

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-197324

(P2007-197324A)

(43) 公開日 平成19年8月9日(2007.8.9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO7D 417/04 (2006.01)	CO7D 417/04 C S P	4 C O 6 3
CO7D 417/14 (2006.01)	CO7D 417/14	4 C O 8 6
CO7D 413/04 (2006.01)	CO7D 413/04	
CO7D 413/12 (2006.01)	CO7D 413/12	
CO7D 413/06 (2006.01)	CO7D 413/06	
審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 80 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2006-14082 (P2006-14082)
 (22) 出願日 平成18年1月23日 (2006.1.23)

(71) 出願人 000003159
 東レ株式会社
 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100096183
 弁理士 石井 貞次
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100101904
 弁理士 島村 直己
 (72) 発明者 田中 陽一郎
 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所医薬研究所内

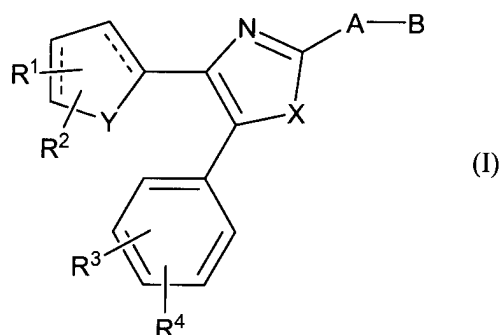
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2, 4, 5-置換-1, 3-アゾール誘導体

(57) 【要約】

【課題】強力なシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有する化合物を提供する。

【解決手段】式 (I)



(式中、XはOまたはSなどを表し、Yは-CH=CH-などを表し、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 はハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基などを表し、Aは原子価結合などを表し、Bはピラゾロン環などを表す。)

で表される 2, 4, 5-置換-1, 3-アゾール誘導体およびその医薬用途。

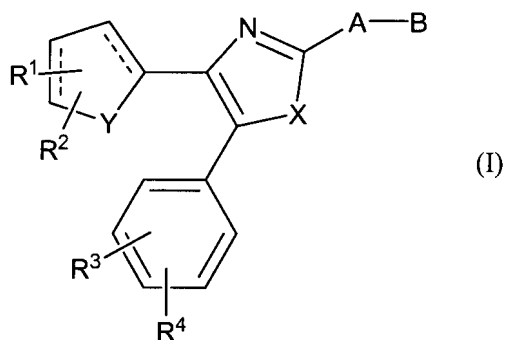
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】

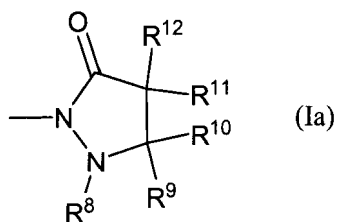


10

〔式中、XはO、SまたはNR⁵（式中、R⁵はC₁～C₆の非芳香族炭化水素基を表す。）を表し、Aは原子価結合、C₁～C₆の二価非芳香族炭化水素基、C₄～C₁₀の二価芳香族基またはC₁～C₄のアルキレンオキシ-C₄～C₁₀の二価芳香族基（ここで、二価芳香族基は一個または複数のフッ素原子または塩素原子で置換されていてもよい。）を表し、Bは、下式 (Ia) ～ (Iee) のいずれか一つを表し、

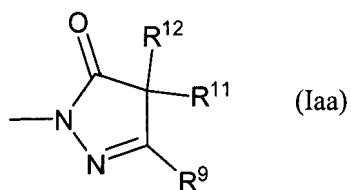
20

【化 2】



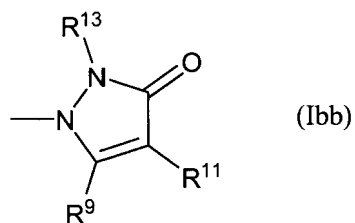
【化 3】

30

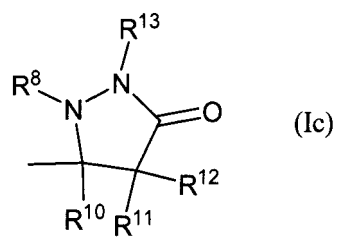


【化 4】

40

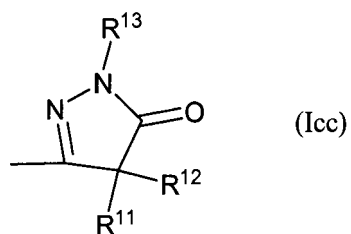


【化 5】



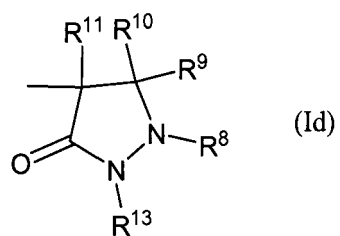
【化 6】

10



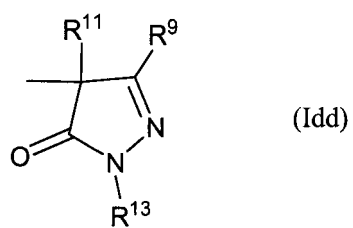
【化 7】

20



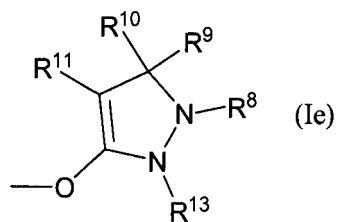
【化 8】

30

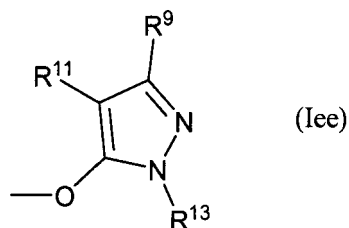


【化 9】

40



【化 1 0】



R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基、1個または複数のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基、 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素-オキシ基、1個または複数のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素-オキシ基、 $-SO_2R^6$ （式中、 R^6 は $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基または1個または複数のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基を表す。）、カルボキシル基、 $-SR^7$ （式中、 R^7 は $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基または1個または複数のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基を表す。）またはニトリル基を表し（ただしXがSの時は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が同時に水素原子となる化合物を除く。）、

R^8 および R^{13} はそれぞれ、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基、1個または複数のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基または $C_4 \sim C_{10}$ の芳香族基を表し、
 R^9 および R^{10} はそれぞれ、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基、1個のハロゲン原子で置換されたメチル基、2個以上のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2OR^{14}$ （式中、 R^{14} は $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基を表す。）または $C_4 \sim C_{10}$ の芳香族基を表し、

R^{11} および R^{12} はそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基、1個のハロゲン原子で置換されたメチル基、2個以上のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $-CH_2COOH$ 、 $-COOR^{15}$ （式中、 R^{15} は $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基を表す。）または $C_4 \sim C_{10}$ の芳香族基を表し、

YはO、S、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH=CH-$ を表し、

実線と破線からなる二重線は単結合または二重結合を表す。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

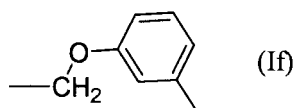
【請求項 2】

XがOまたはSを表す請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

Aが原子価結合、 $-(CH_2)_n-$ （n は1~4の整数を表す。）、式(I_f)

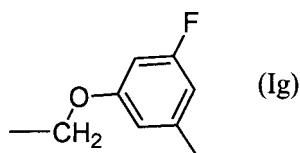
【化 1 1】



40

または、式(I_g)

【化 1 2】



を表し、

50

Bは、式 (Ia)、(Iaa)、(Ibb)、(Icc)、(Id) または (Iee) を表す請求項 2 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ、水素原子、フッ素原子、塩素原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基、 $C_1 \sim C_6$ のパーフルオロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素-オキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のパーフルオロアルキルオキシ基、 $-SO_2R^{16}$ (式中、 R^{16} は $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基を表す。)、カルボキシル基、 $-SR^{17}$ (式中、 R^{17} は $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基を表す。) またはニトリル基を表す (ただし X が S の時は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が同時に水素原子となる化合物を除く。) 請求項 3 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 5】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ、水素原子、フッ素原子、塩素原子、ヒドロキシル基、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、 $-SO_2CH_3$ 、カルボキシル基、 $-SCH_3$ またはニトリル基を表し (ただし X が S の時は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が同時に水素原子となる化合物を除く。)、

R^8 および R^{13} がそれぞれ、水素原子、メチル基、tert-ブチル基またはフェニル基を表し、

R^9 および R^{10} がそれぞれ、水素原子、メチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、モノクロロメチル基、トリフルオロメチル基、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2OMe$ 、3-フリル基または4-ピリジル基を表し、

20

R^{11} および R^{12} がそれぞれ、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、 $-CH_2COOH$ または $-COOR^{15}$ (式中、 R^{15} は $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基を表す。) を表す請求項 4 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

Y は $-CH=CH-$ を表し、

実線と破線からなる二重線は二重結合を表す請求項 5 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

30

【請求項 8】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有するシクロオキシゲナーゼ阻害剤。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する消炎鎮痛剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、強力なシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有する 2, 4, 5-置換-1, 3-アゾール誘導体およびその医薬用途に関するものである。

40

【背景技術】

【0002】

アラキドン酸がシクロオキシゲナーゼ (以下、COX と表記することがある。) の作用によりプロスタグランジンに代謝されることは広く知られている。このプロスタグランジンは炎症、発熱および疼痛の発生に関与していることが知られている。一般に非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) はアラキドン酸の代謝経路の中でシクロオキシゲナーゼを阻害し、炎症に関与するプロスタグランジン (主にプロスタグランジン G_2 、プロスタグランジン H_2 、プロスタグランジン E_2) の生成を抑制することにより、消炎鎮痛作用に寄与し、炎症、発熱および疼痛の抑制のためにしばしば使用される。例えば、慢性関節リウマチ、リウ

50

マチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、変形性脊椎症、頸肩腕症候群、関節周囲炎、結合組織炎、急性中耳炎、症候性神経痛、膀胱炎、前立腺炎、歯槽骨膜炎、多形滲出性紅斑、関節性紅斑、術後疼痛、歯痛、関節痛、腰痛症、筋肉痛、ねんざ痛、打撲痛、痛風による痛み、頭痛、月経痛、痛風発作など、種々の疾患に対する治療薬として用いられる。

【0003】

本発明者らは、新たな消炎鎮痛剤を創出すべく種々検討した結果、強力なシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有する2, 4, 5-置換-1, 3-アゾール誘導体を見出した。

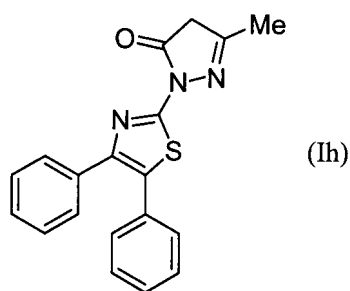
【0004】

本発明化合物に類似の化合物が、非特許文献1～3および特許文献1～3に開示されている。これらのなかで、特に非特許文献1および非特許文献2には本発明化合物に類似の式(Ih)

10

【0005】

【化1】



20

で表される化合物が開示されており、特に非特許文献1には鎮痛薬としての用途が開示されているが、シクロオキシゲナーゼ阻害作用については何ら開示されていない。さらに、実施例19に示すように化合物(Ih)と本発明化合物のシクロオキシゲナーゼ阻害作用は著しく異なっており、本公知例は本発明を何ら示唆するものではない。また、非特許文献2は写真フィルム用途であり、本発明を何ら示唆するものではない。

【0006】

特許文献2の請求の範囲に本発明に類似の化合物が含まれるが、シクロオキシゲナーゼ阻害作用に関する記述はない。

30

その他、本発明化合物と類似の化合物が開示されている特許文献1は呈色試薬および多層分析用途に関するものであり、非特許文献3および特許文献3は色素用途に関するものであり、本発明を何ら示唆するものではない。

【非特許文献1】Arch. Pharm. (1953), 286, 13-19

【非特許文献2】Veroffentl. Wiss. Photolab. AGFA (Wolfen) (1961), 9, 133-149

【非特許文献3】Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig) (1982), 324(6), 873-881

【特許文献1】特開昭63-255659号公報

【特許文献2】米国特許第5342851号明細書

【特許文献3】DD150203 (旧東ドイツ)

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、強力なシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有する化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

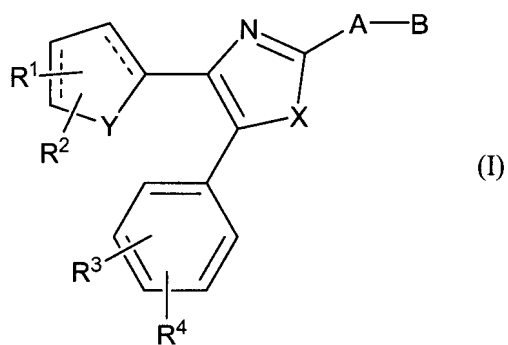
本発明は以下の発明を包含する。

(1) 一般式(I)

【0009】

50

【化 2】



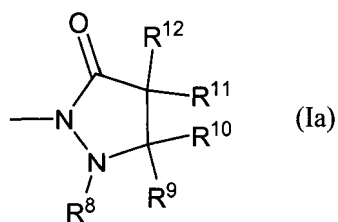
10

〔式中、XはO、SまたはNR⁵（式中、R⁵はC₁～C₆の非芳香族炭化水素基を表す。）を表し、Aは原子価結合、C₁～C₆の二価非芳香族炭化水素基、C₄～C₁₀の二価芳香族基またはC₁～C₄のアルキレンオキシ-C₄～C₁₀の二価芳香族基（ここで、二価芳香族基は一個または複数のフッ素原子または塩素原子で置換されていてもよい。）を表し、Bは、下式（Ia）～（Iee）のいずれか一つを表し、

【 0 0 1 0 】

【化 3】

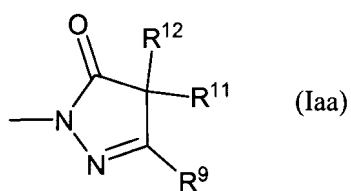
20



【 0 0 1 1 】

【化 4】

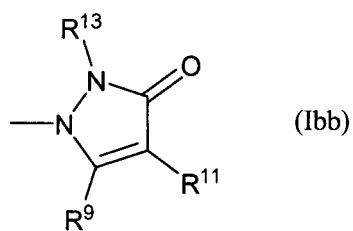
30



【 0 0 1 2 】

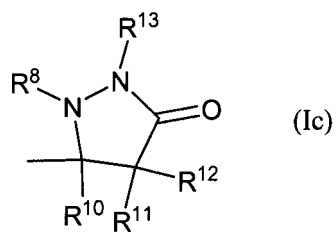
【化 5】

40



【 0 0 1 3 】

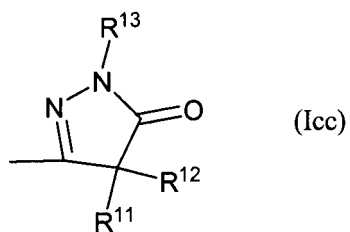
【化 6】



【 0 0 1 4 】

10

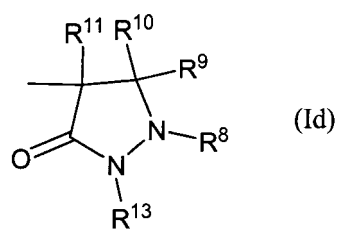
【化 7】



【 0 0 1 5 】

20

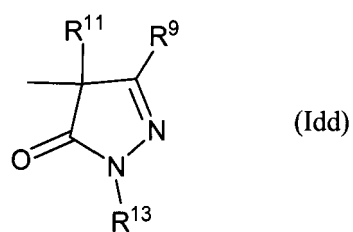
【化 8】



【 0 0 1 6 】

30

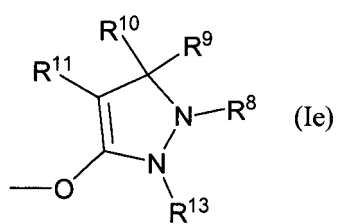
【化 9】



【 0 0 1 7 】

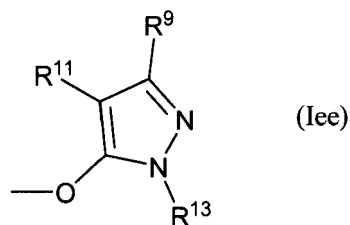
40

【化 1 0】



【 0 0 1 8 】

【化 1 1】



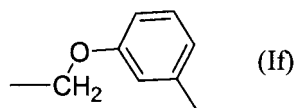
R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基、1個または複数のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基、 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素-オキシ基、1個または複数のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素-オキシ基、 $-SO_2R^6$ （式中、 R^6 は $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基または1個または複数のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基を表す。）、カルボキシル基、 $-SR^7$ （式中、 R^7 は $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基または1個または複数のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基を表す。）またはニトリル基を表し（ただしXがSの時は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が同時に水素原子となる化合物を除く。）、 R^8 および R^{13} はそれぞれ、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基、1個または複数のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基または $C_4 \sim C_{10}$ の芳香族基を表し、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基、1個のハロゲン原子で置換されたメチル基、2個以上のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2OR^{14}$ （式中、 R^{14} は $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基を表す。）または $C_4 \sim C_{10}$ の芳香族基を表し、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基、1個のハロゲン原子で置換されたメチル基、2個以上のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $-CH_2COOH$ 、 $-COOR^{15}$ （式中、 R^{15} は $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基を表す。）または $C_4 \sim C_{10}$ の芳香族基を表し、YはO、S、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH=CH-$ を表し、実線と破線からなる二重線は単結合または二重結合を表す。] で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

(2) XがOまたはSを表す前記(1)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(3) Aが原子価結合、 $-(CH_2)_n-$ （nは1~4の整数を表す。）、式(If)

【0 0 1 9】

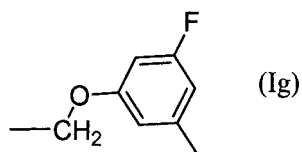
【化 1 2】



または、式(Ig)

【0 0 2 0】

【化 1 3】



を表し、Bは、式(Ia)、(Iaa)、(Ibb)、(Icc)、(Id)または(Iee)を表す前記(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(4) R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ、水素原子、フッ素原子、塩素原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基、 $C_1 \sim C_6$ のパーフルオロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族

10

20

30

40

50

炭化水素－オキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のパーフルオロアルキルオキシ基、 $-SO_2R^{16}$ （式中、 R^{16} は $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基を表す。）、カルボキシ基、 $-SR^{17}$ （式中、 R^{17} は $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基を表す。）またはニトリル基を表す（ただしXがSの時は、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が同時に水素原子となる化合物を除く。）前記（3）に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

（5） R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ、水素原子、フッ素原子、塩素原子、ヒドロキシ基、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、 $-SO_2CH_3$ 、カルボキシ基、 $-SCH_3$ またはニトリル基を表し（ただしXがSの時は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が同時に水素原子となる化合物を除く。）、 R^8 および R^{13} がそれぞれ、水素原子、メチル基、tert-ブチル基またはフェニル基を表し、 R^9 および R^{10} がそれぞれ、水素原子、メチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、モノクロロメチル基、トリフルオロメチル基、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2OMe$ 、3-フリル基または4-ピリジル基を表し、 R^{11} および R^{12} がそれぞれ、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、 $-CH_2COOH$ または $-COOR^{15}$ （式中、 R^{15} は $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基を表す。）を表す前記（4）に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

（6）Yは $-CH=CH-$ を表し、実線と破線からなる二重線は二重結合を表す前記（5）に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

（7）前記（1）～（6）のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

（8）前記（1）～（6）のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有するシクロオキシゲナーゼ阻害剤。

（9）前記（1）～（6）のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する消炎鎮痛剤。

【発明の効果】

【0021】

本発明の一般式（I）で表される2，4，5-置換-1，3-アゾール誘導体は、強力なシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有し、消炎鎮痛剤として有用である。

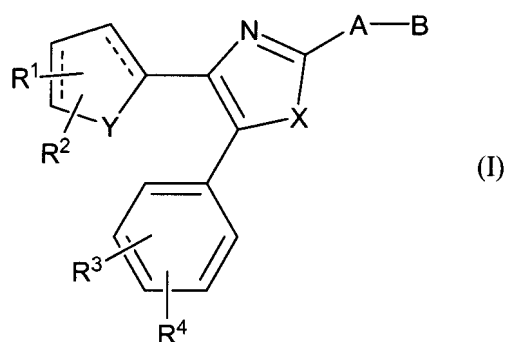
【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

式（I）

【0023】

【化14】



（式中、各記号は前記と同意義を表す。）において、XはO、Sまたは NR^5 （式中、 R^5 は前記と同意義を表す。）を表すが、O、Sを表すのが好ましい。

【0024】

Aで表される「 $C_1 \sim C_6$ の二価非芳香族炭化水素基」とは、直鎖、分枝状、環状の炭素数1～6の飽和または不飽和の二価非芳香族炭化水素基であり、例えば、 $-(CH_2)_n-$ （nは1～6の整数を表す。）、 $-CHMe(CH_2)_n-$ （nは0～4の整数を表し、置換の向きはどちらでもよい。）、シクロヘキシレン基等の直鎖、分枝状、環状のアルキレン基； $-(CH=CH)-(CH_2)_n-$ （nは0～4の整数を表し、置換の向きはどちらでもよい。）、 $-(CMe=CH)-(CH_2)_n-$

— (nは0～3の整数を表し、置換の向きはどちらでもよい。)、シクロヘキセニレン基等の直鎖、分枝状、環状のアルケニレン基； $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-$ (nは0～4の整数を表し、置換の向きはどちらでもよい。)、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n\text{CHMe}-$ (nは0～2の整数を表し、置換の向きはどちらでもよい。)等の直鎖、分枝状のアルキニレン基などが挙げられる。

【0025】

Aで表される「 $\text{C}_4\sim\text{C}_{10}$ の二価芳香族基」とは、ヘテロ原子を0～1個含む炭素数4～10の二価芳香族基であり、例えば、フェニレン基、ナフタレンジイル基等のアリーレン基；ピリジンジイル基、フランジイル基、チオフェンジイル基、ピロールジイル基等のヘテロアリーレン基などが挙げられる。

【0026】

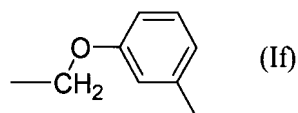
Aで表される $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ のアルキレンオキシ— $\text{C}_4\sim\text{C}_{10}$ の二価芳香族基とは、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ のアルキレンオキシ基と $\text{C}_4\sim\text{C}_{10}$ の二価芳香族基とが結合した二価の基である。該 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ のアルキレンオキシ基におけるアルキレン基としては、好ましくは $-(\text{CH}_2)_n-$ (nは1～4の整数を表す。)が挙げられる。該二価芳香族基としては、一個または複数のフッ素原子または塩素原子で置換されていてもよい、ヘテロ原子を0～1個含む炭素数4～10の二価芳香族基であり、例えば、フェニレン基、フルオロフェニレン基、ナフタレンジイル基等のアリーレン基；ピリジンジイル基、フランジイル基、チオフェンジイル基、ピロールジイル基等のヘテロアリーレン基などが挙げられる。

【0027】

Aとしては原子価結合、 $-(\text{CH}_2)_n-$ (nは1～4の整数を表す。)、式 (If)

【0028】

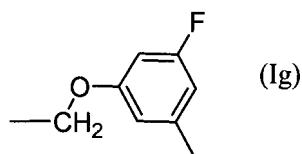
【化15】



で表される基 (置換の向きはどちらでもよい。) または、式 (Ig)

【0029】

【化16】



で表される基 (置換の向きはどちらでもよい。) が好ましい。

【0030】

Bは式 (Ia)、(Iaa)、(Ibb)、(Ic)、(Icc)、(Id)、(Idd)、(Ie) または (Iee) で表されるが、(Ia)、(Iaa)、(Ibb)、(Icc)、(Idd) または (Iee) が好ましい。

【0031】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} で表される「ハロゲン原子」、および R^6 、 R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} で表されるハロゲン原子で置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ の非芳香族炭化水素基における「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子である。

【0032】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} で表される「 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ の非芳香族炭化水素基」とは、直鎖、分枝状、環状の炭素数1～6の飽和または不飽和の非芳香族炭化水素基であり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキ

10

20

30

50

シル基等の直鎖、分枝状の $C_1 \sim C_6$ のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキル基；ビニル基、プロペニル基、ブテニル基等の直鎖、分枝状の $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基；シクロヘキセニル基等のシクロアルケニル基；アセチレン基、プロピレン基等の $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基などが挙げられる。

【0033】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{13} で表される「1個または複数のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基」とは、前記「 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基」の水素原子が1個または置換可能なかぎり任意の数だけ前記「ハロゲン原子」で置換されているもよいことを表し、置換している前記「ハロゲン原子」は同一または異なっているもよい。例えば、モノフルオロメチル基、モノクロロメチル基、トリフルオロメチル基、パーフルオロエチル基、パーフルオロ n -ブチル基、パーフルオロ $tert$ -ブチル基、パーフルオロシクロヘキシル基、トリクロロメチル基、ジフルオロメチル基、クロロフルオロメチル基などが挙げられる。

10

【0034】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 で表される「 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素-オキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記「 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素基」で置換された基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 n -ブトキシ基、 sec -ブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基、 n -ペンチルオキシ基、 n -ヘキシルオキシ基等の直鎖、分枝状の $C_1 \sim C_6$ のアルキルオキシ基；シクロプロポキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等の $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキルオキシ基；ビニルオキシ基、プロペニルオキシ基、ブテニルオキシ基等の直鎖、分枝状の $C_2 \sim C_6$ のアルケニルオキシ基；シクロヘキセニルオキシ基等のシクロアルケニルオキシ基などが挙げられる。

20

【0035】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 で表される「1個または複数のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素-オキシ基」とは、前記「 $C_1 \sim C_6$ の非芳香族炭化水素-オキシ基」の水素原子が1個または置換可能なかぎり任意の数だけ前記「ハロゲン原子」で置換されているもよいことを表し、置換している前記「ハロゲン原子」は同一または異なっているもよい。例えば、モノフルオロメトキシ基、モノクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、パーフルオロエトキシ基、パーフルオロ n -ブトキシ基、パーフルオロ $tert$ -ブチルオキシ基、パーフルオロシクロヘキシルオキシ基、トリクロロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、クロロフルオロメトキシ基などが挙げられる。

30

【0036】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 で表される「 $C_1 \sim C_6$ のパーフルオロアルキル基」とは、前記の直鎖、分枝状の「 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」または「 $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキル基」の水素原子が全てフッ素原子で置換されていることを表し、例えば、トリフルオロメチル基、パーフルオロエチル基、パーフルオロ n -ブチル基、パーフルオロ $tert$ -ブチル基、パーフルオロシクロヘキシル基などが挙げられる。

【0037】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 で表される「 $C_1 \sim C_6$ のパーフルオロアルキルオキシ基」とは、前記の直鎖、分枝状の「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルオキシ基」または「 $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキルオキシ基」の水素原子が全てフッ素原子で置換されていることを表し、例えば、トリフルオロメトキシ基、パーフルオロエトキシ基、パーフルオロ n -ブトキシ基、パーフルオロ $tert$ -ブチルオキシ基、パーフルオロシクロヘキシルオキシ基などが挙げられる。

40

【0038】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、ヒドロキシ基、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、 $-SO_2CH_3$ 、カルボキシ基、 $-SCH_3$ またはニトリル基が好ましい。ただし、 X が S の時は、少なくともいずれか一つは水素原子でない。

【0039】

50

R^6 、 R^7 としては、メチル基、トリフルオロメチル基が好ましく、とりわけメチル基が好ましい。

【0040】

R^5 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基、シクロヘキシル基が好ましく、とりわけメチル基およびエチル基が好ましい。

【0041】

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} で表される「 $C_4 \sim C_{10}$ の芳香族基」とは、ヘテロ原子を0～1個含む炭素数4～10の芳香族基であり、例えば、フェニル基、フリル基、ピリジル基、チエニル基、ピロリル基、ナフチル基などが挙げられる。

10

【0042】

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} で表される「1個のハロゲン原子で置換されたメチル基」とは、モノフルオロメチル基、モノクロロメチル基、モノブromoメチル基、モノヨードメチル基である。

【0043】

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} で表される「2個以上のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」とは、前記の直鎖、分枝状の「 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」または「 $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキル基」の水素原子が前記「ハロゲン原子」で2個以上であればいくつ置換されていてもよく、置換している前記「ハロゲン原子」は同一または異なっているもよい。例えば、トリフルオロメチル基、パーフルオロエチル基、パーフルオロ*n*-ブチル基、パーフルオロ*tert*-ブチル基、パーフルオロシクロヘキシル基、トリクロロメチル基、ジフルオロメチル基、クロロフルオロメチル基などが挙げられる。

20

【0044】

R^8 、 R^{13} としては、水素原子、メチル基、*tert*-ブチル基またはフェニル基が好ましい。

R^9 、 R^{10} としては、水素原子、メチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、モノクロロメチル基、トリフルオロメチル基、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、3-フリル基または4-ピリジル基が好ましい。

【0045】

R^{11} 、 R^{12} としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ または $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ が好ましい。

30

【0046】

YはO、S、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表すが、S、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表すのが好ましい。

【0047】

実線と破線からなる二重線は単結合または二重結合を表す。

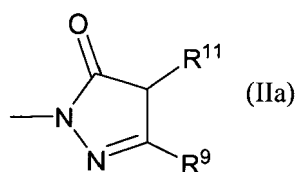
本発明化合物中、互変異性体がある場合には、それぞれの互変異性体および両互変異性体の混合物のいずれもが本発明に包含されるものである。

本明細書中でいう互変異性体とは、例えばBが、式(IIa)

【0048】

【化17】

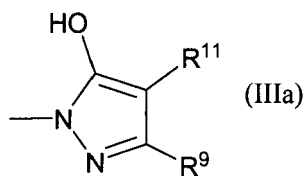
40



(式(IIa)中、各記号は前記と同意義を表す。)と、式(IIIa)

【0049】

【化 1 8】

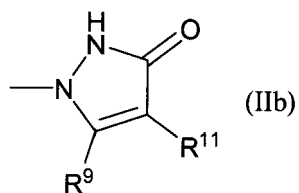


(式 (IIIa) 中、各記号は前記と同意義を表す。)、
式 (IIb)

10

【0 0 5 0】

【化 1 9】

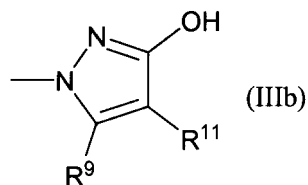


(式 (IIb) 中、各記号は前記と同意義を表す。) と、式 (IIIb)

20

【0 0 5 1】

【化 2 0】

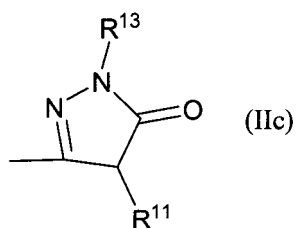


(式 (IIIb) 中、各記号は前記と同意義を表す。)、
式 (IIc)

30

【0 0 5 2】

【化 2 1】

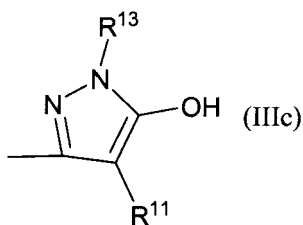


(式 (IIc) 中、各記号は前記と同意義を表す。) と、式 (IIIc)

40

【0 0 5 3】

【化 2 2】

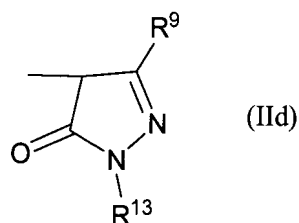


50

(式 (IIIc) 中、各記号は前記と同意義を表す。)、または
式 (IIId)

【0054】

【化23】

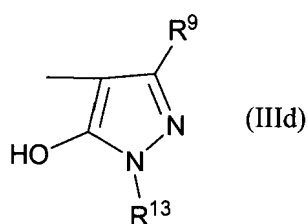


10

(式 (IIId) 中、各記号は前記と同意義を表す。) と、式 (IIId)

【0055】

【化24】



20

(式 (IIId) 中、各記号は前記と同意義を表す。) のように、同一化合物であるが、化合物が置かれる環境により、エノールフォームであったり、ケトフォームであったりすることをいう。存在しうる互変異性体としてはこれら前記のものに限定されるものではない。

【0056】

本発明化合物中、不斉炭素が存在する場合にはそれぞれの鏡像異性体および両鏡像異性体の混合物のいずれもが本発明に包含されるものである。

【0057】

本発明化合物中、立体異性体が存在する場合にはそれぞれの立体異性体および両立体異性体の混合物のいずれもが本発明に包含されるものである。 30

【0058】

薬学的に許容される塩は本発明の場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素塩等の無機酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アスコルビン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩などの無機塩基塩およびメチルアミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、トリエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩、グアニジン塩等の有機塩基塩が挙げられる。なかでも無機塩基塩が好ましく、とりわけナトリウム塩、カリウム塩が好ましい。

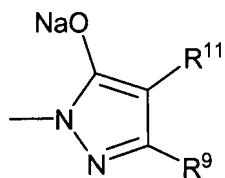
【0059】

ナトリウム塩などの無機塩基塩は、エノールフォームを形成した時、例えば式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId) のような時、生じた水酸基と共に塩基塩を形成する。例えば (IIIa) のナトリウム塩の場合、式

40

【0060】

【化 2 5】



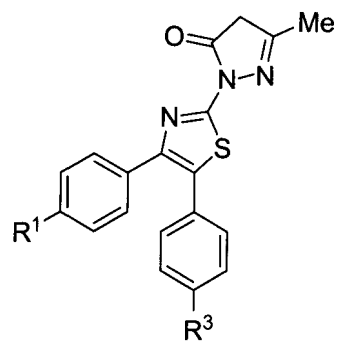
で表されるように塩を形成する。

【 0 0 6 1 】

本発明の一般式（I）の化合物のうち、好ましい具体例を表 1 から表 6 に示す。これらは本発明を限定するものではない。

【 0 0 6 2 】

【表 1】



化合物番号	R ¹	R ³
1	Cl	Me
2	Cl	H
3	Cl	SMe
4	Cl	OCF ₃
5	Cl	Cl
6	OCF ₃	Cl
7	OMe	OMe
8	OMe	H
9	OMe	SO ₂ Me
10	OMe	Cl
11	OMe	Me
12	CN	Me
13	H	Me
14	Me	F
15	Me	Cl
16	Me	H
17	OH	H
18	CF ₃	H
19	COOH	H
20	F	H

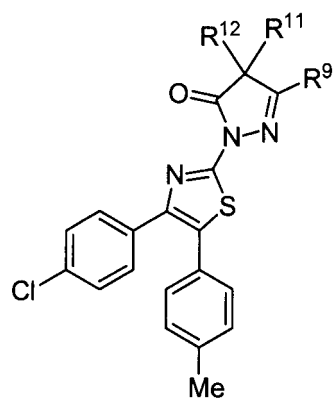
【 0 0 6 3 】

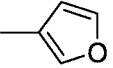
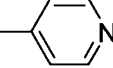
10

20

30

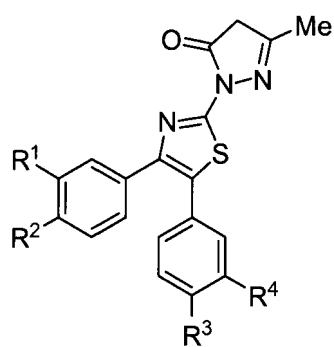
【表 2】



化合物番号	R ⁹	R ¹¹	R ¹²
21	CH ₂ COOH	H	H
22	CH ₂ OMe	H	H
23	CF ₃	H	H
24	Me	CH ₂ COOH	H
25	Me	Me	H
26	Me	COOEt	H
27	Me	Cl	H
28	CH ₂ Cl	H	H
29	Me	Me	Me
30		H	H
31		H	H

【 0 0 6 4 】

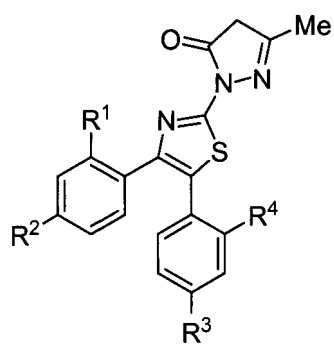
【表 3】



化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
32	H	Cl	H	Me
33	Cl	H	OCF ₃	H
34	Cl	Cl	Me	H
35	F	OMe	Cl	H

【 0 0 6 5 】

【 表 4 】

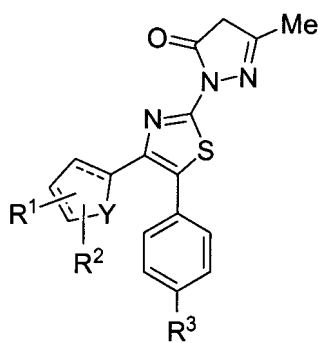


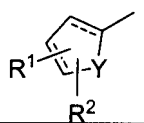
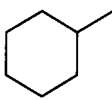
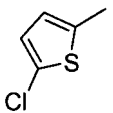
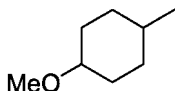
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
36	H	Cl	H	Me
37	Cl	H	OCF ₃	H

10

【 0 0 6 6 】

【 表 5 】



化合物番号		R ³
38		Me
39		Me
40		Cl

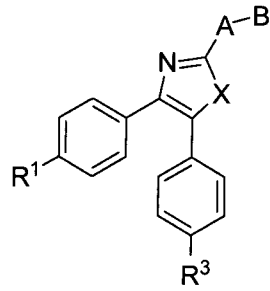
20

30

40

【 0 0 6 7 】

【表 6】



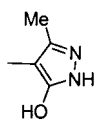
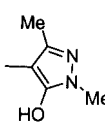
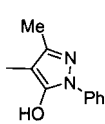
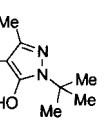
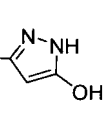
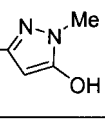
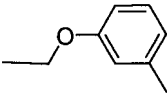
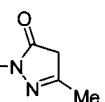
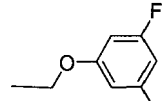
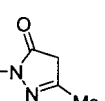
化合物番号	X	R ¹	R ³	A	B
41	S	Cl	Me	原子価結合	
42	S	Cl	Me	原子価結合	
43	S	Cl	Me	原子価結合	
44	O	H	H	原子価結合	
45	O	OMe	OMe	原子価結合	
46	O	OMe	OMe	原子価結合	
47	O	OMe	OMe	CH ₂	
48	O	OMe	OMe	(CH ₂) ₃	

10

20

30

40

49	O	OMe	OMe	CH ₂	
50	O	OMe	OMe	CH ₂	
51	O	OMe	OMe	CH ₂	
52	O	OMe	OMe	CH ₂	
53	O	OMe	OMe	原子価結合	
54	O	OMe	OMe	原子価結合	
55	O	OMe	OMe		
56	O	OMe	OMe		

10

20

30

【0068】

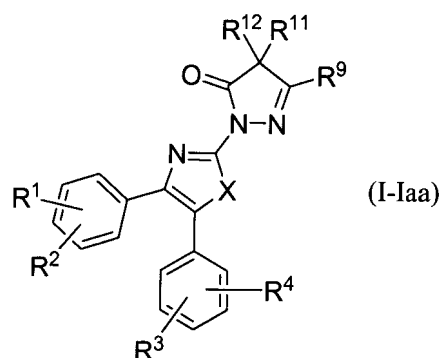
次に本発明化合物（I）またはその塩の製造法について述べる。以下の製法説明は本発明化合物（I）のみならず、その塩にも適用されるが、以下の説明では単に本発明化合物（I）と略称することもある。

【0069】

式（I）においてBが（Iaa）を表す化合物の中で、具体的にはAが原子価結合を表し、実線と破線からなる二重線が二重結合を表し、Yが $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表す化合物（I-Iaa）

【0070】

【化26】



40

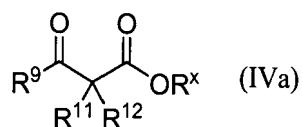
50

の製造法を述べるが、式 (I) において B が (Iaa) を表す化合物は全て同様にして製造することができる。

化合物 (I-Iaa) は、式 (IVa)

【0071】

【化27】

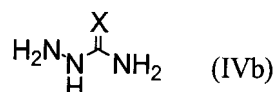


10

(式 (IVa) 中 R^x は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基を表し、なかでもメチル基またはエチル基を表すのが好ましい。他の各記号は前記と同意義を表す。) で表される化合物と、式 (IVb)

【0072】

【化28】

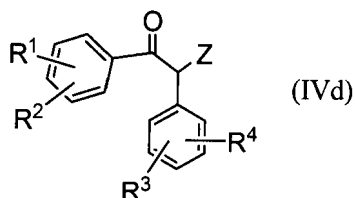


(式 (IVb) 中、X は前記と同意義を表す。) で表される化合物またはその塩と、式 (IVd)

20

【0073】

【化29】



(式 (IVd) 中、Z はハロゲン原子を表し、他の各記号は前記と同意義を表す。) で表される化合物を反応させることにより製造できる。製造法を反応工程式 1 に示す。

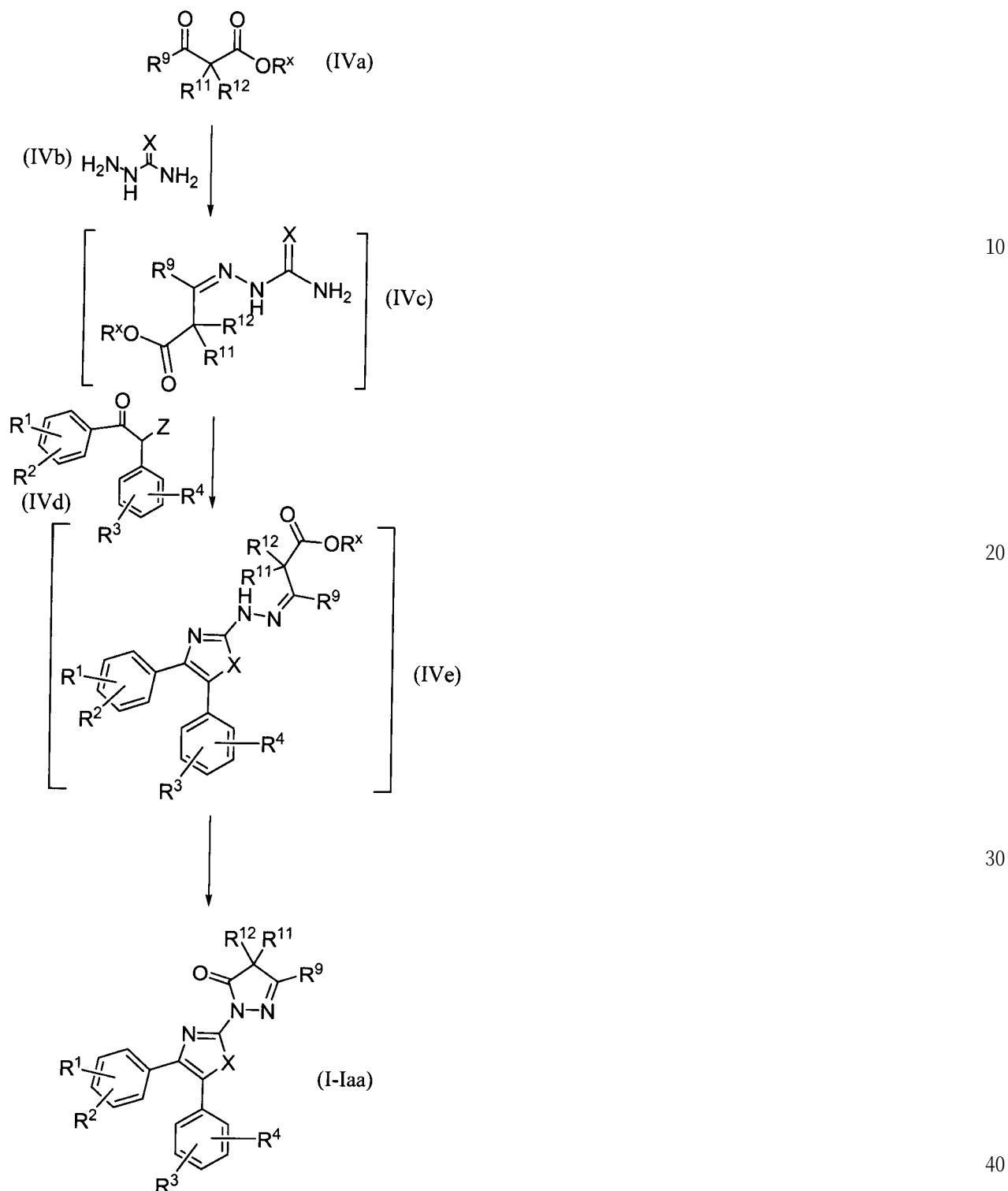
30

【0074】

[反応工程式 1]

【0075】

【化 3 0】



(式中、各記号は前記と同意義を表す。)

【0076】

化合物(IVa)と化合物(IVb)またはその塩との反応は、反応を阻害しない溶媒中もしくは無溶媒下で行うことができ、中間体(IVc)を合成することができる。本反応において化合物(IVb)またはその塩に対して化合物(IVa)を1から5倍量(モル比)反応させるのが好ましく、1から2倍量(モル比)反応させるのがより好ましい。反応を阻害しない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセ

トニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類などが用いられる。これらの溶媒は一種のみを用いてもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。反応温度は -10 から 100°C が好ましく、 $0\sim60^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。反応時間は 0.5 から 24 時間が好ましく、 0.5 から 12 時間がより好ましい。

【0077】

中間体(IVc)と化合物(IVd)との反応は、反応を阻害しない溶媒中もしくは無溶媒中で行うことができ、中間体(IVe)を合成することができる。化合物(IVd)において、Zはハロゲン原子を表すが、塩素原子、臭素原子が好ましい。本反応において中間体(IVc)に対して化合物(IVd)を1から5倍量(モル比)反応させるのが好ましく、1から2倍量(モル比)反応させるのがより好ましい。反応を阻害しない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類などが用いられる。これらの溶媒は一種のみを用いてもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。また、中間体(IVc)を合成する工程と同一溶媒でそのまま反応させてもよいし、異なる溶媒であってもよい。反応温度は -10 から 100°C が好ましく、 $0\sim60^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。反応時間は 0.5 から 24 時間が好ましく、 0.5 から 12 時間がより好ましい。

【0078】

中間体(IVe)の環化反応は、アンモニアの酸性塩存在下に酸溶媒中、もしくはアンモニアの酸性塩および酸存在下に反応を阻害しない溶媒中で行うことができ、化合物(I-Ia)を合成することができる。本反応において中間体(IVe)に対してアンモニアの酸性塩を1から 100 倍量(モル比)反応させるのが好ましく、1から 20 倍量(モル比)反応させるのがより好ましい。アンモニア酸性塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩などが用いられる。酸溶媒としては、例えば、酢酸などのカルボン酸類、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸などのスルホン酸類などが用いられる。酸としては、塩酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などが用いられる。反応を阻害しない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類などが用いられる。これらの溶媒は一種のみを用いてもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。また、中間体(IVe)を合成する工程と同一溶媒でそのまま反応させてもよいし、異なる溶媒であってもよい。反応温度は -10 から 200°C が好ましく、 $0\sim150^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。反応時間は 0.5 から 48 時間が好ましく、 0.5 から 24 時間がより好ましい。

【0079】

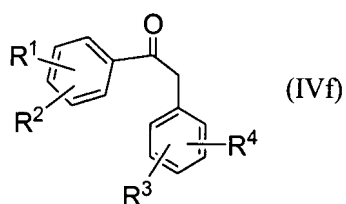
本反応の生成物はそれぞれ単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。また、本反応における生成物である化合物(I-Iaa)の互変異性体も同様の方法で製造され、それぞれ単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。また、化合物(I-Iaa)は当業者には既知の方法、例えばArch. Pharm. (1953), 286, 13-19頁、Veroeffentl. Wiss. Photolab. AGFA (Wolfen) (1961), 9, 133-149頁またはJ. Indian. Chem. Soc., (1989), 66, 282頁およびJ. Indian. Chem. Soc., (1997), 74, 206頁に記載されている方法、もしくはそれに準ずる方法でも製造することができる。

【0080】

化合物 (IVd) は市販されているものはそれを用い、市販されていないものは、式 (IVf)

【 0 0 8 1 】

【 化 3 1 】



10

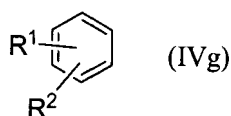
(式 (IVf) 中、各記号は前記と同意義を表す。) から当業者には既知の方法、例えば J. Am. Chem. Soc., 70巻、417-418頁 (1948) に記載されている方法、もしくはそれに準ずる方法で製造することができる。

【 0 0 8 2 】

化合物 (IVf) は市販されているものはそれを用い、市販されていないものは、式 (IVg)

【 0 0 8 3 】

【 化 3 2 】

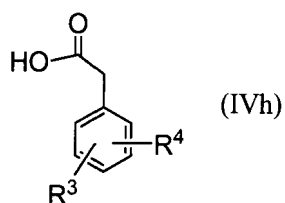


20

(式 (IVg) 中、各記号は前記と同意義を表す。) で表される化合物と、式 (IVh)

【 0 0 8 4 】

【 化 3 3 】

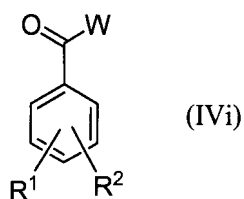


30

(式 (IVh) 中、各記号は前記と同意義を表す。) で表される化合物とから当業者には既知の方法、例えば Tetrahedron, 59巻、3283-3290頁 (2003) に記載されている方法、もしくはそれに準ずる方法で製造するか、または、式 (IVi)

【 0 0 8 5 】

【 化 3 4 】

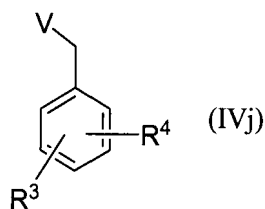


40

(式 (IVi) 中、Wはハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同意義を表す。) で表される化合物と、式 (IVj)

【 0 0 8 6 】

【化 3 5】



(式 (IVj) 中、Vはハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同意義を表す。) で表される化合物とから当業者には既知の方法、例えばChem. Lett., 1135-1138頁 (1981) に記載の方法、もしくはそれに準ずる方法で製造することができる。W、Vはハロゲン原子を表すが、なかでも塩素原子、臭素原子が好ましく、WとVは同じであっても、異なっているもよい。また、化合物 (IVf) は前記以外に、Tetrahedron Lett, 40 (21), 4069-4072頁 (1999) またはJ. Org. Chem., 69 (20) 6953-6956頁記載の方法でも製造することができる。

【0087】

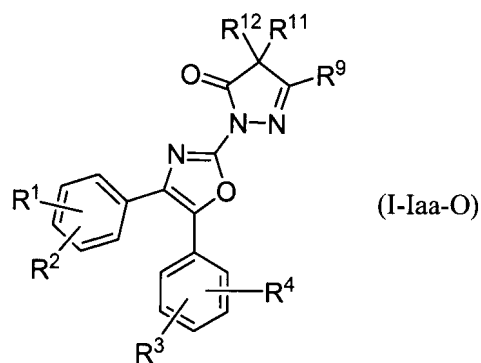
本反応工程式における化合物 (IVa)、(IVb) はそれ自体公知であるか当業者には既知の方法および／またはそれらの組み合わせにより製造することができる。

【0088】

化合物 (I-Iaa) においてXが0で表される化合物、すなわち式 (I-Iaa-0)

【0089】

【化 3 6】



(式 (I-Iaa-0) 中、各記号は前記と同意義を表す。) で表される化合物は反応工程式 2 に記載の製造法でも製造できる。化合物 (I-Iaa-0) の製造法を述べるが、式 (I) においてBが (Iaa) を表し、Aが原子価結合を表し、Xが0を表す化合物は全て同様にして製造することができる。

【0090】

[反応工程式 2]

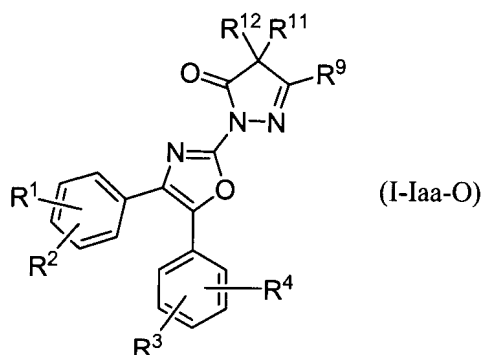
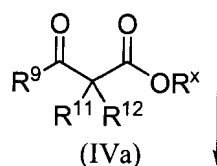
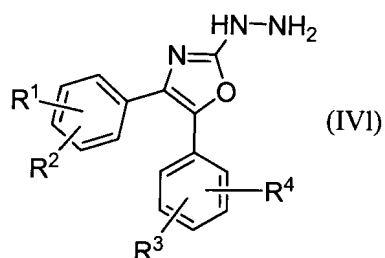
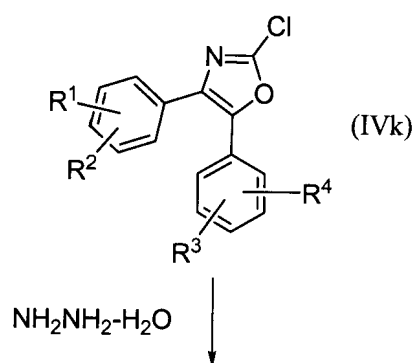
【0091】

10

20

30

【化 3 7】



(式中、各記号は前記と同意義を表す。)

【0092】

化合物 (IVk) とヒドラジンー水和物との反応は、反応を阻害しない溶媒中もしくは無溶媒下で行うことができ、中間体 (IVl) を合成することができる。本反応において化合物 (IVk) に対してヒドラジンー水和物を 1 から 1000 倍量 (モル比) 反応させるのが好ましく、1 から 100 倍量 (モル比) 反応させるのがより好ましい。反応を阻害しない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類などが用いられる。これらの溶媒は一種のみを用いてもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。反応温度は 0 から 150℃ が好ましく、25～100℃ がより好ましい。反応時間は 0.25 から 24 時間が好ましく、0.25 から 6 時間がより好ましい。

【0093】

化合物(IVl)と化合物(IVa)の反応は、有機酸のナトリウム塩存在下に酸溶媒中、もしくは有機酸のナトリウム塩および酸存在下に反応を阻害しない溶媒中で行うことができる。化合物(I-Iaa-0)を合成することができる。本反応において化合物(IVl)に対して化合物(IVa)を1から5倍量(モル比)反応させるのが好ましく、1から2倍量(モル比)反応させるのがより好ましい。該有機酸のナトリウム塩は化合物(IVl)に対して1から100倍量(モル比)反応させるのが好ましく、1から20倍量(モル比)反応させるのがより好ましい。有機酸のナトリウム塩としては、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、メタンスルホン酸ナトリウムなどが用いられる。酸溶媒としては、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸などのカルボン酸類、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸などのスルホン酸類などが用いられる。酸としては、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などが用いられる。反応を阻害しない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類などが用いられる。これらの溶媒は一種のみを用いてもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。反応温度は0から200℃が好ましく、50～150℃がより好ましい。反応時間は0.5から24時間が好ましく、0.5から12時間がより好ましい。

10

20

【0094】

本反応の生成物はそれぞれ単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。また、本反応における生成物である化合物(I-Iaa-0)の互変異性体も同様の方法で製造され、それぞれ単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。また、化合物(I-Iaa-0)は反応工程式3に示す方法でも合成することができる。

【0095】

化合物(IVk)は当業者には既知の方法、例えばJ. Org. Chem. USSR(Engl Transl), 9, 2206-2208 (1973)やHelv. Chim. Acta. 60, 342-347 (1977)およびChem. Ber., 92, 1928-1934 (1959)に記載の方法によって製造することができる。また、本反応工程式におけるヒドラジーン水和物および化合物(IVa)は、それ自体公知であるか当業者には既知の方法および/またはそれらの組み合わせにより製造することができる。

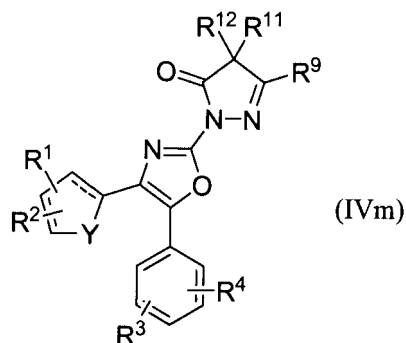
30

【0096】

次に、式(IVm)

【0097】

【化38】

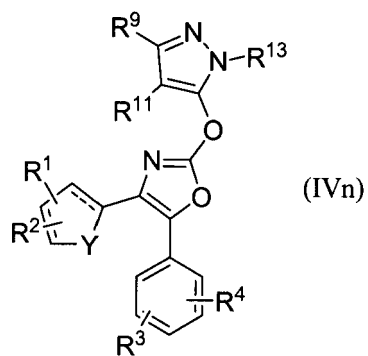


40

(式(IVm)中、各記号は前記と同意義を表す。)、式(IVn)

【0098】

【化 3 9】

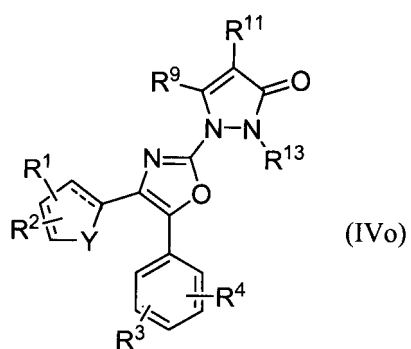


10

(式 (IVn) 中、各記号は前記と同意義を表す。) および式 (IVo)

【0099】

【化 4 0】



20

(式 (IVo) 中、各記号は前記と同意義を表す。)

で表される化合物の製造法について述べる。化合物 (IVm)、(IVn)、(IVo) は反応工程式 3 に記載の製造法で製造することができる。

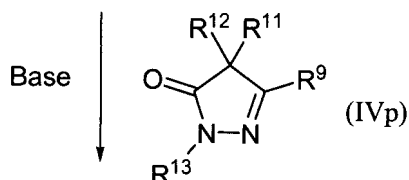
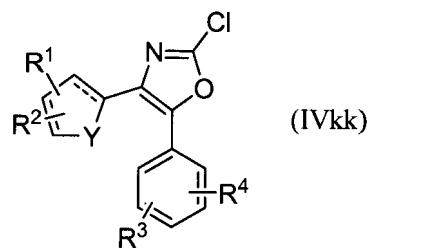
【0100】

[反応工程式 3]

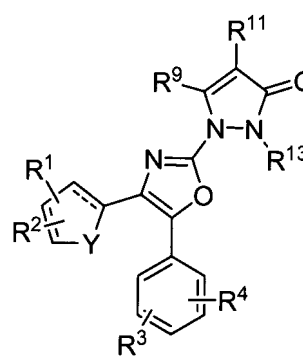
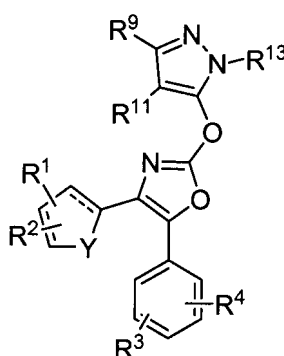
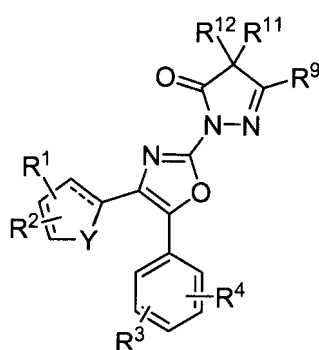
【0101】

30

【化 4 1】



10



20

(式中、各記号は前記と同意義を表す。ただし、(IVn)、(IVo)の製造の際は R^{12} は水素原子に限定され、(IVm)の製造の際は R^{13} は水素原子に限定される。)

【0102】

30

化合物(IVkk)と化合物(IVp)との反応は、塩基の存在下または非存在下に、反応を阻害しない溶媒中もしくは無溶媒下で行うことができる。本反応において化合物(IVkk)に対して化合物(IVp)を1から5倍量(モル比)反応させるのが好ましく、1から2倍量(モル比)反応させるのがより好ましい。該塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基などを用いることができ、とりわけ炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基が好ましく用いられる。塩基を存在させる場合の使用量は、化合物(IVkk)に対して、0.5から5倍量(モル比)が好ましく、0.9から2倍量(モル比)がより好ましい。化合物(IVkk)と化合物(IVp)との反応に用いられる反応を阻害しない溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類などが用いられる。これらの溶媒は一種のみを用いてもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。反応温度は0から150℃が好ましく、50～100℃がより好ましい。反応時間は0.25から48時間が好ましく、1から24時間がより好ましい。

40

【0103】

本反応における生成物である化合物(IVm)、(IVn)および(IVo)はそれぞれ単一の

50

化合物として、または混合物として製造されてもよい。また、化合物 (IVm) および (IVo) の互変異性体も同様の方法で製造され、それぞれ単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。

【0104】

化合物 (IVp) はそれ自体公知であるか当業者には既知の方法および／またはそれらの組み合わせにより製造することができる。

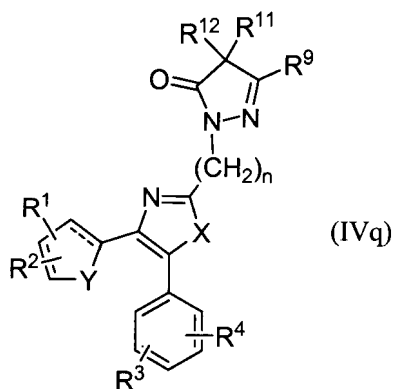
【0105】

式 (IVq)

【0106】

【化42】

10

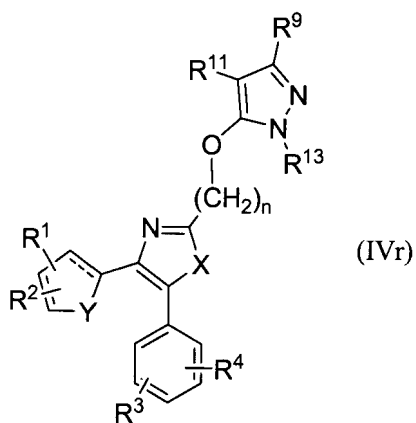


20

(式 (IVq) 中、各記号は前記と同意義を表す。)、式 (IVr)

【0107】

【化43】

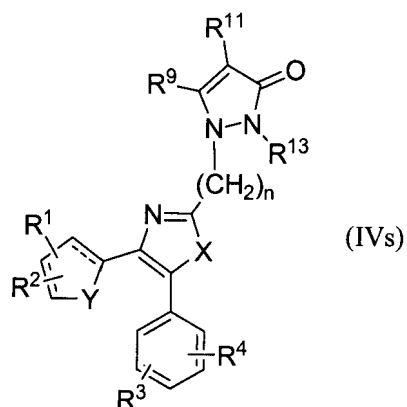


30

(式 (IVr) 中、各記号は前記と同意義を表す。) および式 (IVs)

【0108】

【化 4 4】



10

(式 (IVs) 中、各記号は前記と同意義を表す。)
 で表される化合物の製造法を反応工程式 4 に記載した。

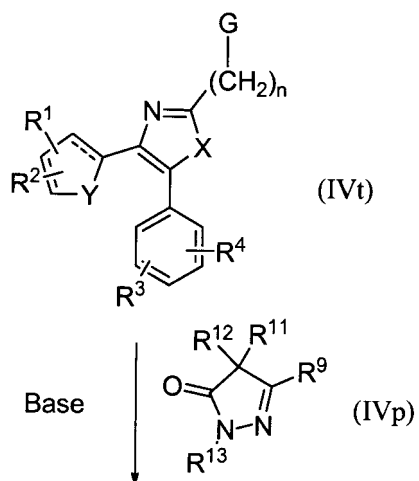
【 0 1 0 9】

[反応工程式 4]

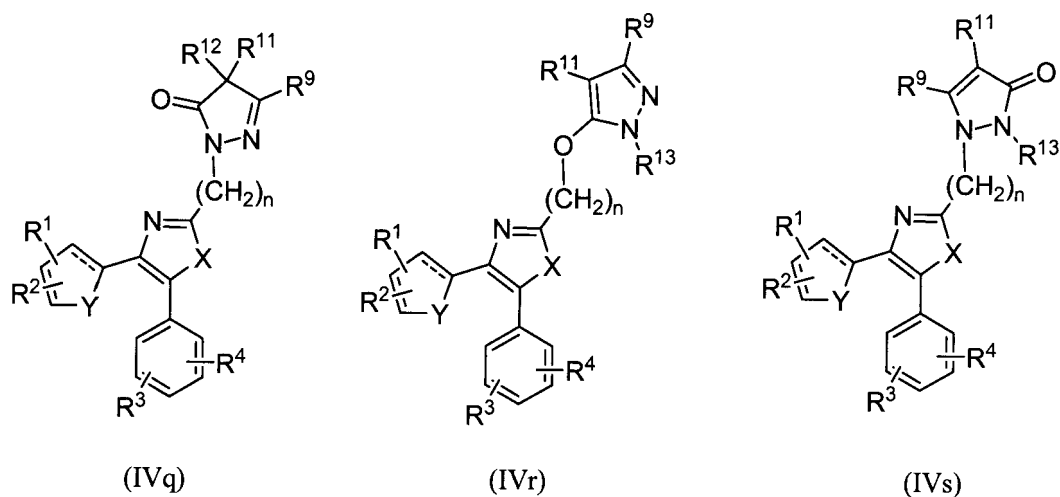
【 0 1 1 0】

【化 4 5】

20



30



40

(式中、Gは塩素原子、臭素原子、沃素原子またはヒドロキシル基を表し、他の各記号は前記と同意義を表す。ただし、(IVr)、(IVs)の製造の際はR¹²は水素原子に限定され

50

、(IVq)の製造の際は R^{13} は水素原子に限定される。)

【0111】

化合物(IVt)と化合物(IVp)との反応は、Gが塩素原子、臭素原子または沃素原子の場合は、塩基の存在下または非存在下に、Gがヒドロキシル基の場合はトリフェニルホスフィン／ジイソプロピルアゾジカルボキシラートの存在下または非存在下に、反応を阻害しない溶媒中もしくは無溶媒下で行うことができる。本反応において化合物(IVt)に対して化合物(IVp)を1から5倍量(モル比)反応させるのが好ましく、1から2倍量(モル比)反応させるのがより好ましい。該塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基などを用いることができ、とりわけ炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基が好ましく用いられる。塩基を存在させる場合の使用量は、化合物(IVp)に対して、0.5から10倍量(モル比)が好ましく、0.9から5倍量(モル比)がより好ましい。化合物(IVt)と化合物(IVp)との反応に用いられる反応を阻害しない溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類などが用いられる。これらの溶媒は一種のみを用いてもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。反応温度はGが塩素原子、臭素原子または沃素原子の場合は、0から150℃が好ましく、50～100℃がより好ましく、Gがヒドロキシル基の場合は-10から100℃が好ましく、-10～50℃がより好ましい。反応時間は0.25から24時間が好ましく、1から12時間がより好ましい。

【0112】

本反応における生成物である化合物(IVq)、(IVr)および(IVs)はそれぞれ単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。また、化合物(IVq)および(IVs)の互変異性体も同様の方法で製造され、それぞれ単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。

【0113】

化合物(IVt)は当業者には既知の方法、例えばJ. Org. Chem., 25, 1151, (1960)や J. Chem. Soc., 4823, (1952)に記載の方法またはこれに準ずる方法および／または他の当業者には既知の方法の組み合わせで製造することができる。

【0114】

式(I)においてBが(Ia)、(Ic)、(Id)、(Ie)で表される化合物はBが(Iaa)、(Icc)、(Idc)、(Iee)で表される化合物をそれぞれ当業者には既知の方法により還元するか、もしくは中間体、例えば中間体(IVe)を当業者には既知の方法により還元後、環化することにより製造することができる。

【0115】

式(IVu)

【0116】

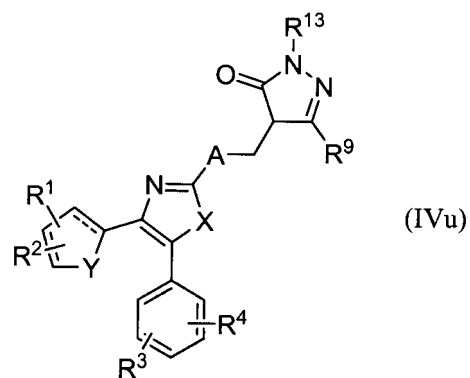
10

20

30

40

【化 4 6】

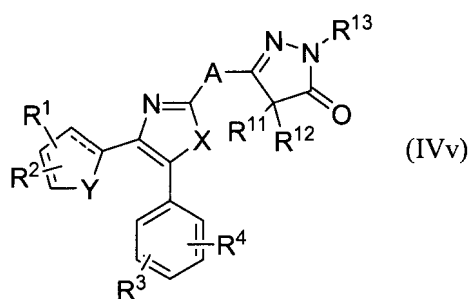


10

(式 (IVu) 中、各記号は前記と同意義を表す。) および
式 (IVv)

【0 1 1 7】

【化 4 7】



20

(式 (IVv) 中、各記号は前記と同意義を表す。) で表される化合物は反応工程式 5 に従って製造することができる。

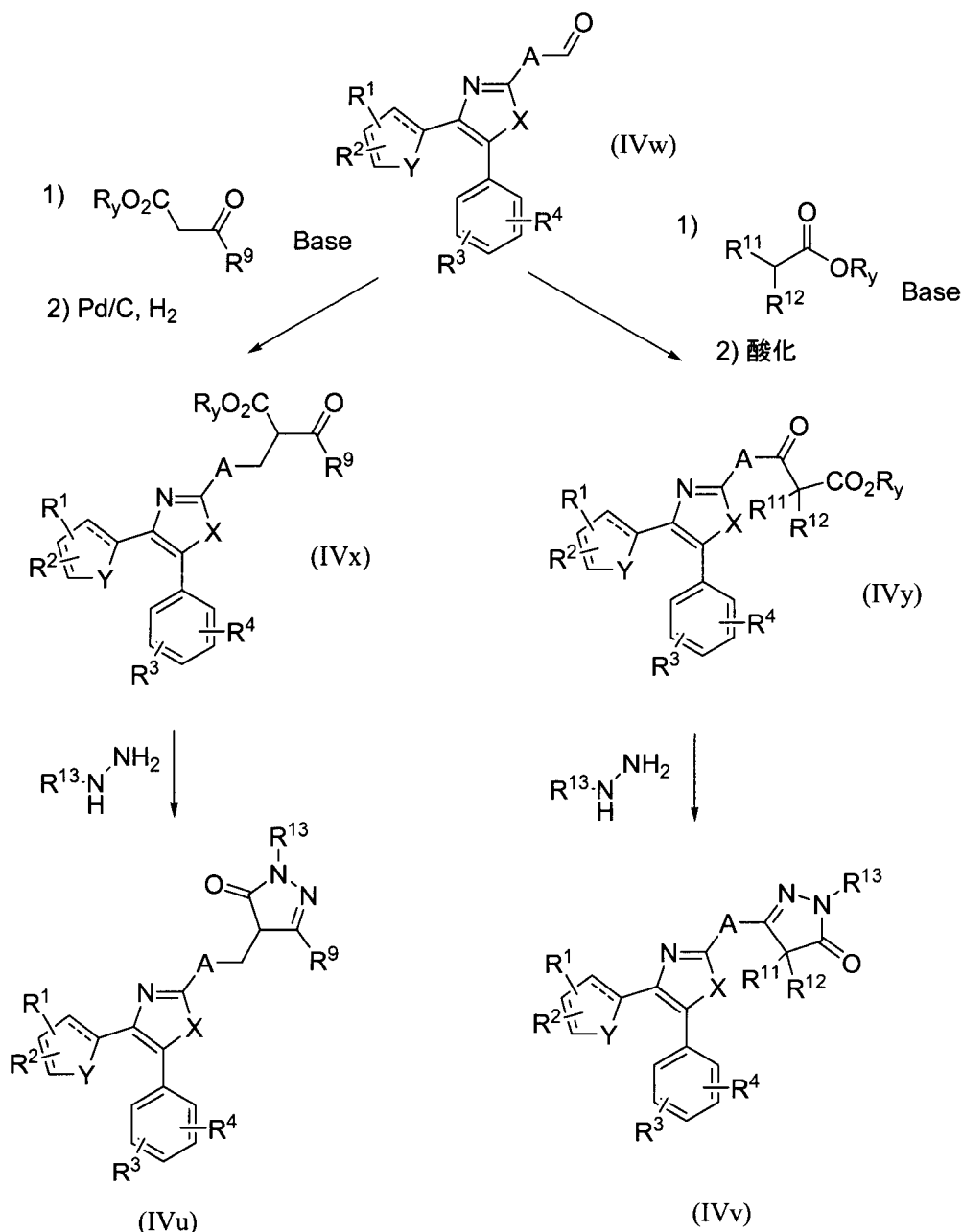
【0 1 1 8】

[反応工程式 5]

【0 1 1 9】

30

【化 4 8】



10

20

30

(式中、R_yはC₁～C₆のアルキル基を表し、なかでもメチル基またはエチル基が好ましい。他の各記号は前記と同意義を表す。)

【0120】

式(IVx)で表される化合物は、式(IVw)で表される化合物から当業者には既知の方法、すなわちアルドール反応それに続く脱水反応および水素添加による還元により合成できる。式(IVu)で表される化合物は、式(IVx)で表される化合物から種々のヒドラジン誘導体と当業者には既知の方法、例えばSynth Commun. 20, (20), 3213-3218 (1990)に記載の方法またはこれに準ずる方法により合成できる。

40

【0121】

式(IVy)で表される化合物は、式(IVw)で表される化合物から当業者には既知の方法、すなわちアルドール反応および酸化反応により合成できる。式(IVu)、(IVv)で表される化合物は、それぞれ式(IVx)、(IVy)で表される化合物から種々のヒドラジン誘導体と当業者には既知の方法、例えばSynth Commun. 20, (20), 3213-3218 (1990)に記載の方法またはこれに準ずる方法により合成できる。

50

【0122】

本反応工程式における生成物はそれぞれ単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。また、本反応工程式における生成物である化合物(IVu)および(IVv)の互変異性体も同様の方法で製造され、それぞれ単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。

【0123】

化合物(IVw)で表される化合物は、当業者には既知の方法、例えばJ. Chem. Soc., 48 23, (1952)に記載の方法またはそれに準ずる方法および／または他の当業者には既知の方法および／またはそれらの組み合わせにより製造することができる。また、本反応工程式で用いる他の試薬は、それ自体公知であるか当業者には既知の方法および／またはそれら

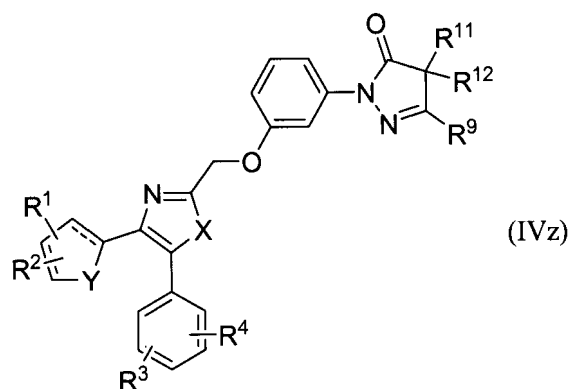
10

【0124】

式(IVz)

【0125】

【化49】

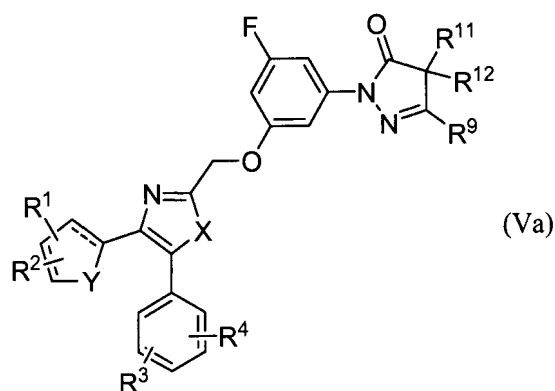


20

(式(IVz)中、各記号は前記と同意義を表す。) および
式(Va)

【0126】

【化50】



40

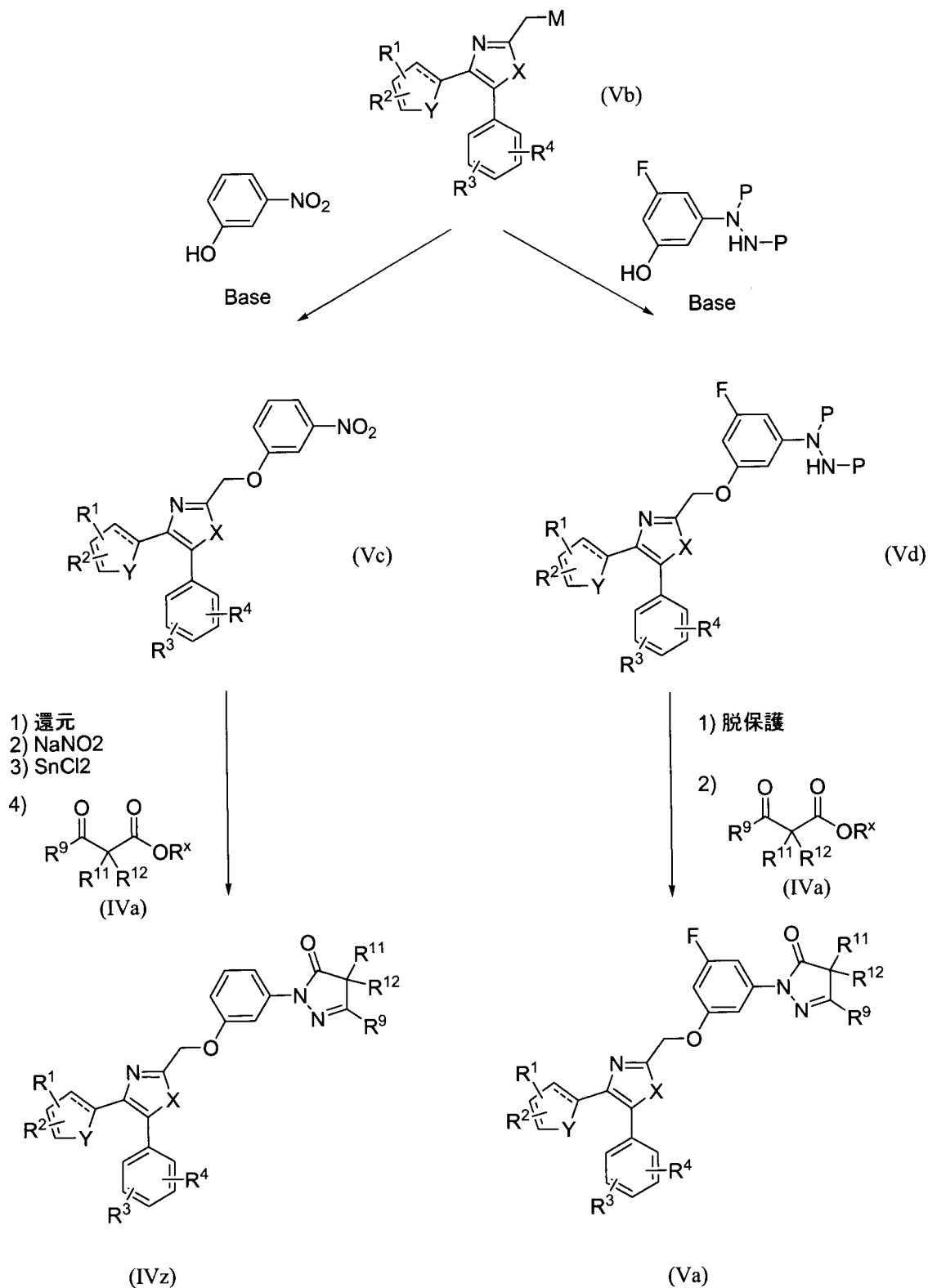
(式(Va)中、各記号は前記と同意義を表す。) で表される化合物は、反応工程式6に従って製造することができる。

【0127】

[反応工程式6]

【0128】

【化 5 1】



(式中、Mは塩素原子、臭素原子または沃素原子を表し、なかでも臭素原子を表すのが好ましい。Pは保護基を表す。他の各記号は前記と同意義を表す。)

【0129】

反応工程式6において、各反応とも当業者には既知の方法であり、保護基Pとしては、ベンジル基、アセチル基、tert-ブチルカーバメート基が挙げられるが、とりわけtert-ブチルカーバメート基が好ましい。

【0130】

本反応工程式における生成物はそれぞれ単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。また、本反応工程式における生成物である化合物（IVz）および（Va）の互変異性体も同様の方法で製造され、それぞれ単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。

【0131】

化合物（Vb）は当業者には既知の方法、例えば、J. Chem. Soc., 4823 (1952)およびJ. Org. Chem., 25, 1151 (1960)に記載の方法で得ることができる。また、本反応工程式で用いる他の試薬はそれ自体公知であるか当業者には既知の方法および／またはそれらの組み合わせにより製造することができる。

10

【0132】

本発明化合物のうち、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} にカルボキシル基を含む化合物は、カルボン酸エステルとして、反応工程式1から6のいずれかの方法に従って合成され、最後に当業者には既知の方法により加水分解することによって得ることができる。

【0133】

本発明化合物の塩は、当業者には既知の方法により塩化することによって得ることができる。

【0134】

本明細書中の各反応において、反応生成物は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、結晶化、再結晶、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄などの手段を用いることによって、単離、精製することができる。精製は各反応ごとに行ってもよいし、いくつかの反応終了後に行ってもよい。

20

【0135】

次に薬理試験法について述べる。

本発明化合物のCOX-1阻害活性の測定には、精製したCOX-1やCOX-1を含有する細胞、血液等を試験材料として用いる。試験材料として、例えば血小板を用いる場合は、アラキドン酸やイオノフォア等で刺激し、産生されたTXB₂量をCOX-1活性の指標とすることができる。TXB₂の定量には、RIA法もしくはEIA法を用いるが、これには限定されない。

30

【0136】

本発明による化合物は医薬として使用することができる。例えば、本発明化合物はシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有しているため消炎鎮痛作用が期待でき、慢性関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、変形性脊椎症、頸肩腕症候群、関節周囲炎、結合織炎、急性中耳炎、症候性神経痛、膀胱炎、前立腺炎、歯槽骨膜炎、多形滲出性紅斑、結節性紅斑、術後疼痛、歯痛、症候性神経痛、関節痛、腰痛症、筋肉痛、ねんざ痛、打撲痛、痛風による痛み、頭痛、月経痛、痛風発作などに対する治療に使用することができる。

【0137】

本発明の化合物は単独で投与することができるが、しかしながら一般的には薬剤の形、すなわち、有効物質と適当な医薬担体または希釈剤との混合物として投与される。化合物または薬剤は経口投与または非経口投与することができるが、経口投与の方が望ましい。

40

【0138】

本明細書でいう、本発明化合物を有効成分とする薬剤とは、次のようなものがあるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0139】

本発明化合物に対して1当量または2当量の α -、 β -、 γ -シクロデキストリン、HP- β -シクロデキストリンまたはスルホニルブチルシクロデキストリンあるいはこれらの混合物を加えることによってシクロデキストリン包接化合物を得ることができる。これにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際、合理的である

50

。

【0140】

薬剤の種類および医薬担体あるいは希釈剤の種類は所望の投与方法によって変化する。経口剤は例えば錠剤またはカプセルとすることができ、例えば、シロップ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガントゴム、またはポリビニルピロリドンのような結合剤、例えば乳糖、しょ糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビット、結晶セルロース、またはグリセリンのような充填剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたは酸化ケイ素のような滑沢剤、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロースNaのような崩壊剤、例えばラウリン硫酸ナトリウムのような湿潤剤のような常用の賦形剤を含んでいることができる。経口液体製剤は水性または油性の懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ、エリキシルまたはスプレー等とすることができ、あるいはまたは乾燥粉剤として水またはその他の適当な担体で再溶解するようにすることもできる。このような液体製剤は常用の添加剤、例えば懸濁化剤、甘味剤、希釈剤または乳化剤を含んでいることもできる。非経口投与には溶液または懸濁液に常用の医薬担体を加えればよい。

10

【0141】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なる。通常、成人一人あたり、一回につき、1mgから1000mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、一回につき100μgから100mgの範囲で、一日一回から数回非経口投与されるか、または、一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を超えて投与の必要な場合もある。

20

。

【実施例】

【0142】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所に示されるカッコ内の溶媒は溶出溶媒を示し、割合は体積を表す。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0143】

400 MHz NMRスペクトルは、日本電子製JNM-AL400型核磁気共鳴装置を用いて測定した。ケミカルシフトはテトラメチルシランを基準として、 δ (単位: ppm) で表し、シグナルはそれぞれs (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、q (四重線)、m (多重線)、br (幅広) で表した。ESI-MSスペクトルは、Waters社製Micromass ZQ2Kを用いて測定した。溶媒は全て市販のものを用いた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは、Merck社製Silica gel 60 1.090385.9025 (230-400 mesh)を用いた。

30

【0144】

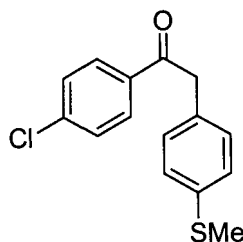
参考例 1

1-(4-クロロフェニル)-2-(4-(メチルチオ)フェニル)エタノン (57)

【0145】

40

【化52】



アルゴン雰囲気下、50mLの二口フラスコに亜鉛粉末653.7mg (10mmol)とビス(トリフ

50

ェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド 175.5mg (0.25mmol) を入れ、エチレングリコールジメチルエーテル 5mL を加えて懸濁させた。ここへ、30mL の二口フラスコに 4-クロロベンゾイルクロリド 0.636mL (5mmol) と 4-メチルチオベンジルブロミド 1085.7mg (5mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル 5mL で溶解させた溶液を少しずつ加え、室温で 30 分攪拌した。生成物をセライト濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=30/1) で精製し、1-(4-クロロフェニル)-2-(4-(メチルチオ)フェニル)エタノン 491.0mg (1.77mmol, 収率 35%) を得た。

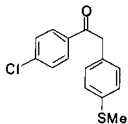
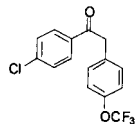
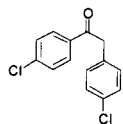
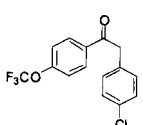
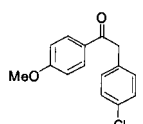
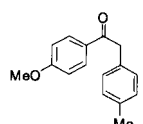
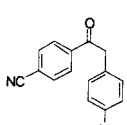
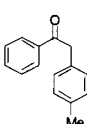
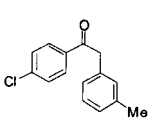
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 4.21 (2H, s), 2.46 (3H, s).

参考例 1 と同様の方法で表 7 記載の化合物 57 から 73 を合成した。

10

【 0 1 4 6 】

【表 7】

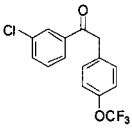
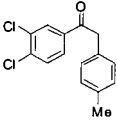
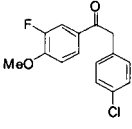
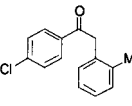
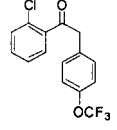
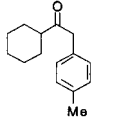
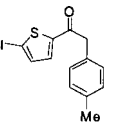
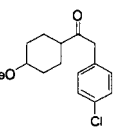
化合物 番号	構造式	収率 (%)	¹ H-NMR [400MHz] (ppm)
57		35	<i>CDCl</i> ₃
			δ : 7.93 (2H, d, J=8.3Hz), 7.43 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.3Hz), 7.16 (2H, d, J=7.0Hz), 4.21 (2H, s), 2.46 (3H, s).
58		91	<i>CDCl</i> ₃
			δ : 7.94 (2H, d, J=8.5Hz), 7.45 (2H, d, J=8.5Hz), 7.27 (2H, d, J=8.8Hz), 7.18 (2H, d, J=8.1Hz), 4.27 (2H, s).
59		67	<i>CDCl</i> ₃
			δ : 7.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.3 Hz), 4.23 (2H, s).
60		83	<i>CDCl</i> ₃
			δ : 8.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.32-7.28 (4H, m), 7.18 (2H, d, J=8.6Hz), 4.25 (2H, s).
61		60	<i>CDCl</i> ₃
			δ : 7.98 (2H, d, J=7.4Hz), 7.34-7.15 (4H, m), 6.94 (2H, d, J=7.4Hz), 4.20 (2H, s), 3.87 (3H, s).
62		23	<i>CDCl</i> ₃
			δ : 8.00-7.94 (2H, m), 7.38-7.16 (4H, m), 6.95-6.85 (2H, m), 4.11 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.34 (3H, s).
63		56	<i>CDCl</i> ₃
			δ : 8.07 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.6Hz), 7.14 (4H, d, J=2.9Hz), 4.25 (2H, s), 2.33 (3H, s).
64		59	<i>CDCl</i> ₃
			δ : 8.01-7.96 (2H, m), 7.55-7.53 (1H, m), 7.50-7.35 (4H, m), 7.16 (2H, d, J=7.8Hz), 4.08 (2H, s), 2.34 (3H, s).
65		quant	<i>CDCl</i> ₃
			δ : 7.94 (2H, d, J=8.7Hz), 7.42 (2H, d, J=8.6Hz), 7.22-7.20 (1H, m), 7.09-7.02 (3H, m), 4.21 (2H, s), 2.32 (3H, s).

10

20

30

40

66		94	<i>CDCl</i> ₃ δ : 7.99-7.97 (1H, m), 7.89-7.87 (1H, m), 7.57-7.55 (1H, m), 7.44-7.42 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=9.0Hz), 7.22-7.10 (2H, m), 4.28 (2H, s).
67		86	<i>CDCl</i> ₃ δ : 8.07 (1H, d, J=2.2Hz), 7.80 (1H, dd, J=2.2, 8.1Hz), 7.52 (1H, d, J=8.3Hz), 7.13 (2H, d, J=2.4Hz), 7.09 (2H, s), 4.19 (2H, s), 2.32 (3H, s).
68		94	<i>CDCl</i> ₃ δ : 7.85- 7.68(2H,m), 7.30 (2H, d, J=8.1Hz), 7.18 (2H, d, J=7.9Hz), 7.00-6.98 (1H, m), 4.18 (2H, s), 3.95 (3H, s).
69		93	<i>CDCl</i> ₃ δ : 7.95 (2H, d, J=8.6Hz), 7.45 (2H, d, J=8.6Hz), 7.22-7.08 (4H, m), 4.27 (2H, s), 2.25 (3H, s).
70		65	<i>CDCl</i> ₃ δ : 7.46-7.37 (3H, m), 7.32 (1H, dd, J=6.8, 1.8Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3Hz), 7.17 (2H, d, J=4.0Hz), 4.27 (2H, s).
71		67	<i>CDCl</i> ₃ δ : 7.18 (1H, d, J=7.8Hz), 7.14 (1H, s), 7.08 (2H, s), 3.88 (2H, s), 2.32 (3H, s), 2.26-2.24 (1H, m), 2.10-1.45 (8H, m), 1.36-1.20 (2H, m).
72		quant	<i>CDCl</i> ₃ δ : 7.59 (1H, d, J=4.2Hz), 7.53 (1H, d, J=4.1Hz), 7.18-7.12 (2H, m), 6.94-6.92 (2H, m), 4.07 (2H, s), 2.32 (3H, s).
73		33	<i>CDCl</i> ₃ δ : 7.34 (2H, d, J=8.2Hz), 7.16 (2H, d, J=8.4Hz), 3.84 (2H, s), 3.21 (3H, s), 3.05-3.03 (1H, m), 2.43-2.41 (1H, m), 2.00 (2H, d, J=9.2Hz), 1.88 (2H, d, J=12.4Hz), 1.25(2H, q, J=12.8Hz), 1.10 (2H, q, J=11.2Hz).

10

20

30

【 0 1 4 7 】

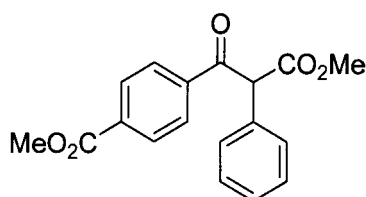
参考例 2

2-(4-メトキシカルボニルベンゾイル)-フェニル酢酸メチル (74)

40

【 0 1 4 8 】

【 化 5 3 】



20 mLの二口フラスコに60%水素化ナトリウム267 mg (6.67 mmol)を量り取り、n-ヘキサ 50

ンを加えて洗浄し、上澄みを除く操作を3回繰り返してミネラルオイルを除き、減圧乾燥してアルゴン置換した。テトラヒドロフラン5.0 mLおよびフェニル酢酸メチル0.8 mL (5.53 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。同時に別の50 mL二口フラスコにテレフタル酸モノメチルエステル1.00 g (5.55 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、テトラヒドロフラン5.0 mLを加えて溶解し、1,1-カルボニルジイミダゾール1.00 g (6.16 mmol)を加えて1時間攪拌した溶液に先の溶液をシリンジを用いて加えた。室温で2時間攪拌した後、1M-塩酸、酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/n-ヘキサン=1/10）で精製し、2-(4-メトキシカルボニルベンゾイル)-フェニル酢酸メチル669 mg (2.14 mmol, 収率38 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.99 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.36-7.38 (5H, m), 5.61 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.77 (3H, s). 10

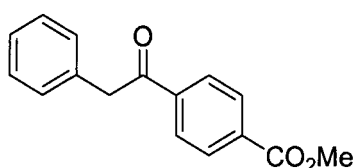
【0149】

参考例 3

4-フェニルアセチル安息香酸メチル (75)

【0150】

【化54】



20

アルゴン雰囲気下、50 mLのナスフラスコに2-(4-メトキシカルボニルベンゾイル)-フェニル酢酸メチル605 mg (1.94 mmol)を量り取り、ジメチルスルホキシド5.0 mL、蒸留水70 μL および食塩124 mgを加えて185°Cまで昇温し、5時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、蒸留水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を蒸留水で4回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣にメタノールを加えて加熱し、不溶物をろ過して除き、ろ液を静置した。析出した結晶を採取し、4-フェニルアセチル安息香酸メチル222 mg (0.873 mmol, 収率44%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (2H, m), 8.05 (2H, m), 7.24-7.36 (5H, m), 4.31 (2H, s), 3.95 (3H, s). 30

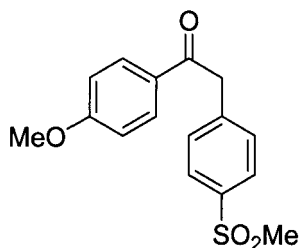
【0151】

参考例 4

1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)エタノン (76)

【0152】

【化55】



40

アルゴン雰囲気下、25 mLの二口フラスコに4-メチルスルホニルフェニル酢酸 214 mg (1.00 mmol)を量り取り、ジクロロメタン2 mL、オキサリルクロリド130 μL 、DMF 5 μL を加えて室温で1時間攪拌し、反応液を濃縮して対応する酸クロリドを黄色固体として得た。残渣が溶解するまでアニソールを加え(ca. 1 mL)、ZnO 41 mgを加えて室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)エタノン 116 mg (0.381 mmol, 38%)を得た。 50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.91 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 4.35 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.05 (3H, s).

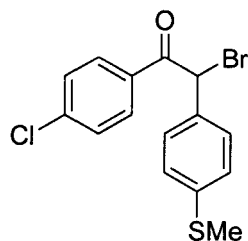
【0153】

参考例 5

2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-(4-(メチルチオ)フェニル)エタノン (77)

【0154】

【化56】



10

アルゴン雰囲気下、50mLナスフラスコに1-(4-クロロフェニル)-2-(4-(メチルチオ)フェニル)エタノン2.39g(6.72mmol)を入れ、酢酸10mLに溶解させ、ピリジニウムトリブロミド2.579g(8.063mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。反応溶液に炭酸ナトリウム粉末と水を、発泡が消えるまでゆっくり加えたあとクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて1mol/l塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、減圧乾燥した。得られた2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-(4-(メチルチオ)フェニル)エタノンは精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.44-7.40 (4H, m), 7.22 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.28 (1H, s), 2.47 (3H, s).

参考例 5 と同様にして、表 8 記載の化合物 77 から 103 を合成した。

【0155】

【表 8】

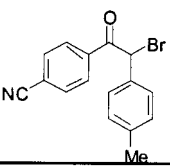
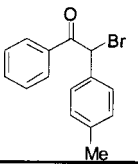
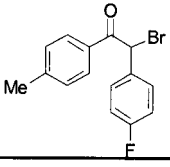
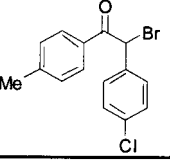
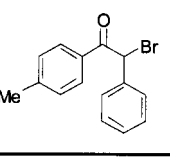
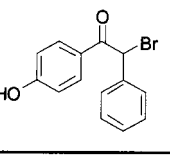
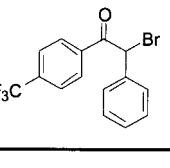
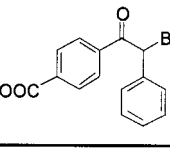
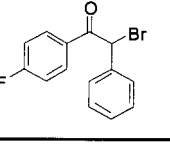
化合物 番号	構造式	収率 (%)	1H-NMR [400MHz] (ppm)
77		quant	$CDCl_3$
			δ : 7.92 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.44-7.40 (4H, m), 7.22 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.28 (1H, s), 2.47 (3H, s).
78		49	$CDCl_3$
			δ : 7.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.26 (1H, s).
79		quant	$CDCl_3$
			δ : 7.93 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.24 (1H, s).
80		quant	$CDCl_3$
			δ : 8.08-8.01 (2H, m), 7.49-7.44 (2H, m), 7.39-7.33 (2H, m), 7.32-7.24 (2H, m), 6.24 (1H, s).
81		quant	$CDCl_3$
			δ : 7.97 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.37 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.79 (3H, s).
82		quant	$CDCl_3$
			δ : 7.98 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.39-7.31 (3H, m), 6.91 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 6.36 (1H, s), 3.85 (3H, s).
83		quant	$CDCl_3$
			δ : 8.00 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.33 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 6.33 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.06 (3H, s).
84		quant	$CDCl_3$
			δ : 7.97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.29 (1H, s), 3.87 (3H, s).
85		42	$CDCl_3$
			δ : 8.01-7.93 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 6.94-6.86 (2H, m), 6.31 (1H, d, $J=33.7$ Hz), 3.84 (3H, s), 2.33 (3H, s).

10

20

30

40

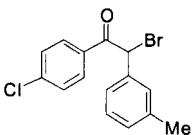
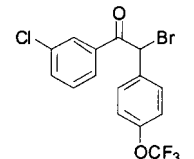
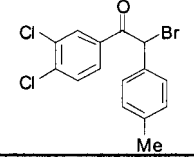
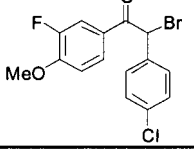
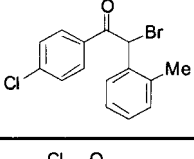
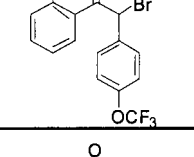
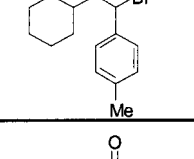
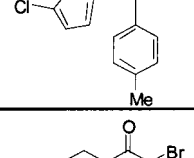
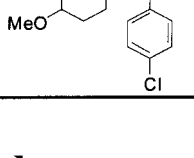
86		quant	$CDCl_3$ δ : 8.05 (2H, d, J=8.5Hz), 7.74 (2H, d, J=8.6Hz), 7.38 (2H, d, J=8.3Hz), 7.20 (2H, d, J=8.0Hz), 6.28 (1H, s), 2.34 (3H, s).
87		quant	$CDCl_3$ δ : 8.00-7.96 (2H, m), 7.56-7.54 (1H, m), 7.47-7.39 (4H, m), 7.17 (2H, d, J=7.8Hz), 6.38 (1H, s), 2.33 (3H, s).
88		quant	$CDCl_3$ δ : 7.89 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.52 (2H, dd, J=5.1, 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.05 (2H, dd, J=5.1, 8.5 Hz), 6.33 (1H, s), 2.41 (3H, s).
89		quant	$CDCl_3$ δ : 7.90 (2H, d, J=8.0Hz), 7.35-7.18 (6H, m), 6.31 (1H, s), 2.42 (3H, s).
90		quant	$CDCl_3$ δ : 7.89 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.39-7.31 (3H, m), 7.24 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.37 (1H, s), 2.39 (3H, s).
91		quant	$CDCl_3$ δ : 7.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J=7.1 Hz), 7.39-7.31 (3H, m), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.34 (1H, s), 5.79 (1H, s).
92		quant	$CDCl_3$ δ : 8.09 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.52 (2H, dd, J=1.7, 8.3 Hz), 7.42-7.35 (3H, m), 6.33 (1H, s).
93		quant	$CDCl_3$ δ : 8.10 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.03 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.52 (2H, dd, J=1.7, 8.3 Hz), 7.41-7.34 (3H, m), 6.35 (1H, s), 3.94 (3H, s).
94		quant	$CDCl_3$ δ : 8.02 (2H, dd, J=5.1, 8.8 Hz), 7.52 (2H, dd, J=2.0, 8.3 Hz), 7.40-7.34 (3H, m), 7.12 (2H, t, J=8.5 Hz), 6.32 (1H, s).

10

20

30

40

95		41	$CDCl_3$ δ : 7.89 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.28-7.24 (2H, m), 7.17-7.15 (1H, m), 7.04-7.02 (1H, m), 6.22 (1H, s), 2.34 (3H, s).
96		quant	$CDCl_3$ δ : 7.87-7.85 (1H, m), 7.58 (2H, d, J=8.0Hz), 7.43 (1H, t, J=8.0Hz), 7.24 (2H, d, J=8.3Hz), 7.14 (2H, d, J=6.1Hz), 6.25 (1H, s).
97		quant	$CDCl_3$ δ : 8.07-8.03 (1H, m), 7.81-7.72 (1H, m), 7.54-7.48 (1H, m), 7.41-7.37 (1H, m), 7.34-7.31 (1H, m), 7.20-7.18 (2H, m), 6.21 (1H, d, J=26.3Hz), 2.34 (3H, s).
98		quant	$CDCl_3$ δ : 7.84-7.69 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=8.3Hz), 7.36-7.28 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=8.8Hz), 7.00-6.98 (1H, m), 6.23 (1H, s), 3.95 (3H, s).
99		93	$CDCl_3$ δ : 7.78 (2H, d, J=8.6Hz), 7.38 (2H, d, J=8.3Hz), 7.23 (2H, d, J=3.9Hz), 7.21-7.11 (2H, m), 6.55 (1H, s), 2.50 (3H, s).
100		quant	$CDCl_3$ δ : 7.88-7.86 (1H, m), 7.60-7.57 (2H, m), 7.45-7.42 (2H, m), 7.34-7.32 (1H, m), 7.22 (2H, d, J=8.3Hz), 6.22 (1H, s).
101		quant	$CDCl_3$ δ : 7.51 (1H, d, J=8.3Hz), 7.17 (1H, d, J=7.8Hz), 7.14 (1H, s), 7.09 (1H, s), 6.12 (1H, s), 2.33 (3H, s), 2.26-2.24 (1H, m), 2.13-1.91 (2H, m), 1.89-1.48 (6H, m), 1.37-1.19 (2H, m).
102		quant	$CDCl_3$ δ : 7.52 (1H, d, J=4.1Hz), 7.41 (2H, d, J=8.0Hz), 6.95-6.91 (3H, m), 6.09 (1H, s), 2.34 (3H, s).
103		quant	$CDCl_3$ δ : 7.49-7.31 (4H, m), 5.50 (1H, s), 3.29 (3H, s), 3.11-3.09 (1H, m), 2.34-1.72 (5H, m), 1.53-1.08 (4H, m).

10

20

30

40

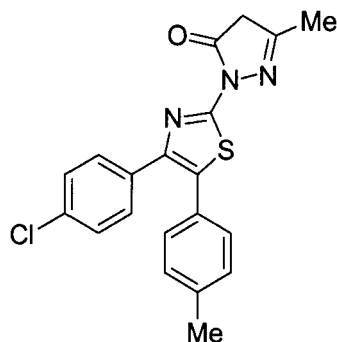
【 0 1 5 6 】

実施例 1

1-(4-(4-クロロフェニル)-5-p-トリルチアゾール-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5(4H)-オン (1)

【 0 1 5 7 】

【化 5 7】



10

アルゴン雰囲気下、100mlの二口フラスコにチオセミカルバジド563mg (6.18mmol)、3-オキソ-ブタン酸エチル 845mg (6.49mmol)、メタノール20ml を入れ、室温で4時間攪拌した。続いて反応溶液に2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-p-トリルエタノン 2.00g (6.18 mmol) を加え、さらに室温で3時間攪拌した。その後、反応溶液を濃縮、減圧乾燥し、得られた濃縮乾固物を酢酸80mlに溶解し、ジムロート冷却管を備えた200mlのナスフラスコへ移液した。そこへ酢酸ナトリウム760mg (9.26mmol) を加え、90℃で14時間加熱攪拌した。反応終了後、反応溶液に蒸留水60mlを加え、析出してきた固体をキリヤマロートを用いて濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた固体を酢酸エチルで100mlナスフラスコへ流し込み濃縮後、アセトニトリルで共沸脱水をおこなった。最後に酢酸エチル15mlでスラリー洗浄をおこない、濾過、減圧乾燥して、1-(4-(4-クロロフェニル)-5-p-トリルチアゾール-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5(4H)-オン2.04g (5.34mmol, 収率86%) を淡黄色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 12.49 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 5.27 (1H, s), 2.33 (3H, s), 2.23 (3H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 2919, 1627, 1509, 1392, 1363, 1315, 1185, 1091, 1016, 993, 831, 813, 770, 698.

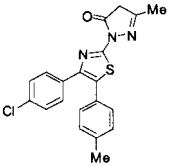
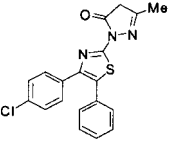
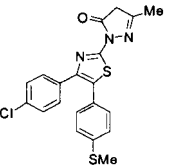
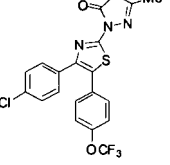
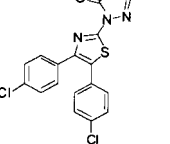
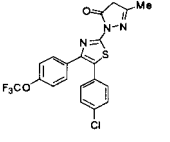
EI-MS m/e 382 ($M+1$).

30

実施例 1 と同様にして、表 9 記載の化合物を合成した。

【0 1 5 8】

【表 9】

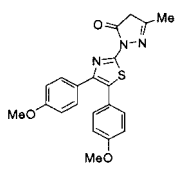
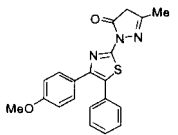
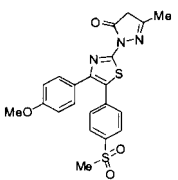
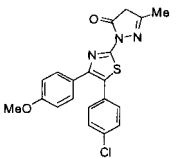
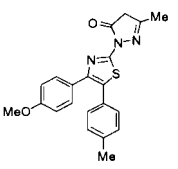
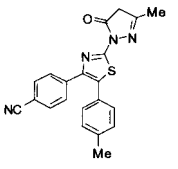
化合物 番号	構造式	収率 (%)	¹ H-NMR [400MHz] (ppm)	IR (cm ⁻¹)	EI- MS
1			<i>DMSO-d6</i>	KBr	M+1
			δ : 12.49 (1H, s), 7.52 (2H, d, J=8.5Hz), 7.42 (2H, d, J=8.5Hz), 7.26 (2H, d, J=8.2Hz), 7.22 (2H, d, J=8.2Hz), 5.27 (1H, s), 2.33 (3H, s), 2.23 (3H, s).	2919, 1627, 1509, 1392, 1363, 1315, 1185, 1091, 1016, 993, 831, 813, 770, 698.	382
2		83	<i>DMSO-d6</i>	KBr	M+1
			δ : 12.52 (1H, br), 7.51 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.47-7.35 (7H, m), 5.28 (1H, s), 2.24 (3H, s).	1645, 1627, 1515, 1493.	368
3		27	<i>DMSO-d6</i>		M+1
			δ : 12.51 (1H, br-s), 7.53 (2H, d, J=8.5Hz), 7.44 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28 (4H, d, J=1.4Hz), 5.28 (1H, s), 2.49 (3H, s), 2.24 (3H, s).		414
4		15	<i>DMSO-d6</i>		M+1
			δ : 12.55 (1H, br-s), 7.53 -7.38 (8H, m), 5.29 (1H, s), 2.24 (3H, s).		452
5		90	<i>DMSO-d6</i>	KBr	
			δ : 7.51 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.28 (1H, br), 2.23 (3H, s).	1645, 1628, 1515, 1492.	
6		46	<i>DMSO-d6</i>		M+1
			δ : 12.50 (1H, br-s), 7.61 (2H, d, J=8.6Hz), 7.48 (2H, d, J=8.5Hz), 7.42-7.35 (4H, m), 5.28 (1H, s), 2.23 (3H, s).		452

10

20

30

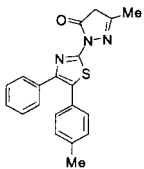
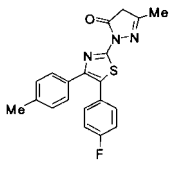
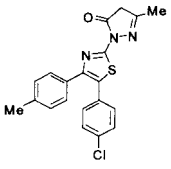
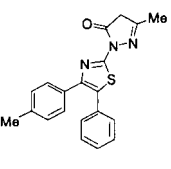
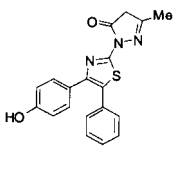
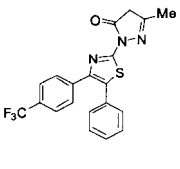
40

7		58	<i>DMSO-d6</i> δ : 12.43 (1H, br), 7.44(2H, d, J=8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.3 Hz), 5.26 (1H, s), 3.78 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.23 (3H, s).	KBr	M+1 394
8		81	<i>DMSO-d6</i> δ : 12.48 (1H, br), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.40-7.35 (5H, m), 6.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 5.27 (1H, br), 3.76 (3H, s), 2.23 (3H, s).	KBr	
9		70	<i>DMSO-d6</i> δ : 12.58 (1H, br), 7.90 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 5.29 (1H, br), 3.78 (3H, s), 3.26 (3H, s), 2.24 (3H, s).	KBr	
10		37	<i>DMSO-d6</i> δ : 12.50 (1H, br-s), 7.48-7.34 (6H, m), 6.93 (2H, d, J=8.0Hz), 5.27 (1H, s), 3.76 (3H, s), 2.23 (3H, s).		M+1 398
11		18	<i>DMSO-d6</i> δ : 12.45 (1H, br-s), 7.44 (2H, d, J=8.6Hz), 7.27-7.17 (4H, m), 6.90 (2H, d, J=8.0Hz), 5.26 (1H, s), 3.76 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.23 (3H, s).		M+1 378
12		33	<i>DMSO-d6</i> δ : 12.50 (1H, br-s), 8.05 (2H, d, J=8.5Hz), 7.72 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.3Hz), 7.18 (2H, d, J=8.0Hz), 5.45 (1H, s), 2.78 (3H, s), 2.34 (3H, s).		M+1 373

10

20

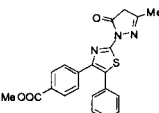
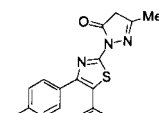
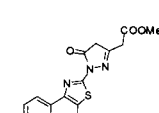
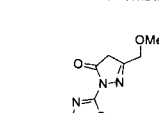
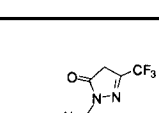
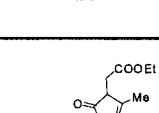
30

13		42	DMSO-d6		M+1
			δ : 12.50 (1H, br-s), 7.55-7.53 (1H, m), 7.48-7.46 (1H, m), 7.34-7.22 (5H, m), 7.17-7.09 (2H, m), 5.47 (1H, s), 2.36 (3H, s), 2.28 (3H, s).		348
14		77		KBr	
			δ : 12.49 (1H, br), 7.41-7.37 (4H, m), 7.25 (2H, d, J=8.05 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.05 Hz), 5.27 (1H, s), 2.30 (3H, s), 2.24 (3H, s).	3422, 1628, 1515.	
15		26	DMSO-d6		M+1
			δ : 12.50 (1H, br-s), 7.45-7.10 (8H, m), 5.47 (1H, s), 2.75 (3H, s), 2.34 (3H, s).		382
16		82	DMSO-d6	KBr	
			δ : 12.47 (1H, br), 7.41-7.34 (7H, m), 7.14 (2H, d, J=8.3 Hz), 5.28 (1H, br), 2.30 (3H, s), 2.24 (3H, s).	1643, 1627, 1518, 1483, 1362.	
17		90	DMSO-d6	KBr	M+1
			δ : 12.46 (1H, br), 9.62 (1H, s), 7.40-7.30 (7H, m), 6.71 (2H, d, J= 8.3 Hz), 5.26 (1H, s), 2.24 (3H, s).	1635, 1613, 1515.	350
18		74	DMSO-d6	KBr	
			δ : 12.54 (1H, br), 7.72 (4H, s), 7.45-7.38 (5H, m), 5.30 (1H, br), 2.25 (3H, s).	3422, 1650, 1630, 1520, 1326, 1126.	

10

20

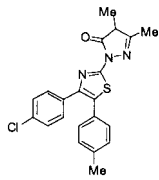
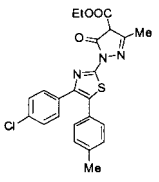
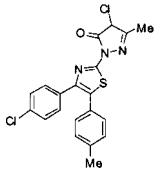
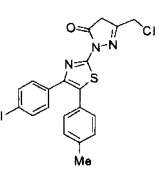
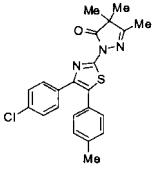
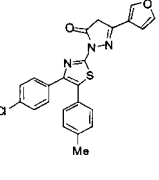
30

104		63	<i>DMSO-d6</i>	KBr	
			δ : 12.55 (1H, br), 7.92 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.40-7.35 (5H, m), 5.29 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.25 (3H, s).		
20		80	<i>DMSO-d6</i>	KBr	
			δ : 12.52 (1H, br), 7.52-7.19 (9H, m), 5.28 (1H, br), 2.23 (3H, s).	3416, 1647, 1629, 1510, 1483, 1222.	
105		83	<i>CDCl3</i>	KBr	
			δ : 7.40 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.27 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.3 Hz), 5.65 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.66 (2H, s), 2.38 (3H, s).	3450, 1748, 1644, 1625, 1519, 1486.	
22		48	<i>DMSO-d6</i>	KBr	
			δ : 7.51 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.3 Hz), 5.49 (1H, br), 4.37 (2H, s), 3.33 (3H, s), 2.33 (3H, s).	1649, 1630, 1529, 1486.	
23		15	<i>DMSO-d6</i>		M+1
			δ : 10.97 (1H, br-s), 7.51-7.14 (6H, m), 7.07 (2H, d, J=6.4Hz), 5.89 (1H, s), 2.34 (3H, s).		436
106		86	<i>DMSO-d6</i>	KBr	
			δ : 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.3 Hz), 4.18 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.38 (2H, s), 2.37 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.28 (3H, t, J= 7.1 Hz).	1737, 1632, 1523, 1503, 1178.	

10

20

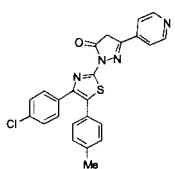
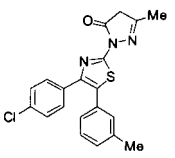
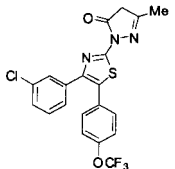
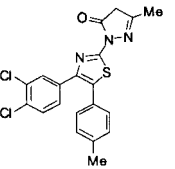
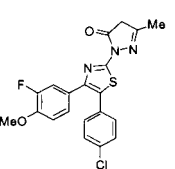
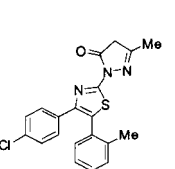
30

25		68	<i>DMSO-d₆</i>	KBr	
			δ : 11.86 (1H, br), 7.51 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 2.33 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.75 (3H, s).	3424, 1631, 1591, 1519	
26		82	<i>DMSO-d₆</i>	KBr	
			δ : 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24-7.19 (4H, m), 4.11 (2H, q, J= 7.1 Hz), 2.37 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.23 (3H, t, J= 7.1 Hz).	3437, 1713, 1687, 1639, 1599, 1505, 1090.	
27		28	<i>DMSO-d₆</i>		M+1
			δ : 8.78 (1H, br-s), 7.56 (2H, d, J=8.3Hz), 7.39-7.31 (4H, m), 7.21 (2H, d, J=8.1Hz), 2.59 (3H, s), 2.37 (3H, s).		416
28		15	<i>DMSO-d₆</i>		M+1
			δ : 12.50 (1H., br-s), 7.43-6.98 (8H, m), 5.53 (1H, s), 4.53 (2H, s), 2.32 (3H, s).		416
29		8	<i>DMSO-d₆</i>		M+1
			δ : 7.47-7.37 (4H, m), 7.23 (4H, d, J=2.7Hz), 2.32 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.30 (6H, s).		410
30		15	<i>DMSO-d₆</i>		M+1
			δ : 12.18 (1H, br-s), 8.37 (1H, br-s), 7.83 (1H, s), 7.52 (2H, d, J=8.3Hz), 7.43 (2H, d, J=8.0Hz), 7.29-7.20 (4H, m), 7.00 (1H, br-s), 5.86 (1H, s), 2.33 (3H, s).		434

10

20

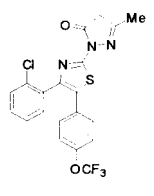
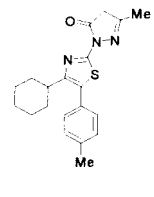
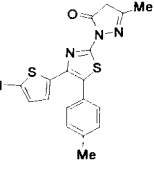
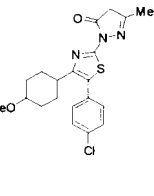
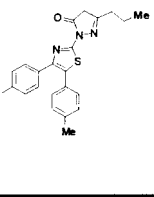
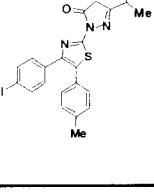
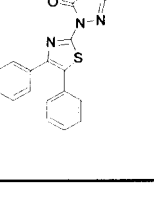
30

31		98	<i>DMSO-d₆</i>		M+1
			δ : 12.50 (1H, br-s), 8.66 (2H, d, J=6.0Hz), 7.84 (2H, d, J=6.0Hz), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz), 7.42 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29 (2H, d, J=8.4Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4Hz), 6.14 (1H, br-s), 2.33 (3H, s).		445
32		17	<i>DMSO-d₆</i>		M+1
			δ : 12.50 (1H, br-s), 7.50 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.3Hz), 7.30-7.09 (6H, m), 5.47 (1H, s), 2.34-2.25 (6H, m).		382
33		46	<i>DMSO-d₆</i>		
			δ : 12.53 (1H, br-s), 7.86 (1H, m), 7.58 (2H, d, J=8.0Hz), 7.42 (1H, t, J=8.2Hz), 7.25 (2H, d, J=8.0Hz), 7.14 (2H, d, J=6.2Hz), 5.39 (1H, s), 2.74 (3H, s).		
34		22	<i>DMSO-d₆</i>		M+1
			δ : 10.15 (1H, br-s), 7.82 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=8.6Hz), 7.35-7.33 (1H, m), 7.30-7.23 (4H, m), 5.27 (1H, s), 2.33 (3H, s), 2.23 (3H, s).		416
35		39	<i>DMSO-d₆</i>		M+1
			δ : 12.52 (1H, br-s), 7.52-7.34 (5H, m), 7.23-7.12 (2H, m), 5.28 (1H, s), 3.84 (3H, s), 2.24 (3H, s).		416
36		89	<i>DMSO-d₆</i>		M+1
			δ : 12.50 (1H, br-s), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.38-7.11 (7H, m), 5.50 (1H, s), 2.35-2.03 (6H, m).		382

10

20

30

37		53	<i>DMSO-d6</i> δ : 12.48 (1H, br-s), 7.89-7.87 (1H, m), 7.63-7.55 (2H, m), 7.48-7.40 (2H, m), 7.35-7.33 (1H, m), 7.21 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 5.48 (1H, s), 2.76 (3H, s).		
38		12	<i>DMSO-d6</i> δ : 12.46 (1H, br-s), 7.35 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 5.22 (1H, s), 2.33 (3H, s), 2.22-2.14 (5H, m), 2.09-2.02 (2H, m), 1.99 (3H, s), 1.68-1.52 (4H, m).		M+1 354
39		31	<i>DMSO-d6</i> δ : 12.38 (1H, br-s), 7.40 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.28 (1H, s), 2.37 (3H, s), 2.24 (3H, s).		M+1 388
40		21	<i>DMSO-d6</i> δ : 12.49 (1H, br-s), 7.47-7.28 (4H, m), 5.42 (1H, s), 3.52-3.50 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.26-3.22 (1H, m), 2.76-2.73 (1H, m), 2.41-1.67 (9H, m).		M+1 404
42		79	<i>DMSO-d6</i> δ : 12.49 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.26-7.21 (4H, m), 5.31 (1H, s), 2.55-2.46 (2H, m), 2.33 (3H, s), 1.70-1.61 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).		M+1 410
43		72	<i>DMSO-d6</i> δ : 12.47 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.27-7.21 (4H, m), 5.33 (1H, s), 2.92-2.83 (1H, m), 2.34 (3H, s), 1.25 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$).	KBr 3447, 2968, 1632, 1524, 1484, 1400, 1322, 1179, 1092, 1012, 836, 813, 781, 756, 722.	M+1 410
(Ih)		3	<i>DMSO-d6</i> δ : 12.50 (1H, s), 7.52-7.47 (2H, m), 7.40-7.30 (8H, m), 5.27 (1H, s), 2.24 (3H, s).	KBr 3449, 3053, 1728, 1633, 1557, 1515, 1444, 1391, 1362, 1337, 1247, 1179, 1126, 1072, 1032, 994, 765, 722.	M+1 334

10

20

30

40

【0159】

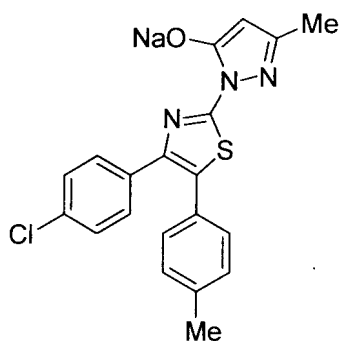
実施例 2

ナトリウム 1-(4-(4-クロロフェニル)-5-p-トリルチアゾール-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-オレート (107)

【0160】

50

【化 5 8】



10

アルゴン雰囲気下、500mlのナスフラスコに1-(4-(4-クロロフェニル)-5-p-トリルチアゾール-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5(4H)-オン 1500mg (3.93mmol)、メタノール 150mlを加え、そこへ0.1N 水酸化ナトリウム水溶液39.3ml (3.93mmol)を加え、室温で10分間ソニケーションした。反応溶液をメンブランフィルターを用いて濾過し、濾液を濃縮後、蒸留水40mlを加えてから凍結乾燥し、目的物1.52mg (3.76mmol, 収率96%)を淡黄色固体として得た。

【0161】

表9記載の化合物(ただし、化合物104, 105, 106は除く)は同様にしてナトリウム塩とした。

20

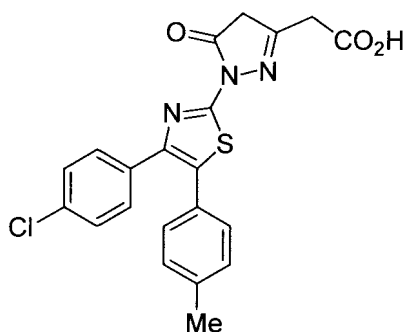
【0162】

実施例 3

2-(1-(4-(4-クロロフェニル)-5-p-トリルチアゾール-2-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)酢酸 (21)

【0163】

【化 5 9】



30

50 mLのナスフラスコに1-(4-(4-クロロフェニル)-5-p-トリルチアゾール-2-イル)-3-メトキシカルボニルメチル-1H-ピラゾール-5(4H)-オン 318 mg (0.723 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL、蒸留水1.0 mLおよび1M-水酸化ナトリウム水溶液1.0 mLを加えて室温下、4時間攪拌した後、1M-水酸化ナトリウム水溶液1.0 mLを追加して室温下、4時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に蒸留水と酢酸エチルを加えて分液した。分液した水層に1M-塩酸2.5 mLを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮し、目的物307 mg (0.721 mmol, 収率99%)を褐色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.73 (1H, br), 7.53 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.3 Hz), 5.42 (1H, br), 3.63 (2H, br), 2.33 (3H, s).

40

IR (KBr, cm⁻¹): 3457, 3169, 1698, 1522, 1486, 1384, 1238.

【0164】

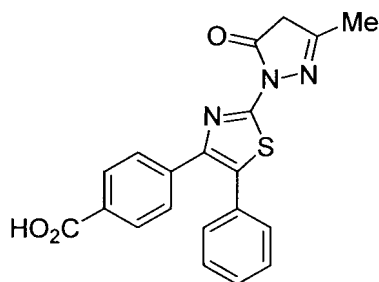
50

実施例 4

4-(2-(3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾール-1-イル)-5-フェニルチアゾール-4-イル)安息香酸 (19)

【0165】

【化60】



10

実施例 3 と同様の操作法によって、メチル 4-(2-(3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾール-1-イル)-5-フェニルチアゾール-4-イル)ベンゾエート (104) から目的物 153mg (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.99 (1H, br), 12.54 (1H, br), 7.89 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.42-7.36 (5H, m), 5.29 (1H, br), 2.25 (3H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 3435, 1684, 1608, 1522, 1281.

20

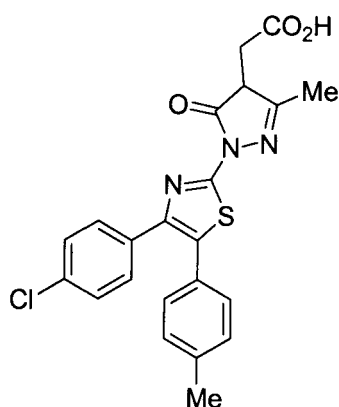
【0166】

実施例 5

2-(1-(4-(4-クロロフェニル)-5-p-トリルチアゾール-2-イル)-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸 (24)

【0167】

【化61】



30

実施例 3 と同様の操作法によってエチル 2-(1-(4-(4-クロロフェニル)-5-p-トリルチアゾール-2-イル)-3-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)アセテートから目的物 290mg (収率 94%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 3.41 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.19 (3H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 1713, 1644, 1634, 1504.

【0168】

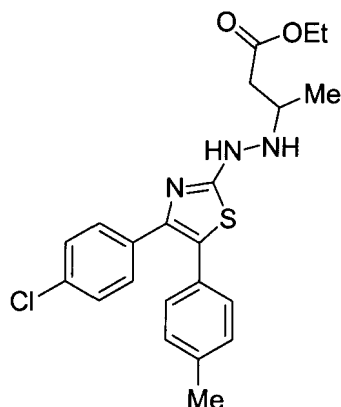
参考例 6

エチル 3-(2-(4-(4-クロロフェニル)-5-p-トリルチアゾール-2-イル)ヒドラジニル)ブタノエート (108)

【0169】

50

【化 6 2】



10

アルゴン雰囲気下、25 mLの二口フラスコにチオセミカルバジド138 mg (1.51 mmol)を量り取り、メタノール5 mLおよび3-オキソブタン酸エチル 200 μ L (1.54 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した後、2-ブromo-1-(4-クロロフェニル)-2-p-トリルエタノン 485 mg (1.50 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を氷浴で冷却しながら、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 113 mg (1.80 mmol)を加え、氷浴中で1時間、氷浴をはずして室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと蒸留水を加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、エチル 3-(2-(4-(4-クロロフェニル)-5-p-トリルチアゾール-2-イル)ヒドラジニル)ブタノエート580 mg (1.35 mmol, 収率90%)を淡黄色アモルファスとして得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 4.16 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.45 (1H, m), 2.55 (1H, dd, $J=7.3, 15.9$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J=5.4, 15.9$ Hz), 2.34 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.21 (3H, d, $J=7.1$ Hz).

【0 1 7 0】

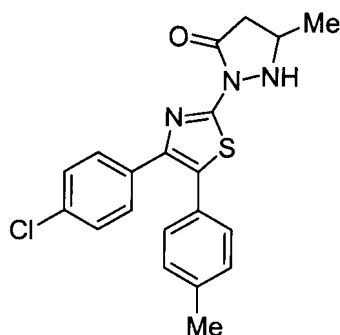
実施例 6

2-(4-(4-クロロフェニル)-5-p-トリルチアゾール-2-イル)-5-メチルピラゾリジン-3-オン (41)

30

【0 1 7 1】

【化 6 3】



40

50 mLナスフラスコにジムロート冷却管を装着し、エチル 3-(2-(4-(4-クロロフェニル)-5-p-トリルチアゾール-2-イル)ヒドラジニル)ブタノエート580 mg (1.35 mmol)、酢酸ナトリウム185 mg (2.20 mmol)を量り取りアルゴン置換した。酢酸5 mLを加え、90°Cで8時間、100°Cで14時間加熱し、室温まで冷却した。反応液に酢酸を加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和後、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮、残渣にメタノール5 mLを加えて放置し、結晶を析出させた。結晶をろ取し、2-(4-(4-クロロフェニル)-5-p-トリルチアゾール-2-イル)-5-メチルピラゾリジン-3-オン230 mg (0.599 mmol, 収率44%)を黄色結晶として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 5.19 (1H, br), 3.99 (1H, m), 2.93 (1H, dd, $J=7.1, 16.8$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J=9.5, 16.8$ Hz), 2.36 (3H, s), 1.44 (3H, d, $J=6.3$ Hz).

IR (KBr, cm^{-1}): 3261, 1698, 1513.

【0172】

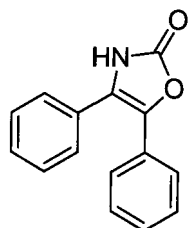
参考例 7

4,5-ジフェニルオキサゾール-2(3H)-オン (109)

【0173】

【化64】

10



ジムロート冷却管を装着した100 mLのナスフラスコにベンゾイン5.31 g (25.0 mmol)、カルバミン酸メチル4.80 g (63.9 mmol)を量取り、アルゴン置換した後、ピリジン2.0 mLを加えて150°Cで22時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、蒸留水と1M-塩酸を加え沈殿をろ過した。得られた粉末に酢酸エチルを加えてスラリー洗浄した後、メタノールで再結晶し、4,5-ジフェニルオキサゾール-2(3H)-オン3.81 g (16.0 mmol, 収率64%)を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.34 (1H, br), 7.48-7.44 (5H, m), 7.37-7.30 (5H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 3367, 1749.

【0174】

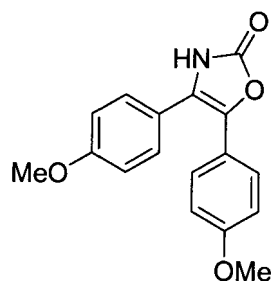
参考例 8

4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2(3H)-オン (110)

【0175】

【化65】

30



40

参考例 7と同様の操作法によって、p-アニソインから目的物4.67g (収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.38 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.76 (3H, s).

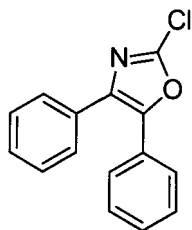
【0176】

参考例 9

2-クロロ-4,5-ジフェニルオキサゾール (111)

【0177】

【化 6 6】



ジムロート冷却管を装着した50 mLナスフラスコに4,5-ジフェニルオキサゾール-2(3H)-オン2.00 g (8.43 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、オキシ塩化リン7.0 mLを加え、100℃で22時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、氷の中に注いだ。酢酸エチルを加えて希釈し、冷却しながら水酸化ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和後、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/n-ヘキサン=20/1）で精製し、2-クロロ-4,5-ジフェニルオキサゾール958 mg (3.74 mmol, 収率44%)を淡黄色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.64-7.61 (2H, m), 7.59-7.56 (2H, m), 7.38-7.34 (5H, m).

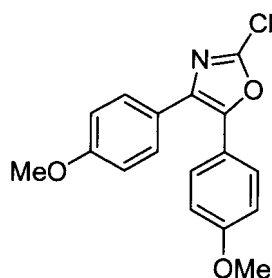
【0 1 7 8】

参考例 1 0

2-クロロ-4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール (112)

【0 1 7 9】

【化 6 7】



参考例 9 と同様の操作法によって、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2(3H)-オンから目的物2.31g (収率48%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.91-6.88 (4H, m), 3.84 (3H, s), 3.83 (3H, s).

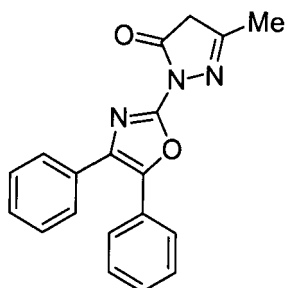
【0 1 8 0】

実施例 7

1-(4,5-ジフェニルオキサゾール-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5(4H)-オン (44)

【0 1 8 1】

【化 6 8】



ジムロート冷却管を装着した25 mLの二口フラスコに2-クロロ-4,5-ジフェニルオキサゾール306 mg (1.19 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、エタノール6 mL、ヒドラジン1水和物1.5 mLを加え、80°Cで30分加熱撹拌した後、室温まで冷却した。反応液に酢酸エチルおよび蒸留水を加え、分液し、有機層を蒸留水で3度洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、50 mLナスフラスコで濃縮し、残渣294 mgを得た。容器内をアルゴン置換した後、メタノール5 mL、3-オキソブタン酸エチル 165 μ L (1.31 mmol)を加えて室温で2時間撹拌した後、濃縮した。残渣に酢酸ナトリウム145 mg (1.72 mmol)、酢酸2.0 mLを加えて90°Cで4時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却後、水酸化ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製（酢酸エチル/n-ヘキサン=3/1）し、得られた固体を酢酸エチルでスラリー洗浄して、1-(4,5-ジフェニルオキサゾール-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5(4H)-オン36 mg (0.11 mmol, 収率9%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.01 (1H, br), 7.62 (2H, dd, $J=1.7, 8.3$ Hz), 7.57 (2H, dd, $J=1.7, 8.3$ Hz), 7.50-7.38 (6H, m), 5.42 (1H, br), 2.15 (3H, s).

【0182】

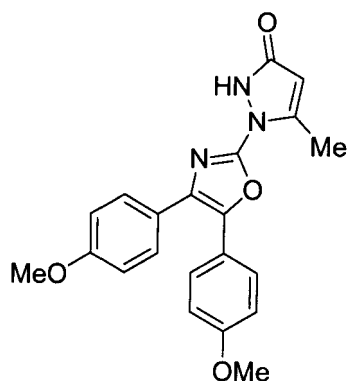
実施例 8

1-(4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル)-5-メチル-1,2-ジヒドロピラゾール-3-オン (N-付加体) (46)

5-(4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルオキシ)-3-メチル-1H-ピラゾール (O-付加体) (45)

【0183】

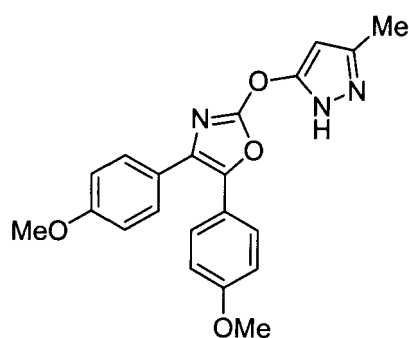
【化69】



N-付加体

【0184】

【化70】



O-付加体

ジムロート冷却管を装着した30 mLの二口フラスコに2-クロロ-4,5-ビス(4-メトキシフ

エニル)オキサゾール315 mg (1.00 mmol)、3-メチル-5-オキサゾロン107 mg (1.09 mmol) および炭酸セシウム391 mg (1.20 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、DMF 3 mLを加えて80°Cで14時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、1M-塩酸、酢酸エチルを加えて分液し、有機層を蒸留水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥で乾燥、濃縮した。残渣をメタノールで再結晶し、得られた固体をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=30/1) で精製し、1-(4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル)-5-メチル-1,2-ジヒドロピラゾール-3-オン (N-付加体) 61 mg (0.16 mmol, 収率16%)を白色固体として得た。再結晶ろ液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルオキシ)-3-メチル-1H-ピラゾール (O-付加体) 132 mg (0.350 mmol, 収率35%)を白色固体として得た。両化合物ともX線結晶構造解析により、構造決定した。X線結晶構造解析は下記装置を用いて行った。

装置：RAXIS RAPIDイメージングプレート単結晶自動X線構造解析装置「リガク電機」

X線源：CuK α 線、結晶モノクロメータ (グラフィイト) 使用

出力：50kv/40mA

【0185】

(N-付加体)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.94-6.90 (4H, m), 5.79 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.85 (3H, s), 2.69 (3H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 1609, 1521, 1503, 1250.

結晶データ、R因子：

分子式 : $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$

結晶系 : 三斜晶系

空間群 : P-1

Z値 : 2

格子定数 : $a=6.047$ (1) Å
 $b=8.650$ (2) Å
 $c=18.138$ (3) Å
 $\alpha=87.06$ (1) °
 $\beta=88.97$ (1) °
 $\gamma=80.04$ (1) °
 $V=932.2$ (3) Å³

密度 (D_{calc}) : 1.343 g/cm³

R因子 : $R1=0.063$

【0186】

(O-付加体)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.62 (1H, br), 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89-6.86 (4H, m), 6.18 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.94 (3H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1603, 1573, 1519, 1462, 1373, 1344, 1252, 1176.

結晶データ、R因子：

分子式 : $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$

結晶系 : 単斜晶系

空間群 : $P2_1/c$

Z値 : 4

格子定数 : $a=11.3665$ (9) Å
 $b=6.8046$ (5) Å
 $c=23.564$ (2) Å
 $\beta=95.427$ (4) °
 $V=1814.4$ (2) Å³

密度 (D_{calc}) : 1.381 g/cm³

R因子 : R1=0.066

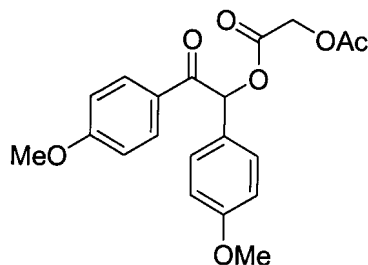
【0187】

参考例 1 1

アセトキシ酢酸[1,2-ビス(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル] (113)

【0188】

【化71】



10

アルゴン雰囲気下、300 mlのナスフラスコにアニソイン5.56 g (20.4 mmol)、ジクロロメタン100 mlを加えた。氷冷下、トリエチルアミン5.67 ml (40.8 mmol)、アセトキシ酢酸クロリド2.93 g (21.4 mmol)を順次加え、室温に昇温して16.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100g、10 : 1 → 5 : 1ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、アセトキシ酢酸[1,2-ビス(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]7.60 g (20.4 mmol、収率100%)を淡黄色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89-6.85 (5H, m), 4.80 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 4.74 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.78 (3H, s), 2.14 (3H, s).

IR (neat, cm^{-1}): 2940, 2841, 1751, 1686, 1601, 1511, 1421, 1389, 1172, 1082, 1032, 964, 834.

EI-MS m/e 395 ($M+\text{Na}$).

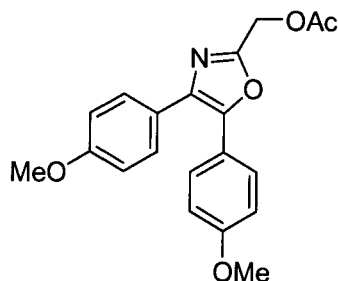
【0189】

参考例 1 2

2-アセトキシメチル-4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール (114)

【0190】

【化72】



40

アルゴン雰囲気下、ジムロート冷却管を備えた300 mlのナスフラスコにアセトキシ酢酸[1,2-ビス(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]7.60 g (20.4 mmol)、酢酸アンモニウム47.0 g (612 mmol)、酢酸100 mlを加え100 °Cで2時間加熱攪拌した後、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル150g、5 : 1ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、得られた白色固体をヘキサン50mlでスラリー洗浄し、2-アセトキシメチル-4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール2.90 g (8.21 mmol、収率40%)を白色固体として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.90 (4H, d, $J=8.8$ Hz), 5.22 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.17 (3H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 2954, 2839, 1748, 1612, 1520, 1498, 1465, 1361, 1303, 1253, 1176, 1059, 1032, 964, 830.

EI-MS m/e 376 ($\text{M}+\text{Na}$).

【0191】

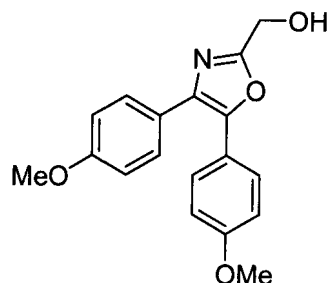
参考例 13

(4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル)メタノール (115)

【0192】

【化73】

10



50 mLのナスフラスコに参考例 12 で得た2-アセトキシメチル-4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール 258 mg (0.73 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、メタノール 5 mL、炭酸カリウム 123 mg (0.89 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に蒸留水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/1）で精製し、(4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル)メタノール 140 mg (0.45 mmol, 収率61%)を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.88-6.91 (4H, m), 4.79 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 3.83 (6H, s), 3.00 (1H, t, $J=6.6$ Hz).

EI-MS m/e 312 ($\text{M}+1$).

【0193】

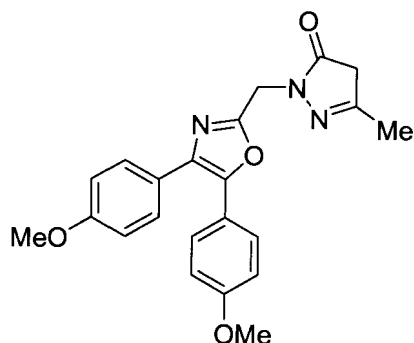
実施例 9

1-((4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5(4H)-オン (47)

【0194】

【化74】

30



40

20 mLの二口フラスコに(4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル)メタノール 100 mg (0.32 mmol)、3-メチル-5-ピラゾロン 34 mg (0.34 mmol)およびトリフェニルホスフィン 129 mg (0.49 mmol)を量り取り、アルゴン置換した。THF 2.0 mLを加え、氷浴中で攪拌しながら1M-ジイソプロピルアゾジカルボキシレート/THF溶液 0.5 mLを加え、浴をはずして室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで2度精製（ジクロロメタン/メタノール=30/1、酢酸エチル/ n -ヘキサン=3/1）し、得られた固

50

体を酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1でスラリー洗浄し、1-((4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル)メチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5(4H)-オン 34 mg (0.087 mmol, 収率27%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.84 (1H, br), 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.87-6.91 (4H, m), 5.61 (1H, s), 5.31 (2H, s), 3.83 (6H, s), 2.25 (3H, s).

EI-MS m/e 392 ($M+1$).

【0195】

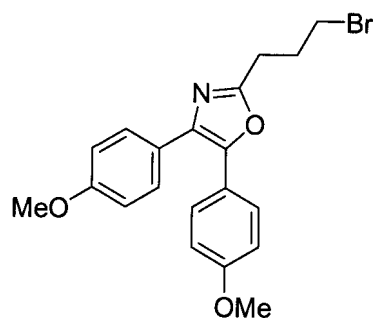
参考例 14

2-(3-ブロモプロピル)-4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール (116)

10

【0196】

【化75】



20

アルゴン雰囲気下、100 mlのナスフラスコにアニソイン2.72 g (10.0 mmol)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド2.27 g (11.0 mmol)、ジクロロメタン30 mlを入れた。これに4-ブロモ酪酸1.84 g (11.0 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン122 mg (1.00 mmol)を加え、室温で17.5時間攪拌した後、4-ジメチルアミノピリジン244 mg (2.00 mmol)を加え、さらに5時間攪拌した。その後、ヘキサン10 mlを加え、析出した結晶を濾去した。濾液を濃縮して得られた4.21 g (10.0 mmol, 収率100%)の淡黄色油状物を酢酸50 mlに溶解し、ジムロート冷却管を備えた200 mlのナスフラスコに移液した。そこへ酢酸アンモニウム15.0 g (200 mmol)を加え100 °Cで4時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル80g、5 : 1 ヘキサン/酢酸エチル）で精製して、2-(3-ブロモプロピル)-4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール1.30 g (3.23 mmol, 収率32%)を黄色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.41 (2H, quin, $J=6.8$ Hz).

IR (KBr, cm^{-1}): 2958, 2836, 1611, 1599, 1587, 1571, 1518, 1500, 1297, 1249, 1178, 1029, 960, 832.

EI-MS m/e 404 ($M+3$), 402 ($M+1$).

40

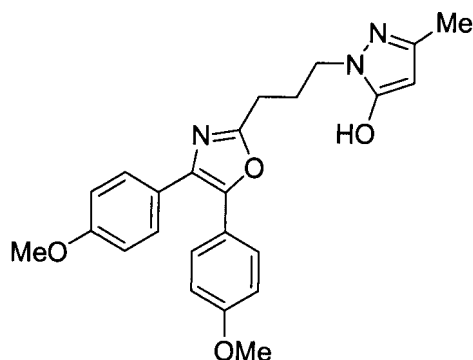
【0197】

実施例 10

2-{3-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル]プロピル}-5-メチル-2H-ピラゾール-3-オール (48)

【0198】

【化 7 6】



10

アルゴン雰囲気下、50 mlのナスフラスコに2-(3-ブロモプロピル)-4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール200 mg (0.50 mmol)、3-メチル-5-ピラズロン59 mg (0.60 mmol)、炭酸セシウム489 mg (1.50 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド5 mlを加え、60 °Cで2時間加熱撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を1N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル20g、5 : 1 → 2 : 1ヘキサン/酢酸エチル）および再結晶（1 : 2 ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、2-{3-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル]プロピル}-5-メチル-2H-ピラゾール-3-オール96 m

20

g (0.23 mmol、収率45%)を白色固体として得た。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.89 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 5.49 (1H, s), 4.26 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.83 (6H, s), 3.01 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.31 (2H, quin, J=7.2 Hz), 2.23 (3H, s).
 IR (KBr, cm⁻¹): 3418, 3142, 2982, 1581, 1501, 1467, 1254, 1178, 1034, 829.
 EI-MS m/e 442 (M+Na), 420 (M+1).

【0199】

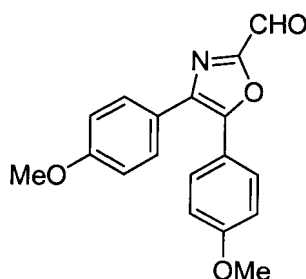
参考例 1 5

4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-カルバルデヒド (117)

【0200】

30

【化 7 7】



40

アルゴン雰囲気下、100 mlのナスフラスコに参考例 1 2 で得た2-アセトキシメチル-4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール765 mg (2.17 mmol)、炭酸カリウム598 mg (4.33 mmol)、メタノール30 mlを加え、室温で15時間撹拌した。反応液を濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた676 mg (2.17 mmol、収率100%)の無色油状物をジクロロメタン10 mlに溶解し、50 mlのナスフラスコに移液した。そこへDess-Martin試薬1.18 g (2.77 mmol)を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応終了後、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-カルバルデヒド671 mg (2.17 mm

50

ol、収率100%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.77 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.85 (3H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 3436, 2959, 2840, 1691, 1611, 1520, 1492, 1256, 1175, 1031, 833, 784.

EI-MS m/e 310 ($M+1$).

【0201】

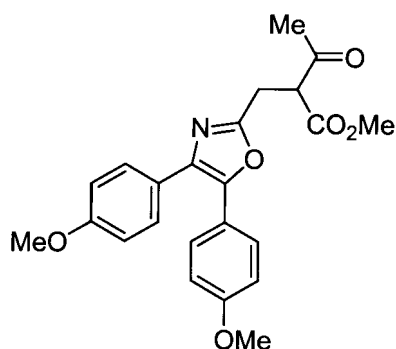
参考例 16

2-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルメチル]-3-オキソ酪酸メチル (118)

10

【0202】

【化78】



20

アルゴン雰囲気下、Dean-Stark還流装置を備えた100 mlのナスフラスコに4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-カルバルデヒド905 mg (2.93 mmol)、アセト酢酸メチル373 mg (3.2 mmol)、ベンゼン30 mlを加えた。これにピペリジン2.5 mg (0.29 mmol)、酢酸17 mg (0.29 mmol)を加え、2時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50g、5 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1ヘキサン/酢酸エチル) で精製して得られた865 mg (2.12 mmol、収率72%)の黄色油状物をエタノール20 mlに溶解し、100 mlのナスフラスコに移液した。そこへ10%パラジウム炭素 (50% wet) 172 mg (0.08 mmol)を加え、水素雰囲気下、15時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50g、5 : 1ヘキサン/酢酸エチル) で精製して2-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルメチル]-3-オキソ酪酸メチル848 mg (2.07 mmol、収率71%)を黄色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.87 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 4.30 (1H, dd, $J=8.4$, 6.8 Hz), 3.83 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.45 (1H, dd, $J=17.2$, 8.4 Hz), 3.32 (1H, dd, $J=17.2$, 6.8 Hz), 2.44 (3H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 3441, 2953, 2838, 1745, 1720, 1612, 1599, 1584, 1520, 1500, 1437, 1358, 1297, 1250, 1176, 1030, 835.

40

EI-MS m/e 432 ($M+\text{Na}$), 410 ($M+1$).

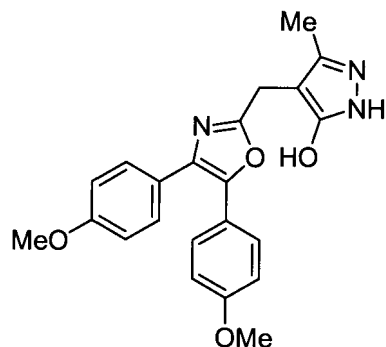
【0203】

実施例 11

4-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルメチル]-5-メチル-2H-ピラゾール-3-オール (49)

【0204】

【化 7 9】



10

アルゴン雰囲気下、ジムロート冷却管を備えた30 mlのナスフラスコに2-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルメチル]-3-オキシ酪酸メチル92 mg (0.224 mmol)、ヒドラジーン水和物22.5 mg (0.450 mmol)、メタノール2 ml、酢酸2 mlを加え、80 °Cで1時間加熱撹拌した。反応終了後、水10 mlを加え析出した結晶を濾過し、エーテルで洗浄後、減圧乾燥して4-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルメチル]-5-メチル-2H-ピラゾール-3-オール71 mg (0.181 mmol、収率81%)を淡黄色固体としてを得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.4 Hz), 3.78 (6H, s), 3.77 (3H, s), 2.13 (3H, s).

20

IR (KBr, cm⁻¹): 3127, 2935, 2839, 1609, 1519, 1500, 1466, 1296, 1252, 1176, 1032, 835.

EI-MS m/e 392 (M+1).

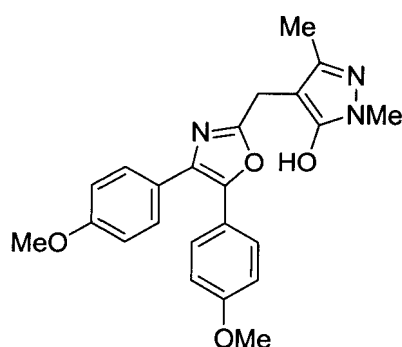
【0205】

実施例 12

4-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルメチル]-2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-オール (50)

【0206】

【化 8 0】



30

アルゴン雰囲気下、ジムロート冷却管を備えた10 mlのナスフラスコに2-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルメチル]-3-オキシ酪酸メチル102 mg (0.25 mmol)、メチルヒドラジン23 mg (0.50 mmol)、酢酸1 mlを加え、80 °Cで4時間加熱撹拌した。反応終了後、水10 mlを加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル20g、酢酸エチル) で精製した後、エーテルでスラリー洗浄して、4-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルメチル]-2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-オール53 mg (0.13 mmol、収率52%)を淡黄色固体として得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 12.5 (1H, brs), 7.51 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.8 Hz), 3.99 (2H, s), 3.85 (6

50

H, s), 3.62 (3H, s), 2.17 (3H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 3405, 2938, 2836, 1599, 1520, 1500, 1462, 1297, 1252, 1176, 1031, 834.

EI-MS m/e 406 (M+1).

【0207】

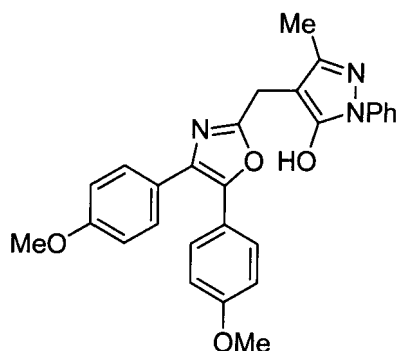
実施例 13

4-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルメチル]-5-メチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-オール (51)

【0208】

【化81】

10



20

アルゴン雰囲気下、ジムロート冷却管を備えた10 mlのナスフラスコに2-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルメチル]-3-オキソ酪酸メチル102 mg (0.25 mmol)、フェニルヒドラジン54 mg (0.50 mmol)、酢酸1 mlを加え、80 °Cで4時間加熱攪拌した。反応終了後、水10 mlを加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル30g、3 : 1 ヘキサン/酢酸エチル）で精製した後、エーテルでスラリー洗浄して、4-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルメチル]-5-メチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-オール76 mg (0.16 mmol、収率65%)を淡黄色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 13.0 (1H, brs), 7.79 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.51 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.41 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.23 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 6.91 (4H, d, $J=8.8$ Hz), 4.07 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.84 (3H, s), 2.27 (3H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 3418, 2932, 2837, 1601, 1519, 1500, 1459, 1415, 1365, 1350, 1299, 1251, 1176, 1112, 1033, 833, 748, 688.

EI-MS m/e 468 (M+1).

【0209】

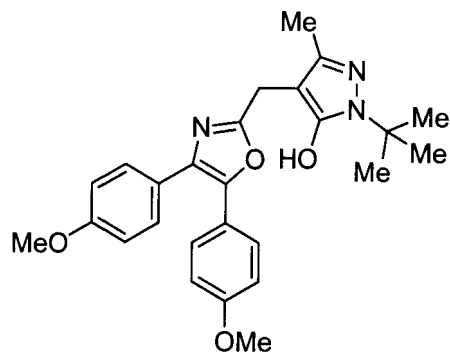
実施例 14

4-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルメチル]-2-tert-ブチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-オール (52)

40

【0210】

【化 8 2】



10

アルゴン雰囲気下、ジムロート冷却管を備えた10 mlのナスフラスコに2-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルメチル]-3-オキソ酪酸メチル102 mg (0.25 mmol)、tert-ブチルヒドラジン62 mg (0.50 mmol)、酢酸1 mlを加え、80 °Cで15時間加熱攪拌した。反応終了後、水10 mlを加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル10g、1 : 1 ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、4-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イルメチル]-2-tert-ブチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-オール97 mg (0.22 mmol、収率87%)を茶褐色アモルファスとして得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 12.2 (1H, brs), 7.51 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.96 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.84 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.61 (9H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 3409, 2975, 2837, 1715, 1598, 1520, 1500, 1366, 1298, 1252, 1176, 1031, 834.

EI-MS m/e 448 ($M+1$).

【0 2 1 1】

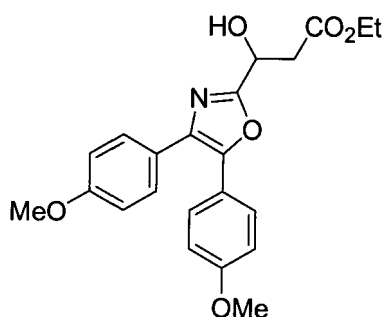
参考例 1 7

3-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル]-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (119)

30

【0 2 1 2】

【化 8 3】



40

アルゴン雰囲気下、50 mlのナスフラスコにジイソプロピルアミン0.39 ml (2.77 mmol)、テトラヒドロフラン8 mlを加え、 -78 °Cに冷却し、n-ブチルリチウム1.67 ml (2.65 mmol、1.58 Mヘキサン溶液)を加え -78 °Cで20分攪拌した。これに酢酸エチル0.26 ml (2.65 mmol)を加えさらに1時間攪拌後、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-カルバルデヒド390 mg (1.26 mmol)のテトラヒドロフラン2 ml溶液を加えた。 -78 °Cで1時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残

50

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル30 g、2 : 1 ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、3-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル]-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル276 mg (0.69 mmol、収率55%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.51 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 5.27 (1H, q, $J=6.0$ Hz), 4.22 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.58 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 3.06 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 1.29 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

IR (neat, cm^{-1}): 3449, 2980, 2838, 1736, 1611, 1521, 1500, 1464, 1373, 1247, 1174, 1107, 1032, 964, 835.

EI-MS m/e 398 ($M+1$).

10

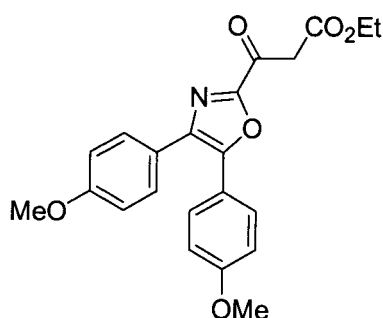
【0213】

参考例18

3-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル]-3-オキソプロピオン酸エチル (120)

【0214】

【化84】



20

アルゴン雰囲気下、50 mlのナスフラスコに3-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル]-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル262 mg (0.660 mmol)、Dess-Martin試薬308 mg (0.726 mmol)、ジクロロメタン10 mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル30 g、3 : 1 ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、3-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル]-3-オキソプロピオン酸エチル221 mg (0.56 mmol、収率85%)を黄色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 4.24 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.13 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.85 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J=7.1$ Hz).

IR (KBr, cm^{-1}): 2980, 2939, 1740, 1691, 1605, 1521, 1489, 1301, 1258, 1178, 1029, 836.

EI-MS m/e 418 ($M+\text{Na}$), 396 ($M+1$).

40

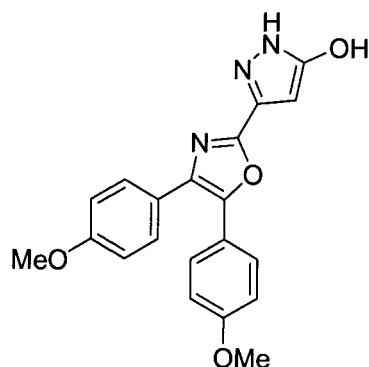
【0215】

実施例15

5-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル]-2H-ピラゾール-3-オール (53)

【0216】

【化 8 5】



10

アルゴン雰囲気下、ジムロート冷却管を備えた10 mlのナスフラスコに3-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル]-3-オキソプロピオン酸エチル39 mg (0.10 mmol)、ヒドラジン-水和物27 mg (0.54 mmol)、酢酸1 mlを加え、80 °Cで1時間加熱攪拌した。反応終了後、水10 mlを加え析出した結晶を濾過し、減圧乾燥して5-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル]-2H-ピラゾール-3-オール34 mg (0.09 mmol、収率94%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.24 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.83 (3H, s).

20

IR (KBr, cm^{-1}): 3121, 2934, 2836, 1612, 1520, 1499, 1463, 1367, 1250, 1176, 1109, 1031, 966, 833, 729.

EI-MS m/e 386 ($\text{M}+\text{Na}$).

【0 2 1 7】

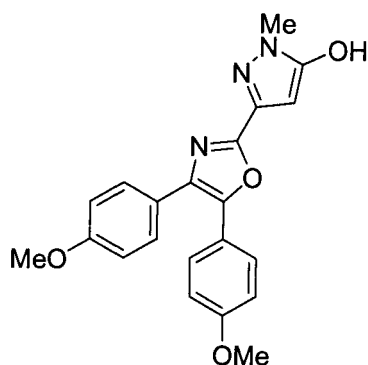
実施例 1 6

5-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル]-2-メチル-2H-ピラゾール-3-オール (54)

【0 2 1 8】

【化 8 6】

30



40

アルゴン雰囲気下、ジムロート冷却管を備えた10 mlのナスフラスコに3-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル]-3-オキソプロピオン酸エチル39 mg (0.10 mmol)、メチルヒドラジン15 mg (0.30 mmol)、酢酸1 mlを加え、80 °Cで3時間加熱攪拌した。反応終了後、水10 mlを加え析出した結晶を濾過し、減圧乾燥して5-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル]-2-メチル-2H-ピラゾール-3-オール34 mg (0.09 mmol、収率90%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 3.85 (6H, s), 3.78 (3H, s), 3.47 (3H, s).

50

IR (KBr, cm^{-1}): 2942, 2837, 1572, 1522, 1501, 1464, 1389, 1300, 1252, 1179, 1032, 835.

EI-MS m/e 400 ($M+Na$), 378 ($M+1$).

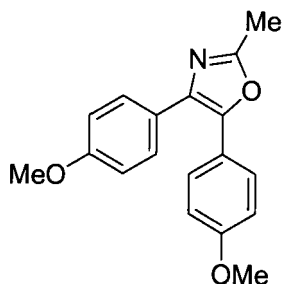
【0219】

参考例 19

4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-メチルオキサゾール (121)

【0220】

【化87】



10

アルゴン雰囲気下、200 mL二口フラスコにアニソイン5.01 g (18.5 mmol)を量り取り、ジクロロメタン100 mLおよびトリエチルアミン3.8 mL (27.8 mmol)を加えた。氷浴中で攪拌しながらアセチルクロリド1.6 mL (ca. 22.5 mmol)を滴下し、浴をはずして室温で2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて分液し、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣に酢酸アンモニウム14.5 mmol (188 mmol)および酢酸30 mLを加えて80°Cで12時間加熱攪拌した。反応液を氷浴で冷却しながら1M-水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-

20

メチルオキサゾール2.98 g (10.1 mmol)を淡赤色油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89 (4H, d, $J=8.8$ Hz), 3.83 (6H, s), 2.57 (3H, s)

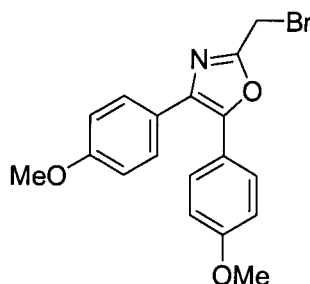
【0221】

参考例 20

4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-ブロモメチルオキサゾール (122)

【0222】

【化88】



40

アルゴン雰囲気下、100 mLナスフラスコに4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-メチルオキサゾール2.98 g (10.1 mmol)を量り取り、四塩化炭素30 mLを加えて溶解し、N-ブロモコハク酸イミド1.80 g (10.1 mmol)および過酸化ベンゾイル243 mg (1.00 mmol)を加えて60°Cで2時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、残渣をカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-ブロモメチルオキサゾール1.50 g (4.01 mmol, 収率40%)を淡黄色固体として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.90 (4H, d, $J=8.8$ Hz), 4.53 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.83 (3H, s)

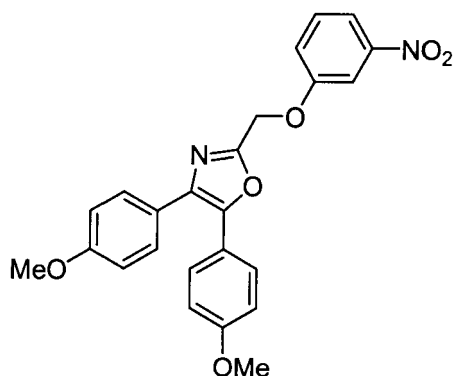
【0223】

参考例 2 1

4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-((3-ニトロフェノキシ)メチル)オキサゾール (123)

【0224】

【化89】



10

30 mLの二口フラスコに60% 水素化ナトリウム75 mg (ca. 1.87 mmol)を量り取り、n-ヘキサンを加えて洗浄し、上澄みをパスツールピペットで除く操作を3回繰り返してミネラルオイルを除き、減圧乾燥してアルゴン置換した。THF 3 mL、m-ニトロフェノール135 mg (0.97 mmol)を加えて室温で30分撹拌した。気体の発生がおさまっていることを確認し、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-ブロモメチルオキサゾール375 mg (1.00 mmol)を加え、室温で20時間撹拌した。反応液に1M-塩酸と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3) で精製し、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-((3-ニトロフェノキシ)メチル)オキサゾール302 mg (0.70 mmol, 収率72%)を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, t, $J=2.2$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=2.2$, 8.1 Hz), 6.89-6.92 (4H, m), 5.27 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.84 (3H, s).
EI-MS m/e 433 ($M+1$).

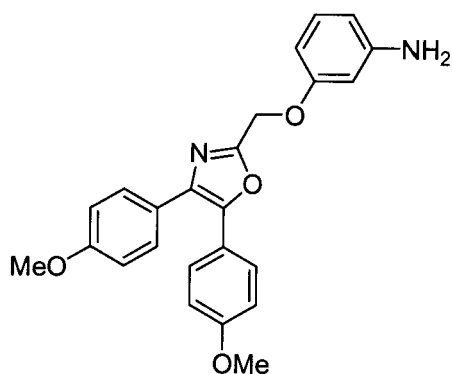
【0225】

参考例 2 2

4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-((3-アミノフェノキシ)メチル)オキサゾール (124)

【0226】

【化90】



40

100 mLのナスフラスコに4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-((3-ニトロフェノキシ)メチル)オキサゾール294 mg (0.680 mmol)を量り取り、メタノール20 mL、1M-塩酸1 mL、10%P

50

d-C (50%wet) 44 mgを加えて水素雰囲気下で1時間攪拌した。反応液をろ過して触媒を除き、ろ液を減圧濃縮した。残渣にアセトニトリルを加え、スラリー洗浄し、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-((3-アミノフェノキシ)メチル)オキサゾール270 mg (0.615 mmol, 収率90%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.50 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.04-6.97 (5H, m), 6.88 (1H, m), 6.82 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 5.29 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.78 (3H, s).

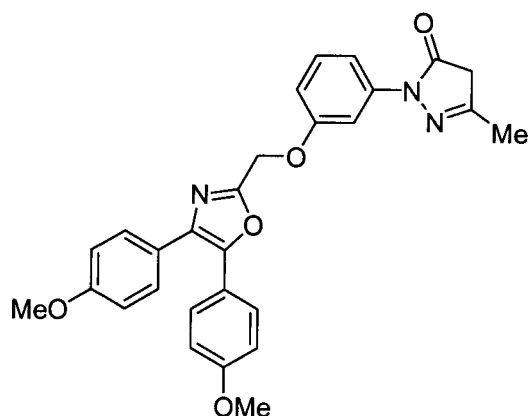
【0227】

実施例 17

1-(3-((4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル)メチルオキシ)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5(4H)-オン (55) 10

【0228】

【化91】



20

25 mLのナスフラスコに4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-((3-アミノフェノキシ)メチル)オキサゾール124 mg (0.282 mmol)を量取り、酢酸0.5 mL、濃塩酸0.67 mLを加えて溶解し、氷浴中で攪拌しながら亜硝酸ナトリウム水溶液(21 mg/0.2 mL)を加え、20分攪拌した後、塩化スズの濃塩酸溶液(160 mg/0.25 mL)を加え、氷浴中で1時間攪拌した。反応液にアセトニトリルを加えて濃縮する操作を3回繰り返し、水を共沸して除いた。残渣に酢酸2 mL、酢酸ナトリウム55 mg (0.65 mmol)および3-オキソブタン酸エチル0.1 mLを加えて90°Cで6時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、1M-塩酸、酢酸エチルを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで2度(ジクロロメタン/メタノール=50/1、酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1-2/1)精製し、1-(3-((4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル)メチルオキシ)フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5(4H)-オン49 mg (0.101 mmol, 収率36%)を淡黄色アモルファスとして得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (1H, s), 7.59-7.52 (5H, m), 7.32 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 6.92-6.88 (5H, m), 5.21 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.44 (2H, s), 2.20 (3H, s).

40

IR (KBr, cm^{-1}): 1717, 1603, 1520, 1498, 1252.

EI-MS m/e 484 ($M+1$), 482 ($M-1$).

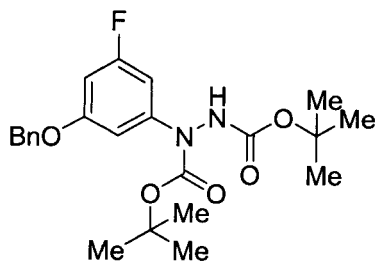
【0229】

参考例 23

3-ベンジルオキシ-5-(1,2-ビスtert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ-1-フルオロベンゼン (125)

【0230】

【化 9 2】



30 mLの二口フラスコに3-ベンジルオキシ-5-ブromo-1-フルオロベンゼン283 mg (1.00 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 3 mLを加えて-78℃まで冷却し、2.44M-n-Bu Li 0.5 mL (ca. 1.22 mmol)を滴下し、-78℃で40分攪拌した。ジtert-ブチル ジアザカルボキシレート/THF溶液(257 mg (1.11 mmol)/2 mL)を滴下し、-78℃で2時間攪拌した後、浴をはずし、室温で1時間攪拌した。反応液に蒸留水と酢酸エチルを加えて分液し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/5)で精製し、3-ベンジルオキシ-5-(1,2-ビスtert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ-1-フルオロベンゼン202 mg (0.467 mmol, 収率47%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.42-7.30 (5H, m), 6.97 (1H, m), 6.86 (1H, m), 6.66 (1H, br), 6.48 (1H, m), 5.02 (2H, s), 1.51 (18H, m).

EI-MS m/e 231 (M+1).

10

20

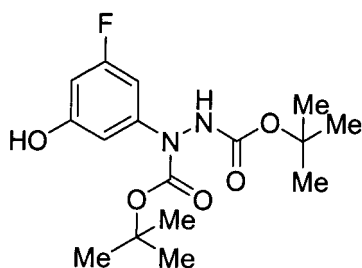
【0 2 3 1】

参考例 2 4

3-ヒドロキシ-5-(1,2-ビスtert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ-1-フルオロベンゼン (126)

【0 2 3 2】

【化 9 3】



30

50 mLのナスフラスコに3-ベンジルオキシ-5-(1,2-ビスtert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ-1-フルオロベンゼン202 mg (0.467 mmol)、エタノール4 mL、20% Pd(OH)₂ (50%wet) 21 mgを加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をろ過して触媒を除き、ろ液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3)で精製し、3-ヒドロキシ-5-(1,2-ビスtert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ-1-フルオロベンゼン118 mg (0.344 mmol, 収率73%)を淡褐色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.82-6.74 (3H, m), 6.35 (1H, d, J=10.0 Hz), 5.98 (1H, br), 1.50 (18H, m).

EI-MS m/e 343 (M+1).

40

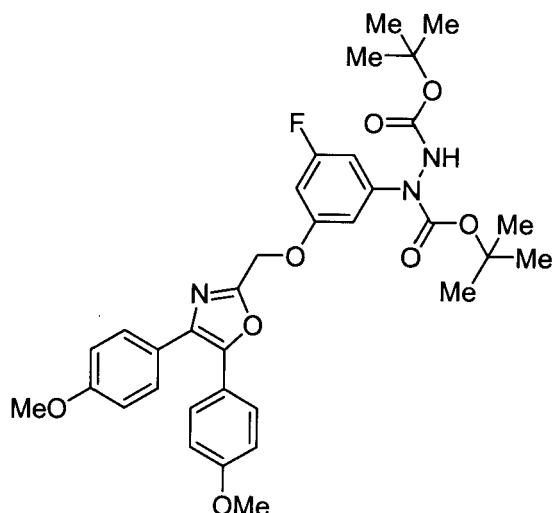
【0 2 3 3】

参考例 2 5

4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-((3-フルオロ-5-(1,2-ビスtert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノフェノキシ)メチル)オキサゾール (127)

【0 2 3 4】

【化 9 4】



10

25 mLのナスフラスコに4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-ブロモメチルオキサゾール 118 mg (0.315 mmol)、3-ヒドロキシ-5-(1,2-ビスtert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ-1-フルオロベンゼン106 mg (0.309 mmol)および炭酸カリウム58 mg (0.42 mmol)を量り取りアルゴン置換した後、アセトン3 mLを加えて、60℃で7時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、濃縮、残渣に蒸留水および酢酸エチルを加えて分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/n-ヘキサン=2/5）で精製し4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-((3-フルオロ-5-(1,2-ビスtert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノフェノキシ)メチル)オキサゾール129 mg (0.203 mmol, 収率65%)を白色アモルファスとして得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.04 (1H, br), 6.92-6.88 (5H, m), 6.68 (1H, br), 6.60 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 5.15 (2H, s), 3.84 (6H, s), 1.58 (9H, s), 1.51 (9H, s).

EI-MS m/e 636 ($M+1$).

30

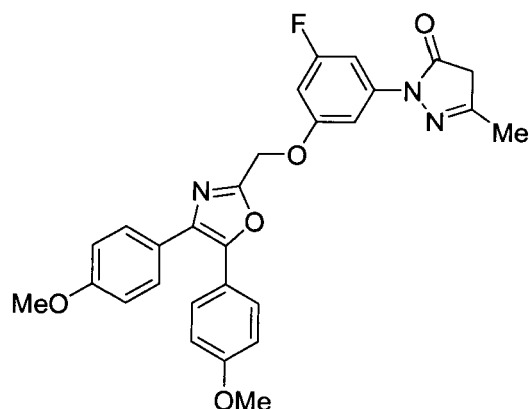
【0 2 3 5】

実施例 1 8

1-(3-((4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5(4H)-オン (56)

【0 2 3 6】

【化 9 5】



40

10 mLナスフラスコに4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-((3-フルオロ-5-(1,2-ビスtert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノフェノキシ)メチル)オキサゾール129 mg (0.203 mmol)、酢酸ナトリウム57 mg (0.68 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、酢酸1.0 mL、3-

50

オキシブタン酸エチル 40 μ L、トリフルオロ酢酸 0.1 mLを加えて90°Cで2.5時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却し、蒸留水および酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(3-((4,5-ビス(4-メトキシフェニル)オキサゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5(4H)-オン 61 mg (0.12 mmol, 収率59%)を橙色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.59-7.51 (5H, m), 7.39 (1H, td, $J=2.0, 10.7$ Hz), 6.92-6.88 (4H, m), 6.62 (1H, td, $J=2.0, 10.7$ Hz), 5.19 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.44 (2H, s), 2.20 (3H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1718, 1614, 1520, 1252.

10

次に、本発明化合物の薬理活性について記載する。

【0237】

実施例19

COX-1阻害効果の測定

COX-1阻害活性は、ヒト洗浄血小板からのTXB₂産生量を指標として評価した。健常人ボランティア肘静脈から1/10容量のacid citrate dextrose存在下で採血し、遠心分離後、多血小板血漿 (PRP) を得た。さらにPRPを緩衝液にて洗浄し、HEPES buffer (10 mM HEPES、145 mM NaCl、5 mM KCl、10 mM D-glucose、0.1% BSA、pHを7.4) にて 2×10^7 個/mLの洗浄血小板懸濁液を調製し、終濃度が1mMとなるようMgCl₂とCaCl₂を添加した。次に、Ionomycinを加え、37°C、30分間インキュベーションした。終了後、氷冷下で反応を停止し、4°Cで10分間、2500rpmの遠心分離後に上清を回収した。上清中のTXB₂はELISA法 (Thromboxane B₂ EIA Kit、Cayman CHEMICAL) にて測定し、測定結果からPrism 4 (Graph Pad Software, Inc.) を用いてIC₅₀値を算出した。本発明の化合物はIonomycin添加前に37°Cで15分間、洗浄血小板懸濁液とプレインキュベーションした。

20

【0238】

表10に示す通り、本発明化合物は非特許文献1および非特許文献2に記載の化合物 (1h) と比較して、強力なCOX-1阻害活性を有する。

【0239】

【表 1 0】

化合物番号	COX-1 Inhibition
	IC50, μ M
1	0.018
8	0.073
13	0.0882
22	0.037
25	0.029
34	<0.0376
41	0.0541
42	0.0121
43	0.00811
45	0.000726
46	0.0378
47	<0.00064
48	0.00148
55	0.0238
56	0.0173
(Ih)	1.42

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
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 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

(72)発明者 菅原 雄二
神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研究所医薬研究所内

(72)発明者 伊関 克彦
神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研究所医薬研究所内

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB03 BB08 CC52 CC62 CC75 DD22
EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC69 BC82 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01
MA04 ZB11 ZC20