

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4628789号
(P4628789)

(45) 発行日 平成23年2月9日(2011.2.9)

(24) 登録日 平成22年11月19日(2010.11.19)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K	31/422	(2006.01)	A 6 1 K	31/422
A 6 1 K	31/4245	(2006.01)	A 6 1 K	31/4245
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497

請求項の数 5 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-543576 (P2004-543576)
(86) (22) 出願日	平成15年10月8日 (2003.10.8)
(65) 公表番号	特表2006-502229 (P2006-502229A)
(43) 公表日	平成18年1月19日 (2006.1.19)
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/031975
(87) 國際公開番号	W02004/033652
(87) 國際公開日	平成16年4月22日 (2004.4.22)
審査請求日	平成18年10月4日 (2006.10.4)
(31) 優先権主張番号	60/417,247
(32) 優先日	平成14年10月8日 (2002.10.8)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	501244222 ザ スクリプス リサーチ インスティテュート アメリカ合衆国 カリフォルニア 92037, ラ・ホヤ, ノース・トーリー・パインズ・ロード 10550
(74) 代理人	100099623 弁理士 奥山 尚一
(74) 代理人	100096769 弁理士 有原 幸一
(74) 代理人	100107319 弁理士 松島 鉄男
(72) 発明者	ボーガー, デイル・エル アメリカ合衆国カリフォルニア州92037, ラ・ホヤ, ヴィア・ポサダ 2819 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

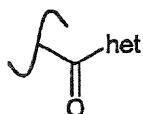
以下の式 :

A - B - C

[式中、 A は阻害サブユニットであり、 B は連結サブユニットであり、 C は結合サブユニットであり、

阻害サブユニット A は、 脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害するための - ケト複素環フアーマコフォアであって、式 :

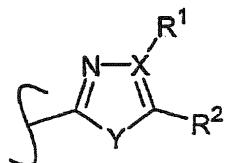
【化 1】



10

{式中、「het」は以下の構造 :

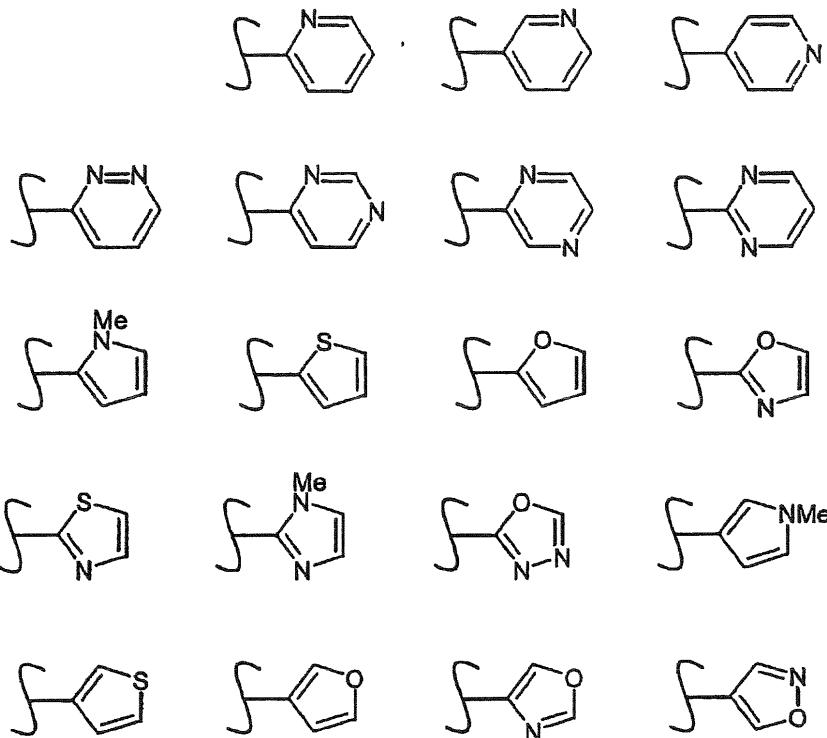
【化2】



(式中、Xは、炭素および窒素からなる群から選択され、Yは、酸素および硫黄からなる群から選択され、

R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素またはヘテロ芳香環であるが、ただし、R¹およびR²の少なくとも一つが、ヘテロ芳香族環であり、Xが窒素である場合には、R¹は存在せず、該ヘテロ芳香族環が、以下の構造：

【化3】



のいずれかによって表される)である】

によって表される - ケト複素環ファーマコフォアであり、

連結サブユニットBは阻害サブユニットAと結合サブユニットCを連結するための鎖であって、かつ結合サブユニットCを脂肪酸アミド加水分解酵素の結合領域に結合させることを可能にするための鎖であり、該鎖は炭素、酸素、硫黄および窒素からなる群から選択される3~9原子の直鎖状の骨格を有し、該連結骨格は第1の末端と第2の末端を有し、該第1の末端はAの - ケト基に共有結合し、

ただし、前記鎖の第1の末端が阻害サブユニットAの - ケト基に対して - 炭素である場合には、 - 炭素は、任意選択的に、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、アルコキシ、トリフルオロメチルおよびアルキルからなる群から選択される置換基でモノ - 官能基化またはビス - 官能基化されており、

結合サブユニットCは、 - 不飽和を有する - 結合含有基であって、アリール、アルケニル、アルキニルおよび1つ以上のヘテロ原子を有してもよく、有さなくても良い少なくとも1つの不飽和を有する環構造からなる群から選択され、結合サブユニットCは連結サブユニットBの第2の末端に共有結合されており、前記 - 結合含有基内の - 不飽和は、互いに連続して結合される3以上で9以下の原子の配列でAの - ケト基から分離さ

10

20

30

40

50

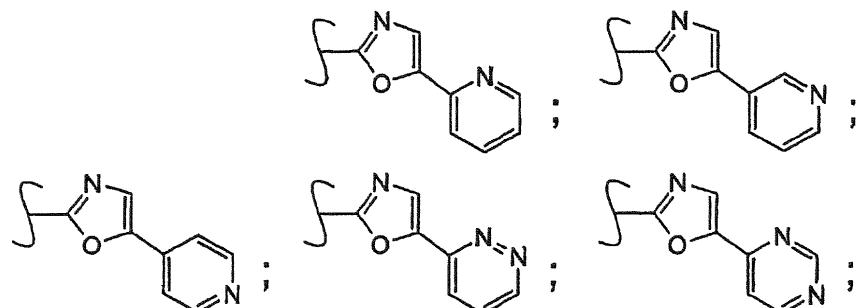
れている。】

によって表される化合物を有効成分とする脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害剤。

【請求項 2】

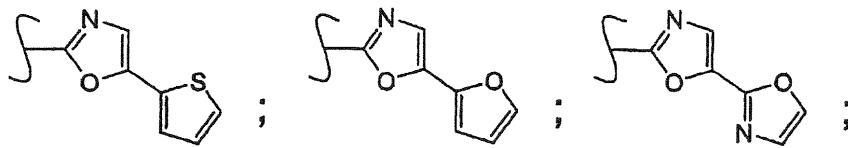
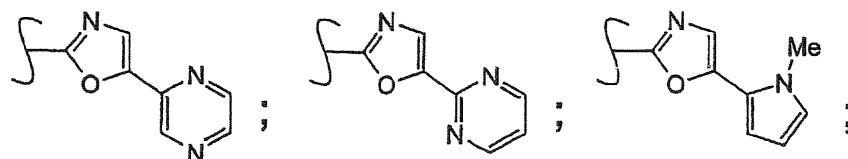
前記式 A - B - C の化合物の - ケト複素環ファーマコフォアの「het」が、以下の群：

【化 4 A】

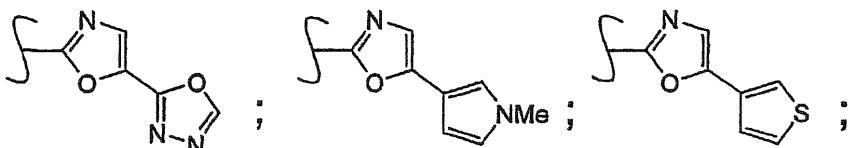
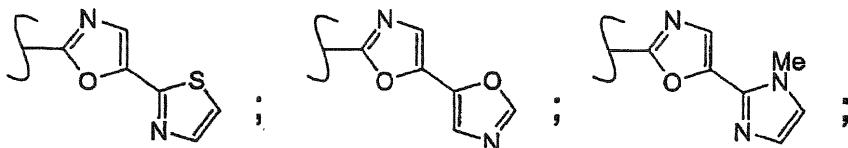


10

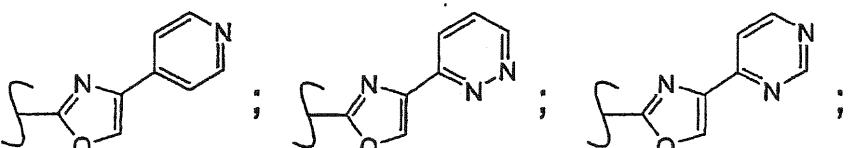
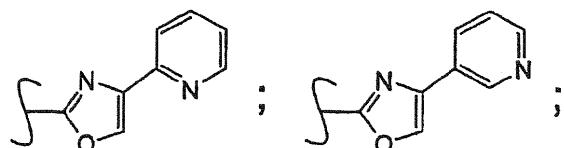
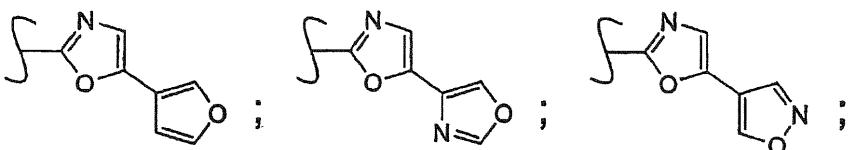
【化 4 B】



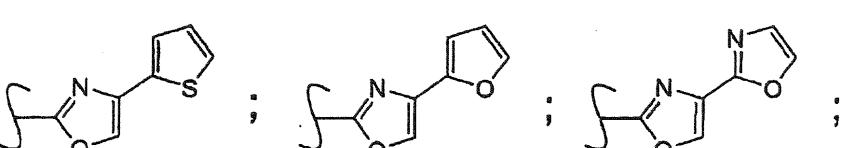
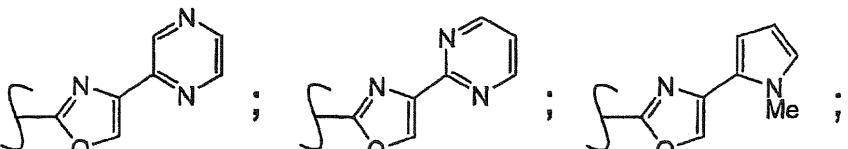
10



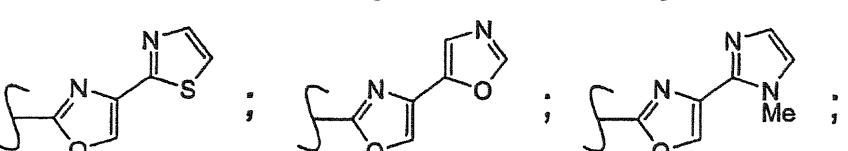
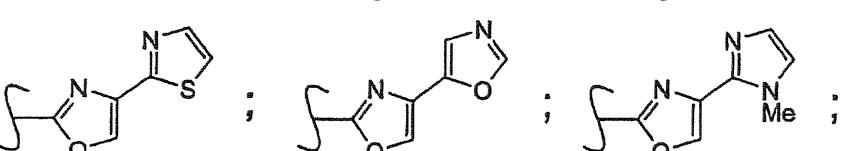
20



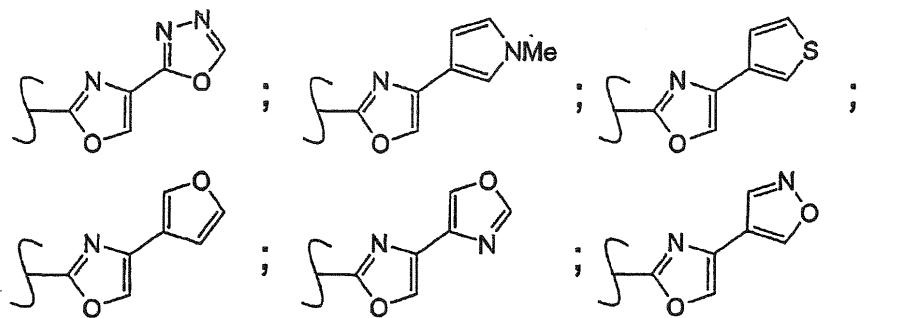
30



40



【化4C】



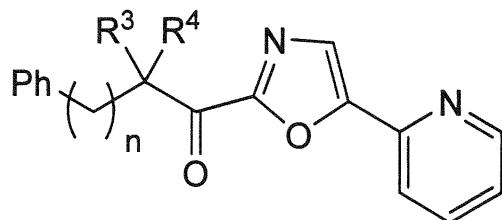
10

から選択される請求項1に記載の脂肪酸アミド加水分解酵素阻害剤。

【請求項3】

前記式A-B-Cの化合物が、以下の構造：

【化5】



20

(式中、R³およびR⁴が、独立して、水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、アルコキシ、トリフルオロメチルおよびアルキルからなる群から選択され、
「n」が2～8の整数である)

によって表される請求項2に記載の脂肪酸アミド加水分解酵素阻害剤。

【請求項4】

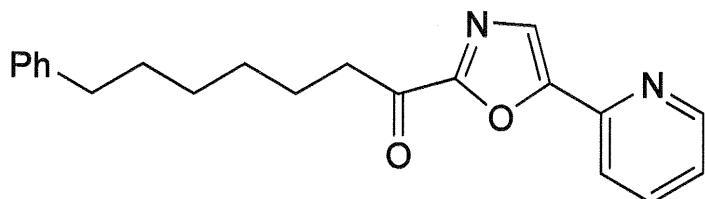
30

前記Cが、アリール環である請求項1に記載の脂肪酸アミド加水分解酵素阻害剤。

【請求項5】

前記R³およびR⁴が水素であり、前記nが5である、下記式

【化6】



40

で表される請求項3に記載の脂肪酸アミド加水分解酵素阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

【技術分野】

本発明は、脂肪酸加水分解酵素の阻害剤に関する。さらに特には、本発明は、複素環のヘッド基がテール領域に結合している種類の脂肪酸加水分解酵素の阻害剤に関する。

【背景技術】

50

【0002】

[背景]

脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)は、多種多様の範囲のオレイルおよびアラキドニルアミド、CB1アゴニスト2-アラキドニルグリセロール、関連の1-アラキドニルグリセロールおよび1-オレイルグリセロールおよびアラキドン酸メチルを加水分解する内在性膜タンパク質であり、広範な生物活性な脂肪酸アミドまたはエステル基質が例示されている(W. Lang, ら、(1999) J. Med. Chem. 42, 896-902; S. K. Goparaju, ら、(1998) FEBS Lett. 442, 69-73; Y. Kurahashi, ら、(1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 237, 512-515およびT. Bisogno, ら、(1997) Biochem. J. 322, 671. Di Marzo, V., T. Bisogno, ら、(1998) Biochem. J. 331, 15-19)。FAAHのCNSへの分布は、それが作用部位における神経調節作用のある脂肪酸アミドを分解し、調節に密接に関与することを示唆している(E. A. Thomas, ら、(1997) J. Neurosci. Res. 50, 1047-1052)。広範な脂肪酸一级アミドはこの酵素によって加水分解されるが、FAAHはアラキドニルおよびオレイル基質に最も効果的に作用すると思われる(B. F. Cravat, ら、(1996) Nature 384, 83-87およびD. K. Giang, ら、(1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 2238-2242)。FAAHは、初期の検討ではオレアミド加水分解酵素およびアンダミドアミドヒドロラーゼ(anandamide amidohydrolase)と呼ばれた。

【0003】

式A-B-Cによって表されるクラスのFAAH阻害剤は、Dale Boger(米国特許第6,462,054号)によって開示されている。この式において、Aは脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害する-ケト複素環ファーマコフォアであり、BはAとCを連結する鎖であって、炭素、酸素、硫黄および窒素からなる群から選択される3~9原子の直鎖状の骨格を有し、連結骨格は第1の末端と第2の末端を有し、第1の末端はAの-ケト基に共有結合しており、ただし、上記鎖の第1の末端がAの-ケト基に対して-炭素である場合には、-炭素は、任意選択的に、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、アルコキシ、トリフルオロメチルおよびアルキルからなる群から選択される置換基でモノ-官能基化またはビス-官能基化されており、Cは、FAAHに結合する結合サブユニットであり、上記-ケト複素環ファーマコフォアの阻害活性を増強し、上記結合サブユニットは、アリール、アルケニル、アルキニルおよび1つ以上のヘテロ原子を有してもよく、少なくとも1つの不飽和を有する環構造からなる群から選択される基を含有する-結合内に位置する少なくとも1つの-不飽和を有し、Bの直鎖状骨格の第2の末端に共有結合されており、-結合内に-不飽和を含有する基は、互いに連続して結合される4以上で9以下の原子の配列でAの-ケト基から分離されており、直鎖状の骨格を含む。

【0004】

必要なのは、ヘッドがテール領域に結合しており、脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害に関する増強された活性を達成するために、ヘッド基が1つ以上の複素環を有するFAAH阻害剤である。

【発明の開示】

【0005】

[概要]

本発明は、-ケト複素環ファーマコフォアと-不飽和を有する結合サブユニットを使用するFAAHの改善された競合的阻害剤に関する。-ケト複素環ファーマコフォアと結合サブユニットは、好ましくは炭化水素鎖によって互いに結合されている。改善点は、4位および/または5位にアルキルまたはアリール置換基を有するオキサゾール、オキサジアゾール、チアゾールおよびチアジアゾールから選択される複素環ファーマコフォアを使用することにある。FAAHの改善された競合的阻害剤は、FAAHの従来の競合的

10

20

30

40

50

阻害剤より強い活性を示す。

【0006】

本発明の一態様は、式：



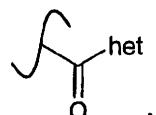
によって表される脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害剤に関する。

上記式において、Aは阻害サブユニットであり、Bは連結サブユニットであり、Cは結合サブユニットである。

【0007】

阻害サブユニットAは脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害するための-ケト複素環ファーマコフォアである。-ケト複素環ファーマコフォアは、式：

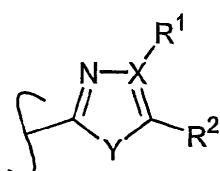
【化1】



によって表される。

上記式において、「het」は以下の構造：

【化2】

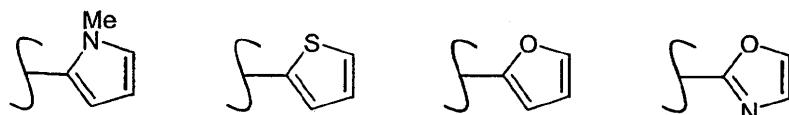
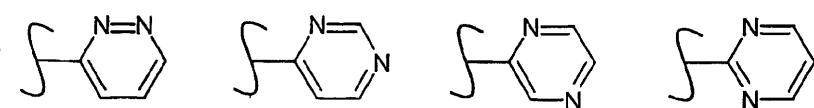
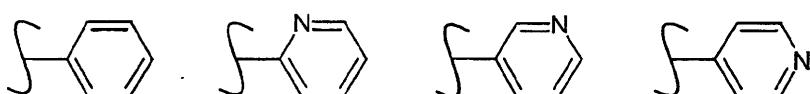


20

によって表される。

上記式において、Xは、炭素および窒素からなる群から選択され、Yは、酸素および硫黄からなる群から選択され、R¹およびR²は、独立して、水素、C1-C6アルキル、芳香環およびヘテロ芳香環からなる群から選択される。好ましい実施態様において、R¹およびR²は、独立して、水素、C1-C6アルキルおよび以下の構造：

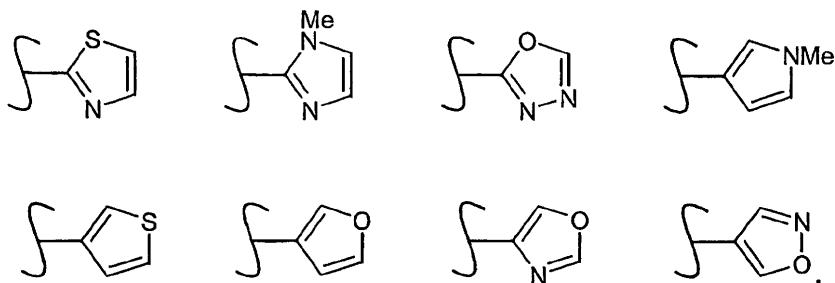
【化3A】



30

40

【化 3 B】



10

によって表される基からなる群から選択される。

ただし、1) R^1 および R^2 は共に水素にはなりえず、2) X が窒素である場合には、 R^1 は存在しない。

【0008】

連結サブユニット B は阻害サブユニット A と結合サブユニット C を連結するための鎖であって、かつ結合サブユニット C を脂肪酸アミド加水分解酵素の結合領域に結合させることを可能にすると同時に阻害サブユニット A が脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害するための鎖である。鎖は炭素、酸素、硫黄および窒素からなる群から選択される 3 ~ 9 原子の直鎖状の骨格を有し、連結骨格は第 1 の末端と第 2 の末端を有し、第 1 の末端は A の - ケト基に共有結合している。ただし、上記鎖の第 1 の末端が阻害サブユニット A の - ケト基に対して - 炭素である場合には、- 炭素は、任意選択的に、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、アルコキシ、トリフルオロメチルおよびアルキルからなる群から選択される置換基でモノ - 官能基化またはビス - 官能基化されている。

20

【0009】

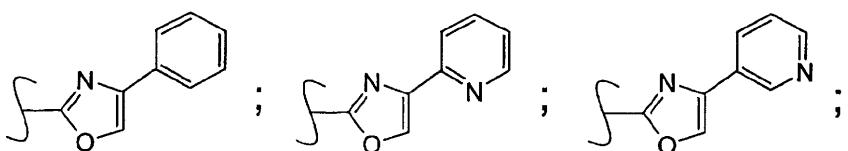
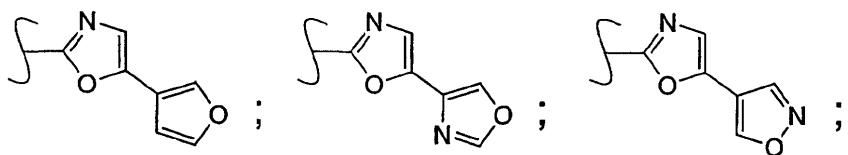
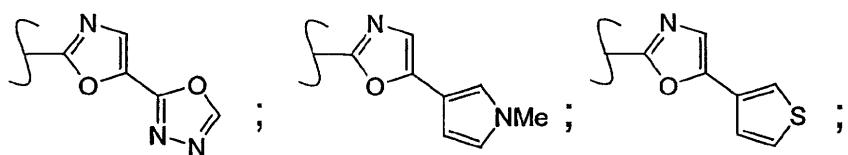
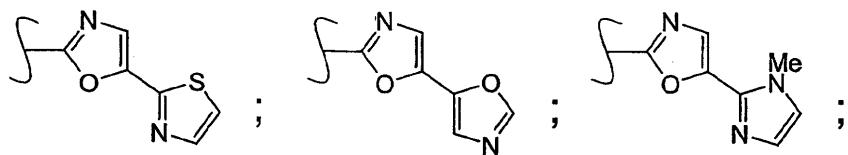
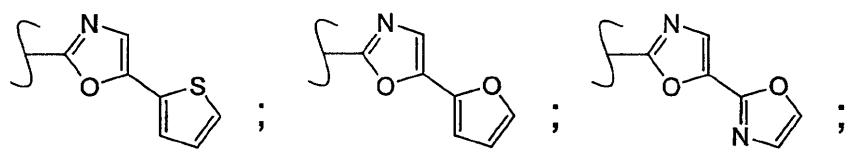
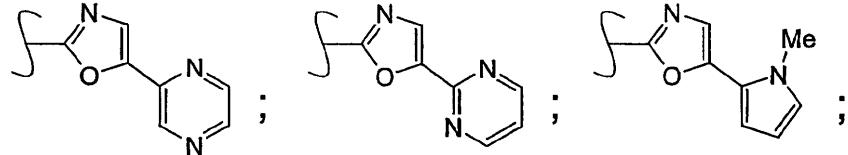
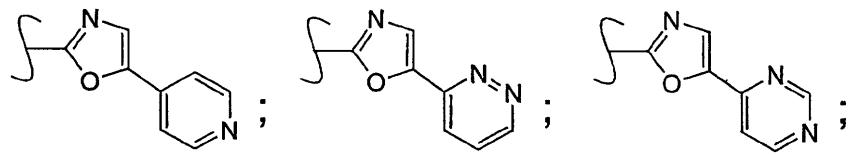
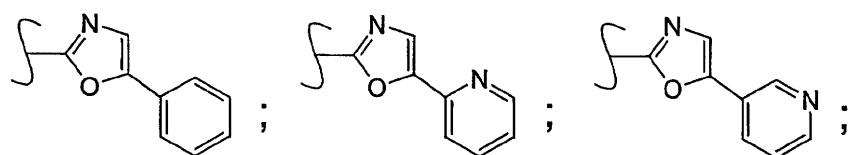
結合サブユニット C は、- 不飽和を有する - 結合含有基である。結合サブユニット C は、アリール、アルケニル、アルキニル、および 1 つ以上のヘテロ原子を有してもよく有さなくともよい少なくとも 1 つの不飽和を有する環構造からなる群から選択される。結合サブユニット C は、連結サブユニット B の第 2 の末端に共有結合されている。阻害サブユニット A が脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害すると同時に、- 結合含有基内の - 不飽和は、- 不飽和を脂肪酸アミド加水分解酵素の結合領域に結合させることを可能にするための直鎖状の骨格を含めて、互いに連続して結合される 3 以上で 9 以下の原子の配列で A の - ケト基から分離されている。ただし、C は、任意選択的に、C 1 ~ C 10 のアルキルである。

30

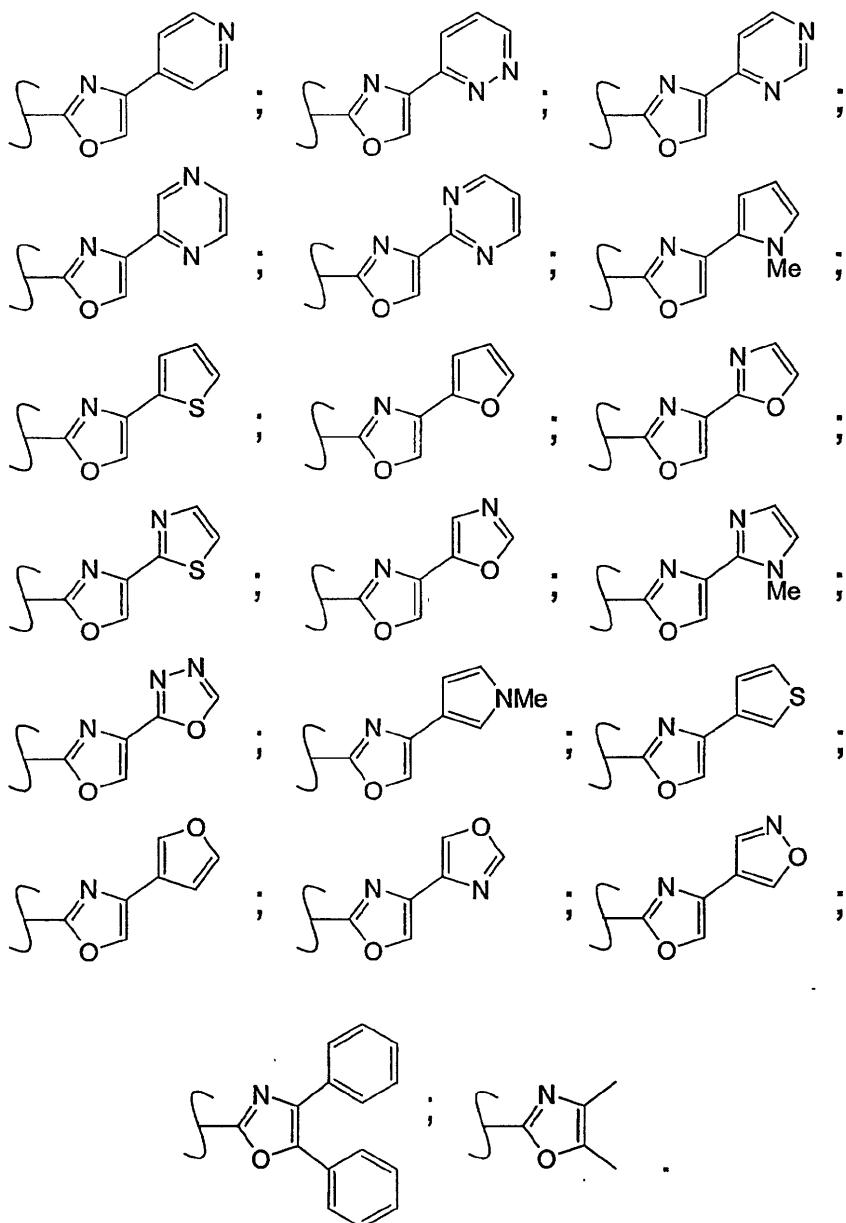
【0010】

さらに別の好ましい実施態様において、- ケト複素環ファーマコフォアの「het」は、以下の基：

【化 4 A】



【化4B】

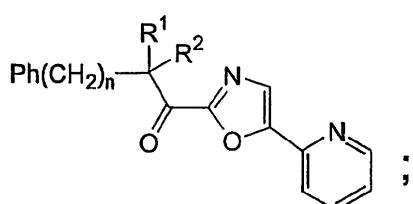


から選択される。

【0011】

さらに別の好ましい実施態様において脂肪酸アミド加水分解酵素の阻害剤は以下の構造：

【化5】



によって表される。

上記の構造において、R¹およびR²は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、アルコキシ、トリフルオロメチルおよびアルキルからなる群から選択され、「n」は2～8の整数である。

【0012】

本発明のさらに別の局面は、脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害する方法に関する。本発明の方法は、阻害濃度の上記阻害剤を脂肪酸アミド加水分解酵素に接触させるステップを使用する。脂肪酸アミドに接触させる結果、阻害剤の疎外活性を増強するために、阻害剤の結合サブユニットCが、脂肪酸アミド加水分解酵素の結合領域に結合する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

[詳細な説明]

F A A H の改善された競合的阻害剤は、 - ケト複素環ファーマコフォアおよび - 不飽和を有する結合サブユニットを使用して開発された。 - ケト複素環ファーマコフォアと結合サブユニットは、好ましくは炭化水素鎖によって互いに結合されている。改善点は 10 、4位および / または5位にアルキルまたはアリール置換基を含むオキサゾール、オキサジアゾール、チアゾールおよびチアジアゾールから選択される複素環ファーマコフォアを使用することにある。F A A H の改善された競合的阻害剤は、非 - アゾール複素環ファーマコフォアおよび / またはアリールまたはアルキル置換基のない複素環ファーマコフォアを使用するF A A H の従来の競合的阻害剤より強い活性を示す。

【0014】

脂肪酸鎖に不飽和を導入すると阻害剤の効力が増加することを本明細書に開示するF A A H の改善された競合的阻害剤は確認している。ベンゼン環の導入は特に有効であることが証明された。同様に、親電子的カルボニルは、本明細書に開示されているF A A H の競合的阻害剤に関して強力な酵素阻害に必要であることが確認された。 20

【0015】

方法

[阻害検討]

酵素アッセイは全て、125 mMのTris、1 mMのEDTA、0.2%のグリセロール、0.02%のTriton X-100、0.4 mMのHEPES、pH 9.0の緩衝液からなる反応緩衝液に、F A A H を含有する可溶化した肝細胞質膜抽出物を使用して、20~23において実施した(M. P. Patrice et al., (1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 613-618およびJ. E. Patterson et al., (1996) J. Am. Chem. Soc. 118, 5938-5945)。最初の加水分解速度は、以前に記載されているように(B. F. Cravatt et al., (1995) Science 268, 1506-1509およびM. P. Patrice et al., (1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 613-618)、¹⁴C-オレアミドのオレイン酸への分解を追跡することによってモニターした。この阻害は可逆的であり、時間依存的でなく、線形最小二乗適合を全ての反応進行曲線に使用し、R²値は常に > 0.97 であった。IC₅₀値は、式 IC₅₀ = [1] / (K₀ / K_i) - 1 (式中、K₀は阻害剤を使用しない対照の反応速度であり、K_iは濃度 [1] の阻害剤の反応速度である)を使用して3~5の異なる阻害剤濃度において観察された(各阻害剤濃度における3つ以上の試験の)阻害から決定した(K. Conde-Friebel et al., (1996) J. Am. Chem. Soc. 118, 5519-5525)。K_i値は、Dixon方法によって測定された(一定の基質濃度における [1] 対 1 / 速度プロットの加重線形適応 (weighted linear fits) の x 切片で、式、K_i = -x_{int} / [1 + [S] / K_m])を使用してK_i値に変換した)。以前の研究は、ラットとヒトの酵素は相同性が高く(84%)、ほぼ同じ基質特異性を示し、同じアミダーゼコンセンサス配列およびSH3結合ドメインを組んでいることを証明しており、ラットF A A H用いてなされる観察は、ヒトF A A Hと同じでないにしても、ほぼ類似していることを示唆している(B. F. Cravatt et al., (1996) Nature 384, 83-87およびD. K. Giang et al., (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 2238-2242)。 30

【0016】

図の詳細な説明:

10

20

30

40

50

図1は、試験した種々の化合物の K_i を記載する2つの表を例示する。最初の表は、オキサゾールおよびオキサジアゾールがチアジールより1000倍以上強力であることを示す。興味深いことに、強さはチアジアゾール複素環の別の窒素を置換することによってほぼ回復される。第2の表は、オキサゾールヘッド基の4位および5位の複素環の変更と、 K_i に与える影響を示す。図2は図1の第2の表の続きである。データに見られる1つの傾向は、含窒素複素環の活性の増加である。

【0017】

図3は、FAAHの-ケトオキサゾロピリジン阻害剤の K_i の表を例示する。明らかな傾向は表の下に記載されている。4--アリール-置換オキサゾールヘッド基化合物および5-アリール-置換オキサゾールヘッド基化合物の図2からわかるように、環に塩基性の窒素を導入すると活性が大幅に増強される。窒素の位置の変化に伴う K_i の大きな変化はない。

10

【0018】

図4は、脂肪酸側鎖の改変と K_i に与える影響を示す表を例示する。傾向は、先に試験したオキサゾロピリジン阻害剤とわずかに異なる。この5-(2-ピリジル)-置換オキサゾールの飽和ドデカノイル基は、望ましいアルキルフェニル側鎖より K_i が低かった。化合物185と化合物200の差は2倍にすぎない。

【0019】

図5は、化合物206および207と、パラジウムに触媒されるクロス-カップリング反応を使用して化合物206および207を合成する方法を例示する。Suzukiカップリングは、塩基および望ましいアリールまたはヘテロアリールボロン酸の存在下において触媒パラジウム(0)ジベンジリデンアセトンを使用して実施する(Miyaura, N., Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2857-2483)。

20

【0020】

図6は、FAAHの-ケト複素環阻害剤のC18テールの二重結合の有無による化合物の K_i の変化を示す表を例示する。完全に飽和されている鎖に対して結合定数が5倍大きくなる程度にまで結合するのに鎖の不飽和が重要であることを、最初の3つの化合物は示している。本質的に同じ結果が次の2つのヘッド基で観察される。

【0021】

図7に、FAAHの-ケトオキサゾロピリジン阻害剤の脂肪酸側鎖を改変することが化合物の K_i に与える影響を示す表を例示する。この表は、種々の炭化水素テール基を互いに比較しており、一般的な傾向をチャートの下の行に要約している。最良の飽和鎖は炭素数8~12のものである。フェニル含有側鎖は、このヘッド基を有する飽和側鎖の約3倍強力である。最良の K_i はこのシリーズの化合物では200pMであった。

30

【0022】

図8は、第一世代の阻害剤とそれらのFAAHの IC_{50} を示す表を例示する。 IC_{50} の値は、この酵素の対応する K_i より約10倍大きい。設計した阻害剤と比較するためにトリフルオロメチルケトンを加えている。 IC_{50} は化合物の K_i と良好に対応する。また、化合物118は最低の IC_{50} および最低の K_i の両方を有する。

【0023】

40

図9は、第二世代の阻害剤とそれらのFAAHの IC_{50} を示す表を例示する。第二世代の阻害剤は、対応するそれらの K_i と比較すると IC_{50} の変動が大きいことを示す。

【0024】

図10は、置換オキサゾール阻害剤を合成する方法を例示する一連の反応を例示する。ページの上の最初の反応はオキサゾールの2位をアシル化する方法を示す。オキサゾールを、先ず、n-ブチルリチウムでリチウム化し、塩化亜鉛でトランス金属化(transmetalated)し、ヨウ化銅(I)を添加して銅塩を形成し、次いで酸塩化物で銅塩をアシル化する。詳細な手法は、実験セクションにおいて、化合物162について記載されている。2-アシルオキサゾールを製造する第2の方法は、標準的なりチウム化を実施し、次いでWeinrebアミドでアシル化する。化合物144は、実験セクションに概略するこの

50

方法によって合成した。残りの 2 つの反応は、4 - 置換複素環または 5 - 置換複素環の逆合成を示す。最後の反応では、X はハロゲンまたは他の離脱基である。

【 0 0 2 5 】

図 11 は、OL - 135 (10 mg / kg, i. p.) 注射後 60 分の熱疼痛反応の低下を示す棒グラフを例示する。この試験は、尾休薬試験 (tail withdrawal test) であり、ビヒクルでは影響がないが、OL - 135 の投与後では顕著な遅延が見られる。[p < 0.001, 1 群あたり N = 12 匹のマウス、結果は平均 ± S. E. として示す]

【 0 0 2 6 】

図 12 は、OL - 135 (10 mg / kg, i. p.) 注射後 60 分の熱疼痛反応の低下を示す棒グラフを例示する。この試験はホットプレート試験であり、ビヒクルでは影響がないが、OL - 135 の投与後では幾分か遅延が見られる。[p < 0.001, 1 群あたり N = 12 匹のマウス、結果は平均 ± S. E. として示す]

【 0 0 2 7 】

図 13 は、尾液浸試験 (tail immersion test) において OL - 135 の鎮痛作用を SR 141716A が遮断することを示す棒グラフを例示する。マウスにビヒクルまたは SR 141716A (3 mg / kg) を i. p. 注射し、10 分後、全ての被験動物に OL - 135 (10 mg / kg, i. p.) を投与し、次いで 2 回目の注射の 1 時間後に尾液浸試験において評価した。(ビヒクルで前処理した OL - 135 処理マウス対それらの注射前のベースライン潜時または SR 141716A で前処理した OL - 135 処理マウスについて p < 0.001)。結果は平均 ± S. E. として示す。N = 6 匹のマウス / 群。

【 0 0 2 8 】

図 14 は、ホットプレート試験において OL - 135 の鎮痛作用を SR 141716A が遮断することを示す棒グラフを例示する。マウスにビヒクルまたは SR 141716A (3 mg / kg) を i. p. 注射し、10 分後、全ての被験動物に OL - 135 (10 mg / kg, i. p.) を投与し、次いで 2 回目の注射の 1 時間後にホットプレート試験において評価した。[ビヒクルで前処理した OL - 135 処理マウス対それらの注射前のベースライン潜時または SR 141716A で前処理した OL - 135 処理マウスについて p < 0.001]。結果は平均 ± S. E. として示す。N = 6 匹のマウス / 群]。

【 0 0 2 9 】

図 15 は、エステルの 位をフッ素、ヒドロキシルおよびトリフルオロメチル基で官能基化する方法を例示する。キラル - フルオロエステルを製造するための非対称方法を示すが、当業者には、トリフルオロメチル誘導体の製造を非対称的に実施する方法は既知である。これらの方法は、「R」に存在する任意の官能基は好適に保護されていると仮定している。

【 0 0 3 0 】

図 16 は、塩素、 - アルキル - - ヒドロキシル、 - アルキル - - トリフルオロメチルおよび - アルキル - - フルオロ基をエステルに付加しうる方法を例示する。「R」が何であるかに応じて、これらのエステルまたは対応する酸は市販品を購入できるものもある。Mitsunobu 反応は、対応する - ヒドロキシエステルから - クロロ化合物を得るために実施される。 - アルキルエステルのエノラートの非対称水酸化は、非対称オキサジリジン (I) を使用することによって実施される。この図の最後の 2 つの生成物はラセミ体として得られる。

【 0 0 3 1 】

[実験]

1 - ([1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) オクタデセ - 9 - エン - 1 - オン。
(140)

Dess - Martin ペルヨージナン (1.2 当量, 0.025 mmol, 11 mg) の無水 CH₂Cl₂ (0.5 mL) の懸濁液を、室温において N₂ 雰囲気下で 1 - ([1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) オクタデセ - 9 - エン - 1 - オール (7 mg, 0.021 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (0.5 mL) 溶液で処理した。6 時間後、懸濁

10

20

30

40

50

液を Et_2O (10 mL) で希釈し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (77 mg) の飽和 NaHCO_3 水溶液 (6.5 mL) の溶液に注いだ。混合物を室温において1時間攪拌し、層を分離した。エーテル層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 × 10 mL) および H_2O (1 × 10 mL) で洗浄して、乾燥して (MgSO_4)、ろ過し、留去した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , 1.5 cm × 15 cm, 2%の $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) により、1-([1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)オクタデセ-9-エン-1-オン (140) (5 mg, 0.016 mmol, 収率 75%) を暗黄色の油状物質として得た: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 、250 MHz) δ 9.34 (s, 1H)、5.42-5.26 (m, 2H)、3.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H)、2.12-1.87 (m, 4H)、1.82-1.75 (m, 2H)、1.43-1.19 (m, 20H)、0.88 (br t, $J = 6.8$ Hz, 3H); IR (CDCl_3) ν_{\max} 2940, 2860, 1705, 1612, 1547, 1510, 1423, 1380 cm^{-1} ; MALDI-FTMS (DHB) m/z 335.2689 ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ は 335.2698 である)。

【0032】

1-([1,3,4]チアジアゾール-2-イル)オクタデセ-9-エン-1-オン。(141)

Dess-Martinペルヨージナン (1.2 当量, 0.013 mmol, 14 mg) の無水 CH_2Cl_2 (0.5 mL) の懸濁液を、室温において N_2 霧囲気下で 1-([1,3,4]チアジアゾール-2-イル)オクタデセ-9-エン-1-オール (4 mg, 0.011 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (0.5 mL) 溶液で処理した。10時間後、懸濁液を Et_2O (10 mL) で希釈し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40 mg) の飽和 NaHCO_3 水溶液 (3.4 mL) の溶液に注いだ。混合物を室温において1時間攪拌し、層を分離した。エーテル層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 × 10 mL) および H_2O (1 × 10 mL) で洗浄して、乾燥して (MgSO_4)、ろ過し、留去した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , 1.5 cm × 15 cm, 2% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) により 1-([1,3,4]チアジアゾール-2-イル)オクタデセ-9-エン-1-オン (141) (3 mg, 0.008 mmol, 収率 70%) を暗黄色の油状物質として得た: MALDI-FTMS (DHB) m/z 351.2464 ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}^+$ は 351.2470 である)。

【0033】

1-(5-フェニルオキサゾール-2-イル)-1-オキソ-9(Z)-オクタデセン。(142)

この物質は、162について記載する手法を使用して、5-フェニルオキサゾールから製造した (Van Leusen, A. M. ら、*Tetrahedron Lett.* 1972, 2369-2372)。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 2.5 × 12 cm, 3% Et_2O -ヘキサン) により 142 (192 mg, 0.471 mmol, 72%) を無色の結晶状粉末として得た: mp 32.0; MALDI-FTMS (NBA-NaI) m/z 432.2892 ($\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$ は 432.2873 である)。

【0034】

1-オキソ-1-[5(2-ピリジル)オキサゾール-2-イル]-9-(Z)-オクタデセン。(143)

この物質は、162に記載した手法を使用して、5-(2-ピリジル)オキサゾールから製造した (Saikachi, H. ら、*Chem. Pharm. Bull.* 1979, 27, 793-796)。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 2.5 × 12 cm, 1% $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$) により、143 (64.3 mg, 0.157 mmol, 24%) を淡黄色の油状物質として得た: MALDI-FTMS (NBA-NaI) m/z 433.2826 ($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}^+$ は 433.2825 である)。

【0035】

1-オキソ-1-[5-(3-ピリジル)オキサゾール-2-イル]-9-(Z)-オクタデセン。(144)

10

20

30

40

50

BuLi のヘキサン溶液 (2.5M, 0.13mL, 0.325mmol, 1.05当量) を、5-(3-ピリジル)オキサゾール (Saikachi, H.ら、Chem. Pharm. Bull. 1979, 27, 793-796) (45mg, 0.308mmol, 1.0当量) の無水THF (5.0mL) の溶液に -78 において滴下し、得られた溶液を -78 において 10 分間攪拌した。N-メトキシ-N-メチルオレオイルアミド (100 mg, 0.308mmol, 1.0当量) の無水THF (2.0mL) 溶液を混合物に滴下し、混合物を加温して室温にした。16 時間攪拌後、水 (15mL) を混合物に添加し、混合物を酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を飽和NaCl水溶液 (20mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、留去した。クロマトグラフィー (SiO₂, 1.5×12cm, CHCl₃) により、144 (40.4mg, 0.098mmol, 収率32%) を無色の結晶状粉末として得た: mp 35.5~36.0 °C; MALDI-FTMS (NBA-NaI) m/z 411.3002 (C₂₆H₃₈N₂O₂+H⁺は411.3006である)。

【0036】

1-[5-(4-ピリジル)オキサゾール-2-イル]-9(Z)-オクタデセン。(145)

この物質は、144について記載した手法を使用して、5-(4-ピリジル)オキサゾール (Saikachi, H.ら、Chem. Pharm. Bull. 1979, 27, 793-796) から製造した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 1.5×12cm, 3%Et₂O-ヘキサン) により、145 (80.8mg, 0.197mmol, 64%) を無色の固体として得た: mp 48.0~49.0 °C; MALDI-FTMS (NBA-NaI) m/z 411.3004 (C₂₆H₃₈N₂O₂+H⁺は411.3006である)。

【0037】

1-[5-(1-メチルピロール-2-イル)オキサゾール-2-イル]-1-オキソ-9-(Z)-オクタデセン。(150)

この物質は、162について記載した手法を使用して、5-(1-メチルピロール-2-イル)オキサゾール (Saikachi, H.ら、Chem. Pharm. Bull. 1979, 27, 793-796) から製造した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 2.5×12cm, 10%EtOAc-ヘキサン) により、150 (157mg, 0.380mmol, 59%) を淡い赤色の油状物質として得た: MALDI-FTMS (NBA-NaI) m/z 413.3172 (C₂₆H₄₀N₂O₂+H⁺は413.3163)。

【0038】

1-[5-(2-チエニル)オキサゾール-2-イル]-9(Z)-オクタデセン。(151)

この物質は、162について記載した手法を使用して、5-(2-チエニル)オキサゾール (Saikachi, H.ら、Chem. Pharm. Bull. 1979, 27, 793-796) から製造した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 2.5×12cm, 5%Et₂O-ヘキサン) により、151 (165mg, 0.397mmol, 61%) を淡黄色の油状物質として得た: MALDI-FTMS (NBA-NaI) m/z 416.2617 (C₂₅N₃₇NO₂S+H⁺は416.2618である)。

【0039】

1-[5-(2-フリル)オキサゾール-2-イル]-1-オキソ-9(Z)-オクタデセン。(152)

この物質は、162について記載する手法を使用して 5-(2-フリル)オキサゾール (Saikachi, H.ら、Chem. Pharm. Bull. 1979, 27, 793-796) から製造した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 2.5×12cm, 3%Et₂O-ヘキサン) により、152 (177mg, 0.443mmol, 68%) を淡い橙色の油状物質として得た: MALDI-FTMS (NBA-NaI) m/z 400.2849 (C₂₅H₃₇NO₃+H⁺は400.2846である)。

【0040】

1 - オキソ - 1 - [5 - (チアゾール) - 2 - イル] オキサゾール - 2 - イル] - 9 - (Z) - オクタデセン . (154)
 5 - (チアゾール) - 2 - イル] オキサゾール .

炭酸カリウム (690 mg , 5.00 mmol , 1.0 当量) を、 2 - チアゾールカルボキシアルデヒド (566 mg , 5.00 mmol , 1.0 当量) および (p - トルエンスルホニル) メチルイソシアニド (TosMIC) (975 mg , 5.00 mmol , 1.0 当量) の蒸留メタノール (15 mL) 溶液に添加し、混合物を 3 時間環流して攪拌した。室温に冷却後、混合物を減圧下濃縮した。残渣をクロロホルム (70 mL) で希釈し、水 (20 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、留去した。
 クロマトグラフィー (SiO_2 , 15 g , ヘキサン : エーテル = 5 : 1) により、 5 - (チアゾール - 2 - イル) オキサゾール (626 mg , 4.11 mmol , 82%) を淡黄色の結晶性粉末として得た。¹H NMR (CDCl₃ , 250 MHz) 7.96 (s , 1 H) , 7.90 (d , 1 H , J = 3.3 Hz) , 7.67 (s , 1 H) , 7.42 (d , 1 H , J = 3.3 Hz) 。 10

【0041】

1 - オキソ - 1 - [5 - (チアゾール - 2 - イル) オキサゾール - 2 - イル] - 9 (Z) - オクタデセン .

この物質は、 162 について記載する手法を使用して、 5 - (チアゾール - 2 - イル) オキサゾールから製造した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 2.5 × 12 cm , 10% Et₂O - ヘキサン) により、 154 (97.2 mg , 0.233 mmol , 36%) を淡黄色の結晶性粉末として得た : mp 32.0 ~ 32.5 °C ; MALDI - FTMS (NBA - NaI) m/z 417.2572 (C₂₄H₃₆N₂O₂S + H⁺ は 417.2570 である) 。 20

【0042】

1 - オキソ - 1 - [5 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル) オキサゾール - 2 - イル] - 9 (Z) - オクタデセン . (155)

5 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル) オキサゾール . この物質は、 5 - (チアゾール - 2 - イル) オキサゾールについて記載した手法を使用して、 1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボキシアルデヒドから収率 79% で製造した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 2.5 × 12 cm , 1% MeOH - CHCl₃) により、 5 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル) オキサゾール (586 mg , 3.93 mmol , 79%) を黄色の結晶性粉末として得た。¹H NMR (CDCl₃ , 250 MHz) 7.96 (s , 1 H) , 7.48 (s , 1 H) , 7.14 (d , 1 H , J = 1.1 Hz) , 6.97 (d , 1 H , J = 1.1 Hz) , 3.86 (s , 3 H) 。 30

【0043】

1 - オキソ - 1 - [5 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル) オキサゾール - 2 - イル] - 9 (Z) - オクタデセン . (155)

この物質は、 162 に記載する手法を使用して、 5 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル) オキサゾールから製造した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 1.5 × 12 cm , 50% Et₂O - ヘキサン) により、 155 (44.6 mg , 0.108 mmol , 17%) を淡い橙色の結晶性粉末として得た : mp 46.0 ~ 47.0 °C ; MALDI - FTMS (NBA - NaI) m/z 414.3123 (C₂₅H₃₉N₃O₂ + H⁺ は 414.3115 である) 。 40

【0044】

1 - [5 - (3 - チエニル) オキサゾール - 2 - イル] - 1 - オキソ - 9 (Z) - オクタデセン . (158)

5 - (3 - チエニル) オキサゾール . この物質は、 5 - (チアゾール - 2 - イル) オキサゾール (上記参照) について記載した手法を使用して、チオフェン - 3 - カルボキシアルデヒドから製造した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 2.5 × 12 cm , 10% 50

E t O A c - ヘキサン)により、5 - (3 - チエニル)オキサゾール(519mg, 3.43mmol, 34%)を黄色の油状物質として得た: ^1H NMR (CDCl₃, 250MHz) 7.97 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H, J = 2.9および1.1Hz), 7.50 (dd, 1H, J = 4.9および2.9Hz), 7.32 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 4.9および1.1Hz)。

【0045】

1 - オキソ - 1 - [5 - (3 - チエニル)オキサゾール - 2 - イル] - 9 (Z) - オクタデセン. (158)

この物質は、162について記載する手法を使用して、5 - (3 - チエニル)オキサゾールから製造した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂, 1.5 × 12cm, 5% EtOAc - ヘキサン)により、158 (102mg, 0.244mmol, 38%)を淡黄色の油状物質として得た: ^1H NMR (CDCl₃, 250MHz) 7.77 (dd, 1H, J = 2.6および1.5Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 5.0および2.6Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 5.0および1.5Hz), 7.35 (s, 1H), 5.44 ~ 5.27 (m, 2H), 3.07 (t, 3H, J = 7.5Hz), 2.10 ~ 1.93 (m, 4H), 1.84 ~ 1.69 (m, 2H), 1.47 ~ 1.19 (m, 20H), 0.87 (t, 3H, J = 6.6Hz); IR (フィルム) ν_{max} 3109, 3005, 2920, 2852, 1694, 1601, 1520, 1479, 1403, 1377, 1318, 1120, 1041, 976, 909, 857, 786, 733, 693, 610 cm⁻¹; MALDI - FTMS (NBA - NaI) m/z 416.2632 (C₂₅H₃₇NO₂S + H⁺は416.2618である)。

【0046】

1 - [5 - (3 - フリル)オキサゾール - 2 - イル] - 1 - オキソ - 9 (Z) - オクタデセン. (159)

5 - (3 - フリル)オキサゾール. この物質は、5 - (チアゾール - 2 - イル)オキサゾールについて記載した手法を使用して、3 - フルアルデヒドから製造した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂, 2.5 × 12cm, 10% Et₂O - ヘキサン)により、5 - (3 - フリル)オキサゾール(212mg, 1.57mmol, 16%)を黄色の油状物質として得た: ^1H NMR (CDCl₃, 250MHz) 7.85 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 1.8Hz), 7.12 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, J = 1.8Hz)。

【0047】

1 - [5 - (3 - フリル)オキサゾール - 2 - イル] - 1 - オキソ - 9 (Z) - オクタデセン. (159)

この物質は、162について記載する手法を使用して、5 - (3 - フリル)オキサゾールから製造した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂, 2.5 × 12cm, 5% Et₂O - ヘキサン)により、159 (54.8mg, 0.137mmol, 21%)を淡黄色の油状物質として得た: MALDI - FTMS (NBA - NaI) m/z 400.2848 (C₂₅H₃₇NO₃ + H⁺は400.2846である)。

【0048】

1 - (4 - フェニルオキサゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 9 (Z) - オクタデセン. (162)

4 - フェニルオキサゾール(Giardina, ら、J. Med. Chem. 1997, 40, 1794 ~ 1807) (94.4 mg, 0.65mmol, 1.0当量)の無水THF (5.0mL)の溶液に - 78 においてBuLiのヘキサン溶液(2.5M, 0.29mL, 0.725mmol, 1.1当量)をN₂雰囲気下で滴下して処理し、得られた溶液を - 78 において20分間攪拌した。ZnCl₂のTHF溶液(0.5M, 2.60mL, 1.30 mmol, 2.0当量)を混合物に滴下し、混合物を加温して0 にした。0 において45分間攪拌後、CuI (107mg, 0.56mmol, 1.0当量)を混合物に添加した。次いで、これを0 において10分間攪拌し、塩化9 (50

Z) - オクタデセン - 1 - オイル (385 mg のオレイン酸と 0.34 mL の塩化オキサリルから製造、1.30 mmol, 2.0 当量) の無水 THF (3.0 mL) 溶液を混合物に滴下し、混合物を 0 においてさらに 1 時間攪拌した。反応混合物をヘキサンと酢酸エチルの 1 : 1 混合物 (60 mL) で希釈し、15% NH₄OH (2 × 30 mL)、水 (30 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (30 mL) で連続して洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、留去した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 2.5 × 12 cm, 3% Et₂O - ヘキサン) により、162 (115 mg, 0.282 mmol, 43%) を無色の油状物質として得た：MALDI - FTMS (NBA - NaI) m/z 432.2886 (C₂₇H₃₉NO₂ + Na⁺ は 432.2873 である)。

【0049】

10

1 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) オキサゾール - 2 - イル) オクタデセ - 9 - エン - 1 - オン. (163)

N₂ 雰囲気下において -75 に冷却した、2 - (オキサゾール - 4 - イル) ピリジン (4 mg, 0.027 mmol) の無水 THF (1 mL) 溶液を n-BuLi (2.5 M ヘキサン溶液, 1.1 当量, 0.030 mmol, 12 mL) で処理し、20 分間攪拌した。ZnCl₂ (0.5 M THF 溶液, 2.0 当量, 0.054 mmol, 22 mL) を -75 において添加し、0 において 45 分間攪拌した。CuI (1.0 当量, 0.027 mmol, 5 mg) を添加し、溶液を 0 において 10 分間攪拌した。分液フラスコにオレイン酸 (2 当量, 0.054 mmol, 15 mg) の無水 CH₂Cl₂ (0.5 mL) 溶液を添加し、N₂ 雰囲気下において 0 に冷却したこの溶液に、塩化オキサリル (5 当量, 0.27 mmol, 34 mg, 24 mL) を添加した。室温において 2 時間攪拌後、溶液を減圧下濃縮し、無水 THF (0.5 mL) に溶解した。塩化オレオイルの溶液を添加し、この溶液を 0 において 1 時間攪拌した。反応液を EtOAc (10 mL) で希釈し、15% NH₄OH 水溶液 (1 × 10 mL)、H₂O (1 × 10 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (1 × 10 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 1.5 cm × 17.5 cm, 2% MeOH - CH₂Cl₂) により、1 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) オキサゾール - 2 - イル) オクタデセ - 9 - エン - 1 - オン (163) (5 mg, 0.011 mmol, 収率 42%) を茶色の残渣として得た：¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 8.66 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 ~ 7.68 (m, 4H), 5.40 ~ 5.25 (m, 2H), 3.10 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.10 ~ 1.93 (m, 4H), 1.80 ~ 1.72 (m, 2H), 1.47 ~ 1.17 (m, 20H), 0.86 (br t, J = 6.6 Hz, 3H); IR (CDCl₃) ν_{max} 2925, 2860, 1705, 1605, 1570, 1501, 1425, 1385 cm⁻¹; MALDI - FTMS (DHB) m/z 411.3003 (C₂₆H₃₈N₂O₂ + H⁺ は 411.3006 である)。

【0050】

30

1 - (4 - ピリジン - 3 - イル) オキサゾール - 2 - イル) オクタデセ - 9 - エン - 1 - オン. (164)

40

N₂ 雰囲気下において -75 に冷却した、3 - (オキサゾール - 4 - イル) ピリジン (6 mg, 0.041 mmol) の無水 THF (1 mL) 溶液を n-BuLi (2.5 M ヘキサン溶液, 1.1 当量, 0.045 mmol, 18 mL) で処理し、20 分間攪拌した。ZnCl₂ (0.5 M THF 溶液, 2.0 当量, 0.082 mmol, 33 mL) を -75 において添加し、0 において 45 分間攪拌した。CuI (1.0 当量, 0.041 mmol, 8 mg) を添加し、溶液を 0 において 10 分間攪拌した。分液フラスコにオレイン酸 (2 当量, 0.082 mmol, 23 mg) の無水 CH₂Cl₂ (0.5 mL) 溶液を添加し、N₂ 雰囲気下において 0 に冷却したこの溶液に、塩化オキサリル (5 当量, 0.41 mmol, 52 mg, 37 mL) を添加した。室温において 2 時間攪拌後、溶液を減圧下濃縮し、無水 THF (0.5 mL) に溶解した。塩化オレオイルの溶液を添加し、この溶液を 0 において 1 時間攪拌した。反応液を EtOAc (10 mL) で

50

希釈し、 $15\% \text{NH}_4\text{OH}$ 水溶液($1 \times 10 \text{mL}$)、 H_2O ($1 \times 10 \text{mL}$)および飽和 NaCl 水溶液($1 \times 10 \text{mL}$)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッショクロマトグラフィー(SiO_2 , $1.5 \text{cm} \times 17.5 \text{cm}$, $2\% \text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)により、 $1-(4-(\text{ピリジン}-3-\text{イル})\text{オキサゾール}-2-\text{イル})\text{オクタデセ}-9-\text{エン}-1-\text{オン}$ (164)(4mg, 0.009mmol, 収率23%)を茶色の残渣として得た:¹H NMR(CDCl_3 , 250 MHz) δ 8.99(br s, 1H), 8.65(br d, $J = 4.7 \text{Hz}$, 1H), 8.04(br d, $J = 7.5 \text{Hz}$, 1H), 7.86~7.54(m, 2H), 5.41~5.26(m, 2H), 3.10(t, $J = 7.4 \text{Hz}$, 2H), 2.10~1.93(m, 4H), 1.83~1.70(m, 2H), 1.45~1.20(m, 20H), 0.86(br t, $J = 6.6 \text{Hz}$, 3H); IR(CDCl_3) ν_{max} 2926, 2871, 1700, 1601, 1564, 1510, 1421, 1382 cm⁻¹; MALDI-FTMS(DHB) m/z 411.3012($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ は411.3006である)。

【0051】

$1-(4-(\text{ピリジン}-4-\text{イル})\text{オキサゾール}-2-\text{イル})\text{オクタデセ}-9-\text{エン}-1-\text{オン}$.

(165) N_2 雰囲気下において-75に冷却した、 $4-(\text{オキサゾール}-4-\text{イル})\text{ピリジン}$ (3mg, 0.021mmol)の無水THF(1mL)溶液をn-BuLi(2.5Mヘキサン溶液, 1.1当量, 0.023mmol, 9mL)で処理し、20分間攪拌した。 ZnCl_2 (0.5M THF溶液, 2.0当量, 0.042mmol, 17mL)を-75において添加し、0において45分間攪拌した。 CuI (1.0当量, 0.021mmol, 4mg)を添加し、溶液を0において10分間攪拌した。分液フラスコにオレイン酸(2当量, 0.042mmol, 12mg)の無水 CH_2Cl_2 (0.5mL)溶液を添加し、 N_2 雰囲気下において0に冷却したこの溶液に、塩化オキサリル(5当量, 0.21mmol, 27mg, 19mL)を添加した。室温において2時間攪拌後、溶液を減圧下濃縮し、無水THF(0.5mL)に溶解した。塩化オレオイルの溶液を添加し、この溶液を0において1時間攪拌した。反応液をEtOAc(10mL)で希釈し、 $15\% \text{NH}_4\text{OH}$ 水溶液($1 \times 10 \text{mL}$)、 H_2O ($1 \times 10 \text{mL}$)および飽和 NaCl 水溶液($1 \times 10 \text{mL}$)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッショクロマトグラフィー(SiO_2 , $1.5 \text{cm} \times 17.5 \text{cm}$, $2\% \text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)により、 $1-(4-(\text{ピリジン}-4-\text{イル})\text{オキサゾール}-2-\text{イル})\text{オクタデセ}-9-\text{エン}-1-\text{オン}$ (165)(2mg, 0.005mmol, 収率24%)を茶色の残渣として得た:¹H NMR(CDCl_3 , 250 MHz) δ 8.75(m, 2H), 7.70~7.61(m, 3H), 5.42~5.27(m, 2H), 3.09(t, $J = 7.4 \text{Hz}$, 2H), 2.12~1.89(m, 4H), 1.82~1.75(m, 2H), 1.48~1.21(m, 20H), 0.87(br t, $J = 6.8 \text{Hz}$, 3H); IR(CDCl_3) ν_{max} 2926, 2873, 1702, 1612, 1559, 1512, 1425, 1380 cm⁻¹; MALDI-FTMS(DHB) m/z 411.2997($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ は411.3006である)。

【0052】

$1-(5-(\text{ピリジン}-2-\text{イル})\text{オキサゾール}-2-\text{イル})\text{オクタデカン}-1-\text{オン}$. (182)

N_2 雰囲気下において-75に冷却した、 $2-(\text{オキサゾール}-5-\text{イル})\text{ピリジン}$ (113mg, 0.77mmol)の無水THF(5mL)溶液をn-BuLi(2.5Mヘキサン溶液, 1.1当量, 0.85mmol, 0.34mL)で処理し、20分間攪拌した。 ZnCl_2 (0.5M THF溶液, 2.0当量, 1.54mmol, 3.1mL)を-75において添加し、0において45分間攪拌した。 CuI (1.0当量, 0.77mmol, 147mg)を添加し、溶液を0において10分間攪拌した。分液

10

20

30

40

50

フラスコにステアリン酸(2当量, 1.54 mmol, 440mg)の無水CH₂Cl₂(4.2mL)溶液を添加し、N₂雰囲気下において0に冷却したこの溶液に、塩化オキサリル(5当量, 7.7mmol, 0.98g, 0.68mL)を添加した。室温において2時間攪拌後、溶液を減圧下濃縮し、無水THF(1.5mL)に溶解した。塩化ステアロイルの溶液を添加し、この溶液を0において1時間攪拌した。反応液をEtOAc(10mL)で希釈し、15%NH₄OH水溶液(1×10mL)、H₂O(1×10mL)および飽和NaCl水溶液(1×10mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 1.5cm×17.5cm, 20%EtOAc-ヘキサン)により、1-(5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)オクタデカン-1-オン(182)(97mg, 0.24mmol, 収率31%)を白色の粉末として得た: mp 86~87; ¹H NMR(CDCl₃, 250 MHz) δ 8.66(br d, J=5.4 Hz, 1H), 7.89~7.76(m, 3H), 7.34~7.27(m, 1H), 3.10(t, J=7.7 Hz, 2H), 1.82~1.74(m, 2H), 1.44~1.19(m, 28H), 0.87(br t, J=6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, 22.5 MHz) δ 188.6, 157.4, 153.2, 150.1(2C), 137.1, 126.8, 124.1, 120.3, 39.2, 31.9, 29.7(5C), 29.6(2C), 29.6, 29.4, 29.3(2C), 29.2, 24.0, 22.7, 14.1; IR(KBr) U_{max} 2942, 2871, 1701, 1601, 1429, 1376 cm⁻¹; MALDI-FTMS(DHB) m/z 413.3170(C₂₆H₄₀N₂O₂+H⁺は713.3162である)。

【0053】

1-(5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)ヘキサデカン-1-オン。(183)

N₂雰囲気下において-75に冷却した、2-(オキサゾール-5-イル)ピリジン(97mg, 0.65mmol)の無水THF(5mL)溶液をn-BuLi(2.5Mヘキサン溶液, 1.1当量, 0.72mmol, 0.29mL)で処理し、20分間攪拌した。ZnCl₂(0.5M THF溶液, 2.0当量, 1.30mmol, 2.6mL)を-75において添加し、0において45分間攪拌した。CuI(1.0当量, 0.65mmol, 124mg)を添加し、溶液を0において10分間攪拌した。塩化パルミトイール(2当量, 1.3mmol, 357mg, 0.39mL)を添加し、溶液を0において1時間攪拌した。反応液をEtOAc(10mL)で希釈し、15%NH₄OH水溶液(1×10mL)、H₂O(1×10mL)および飽和NaCl水溶液(1×10mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 2.5cm×17.5cm, 20%EtOAc-ヘキサン)により、1-(5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)ヘキサデカン-1-オン(183)(103mg, 0.27mmol, 収率42%)をオフホワイトの粉末として得た: mp 78~80; ¹H NMR(CDCl₃, 250 MHz) δ 8.66(br d, J=5.1 Hz, 1H), 7.88~7.76(m, 3H), 7.34~7.27(m, 1H), 3.10(t, J=7.3 Hz, 2H), 1.83~1.70(m, 2H), 1.24(br s, 24H), 0.87(br t, J=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, 62.5 MHz) δ 188.6, 157.4, 153.2, 150.1, 146.3, 137.0, 126.8, 124.1, 120.4, 39.2, 31.9, 29.6(2C), 29.6(2C), 29.4(2C), 29.3(3C), 29.2, 24.0, 22.7, 14.1; IR(KBr) U_{max} 2935, 2847, 1699, 1605, 1425, 1381 cm⁻¹; MALDI-FTMS(DHB) m/z 385.2841(C₂₄H₃₆N₂O₂+H⁺は385.2849である)。

【0054】

1-(5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)テトラデカン-1-オン.

10

20

30

40

50

(1 8 4)

N_2 雰囲気下において -75 に冷却した、2-(オキサゾール-5-イル)ピリジン(97 mg, 0.66 mmol)の無水THF(5 mL)溶液をn-BuLi(2.5 Mヘキサン溶液, 1.1当量, 0.73 mmol, 0.29 mL)で処理し、20分間攪拌した。ZnCl₂(0.5 M THF溶液, 2.0当量, 1.32 mmol, 2.7 mL)を-75において添加し、0において45分間攪拌した。CuI(1.0当量, 0.66 mmol, 126 mg)を添加し、溶液を0において10分間攪拌した。分液フラスコにミリスチン酸(2当量, 1.32 mmol, 303 mg)の無水CH₂Cl₂(4.2 mL)溶液を添加し、 N_2 雰囲気下において0に冷却したこの溶液に、塩化オキサリル(5当量, 6.6 mmol, 0.84 g, 0.68 mL)を添加した。室温において2時間攪拌後、溶液を減圧下濃縮し、無水THF(1.5 mL)に溶解した。塩化ミリストイル溶液を添加し、溶液を0において1時間攪拌した。反応液をEtOAc(10 mL)で希釈し、15%NH₄OH水溶液(1×10 mL)、H₂O(1×10 mL)および飽和NaCl水溶液(1×10 mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 2.5 cm × 17.5 cm, 20%EtOAc-ヘキサン)により、1-(5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)テトラデカン-1-オン(184)(102 mg, 0.29 mmol, 収率44%)を白色の粉末として得た: mp 79~80; ¹H NMR(CDCl₃, 250 MHz) δ 8.65(br d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.89~7.75(m, 3 H), 7.34~7.25(m, 1 H), 3.10(t, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.80~1.70(m, 2 H), 1.43~1.18(m, 20 H), 0.86(br t, J = 6.6 Hz, 3 H); ¹³C NMR(CDCl₃, 62.5 MHz) δ 188.6, 157.4, 153.2, 150.1(2 C), 146.4, 137.1, 126.8, 124.1, 120.3, 39.1, 31.9, 29.6(2 C), 29.6, 29.4, 29.3(2 C), 29.2, 24.0, 22.7, 14.1; IR(KBr) ν_{max} 2960, 2878, 1705, 1598, 1426, 1387 cm⁻¹; MALDI-FTMS(DHB)m/z 357.2536(C₂₂H₃₂N₂O₂+H⁺は357.2536である)。

【0055】

1-(5-ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)ドデカン-1-オン。(185)

N_2 雰囲気下において -75 に冷却した、2-(オキサゾール-5-イル)ピリジン(102 mg, 0.70 mmol)の無水THF(5 mL)溶液をn-BuLi(2.5 Mヘキサン溶液, 1.1当量, 0.77 mmol, 0.31 mL)で処理し、20分間攪拌した。ZnCl₂(0.5 M THF溶液, 2.0当量, 1.40 mmol, 2.8 mL)を-75において添加し、0において45分間攪拌した。CuI(1.0当量, 0.70 mmol, 133 mg)を添加し、溶液を0において10分間攪拌した。塩化ラウロイル(2当量, 1.4 mmol, 306 mg, 0.32 mL)を添加し、溶液を0において1時間攪拌した。反応液をEtOAc(10 mL)で希釈し、15%NH₄OH水溶液(1×10 mL)、H₂O(1×10 mL)および飽和NaCl水溶液(1×10 mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 2.5 cm × 17.5 cm, 20%EtOAc-ヘキサン)により、1-(5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)ドデカン-1-オン(185)(122 mg, 0.37 mmol, 収率53%)をオフホワイトの粉末として得た: mp 73~74; ¹H NMR(CDCl₃, 250 MHz) δ 8.65(br d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.89~7.75(m, 3 H), 7.34~7.25(m, 1 H), 3.09(t, J = 7.7 Hz, 2 H), 1.83~1.69(m, 2 H), 1.41~1.19(m, 16 H), 0.86(br t, J = 7.0 Hz, 3 H); ¹³C NMR(CDCl₃, 62.5 MHz) δ 188.6, 153.2, 150.1(2 C), 146.3, 137.1, 126.8, 124.1,

120.3, 39.1, 31.9, 29.6(2C), 29.4, 29.3, 29.2(2C), 24.0, 22.7, 14.1; IR(KBr) ν_{max} 2929, 2857, 1704, 1609, 1415, 1378 cm⁻¹; MALDI-FTMS(DHB) m/z 329.2214 ($C_{20}H_{28}N_2O_2 + H^+$ は329.2223である)。

【0056】

1-(5-ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)デカン-1-オン。(187)

N_2 雰囲気下において-75に冷却した、2-(オキサゾール-5-イル)ピリジン(100mg, 0.68mmol)の無水THF(5mL)溶液をn-BuLi(2.5Mヘキサン溶液, 1.1当量, 0.75mmol, 0.30mL)で処理し、20分間攪拌した。 $ZnCl_2$ (0.5M THF溶液, 2.0当量, 1.40mmol, 2.8mL)を-75において添加し、0において45分間攪拌した。CuI(1.0当量, 0.68mmol, 130mg)を添加し、溶液を0において10分間攪拌した。塩化デカノイル(2当量, 1.4mmol, 270mg, 0.29mL)を添加し、溶液を0において1時間攪拌した。反応液をEtOAc(10mL)で希釈し、15%NH₄OH水溶液(1×10mL)、H₂O(1×10mL)および飽和NaCl水溶液(1×10mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 2.5cm×17.5cm, 20%EtOAc-ヘキサン)により、1-(5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)デカン-1-オン(187)(80mg, 0.27mmol, 収率40%)を明るい茶色の粉末として得た: mp 56~57; ¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) d 8.69~8.62(m, 1H), 7.87~7.75(m, 3H), 7.33~7.25(m, 1H), 3.08(t, J=7.7Hz, 2H), 1.81~1.69(m, 2H), 1.41~1.19(m, 12H), 0.86(br t, J=7.0Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, 62.5MHz) d 188.5, 157.3, 153.1, 150.0, 146.2, 136.9, 127.8, 124.1, 120.3, 39.1, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 24.0, 22.6, 14.0; IR(KBr) ν_{max} 2930, 2845, 1697, 1601, 1422, 1380 cm⁻¹; MALDI-FTMS(DHB) m/z 300.1911 ($C_{18}H_{24}N_2O_2 + H^+$ は301.1910である)。

【0057】

1-(5-ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)ノナン-1-オン。(188)

N_2 雰囲気下において-75に冷却した、2-(オキサゾール-5-イル)ピリジン(117mg, 0.80mmol)の無水THF(5mL)溶液をn-BuLi(2.5Mヘキサン溶液, 1.1当量, 0.88mmol, 0.35mL)で処理し、20分間攪拌した。 $ZnCl_2$ (0.5M THF溶液, 2.0当量, 1.60mmol, 3.2mL)を-75において添加し、0において45分間攪拌した。CuI(1.0当量, 0.80mmol, 152mg)を添加し、溶液を0において10分間攪拌した。分液フラスコにノナン酸(2当量, 1.60mmol, 253mg, 0.28mL)の無水CH₂Cl₂(4.2mL)溶液を添加し、 N_2 雰囲気下において0に冷却したこの溶液に、塩化オキサリル(5当量, 8.0mmol, 1.02g, 0.70mL)を添加した。室温において2時間攪拌後、溶液を減圧下濃縮し、無水THF(1.5mL)に溶解した。塩化ノナノイル溶液を添加し、溶液を0において1時間攪拌した。反応液をEtOAc(10mL)で希釈し、15%NH₄OH水溶液(1×10mL)、H₂O(1×10mL)および飽和NaCl水溶液(1×10mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 2.5cm×17.5cm, 20%EtOAc-ヘキサン)により、1-(5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)ノナン-1-オン(188)(94mg, 0.33mmol, 収率41%)を明るい茶色の粉末として得た: mp 56~57; ¹H N

M R (C D C l₃, 2 5 0 M H z) d 8 . 6 1 (b r d , J = 4 . 4 H z , 1 H), 7 . 8 4 ~ 7 . 7 1 (m , 3 H), 7 . 2 9 ~ 7 . 2 2 (m , 1 H), 3 . 0 5 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H), 1 . 7 9 ~ 1 . 6 6 (m , 2 H), 1 . 4 2 ~ 1 . 1 6 (m , 1 0 H), 0 . 8 8 ~ 0 . 7 7 (m , 3 H); ¹³C N M R (C D C l₃, 6 2 . 5 M H z) d 1 8 8 . 4 , 1 5 7 . 3 , 1 5 3 . 1 , 1 5 0 . 0 , 1 4 6 . 2 , 1 3 7 . 0 , 1 2 6 . 8 , 1 2 4 . 0 , 1 2 0 . 3 , 3 9 . 0 , 3 1 . 7 , 2 9 . 2 , 2 9 . 0 , 2 4 . 0 , 2 3 . 9 , 2 2 . 5 , 1 4 . 0 ; I R (K B r) U_{max} 2 9 2 2 , 2 8 5 6 , 1 7 0 5 , 1 6 9 7 , 1 6 0 0 , 1 4 2 0 , 1 3 8 1 c m⁻¹; M A L D I - F T M S (D H B) m / z 2 8 7 . 1 7 4 4 (C₁₇H₂₂N₂O₂ + H⁺ は 2 8 7 . 1 7 5 4 である)。

【 0 0 5 8 】

1 - (5 - ピリジン - 2 - イル) オキサゾール - 2 - イル) オクタン - 1 - オン . (1 8 9)

N₂雰囲気下において - 7 5 に冷却した、2 - (オキサゾール - 5 - イル) ピリジン (1 1 1 m g , 0 . 7 6 m m o l) の無水 T H F (5 m L) 溶液を n - B u L i (2 . 5 M ヘキサン溶液 , 1 . 1 当量 , 0 . 8 4 m m o l , 0 . 3 3 m L) で処理し、2 0 分間攪拌した。Z n C l₂ (0 . 5 M T H F 溶液 , 2 . 0 当量 , 1 . 5 2 m m o l , 3 . 0 m L) を - 7 5 において添加し、0 において 4 5 分間攪拌した。C u I (1 . 0 当量 , 0 . 7 6 m m o l , 1 4 5 m g) を添加し、溶液を 0 において 1 0 分間攪拌した。分液フラスコにオクタン酸 (2 当量 , 1 . 5 2 m m o l , 2 1 9 m g , 0 . 2 4 m L) の無水 C H₂C l₂ (4 . 2 m L) 溶液を添加し、N₂雰囲気下において 0 に冷却したこの溶液に、塩化オキサリル (5 当量 , 7 . 6 m m o l , 0 . 9 6 g , 0 . 6 6 m L) を添加した。室温において 2 時間攪拌後、溶液を減圧下濃縮し、無水 T H F (1 . 5 m L) に溶解した。塩化オクタノイル溶液を添加し、溶液を 0 において 1 時間攪拌した。反応液を E t O A c (1 0 m L) で希釈し、1 5 % N H₄O H 水溶液 (1 × 1 0 m L) 、H₂O (1 × 1 0 m L) および飽和 N a C 1 水溶液 (1 × 1 0 m L) で洗浄した。有機層を乾燥し (N a₂S O₄) 、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (S i O₂ , 2 . 5 c m × 1 7 . 5 c m , 2 0 % E t O A c - ヘキサン) により、1 - (5 - (ピリジン - 2 - イル) オキサゾール - 2 - イル) オクタン - 1 - オン (1 8 9) (1 0 7 m g , 0 . 3 9 m m o l , 収率 5 2 %) を明るい茶色の粉末として得た : m p 5 6 ; ¹H N M R (C D C l₃, 2 5 0 M H z) d 8 . 6 3 (b r d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 7 . 8 5 ~ 7 . 7 4 (m , 3 H) , 7 . 2 8 (b r t , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 3 . 0 8 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 1 . 8 4 ~ 1 . 6 7 (m , 2 H) , 1 . 4 7 ~ 1 . 1 7 (m , 8 H) , 0 . 8 5 (b r t , J = 6 . 6 H z , 3 H); ¹³C N M R (C D C l₃, 6 2 . 5 M H z) d 1 8 8 . 5 , 1 5 7 . 3 , 1 5 3 . 1 , 1 5 0 . 0 , 1 4 6 . 2 , 1 3 7 . 0 , 1 2 7 . 8 , 1 2 4 . 1 , 1 2 0 . 3 , 3 9 . 1 , 3 1 . 6 , 2 9 . 0 , 2 8 . 9 , 2 4 . 0 , 2 2 . 5 , 1 4 . 0 ; I R (K B r) U_{max} 2 9 2 6 , 2 8 4 9 , 1 6 9 4 , 1 6 0 1 , 1 4 9 9 , 1 4 7 0 , 1 4 2 6 , 1 3 8 2 c m⁻¹; M A L D I - F T M S (D H B) m / z 2 7 3 . 1 5 9 5 (C₁₆H₂₀N₂O₂ + H⁺ は 2 7 3 . 1 5 9 7) である。

【 0 0 5 9 】

1 - (5 - ピリジン - 2 - イル) オキサゾール - 2 - イル) ヘプタン - 1 - オン . (1 9 0)

N₂雰囲気下において - 7 5 に冷却した、2 - (オキサゾール - 5 - イル) ピリジン (1 1 2 m g , 0 . 7 7 m m o l) の無水 T H F (5 m L) 溶液を n - B u L i (2 . 5 M ヘキサン溶液 , 1 . 1 当量 , 0 . 8 5 m m o l , 0 . 3 4 m L) で処理し、2 0 分間攪拌した。Z n C l₂ (0 . 5 M T H F 溶液 , 2 . 0 当量 , 1 . 5 8 m m o l , 3 . 1 m L) を - 7 5 において添加し、0 において 4 5 分間攪拌した。C u I (1 . 0 当量 , 0 . 7 7 m m o l , 1 4 6 m g) を添加し、溶液を 0 において 1 0 分間攪拌した。分液フラスコにヘプタン酸 (2 当量 , 1 . 5 5 m m o l , 2 0 2 m g , 0 . 2 2 m L) の無水 C H₂C l₂ (4 . 2 m L) 溶液を添加し、N₂雰囲気下において 0 に冷却したこの溶液

10

20

30

40

50

に、塩化オキサリル（5当量，7.8 mmol，0.99 g，0.68 mL）を添加した。室温において2時間攪拌後、溶液を減圧下濃縮し、無水THF（1.5 mL）に溶解した。塩化ヘプタノイル溶液を添加し、溶液を0°において1時間攪拌した。反応液をEtOAc（10 mL）で希釈し、15%NH₄OH水溶液（1×10 mL）、H₂O（1×10 mL）および飽和NaCl水溶液（1×10 mL）で洗浄した。有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂，2.5 cm×17.5 cm，20%EtOAc-ヘキサン）により、1-(5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)ヘプタン-1-オン（190）（97 mg，0.38 mmol，収率49%）を明るい茶色の粉末として得た：mp 52°；¹H NMR（CDCl₃，250 MHz）d 8.63（br d，J = 4.8 Hz，1 H），7.85~7.74（m，3 H），7.31~7.25（m，1 H），3.08（t，J = 7.7 Hz，2 H），1.78~1.69（m，2 H），1.44~1.22（m，6 H），0.86（t，J = 6.6 Hz，3 H）；¹³C NMR（CDCl₃，62.5 MHz）d 188.5，157.3，153.2，150.0，146.3，137.0，126.8，124.1，120.3，39.1，31.4，28.8，23.9，22.4，14.0；IR（KBr）U_{max} 2933，2847，1698，1604，1430，1387 cm⁻¹；MALDI-FTMS（DHB）m/z 259.1436（C₁₅H₁₈N₂O₂+H⁺は259.1441である）。

【0060】

1-(5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)ヘキサン-1-オン。（191）

N₂雰囲気下において-75°に冷却した、2-(オキサゾール-5-イル)ピリジン（116 mg，0.79 mmol）の無水THF（5 mL）溶液をn-BuLi（2.5 Mヘキサン溶液，1.1当量，0.87 mmol，0.35 mL）で処理し、20分間攪拌した。ZnCl₂（0.5 M THF溶液，2.0当量，1.58 mmol，3.2 mL）を-75°において添加し、0°において45分間攪拌した。CuI（1.0当量，0.79 mmol，151 mg）を添加し、溶液を0°において10分間攪拌した。分液フラスコにヘキサン酸（2当量，1.58 mmol，186 mg，0.20 mL）の無水CH₂Cl₂（4.2 mL）溶液を添加し、N₂雰囲気下において0°に冷却したこの溶液に、塩化オキサリル（5当量，8.0 mmol，1.02 g，0.70 mL）を添加した。室温において2時間攪拌後、溶液を減圧下濃縮し、無水THF（1.5 mL）に溶解した。塩化ヘキサノイル溶液を添加し、溶液を0°において1時間攪拌した。反応液をEtOAc（10 mL）で希釈し、15%NH₄OH水溶液（1×10 mL）、H₂O（1×10 mL）および飽和NaCl水溶液（1×10 mL）で洗浄した。有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂，2.5 cm×17.5 cm，20%EtOAc-ヘキサン）により、1-(5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)ヘキサン-1-オン（191）（50 mg，0.20 mmol，収率25%）を明るい茶色の粉末として得た：mp 49~50.5°；¹H NMR（CDCl₃，250 MHz）d 8.64（br d，J = 3.9 Hz，1 H），7.85~7.75（m，3 H），7.32~7.26（m，1 H），3.09（t，J = 7.7 Hz，2 H），1.82~1.70（m，2 H），1.40~1.31（m，4 H），0.89（t，J = 6.95 Hz，3 H）；¹³C NMR（CDCl₃，62.5 MHz）d 181.5，150.3，146.2，143.0，139.3，130.0，119.8，117.0，113.3，32.0，24.2，16.6，15.3，6.8；IR（KBr）U_{max} 2957，2872，1700，1677，1603，1426，1387 cm⁻¹；MALDI-FTMS（DHB）m/z 245.1284（C₁₄H₁₆N₂O₂+H⁺は245.1284である）。

【0061】

1-(5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)ペンタン-1-オン。（192）

10

20

30

40

50

N_2 雰囲気下において -75 に冷却した、2-(オキサゾール-5-イル)ピリジン(116 mg, 0.79 mmol)の無水THF(5 mL)溶液をn-BuLi(2.5 Mヘキサン溶液, 1.1当量, 0.87 mmol, 0.35 mL)で処理し、20分間攪拌した。ZnCl₂(0.5 M THF溶液, 2.0当量, 1.58 mmol, 3.2 mL)を-75において添加し、0において45分間攪拌した。CuI(1.0当量, 0.79 mmol, 151 mg)を添加し、溶液を0において10分間攪拌した。分液フラスコに吉草酸(2当量, 1.58 mmol, 161 mg, 0.17 mL)の無水CH₂Cl₂(4.2 mL)溶液を添加し、 N_2 雰囲気下において0に冷却したこの溶液に、塩化オキサリル(5当量, 7.89 mmol, 1.00 g, 0.69 mL)を添加した。室温において2時間攪拌後、溶液を減圧下濃縮し、無水THF(1.5 mL)に溶解した。塩化バレリル溶液を添加し、溶液を0において1時間攪拌した。反応液をEtOAc(10 mL)で希釈し、15%NH₄OH水溶液(1×10 mL)、H₂O(1×10 mL)および飽和NaCl水溶液(1×10 mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 2.5 cm×17.5 cm, 20%EtOAc-ヘキサン)により、1-(5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)ペンタン-1-オン(192)(43 mg, 0.19 mmol, 収率24%)を明るい茶色の粉末として得た: mp 36~37; ¹H NMR(CDCl₃, 250 MHz) d 8.68~8.66(m, 1H), 7.89~7.81(m, 3H), 7.34~7.29(m, 1H), 3.12(t, J=7.7 Hz, 2H), 1.83~1.71(m, 2H), 1.48~1.39(m, 2H), 0.96(t, J=7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, 62.5 MHz) d 188.5, 162.1, 157.6, 150.0, 137.1, 127.9, 126.8, 124.1, 120.3, 38.9, 26.0, 22.2, 13.8; IR(KBr) ν_{max} 2954, 2926, 2862, 1700, 1690, 1602, 1472, 1427, 1381, cm⁻¹; MALDI-FTMS(DHB) m/z 253.0950(C₁₃H₁₄N₂O₂+Na⁺は253.0947である)。

【0062】

1-[5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル]ブタン-1-オン。(193)

N_2 雰囲気下において -75 に冷却した、2-(オキサゾール-5-イル)ピリジン(98 mg, 0.67 mmol)の無水THF(5 mL)溶液をn-BuLi(2.5 Mヘキサン溶液, 1.1当量, 0.74 mmol, 0.3 mL)で処理し、20分間攪拌した。ZnCl₂(0.5 M THF溶液, 2.0当量, 1.34 mmol, 2.7 mL)を-75において添加し、0において45分間攪拌した。CuI(1.0当量, 0.67 mmol, 128 mg)を添加し、溶液を0において10分間攪拌した。塩化ブチリル(2当量, 1.34 mmol, 143 mg, 0.14 mL)を添加し、溶液を0において1時間攪拌した。反応液をEtOAc(10 mL)で希釈し、15%NH₄OH水溶液(1×10 mL)、H₂O(1×10 mL)および飽和NaCl水溶液(1×10 mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 2.5 cm×17.5 cm, 20%EtOAc-ヘキサン)により、1-(5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル)ブタン-1-オン(193)(68 mg, 0.31 mmol, 収率46%)を明るい茶色の粉末として得た: mp 54~55; ¹H NMR(CDCl₃, 250 MHz) d 8.65~8.62(m, 1H), 7.85~7.78(m, 3H), 7.31~7.26(m, 1H), 3.07(t, J=7.3 Hz, 2H), 1.87~1.72(m, 2H), 1.00(t, J=7.7 Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, 62.5 MHz) d 188.4, 162.0, 157.3, 150.1, 146.3, 136.9, 126.8, 124.1, 120.3, 40.9, 17.5, 13.5; IR(KBr) ν_{max} 2963, 2933, 2872, 1675, 1469, 1426, 1387, 1227, cm⁻¹; MALDI-FTMS(DHB) m/z 217.0968(C₁₂H₁₂N₂O₂+H⁺)

[†]は217.0971である)。

【0063】

1-[5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル]プロパン-1-オン。(194)

N₂雰囲気下において-75に冷却した、2-(オキサゾール-5-イル)ピリジン(98mg, 0.67mmol)の無水THF(5mL)溶液をn-BuLi(2.5Mヘキサン溶液, 1.1当量, 0.74mmol, 0.3mL)で処理し、20分間攪拌した。ZnCl₂(0.5M THF溶液, 2.0当量, 1.34mmol, 2.7mL)を-75において添加し、0において45分間攪拌した。CuI(1.0当量, 0.67mmol, 128mg)を添加し、溶液を0において10分間攪拌した。塩化プロピオニル(2当量, 1.34mmol, 124mg, 0.12mL)を添加し、溶液を0において1時間攪拌した。反応液をEtOAc(10mL)で希釈し、15%NH₄OH水溶液(1×10mL)、H₂O(1×10mL)および飽和NaCl水溶液(1×10mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 2.5cm×17.5cm, 20%EtOAc-ヘキサン)により、1-[5-(ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-イル]プロパン-1-オン(194)(89mg, 0.44mmol, 収率65%)を明るい茶色の粉末として得た: mp 65~67; ¹H NMR(CDCl₃, 250MHz) d 8.65~8.62(m, 1H), 7.86~7.75(m, 3H), 7.31~7.26(m, 1H), 3.18~3.08(m, 2H), 1.29~1.21(m, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃, 62.5MHz) d 188.8, 161.9, 157.2, 150.1, 146.3, 136.9, 126.8, 124.0, 120.3, 32.5, 7.8; IR(KBr) ν_{max} 2935, 2862, 1699, 1471, 1426, 1377 cm⁻¹; MALDI-FTMS(DHB)m/z 203.0818(C₁₁H₁₀N₂O₂+H⁺は203.0815である)。

【0064】

1-オキソ-1-[5-(2-ピリジル)オキサゾール-2-イル]-2-フェニルエタン。(195)

この物質は、162について記載した手法を使用して、5-(2-ピリジル)オキサゾールとフェニル酢酸から製造した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂, 1.5cm×12cm, 20%EtOAc-ヘキサン)により195(5.7mg, 0.022mmol, 3%)を黄色の油状物質として得た: MALDI-FTMS(NBA-NaI)m/z 265.0963(C₁₆H₁₂N₂O₂+H⁺は265.0971である)。

【0065】

1-オキソ-1-[5-(2-ピリジル)オキサゾール-2-イル]-3-フェニルプロパン。(196)

この物質は、162について記載した手法を使用して、5-(2-ピリジル)オキサゾールとヒドロ桂皮酸から製造した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂, 1.5cm×12cm, 20%EtOAc-ヘキサン)により196(46.9mg, 0.169mmol, 26%)を黄色の結晶性粉末として得た: mp 67.0~70.0; MALDI-FTMS(NBA-NaI)m/z 279.1120(C₁₇H₁₄N₂O₂+H⁺は279.1128である)。

【0066】

1-オキソ-1-[5-(2-ピリジル)オキサゾール-2-イル]-4-フェニルブタン。(197)

この物質は、162について記載した手法を使用して、5-(2-ピリジル)オキサゾールと4-フェニル酪酸から製造した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂, 1.5cm×12cm, 20%EtOAc-ヘキサン)により197(28.3mg, 0.097mmol, 15%)を黄色の結晶性粉末として得た: mp 69.0~72.0°C; MALDI-FTMS(NBA-NaI)m/z 293.1287(C₁₈H₁₆N₂O₂+H⁺は50

293.1284である)。

【0067】

1-オキソ-1-[5-(2-ピリジル)オキサゾール-2-イル]-5-フェニルペンタン。(198)

この物質は、162について記載した手法を使用して、5-(2-ピリジル)オキサゾールと5-フェニルペンタン酸から製造した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂, 1.5 cm × 12 cm, 20% EtOAc-ヘキサン)により198(39.5 mg, 0.129 mmol, 20%)を黄色の結晶性粉末として得た: mp 49.0 ~ 51.0; MALDI-FTMS(NBA-NaI)m/z 307.1440(C₁₉H₁₈N₂O₂+H⁺は307.1441である)。

10

【0068】

1-オキソ-1-[5-(2-ピリジル)オキサゾール-2-イル]-6-フェニルヘキサン。(199)

この物質は、162について記載した手法を使用して、5-(2-ピリジル)オキサゾールと6-フェニルヘキサン酸から製造した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂, 1.5 cm × 12 cm, 20% EtOAc-ヘキサン)により199(50.0 mg, 0.159 mmol, 24%)を淡黄色の結晶性粉末として得た: mp 43.5 ~ 45.5; MALDI-FTMS(NBA-NaI)m/z 321.1607(C₂₀H₂₀N₂O₂+H⁺は321.1597)。

20

【0069】

1-オキソ-1-[5-(2-ピリジル)オキサゾール-2-イル]-7-フェニルヘプタン。(200)

この物質は、162について記載した手法を使用して、5-(2-ピリジル)オキサゾールと7-フェニルヘプタン酸から製造した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂, 1.5 cm × 12 cm, 20% EtOAc-ヘキサン)により200(70.9 mg, 0.212 mmol, 33%)を淡黄色の結晶性粉末として得た: mp 45.0 ~ 48.0; MALDI-FTMS(NBA-NaI)m/z 335.1756(C₂₁H₂₂N₂O₂+H⁺は335.1754である)。

【0070】

1-オキソ-1-[5-(2-ピリジル)オキサゾール-2-イル]-8-フェニルオクタン。(201)この物質は、162について記載した手法を使用して、5-(2-ピリジル)オキサゾールと8-フェニルオクタン酸から製造した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂, 1.5 cm × 12 cm, 20% EtOAc-ヘキサン)により201(62.6 mg, 0.180 mmol, 28%)を淡黄色の結晶性粉末として得た: mp 72.0 ~ 73.0; MALDI-FTMS(NBA-NaI)m/z 349.1905(C₂₂H₂₄N₂O₂+H⁺は349.1910である)。

30

【0071】

1-オキソ-1-[5-(2-ピリジル)オキサゾール-2-イル]-9-フェニルノナン。(202)

この物質は、162について記載した手法を使用して、5-(2-ピリジル)オキサゾールと9-フェニルノナン酸(Kiuchi, F.ら、Chem. Pharm. Bull. 1997, 45, 685-696)から製造した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂, 1.5 cm × 12 cm, 20% EtOAc-ヘキサン)により202(88.9 mg, 0.245 mmol, 35%)を淡黄色の結晶性粉末として得た: mp 39.0 ~ 41.0; MALDI-FTMS(NBA-NaI)m/z 363.2058(C₂₃H₂₆N₂O₂+H⁺は363.2067である)。

40

【0072】

1-オキソ-1-[5-(2-ピリジル)オキサゾール-2-イル]-9-デセン。(203)

この物質は、162について記載した手法を使用して、5-(2-ピリジル)オキサゾ

50

ールと9 - デセン酸から製造した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 1.5 cm × 12 cm, 20% EtOAc - ヘキサン) により 203 (64.5 mg, 0.216 mmol, 33%) を淡黄色の結晶性粉末として得た: mp 55.0 ~ 57.0; MALDI - FTMS (NBA - NaI) m/z 299.1748 ($C_{18}H_{22}N_2O_2 + H^+$ は 299.1754 である)。

【0073】

1 - オキソ - 1 - [5 - (2 - ピリジル) オキサゾール - 2 - イル] - 9 - デシン. (204)

この物質は、162について記載した手法を使用して、5 - (2 - ピリジル) オキサゾールと9 - デシン酸 (decynoic acid) から製造した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 1.5 cm × 12 cm, 20% EtOAc - ヘキサン) により 204 (67.9 mg, 0.229 mmol, 47%) を無色の結晶性粉末として得た: mp 64.5 ~ 65.5; MALDI - FTMS (NBA - NaI) m/z 297.1589 ($C_{18}H_{20}N_2O_2 + H^+$ は 297.1597 である)。

【0074】

1 - オキソ - 1 - [5 - (2 - ピリジル) オキサゾール - 2 - イル] - 9 - オクタデシン. (205)

この物質は、162について記載した手法を使用して、5 - (2 - ピリジル) オキサゾールとステアロル酸 (stearolic acid) から製造した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 1.5 cm × 12 cm, 20% EtOAc - ヘキサン) により 205 (75.7 mg, 0.185 mmol, 29%) を無色の結晶性粉末として得た: mp 41.0; MALDI - FTMS (NBA - NaI) m/z 409.2850 ($C_{26}H_{36}N_2O_2 + H^+$ は 409.2849 である)。

【0075】

1 - (4, 5 - ジフェニルオキサゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 9 (Z) - オクタデセン. (212)

4, 5 - ジフェニルオキサゾール. - ブロモ - - フェニルアセトフェノン (臭化デンシル (densyl bromide), 5.53 g, 20.10 mmol, 1.0 当量)、ギ酸アンモニウム (4.4 g, 69.8 mmol, 3.5 当量) とギ酸 (96%, 21.3 mL) の混合物を 2.5 時間加熱環流した。混合物を室温に冷却し、氷冷した水 (70 mL) に滴下し、次いで 30% NaOH 水溶液を添加して溶液を塩基性にした。これをエーテル (200 mL、次いで 100 mL) で抽出し、分離した有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、留去した。クロマトグラフィー (SiO₂, 2.5 cm × 12 cm, 2% EtOAc - ヘキサン) により、4, 5 - ジフェニルオキサゾール (752 mg, 3.40 mmol, 17%) を淡黄色の油状物質として得た: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) 7.96 (s, 1 H), 7.72 ~ 7.59 (m, 4 H), 7.45 ~ 7.33 (m, 6 H)。

【0076】

1 - (4, 5 - ジフェニルオキサゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 9 (Z) - オクタデセン.

この物質は、162について記載した手法を使用して、4, 5 - ジフェニルオキサゾールから製造した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 2.5 cm × 12 cm, 2% EtOAc - ヘキサン) により 212 (33.3 mg, 0.069 mmol, 11%) を黄色の油状物質として得た: MALDI - FTMS (NBA - NaI) M/Z 508.3177 ($C_{33}H_{43}NO_2 + Na^+$ は 508.3186 である)。

【0077】

1 - (4, 5 - ジメチルオキサゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 9 (Z) - オクタデセン. (213)

4, 5 - ジメチルオキサゾール. (Theiling, G. Chem. Ber. 1953, 86, 96 - 109)

3 - クロロ - 2 - プタノン (2 . 5 0 g , 2 3 . 4 6 m m o l , 1 . 0 当量) 、臭化テトラブチルアンモニウム (1 5 2 m g , 0 . 4 7 m m o l , 0 . 0 2 当量) およびホルムアミド (7 . 5 m L) の混合物を 1 0 0 °において 6 時間加熱した。生成物を大気圧下において混合物から蒸留して、4 , 5 - ジメチルオキサゾール (溶温度 1 5 0 ~ 1 7 0 ° , 7 9 6 m g , 8 . 2 0 m m o l , 3 5 %) を無色の油状物質として得た : ¹H N M R (C D C l ₃ , 2 5 0 M H z) 7 . 6 6 (s , 1 H) , 2 . 2 3 (s , 3 H) , 2 . 0 9 (s , 3 H) 。

【 0 0 7 8 】

1 - (4 , 5 - ジメチルオキサゾール - 2 - イル) - 1 - オキソ - 9 (Z) - オクタデセン .

この物質は、1 6 2 について記載した手法を使用して、4 , 5 - ジフェニルオキサゾールから製造した。カラムクロマトグラフィー (S i O ₂ , 2 . 5 c m × 1 2 c m , 5 % E t ₂ O - ヘキサン) により 2 1 3 (1 0 6 m g , 0 . 2 9 3 m m o l , 4 5 %) を黄色の油状物質として得た : M A L D I - F T M S (N B A - N A I) m / z 3 6 2 . 3 0 4 9 (C ₂₃ H ₃₉ N O ₂ + H ⁺ は 3 6 2 . 3 0 5 4 である) 。

【 0 0 7 9 】

1 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (2 - ピリジル) オキサゾール - 2 - イル] - 9 (Z) - オクタデセン .

1 - オキソ - 1 - [5 - (2 - ピリジル) オキサゾール - 2 - イル] - 9 (Z) - オクタデセン (1 4 3) (1 3 . 0 m g , 0 . 0 3 2 m m o l) のメタノールと T H F の 1 : 1 混合物 (3 . 0 m L) の溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1 . 8 m g , 0 . 0 4 8 m m o l) を 0 °において添加した。0 °において 2 0 分攪拌後、混合物に飽和 N a C l 水溶液を添加し、混合物を酢酸エチル (4 0 m L) で抽出した。分離した有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、ろ過し、留去した。クロマトグラフィー (S i O ₂ , 1 . 5 c m × 1 2 c m , 5 0 % E t O A c - ヘキサン) により、2 6 (7 . 2 m g , 0 . 0 1 7 m m o l , 5 5 %) を無色の固体として得た : m p . 3 7 . 5 ~ 3 9 . 5 ° ; M A L D I - F T M S (N B A - N a I) m / z 4 1 3 . 3 1 6 4 (C ₂₆ H ₄₀ N ₂ O ₂ + H ⁺ は 4 1 3 . 3 1 6 2 である) 。

【 0 0 8 0 】

1 - [5 - (2 - ピリジル) オキサゾール - 2 - イル] - 9 (Z) - オクタデセン .

1 - ヒドロキシ - 1 - [5 - (2 - ピリジル) オキサゾール - 2 - イル] - 9 (Z) - オクタデセン (2 6 , 2 1 . 8 m g , 0 . 0 5 3 m m o l) のジクロロメタン (2 . 0 m L) 溶液にトリフェニルホスфин (6 9 . 3 m g , 0 . 2 6 4 m m o l , 5 . 0 当量) および四臭化炭素 (8 7 . 6 m g , 0 . 2 6 4 m m o l , 5 . 0 当量) を 0 °において添加した (同様の反応が報告されている : B o h i m a n n , F . ら、 C h e m . B e r . 1 9 7 6 , 1 0 9 , 1 5 8 6 - 1 5 8 8) 。0 °において 3 0 分攪拌後、混合物をジクロロメタン (5 0 m L) で希釈し、水 (2 5 m L) で洗浄した。分離した有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、ろ過し、留去した。クロマトグラフィー (S i O ₂ , 1 . 5 c m × 1 2 c m , 2 0 % E t O A c - ヘキサン) により、2 7 (2 . 1 m g , 0 . 0 5 3 m m o l , 1 0 %) を淡黄色の油状物質として得た : M A L D I - F T M S (N B A - N a I) m / z 3 9 7 . 3 2 0 9 (C ₂₆ H ₄₀ N ₂ O + H ⁺ は 3 9 7 . 3 2 1 3 である) 。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 8 1 】

【 図 1 】 試験した種々の化合物の K _i を記載する 2 つの表を例示する。

【 図 2 】 F A A H の 4 - および 5 - ヘテロアリール置換 - ケトオキサゾール阻害剤の K _i を記載する図 1 の第 2 表の続きである。

【 図 3 】 F A A H の - ケトオキサゾロピリジン阻害剤の K _i の表を例示する。

【 図 4 】 側鎖の系統的な変更および記載した化合物の活性に対する影響を示す表を例示する。例示的なヘッド基をこのシリーズにおいて使用する。

【 図 5 】 アリール - 置換複素環と 4 - または 5 - プロモ化合物 2 0 6 および 2 0 7 からの

それらの合成方法を例示する。

【図6】FAAHの α -ケト複素環阻害剤のC18テールの二重結合の有無による化合物の K_i の変化を示す表を例示する。

【図7】化合物の K_i に対して、 α -ケトオキサゾロピリジン阻害剤の脂肪酸側鎖の改変が与える影響を示す表を例示する。

【図8】第1世代阻害剤とそれらのFAAHのIC₅₀を示す表を例示する。

【図9】第2世代阻害剤とそれらのFAAHのIC₅₀を示す表を例示する。

【図10】置換オキサゾール阻害剤を合成する方法を開示する一連の反応を例示する。

【図11】OL-135(10mg/kg, i.p.)注射後60分の熱疼痛反応の減少を示す棒グラフを例示する。 10

【図12】OL-135(10mg/kg, i.p.)注射後60分の熱疼痛反応の減少を示す棒グラフを例示する。

【図13】尾液浸試験におけるOL-135の鎮痛作用をSRI41716Aが遮断することを示す棒グラフを例示する。

【図14】ホットプレート試験におけるOL-135の鎮痛作用をSRI41716Aが遮断することを示す棒グラフを例示する。

【図15】エステルの位にフッ素、ヒドロキシルおよびトリフルオロメチル基を官能基として導入する方法を例示する。

【図16】塩素、 α -アルキル- α -ヒドロキシル、 α -アルキル- α -トリフルオロメチルおよび α -アルキル- α -フルオロ基をエステルに付加することができる方法を例示する。 20

【図1】

脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)の α -ケトオキサゾール、チアゾール、オキザジアゾール及びチアジアゾール阻害剤					
化合物	R	K_i , μM	化合物	R	K_i , μM
70		0.10 ± 0.06	140		0.09 ± 0.2
68		> 100	141		0.17 ± 0.03

脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)の置換 α -ケトオキサゾール阻害剤					
化合物	R ¹	K_i , μM	化合物	R ²	K_i , μM
142		0.32 ± 0.05	162		0.49 ± 0.03
143		0.018 ± 0.005	163		0.031 ± 0.006
144		0.061 ± 0.004	164		0.041 ± 0.010
145		0.056 ± 0.003	165		0.078 ± 0.014
146			166		
147			167		
148			168		

Figure 1

【図2】

脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)の置換 α -ケトオキサゾール阻害剤					
化合物	R ¹	K_i , μM	化合物	R ²	K_i , μM
149			169		
150		8.6 ± 2.1	170		
151		0.89 ± 0.03	171		
152		0.054 ± 0.004	172		
153			173		
154		0.016 ± 0.002	174		
155		0.047 ± 0.006	175		
156			176		
157			177		
158		13.2 ± 4.1	178		
159		0.61 ± 0.09	179		
160			180		
161			181		

Figure 2

【図3】

脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)の
α-ケトオキサゾールピリジン阻害剤

化合物	R	$K_i, \mu\text{M}$
83		0.37 ±0.13
89		0.0023 ±0.0001
91		0.0037 ±0.0010

- 有効性は塩基性窒素の導入により増加する
- 有効性は約200倍増加し、N4 > N6 > N5 > N7である
- 窒素の付加位置には比較的感受性がない

Figure 3

【図4】

脂肪酸側鎖の改変

化合物	R	$K_i, \mu\text{M}$
182	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}$	0.059 ±0.014
183	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$	0.021 ±0.005
184	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}$	0.013 ±0.005
185	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$	0.0022 ±0.0005
186	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$	0.0033 ±0.0006
187	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$	0.0090 ±0.026
188	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$	0.041 ±0.004
189	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$	0.049 ±0.005
190	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$	0.17 ±0.07
191	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$	0.94 ±0.3
192	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$	3.0 ±0.9
193	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$	11.4 ±2.2
194	CH_3CH_2	47.6 ±10.4
203	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_7$	0.011 ±0.001
204	$\text{HC}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_7$	0.023 ±0.011
205		0.010 ±0.001

Figure 4

【図5】

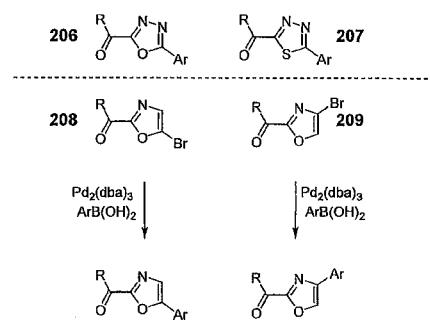


Figure 5

【図6】

化合物 R

化合物	R	$K_i, \mu\text{M}$
89		0.0023 ±0.0001
93		0.0032 ±0.0006
94		0.011 ±0.006

化合物 R

化合物	R	$K_i, \mu\text{M}$
77		0.13 ±0.02
95		0.15 ±0.02
96		0.70 ±0.03

• C18 $\Delta^{9,10}$; Z(シス) > E(トランス) > 鮫和

化合物 R

化合物	R	$K_i, \mu\text{M}$
83		0.37 ±0.13
97		2.4 ±0.5

Figure 6

【図7】

化合物	R	$K_i, \mu\text{M}$	化合物	R	$K_i, \mu\text{M}$
34	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}$	0.011 ±0.006	51	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3$	0.0069 ±0.001
42	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$	0.0019 ±0.0002	52	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_4$	0.00030 ±0.00009
43	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}$	0.0017 ±0.0008	53	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_5$	0.00020 ±0.0008
44	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$	0.00057 ±0.00024	54	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_6$	0.00028 ±0.00020
45	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$	0.00075 ±0.00017	55	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_7$	0.00039 ±0.0006
46	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$	0.00069 ±0.00015	56	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_8$	0.00052 ±0.00018
47	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$	0.0021 ±0.0003			
48	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$	0.015 ±0.002			
49	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$	0.050 ±0.009			
50	CH_3	>100			

*C18 < C16 < C14 < C12-C8 > C7 > C6 > C5 > C2

$K_i = 200 \mu\text{M}$

* $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3 < \text{Ph}(\text{CH}_2)_4 < \text{Ph}(\text{CH}_2)_5 > \text{Ph}(\text{CH}_2)_6 > \text{Ph}(\text{CH}_2)_7 > \text{Ph}(\text{CH}_2)_8 > \text{C1-C18}$

117	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_7$	0.00015 ±0.00001	118	$\text{HC}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_7$	0.00018 ±0.00002
119		0.00014 ±0.00002			

Figure 7

【図8】

第一世代の阻害剤	$\text{IC}_{50} \text{FAAH}$
	41 5 μM
	83 10 μM
	89 0.044 μM
	119 0.007 μM
	118 0.0025 μM
	117 0.0035 μM
	104 0.0029 μM
	53 0.001 μM

Figure 8

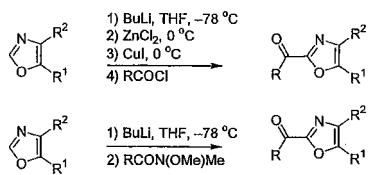
【図9】

第二世代の阻害剤	$\text{IC}_{50} \text{FAAH}$
	70 2.3 μM
	143 0.15 μM
	205 0.05 μM
	201 0.01 μM

Figure 9

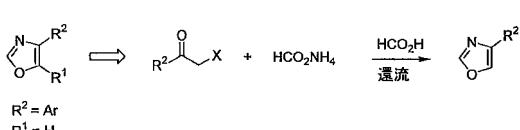
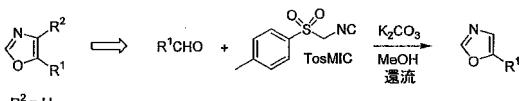
【図10】

Harn, N. K.; Gramer, C. J.; Anderson, B. A. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 9453.



Boger, D. L. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97, 5049.

Van Leusen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* 1972, 2369.
Saikachi, H.; Kitagawa, T.; Sasaki, H.; Van Leusen, A. M. *Chem. Pharm. Bull.* 1979, 27, 793.



Giardina, G. A.; Sarau, H. M.; Farina, C.; Medhurst, A. D.; Grugni, M.; Ravaglià, L. F.; Schmidt, D. B.; Rigolio, R.; Luttmann, M.; Vecchietti, V.; Hay, D. W. P. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1794.

Figure 10

【図 1 1】

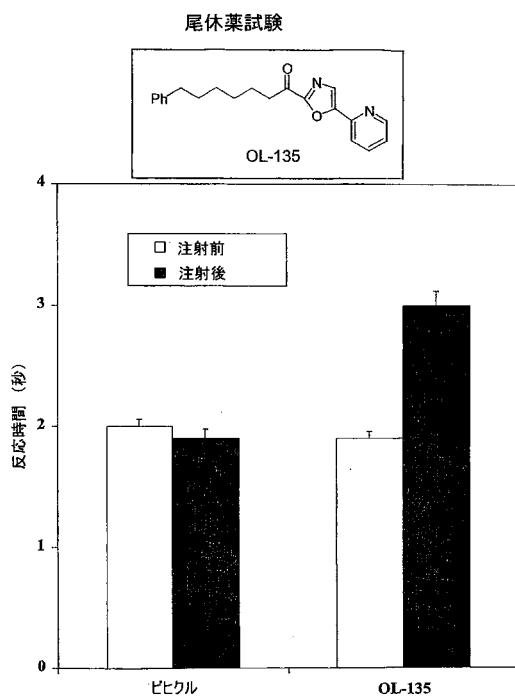


Figure 11

【図 1 2】

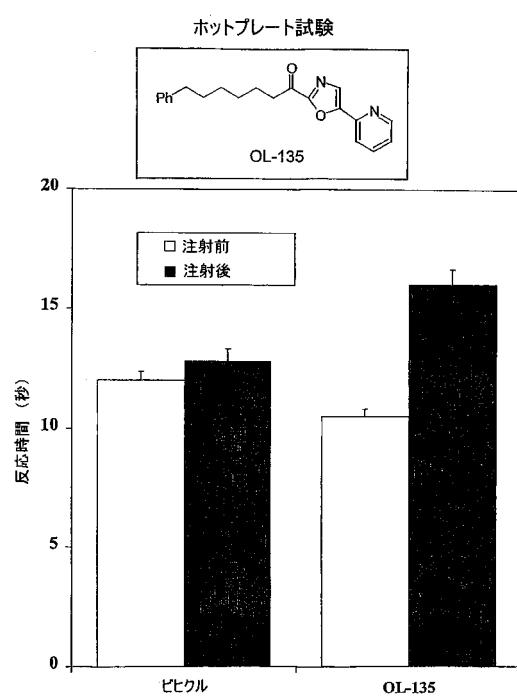


Figure 12

【図 1 3】

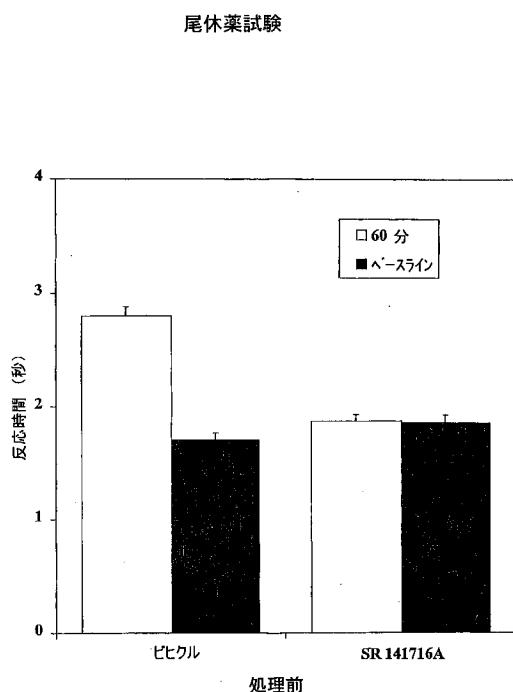


Figure 13

【図 1 4】

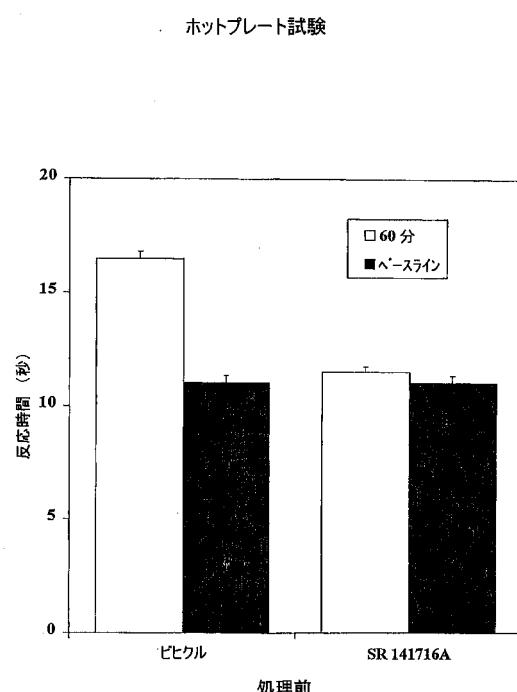


Figure 14

【図15】

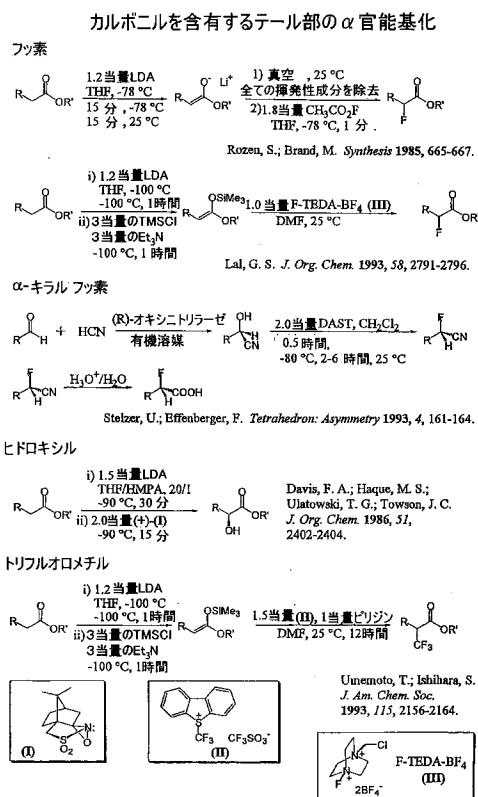


Figure 15

【図16】

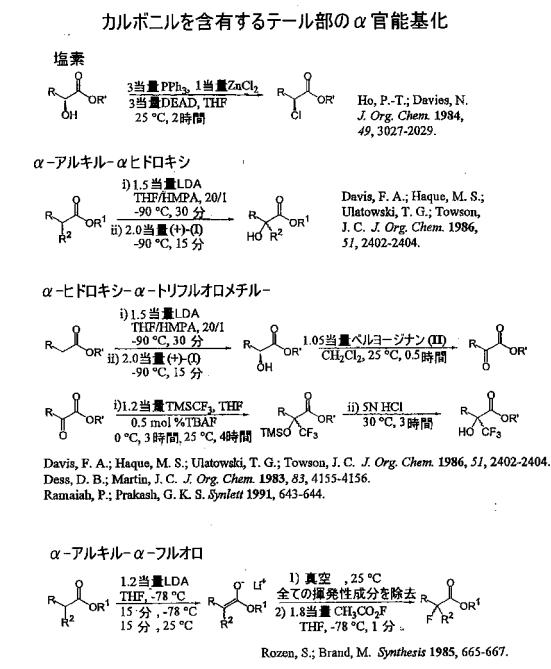


Figure 16

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/501	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/559	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)
C 0 7 D	413/04	(2006.01)
C 0 7 D	417/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/559	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 1 2
C 1 2 N	9/99	
C 0 7 D	413/04	
C 0 7 D	417/04	

審査官 新留 素子

(56)参考文献 PNAS , 2 0 0 0 年 , Vol.97, No.10 , pp.5044-5049

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2 0 0 1 年 , Vol.11 , pp.1517-1520

J. Org. Chem. , 1 9 8 7 年 , Vol.52 , pp.3413-3420

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61K

A61P

C07D

C12NCAPplus(STN)

REGISTRY(STN)

MEDLINE(STN)

BIOSIS(STN)

EMBASE(STN)

JSTPlus(JDreamII)

JMEDPlus(JDreamII)

JST7580(JDreamII)