡＵＣより大きい。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
C07D 261/08	*(2006.01)*	C07D	249/08	535
C07D 263/32	*(2006.01)*	C07D	261/08	
C07D 271/06	*(2006.01)*	C07D	263/32	
C07D 277/20	*(2006.01)*	C07D	271/06	
C07D 277/30	*(2006.01)*	C07D	277/30	
C07D 285/12	*(2006.01)*	C07D	285/12	A
A61K 38/00	*(2006.01)*	A61K	37/02	
A61K 38/26	*(2006.01)*	A61K	37/28	
A61K 47/22	*(2006.01)*	A61K	47/22	
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	3/10	

(72)発明者 ロバート・ジェイソン・ハー
アメリカ合衆国１２１８６ニューヨーク州ブーアヒーズビル、ニュー・セイレム・サウス２４８番
(72)発明者 ルイス・ニコラウス・ユングハイム
アメリカ合衆国４６２４０インディアナ州インディアナポリス、メドーブルック・ドライブ８２１８番
(72)発明者 ジョン・マクニール・マッギル・ザ・サード
アメリカ合衆国４６１４３インディアナ州グリーンウッド、アーデン・プレイス２２５４番
(72)発明者 ケネス・ジェフ・スラッシャー
アメリカ合衆国４６２１７インディアナ州インディアナポリス、カウント・ターフ・コート８６６０番
(72)発明者 ムラリクリシュナ・ヴァルリ
アメリカ合衆国１２１４４ニューヨーク州レンセラー、アパートメント・シー、エルム・コート１１番

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特表２００２－５３６４００（ＪＰ，Ａ）
特開２００１－１３１０９０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 231/12-285/12
A61K 38/00
A61K 38/26
A61K 47/22
CA/REGISTRY(STN)