

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.96 (s, 6H), 6.58 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=2.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.1$ Hz, 2H).

1-(4-(Tributylstannyl)phenyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-indol-5-amine (化合物 3 2) の合成

化合物 3 1 (43 mg, 0.14 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、ビス(トリブチルスズ) (0.1 mL)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム (6.3 mg, 0.005 mmol)、トリエチルアミン (5 mL) を加えて 6 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/9) を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物 3 2 を得た。収量 6.2 mg (収率 8.6%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89-1.57 (m, 27H), 2.94 (s, 6H), 6.56 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.9 (dd, $J=2.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.05 (d,

$J=2.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.1$ Hz, 2H).

1-(4-Iodophenyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-indol-5-amine (化合物 3 3) の合成

化合物 3 2 (38 mg, 0.07 mmol) をクロロホルム (5 mL) に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液 (1 mL, 0.25 M) を加え、室温で 5 分間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルム層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/9) を展開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、化合物 3 3 を得た。収量 6 mg (収率 22.9%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.95 (s, 6H), 6.57 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=2.7, 2.4$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.44 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.4$ Hz, 2H).

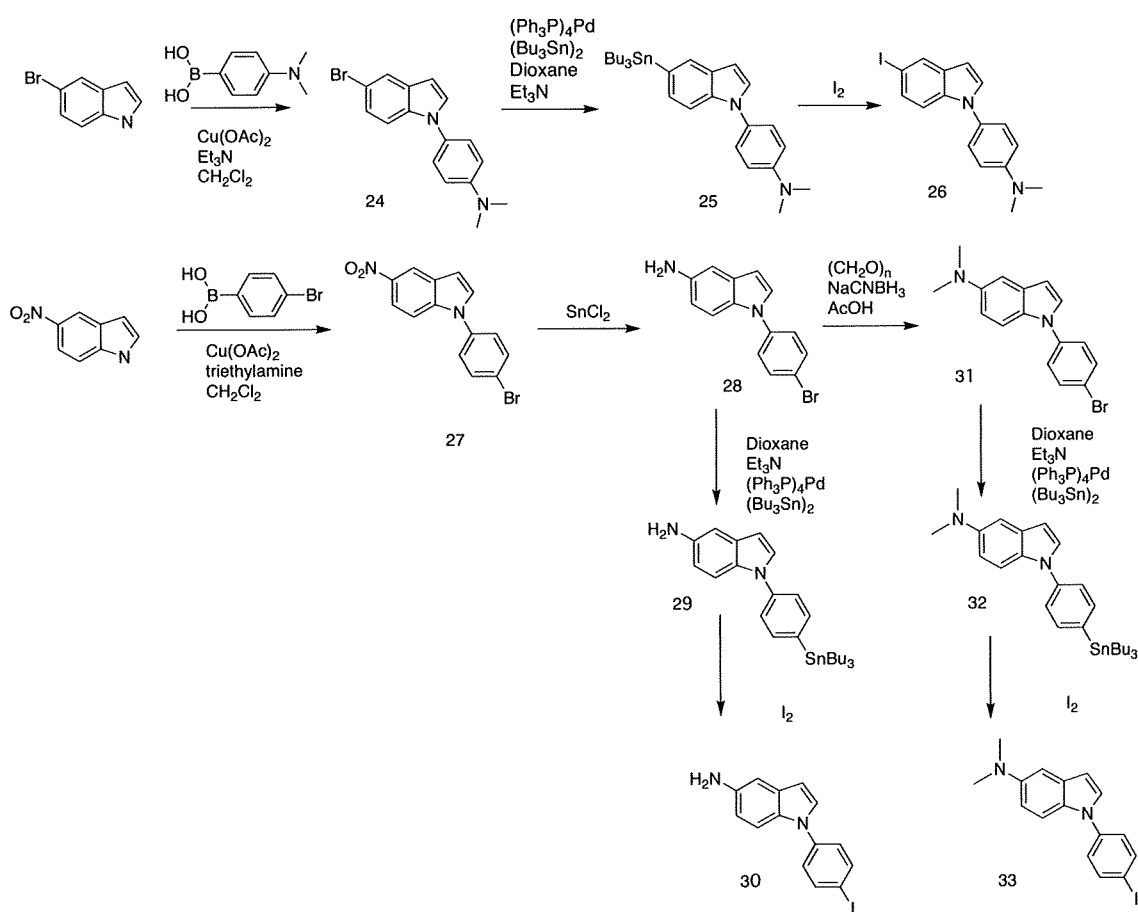


図 1 1. Indomethacin 派生化合物の合成経路(II)

(6) フェニルブタゾン派生化合物の合成

4-(5-(4-Bromophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-*N,N*-dimethylbenzenamine

(化合物 34) の合成

4-Bromobenzhydrazine (215 mg, 1 mmol) と

4-dimethylaminobenzaldehyde (149 mg, 1 mmol)、ammonium cerium nitrate (548 mg, 1 mmol) をジクロ

ロメタン (10 mL) に溶解し 24 時間加熱還流した。精製水を加えてクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/4) を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物 34 を得た。収量 12 mg (収率 3.5%) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.08 (s, 6H), 6.76 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J*=5.4, 4.5 Hz, 4H).

MS m/z 362 (M⁺).

4-(5-(4-Tributylstannyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-*N,N*-dimethylbenz enamine (化合物 3 5)の合成

ラトリフェニルホスフィンパラジウム (3 mg, 0.002 mmol)、トリエチルアミン (3 mL) を加えて4時間30分、加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン(1/3)を展

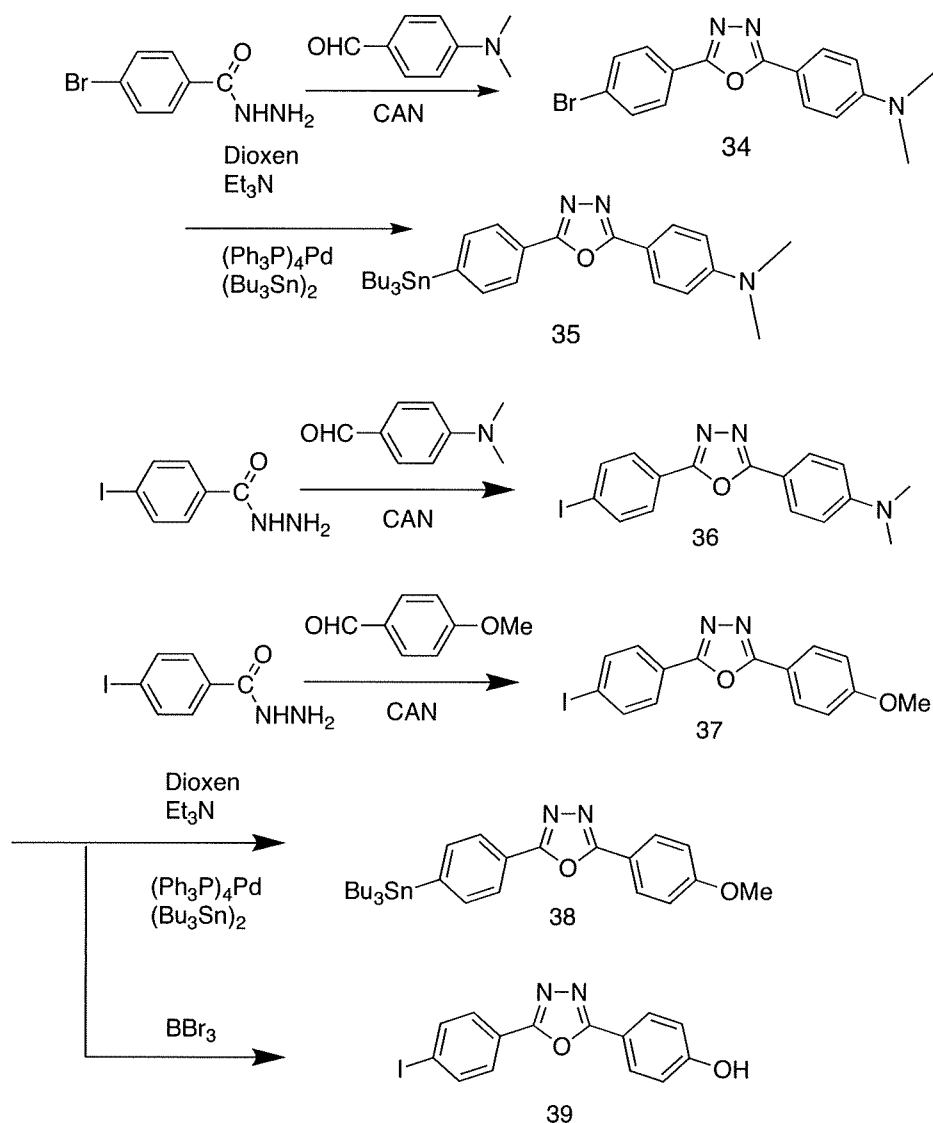


図 1 2. Phenylbutazon 派生化合物の合成経路 (1)

化合物 3 4 (19 mg, 0.06 mmol) を 1,4-ジオキサン (3 mL) に溶解し、ビス(トリブチルスズ) (0.04 mL)、テト

開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、化合物 3 5 を得た。収量 2.5mg (収率 8.2%) ¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 0.87-1.6 (m, 27H) 7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.01 (dd, 3.07 (s, 6H), 6.77 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), *J*=9.0, 8.1 Hz, 4H).

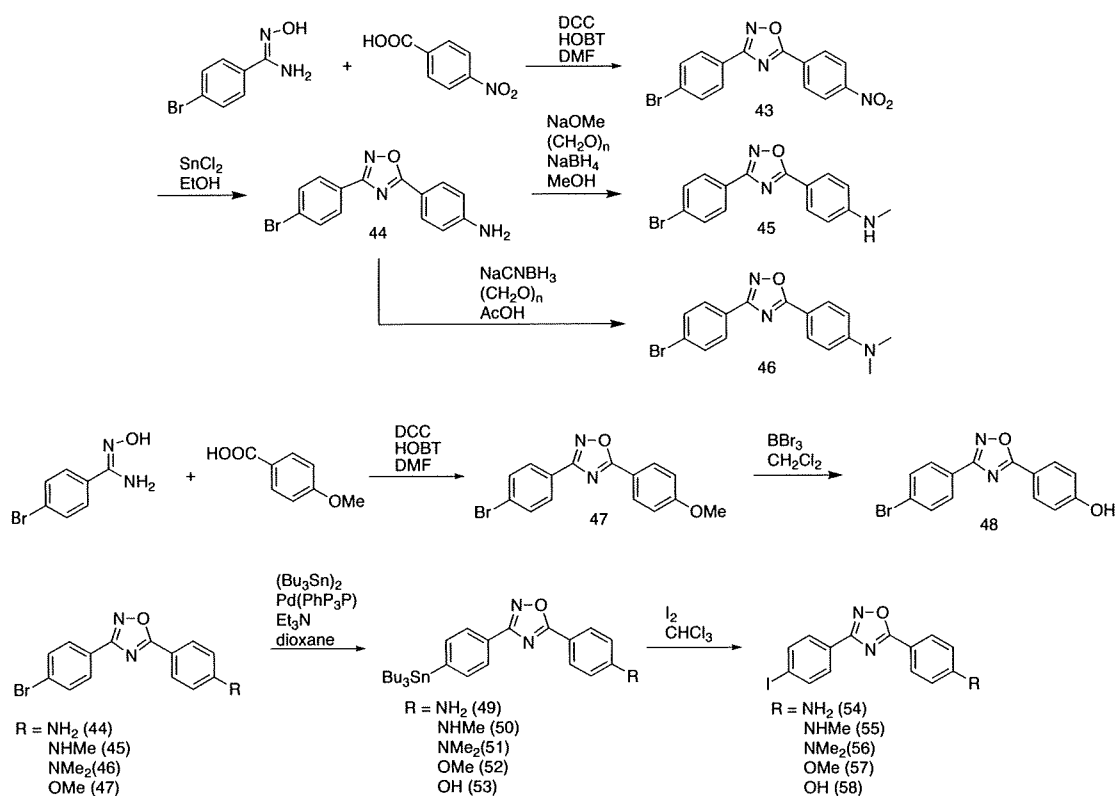


図 1 3. Phenylbutazon 派生化合物の合成経路 (2)

4-(5-(Iodophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-*N,N*-dimethylbenzenamine (化合物 36) の合成

4-Iodobenzohydrazide (524 mg, 2 mmol) と

4-(dimethylamino)benzaldehyde (298 mg, 2 mmol)、Ammonium cerium nitrate (1096 mg, 2 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し 11 時間加熱還流した。精製水を加え

てクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム/メタノール (99/1) を展開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、化合物 36 を得た。収量 6 mg (収率 0.76%) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.07 (s, 6H), 6.76 (d, *J*=3.0 Hz, 2H), 7.85 (d, *J*=12.0 Hz, 4H), 7.97 (d, *J*=3.0 Hz, 2H). MS *m/z* 391 (M⁺).

2-(4-Iodophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole(化合物 37)の合成

4-Iodobenzohydrazide (524 mg, 2 mmol) と 4-methoxybenzaldehyde (272 mg, 2 mmol) Ammonium cerium nitrate (1096 mg, 2 mmol) をジクロロメタン (20mL) に溶解し 19 時間加熱還流した。精製水を加えてクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム/メタノール (99/1) を展開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、化合物 37 を得た。収量 40mg (収率 8.8%) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.89 (s, 3H), 7.03 (d, $J=2.9$ Hz, 2H), 7.86 (q, $J=7.8$ Hz, 4H), 8.03 (d, $J=3.0$ Hz, 2H). MS m/z 378 (M^+).

2-(4-(Tributylstannyl)phenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole(化合物 38)の合成

化合物 37 (64 mg, 0.06 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、ビス(トリブチルスズ) (0.11 mL)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム (8.1 mg, mmol)、トリエチルアミン (5 mL) を加えて 4 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/4) を展開溶

媒とする分取用 TLC により精製を行い、化合物 38 を得た。収量 6 mg (収率 6.5%) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87-1.58 (m, 27H), 3.91 (s, 3H), 7.04 (d, $J=3.1$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 8.06 (q, $J=6.6$ Hz, 4H).

4-(5-(4-Iodophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenol(化合物 39)の合成

化合物 37 (36mg, 0.1 mmol) をジクロロメタン溶液に溶解し、氷冷下三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (0.6mL) を徐々に加えていった。室温で 5 日間反応させた後、反応液に少量ずつ精製水を加え反応を停止させた。クロロホルムで抽出後、水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/2) を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物 39 を得た。収量 17 mg (収率 49%) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.98-7.06 (m, 2H), 7.86-7.91 (m, 4H), 8.02-8.09 (m, 2H). MS m/z 364 (M^+).

2-(4-(5-(4-Iodophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenoxy)ethanol (化合物 40) の合成

化合物 39 (22 mg, 0.06 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、 K_2CO_3 (24.5 mg, 0.18 mmol) と

ethylenchlorohydrin (4 [L, 0.06 mmol)を加え、6.5時間加熱還流した。反応終了後、精製水を加えクロロホルムで抽出し、Na₂SO₄を加えて脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル:ヘキサン=3:2を展開溶媒とする分取用 TLCにて精製し、化合物 4 0 を得た。収量 11 mg (収率 44.6%)

2-(2-(4-(5-(4-Iodophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenoxy)ethoxy)ethanol (化合物 4 1) の合成

化合物 3 9 (28 mg, 0.077 mmol)を DMF (3 mL) に溶解し、K₂CO₃ (94.3 mg, 0.23 mmol) と ethyleneglycol mono-2-chloroethyl ether (6 [L, 0.092 mmol)を加え、4.5時間加熱還流した。反応終了後、精製水を加えクロロホルムで抽出し、Na₂SO₄を加えて脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル:ヘキサン=3:2を展開溶媒とする分取用 TLCにて精製し、化合物 4 1 を得た。収量 9 mg (収率 25.9%)

2-(2-(2-(4-(5-(4-Iodophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethanol (化合物 4 2) の合成

化合物 3 9 (12 mg, 0.033 mmol)を DMF (3 mL) に溶解し、K₂CO₃ (40.4 mg, 0.1 mmol) と 2-[2-(2-chloroethoxy)ethoxy]ethanol

(5 [L, 0.035 mmol)を加え、12時間加熱還流した。反応終了後、精製水を加えクロロホルムで抽出し、Na₂SO₄を加えて脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル:ヘキサン=2:1を展開溶媒とする分取用 TLCにて精製し、化合物 4 2 を得た。収量 7.8 mg (収率 44.7%)

3-(4-Bromophenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazole (化合物 4 3) の合成

4-Bromobenzamidoxime (645 mg, 3 mmol)と 4-nitrobenzoic acid (495 mg, 3 mmol)の DMF (10 mL)溶液に、DCC (3.6 mmol)と HOBT (6.0 mmol)の DMF (5 mL)溶液を加えた。室温で18時間反応後、100 °C で2時間加熱還流を行った。反応溶媒を減圧留去後、酢酸エチル/ヘキサン(9/1)を溶出溶媒とするシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的とする化合物 1 を得た (収量 370 mg、収率 35.6%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.43 (s, 4H). MS *m/z* 346 (M⁺).

4-(3-(4-Bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)aniline (化合物 4 4) の合成

化合物 4 3 (350 mg, 1 mmol)と SnCl₂ (948 mg, 5 mmol)を EtOH (15 mL)に懸濁し、2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで戻し、1 M NaOH (100 mL)

を加えて、アルカリ状態にした。酢酸エチル(100 mL x 2)で抽出後、生理食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、目的とする化合物 4 4 を得た(収量 258 mg、収率 80.8%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (s, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H). MS *m/z* 316 (M⁺).

4-(3-(4-Bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-*N*-methylaniline (化合物 4 5)の合成

化合物 4 4 (185 mg, 0.59 mmol) と paraformaldehyde (176 mg, 0.59 mmol) のメタノール溶液(10 mL)に NaOCH₃ (28 wt % in MeOH, 0.4 mL) を滴下した。反応溶液は、30 分間加熱還流し、その後、NaBH₄ (225 mg, 5.9 mmol)を加えて、さらに 1.5 時間加熱還流した。1 M NaOH (50 mL)を加えて、CHCl₃ (50 mL)で抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣は、酢酸エチル/ヘキサン(1/4)を溶出溶媒とするシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的とする化合物 4 5 を得た(収量 98 mg、収率 50.3%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.93 (s, 3H), 4.30 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). MS *m/z* 330 (M⁺).

4-(3-(4-Bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-*N,N*-dimethylaniline (化合物 4 6)の合成

化合物 4 4 (35 mg, 0.10 mmol) と paraformaldehyde (36 mg, 1.2 mmol)を酢酸(5 mL)溶液に、NaCNBH₃ (50 mg, 0.80 mmol)を加えた。室温で 2 時間反応を行い、1 M NaOH (30 mL)を加えた後、CH₃Cl (30 mL)で抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチル/ヘキサン(1/4)を溶出溶媒とするシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的とする化合物 4 6 を得た(収量 24 mg、収率 68.4%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.09 (s, 6H), 6.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). MS *m/z* 344.

3-(4-Bromophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazole (化合物 4 7)の合成

化合物 4 3 を得る際に用いた方法により、目的とする化合物 4 7 を得た(収量 153 mg、収率 23.1%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.91 (s, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H). MS *m/z* 330 (M⁺).

4-(3-(4-Bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenol (化合物 4 8)の合成

氷冷下、化合物 4 7 (300 mg, 0.91 mmol)の CH_2Cl_2 (10 mL)溶液に、 BBr_3 (4.5 mL, 1 M solution in CH_2Cl_2)を滴下した。その後 4 2 時間室温で反応を行い、水 (30 mL)を加えて反応を終了した。クロロホルム (30 mL x 2)で抽出を行い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、残渣をヘキサン/酢酸エチル (4/1) を溶出溶媒とするシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的とする化合物 4 8 を得た (収量 146 mg、収率 50.6%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H). MS m/z 316 (M^+).

4-(3-(4-(Tributylstannyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)aniline (化合物 4 9) の合成

化合物 4 4 (100 mg, 0.32 mmol), bis(tributyltin) (0.2 mL)および $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (16 mg, 0.014 mmol)をジオキサンとトリエチルアミンの混合溶媒(10 mL, 3:2 dioxane/triethylamine mixture)に溶解し、1 0 時間加熱還流を行った。反応溶媒を留去し、残渣をヘキサン/酢酸エチル (3 / 1) を溶出溶媒とするシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的とする化合物 4 9 を得た (収量 28 mg、収率 16.8%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87-1.61 (m, 27H), 4.13 (s, 2H), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J =$

8.1 Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.28 (s, 1H).

N-Methyl-4-(3-(4-(tributylstannyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)aniline (化合物 5 0)の合成

化合物 4 5 を出発原料とし、化合物 4 9 を得るために用いた方法により、目的とする化合物 5 0 を得た (収量 23 mg、収率 15.8%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87-1.63 (m, 27H), 2.92 (s, 3H), 4.27 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

N,N-Dimethyl-4-(3-(4-(tributylstannyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)aniline (化合物 5 1)の合成

化合物 4 6 を出発原料とし、化合物 4 9 を得るために用いた方法により、目的とする化合物 5 1 を得た (収量 45 mg、収率 20.3%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87-1.58 (m, 27H), 3.09 (s, 6H), 6.76 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

5-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-(tributylstannyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazole (化合物 5 2)の合成

化合物 4 7 を出発原料とし、化合物 4 9 を得るために用いた方法により、目

的とする化合物 5 2 を得た (収量 42 mg、収率 22.8%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87-1.59 (m, 27H), 3.91 (s, 3H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

4-(3-(4-(Tributylstannyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenol (化合物 5 3) の合成
化合物 4 8 を出発原料とし、化合物 4 9 を得るために用いた方法により、目的とする化合物 5 3 を得た (収量 28 mg、収率 60.1%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87-1.58 (m, 27H), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

4-(3-(4-Iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)aniline (化合物 5 4) の合成
化合物 4 9 (27 mg, 0.05 mmol) の CHCl₃ (5 mL) 溶液に、ヨウ素のクロロホルム溶液 (1 mL, 50 mg/mL) を加えた。室温で 10 分間反応を行い、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (25 mL) を加えることにより、反応を終了した。クロロホルム (25 mL x 2) で抽出した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサンで洗浄することによって、目的とする化合物 5 4 を得た (収量 12 mg、収率 66.1%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.15 (s, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H),

7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). HRMS *m/z* C₁₄H₁₀N₃OI found 362.9855 / calcd 362.9869 (M⁺).

4-(3-(4-Iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-*N*-methylaniline (化合物 5 5) の合成
化合物 5 0 を出発原料とし、化合物 5 4 の合成方法と同様のヨウ素化反応により、目的とする化合物 5 5 を得た (収量 20 mg、収率 86.0%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.93 (s, 3H), 4.29 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H). HRMS *m/z* C₁₅H₁₂N₃OI found 377.0022 / calcd 377.0025 (M⁺).

4-(3-(4-Iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-*N,N*-dimethylaniline (化合物 5 6) の合成
化合物 5 1 を出発原料とし、化合物 5 4 の合成方法と同様のヨウ素化反応により、目的とする化合物 5 5 を得た (収量 34 mg、収率 72.4%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.09 (s, 6H), 6.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H). HRMS *m/z* C₁₆H₁₄N₃OI found 391.0192 / calcd 391.0182 (M⁺).

3-(4-Iodophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1

,2,4-oxadiazole (化合物 5 7) の合成

化合物 5 2 を出発原料とし、化合物 5 4 の合成方法と同様のヨウ素化反応により、目的とする化合物 5 7 を得た (収量 17 mg、収率 69.2%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.89 (s, 3H), 6.97 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H). HRMS *m/z* C₁₅H₁₁N₂O₂I found 377.9865 / calcd 377.9872 (M⁺).

4-(3-(4-iodophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenol (化合物 5 8) の合成

化合物 5 3 を出発原料とし、化合物 5 4 の合成方法と同様のヨウ素化反応により、目的とする化合物 5 8 を得た (収量 14 mg、収率 81.8%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H). HRMS *m/z* C₁₄H₉N₂O₂I found 363.9704 /

calcd 363.9709 (M⁺).

(7) NSAIDs 派生化合物の ¹²⁵I 標識種々のトリブチルスズ化合物 (1mg/mL) のエタノール溶液 (50μL) に [¹²⁵I]NaI (1.5μL 5mCi/50μL)、1N 塩酸 (50μL) を加え、最後に 3% w/v 過酸化水素水 (50μL) を加えた。3 分間室温放置後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (100μL) を加え反応を停止させ、飽和炭酸水素ナトリウム (100μL) を加えて反応溶液を中和した。酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムを入れたパスツールピペットに通して脱水した後、逆相 HPLC (水 : アセトニトリル = 4 : 6 · 3 : 7) で精製した。非放射性化合物を標品として 254nm における吸光度を HPLC で分析し、それと一致する目的物を分取し、酢酸エチルで抽出し、窒素気流下酢酸エチルを留去した。

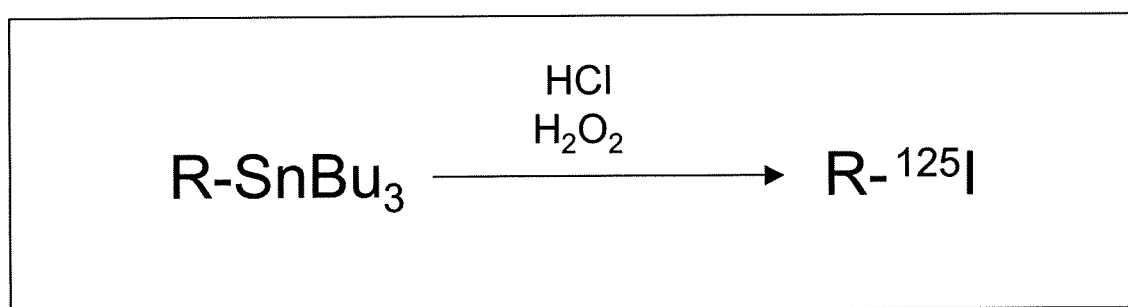


図 1 4. トリブチルスズ標識前駆化合物からの放射性ヨウ素標識

(8) フェニルインドール誘導体の合成

4-Ethynyl-N-methylbenzenamine (化合物 5 9) の合成

4-Ethynylaniline (819 mg, 7 mmol) を DMSO (5 mL) に溶かした。K₂CO₃ (4.8 g, 35 mmol) を加えて攪拌し、CH₃I (1.3 mL, 21 mmol) をゆっくりと滴下した。室温で3時間反応させた後、精製水を加えて酢酸エチルで抽出した。Na₂SO₄ で脱水した後、溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2 を溶出溶媒とした中圧分取カラムクロマトグラフィーにより精製し、313 mg (収率 : 34.1%) の化合物 59 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.49 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

N-(4-Bromo-2-iodophenyl)acetamide (化合物 60) の合成

4-Bromo-2-iodobenzeneamine (586 mg, 2 mmol) をトルエン (5 mL) に溶解し、無水酢酸 (408 mg, 2 mmol) を加えた。室温で3.5時間攪拌後、析出した結晶を濾取し、ヘキサンで洗浄して464 mg (収率 : 69.4%) の化合物 60 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.24 (s, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 2.4, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

4-(5-Bromo-1*H*-indol-2-yl)-*N*-methylbenzenamine (化合物 61) の合成

化合物 60 (396 mg, 1.2 mmol) を THF (15 mL) に溶解し、化合物 59 (313 mg,

2.4 mmol)、*t*-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (60 mg, 0.06 mmol)、ヨウ化銅 (50 mg, 0.22 mmol)、TBAF (5 mL) を加えて室温で5時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、精製水を加えて酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで脱水した後、再び溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4 を溶出溶媒とする中圧分取カラムクロマトグラフィーに付し、179 mg (収率 : 49.5 %) の化合物 61 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.90 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H) 8.25 (s, 1H).

N-Methyl-4-(5-(trimethylstannyl)-1*H*-indol-2-yl)benzenamine (化合物 62) の合成

化合物 61 (179 mg, 0.59 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、ビス(トリメチルスズ) (198 mg, 0.6 mmol)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム (88 mg, 0.077 mmol) を加えて3.5時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3 を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーによって精製し、6 mg (収量 : 2.1 %) の化合物 62 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.30 (s, 9H), 2.88 (s, 3H), 3.84 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H),

7.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

4-(5-Iodo-1*H*-indol-2-yl)-*N*-methylbenzenamine (化合物 6 3)の合成

化合物 6 2 (9 mg, 0.019 mmol) を酢酸エチル (1 mL) に溶解し、ヨウ素の酢酸エチル溶液 (1 mL, 0.25 M) を加え、室温で 15 秒間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えて反応を停止させ、酢酸エチル層を分液し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3 を溶出溶媒とする中圧分取カラムクロマトグラフィによって精製し、5 mg (収量 : 77.4%)の化合物 6 3 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.89 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 1.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H) 7.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H). MS m/z 348 (M⁺).

4-(5-Bromo-1*H*-indol-2-yl)-*N,N*-dimethylbenzenamine (化合物 6 4)の合成

化合物 6 0 (99 mg, 0.3 mmol)を THF (入れてください mL)に溶解し、4-ethynyl-*N,N*-dimethylaniline (65.4 mg, 0.45 mmol)、*t*-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (21 mg, 0.03 mmol)、ヨウ化銅 (11 mg, 0.06

mmol)、TBAF (5 mL)を加えて時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、精製水を加えて酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで脱水した後、再び溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4 を溶出溶媒とする中圧分取カラムクロマトグラフィに付し、25 mg (収率 : 27.2 %)の化合物 6 4 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.02 (s, 6H), 6.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.21-7.22 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H) 8.27 (s, 1H). MS m/z 356 (M⁺).

N,N-Dimethyl-4-(5-(trimethylstannyl)-1*H*-indol-2-yl)benzenamine (化合物 6 5)の合成

化合物 6 4 (22 mg, 0.07 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、ビス(トリメチルスズ) (29 mg, 0.09 mmol)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム (6 mg, 0.006 mmol) を加えて加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3 を展開溶媒とする分取 TLC によって精製し、2 mg (収量 : 7.1 %)の化合物 6 5 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.30 (s, 9H), 3.01 (s, 6H), 6.62 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

4-(5-Iodo-1*H*-indol-2-yl)-*N,N*-dimethylbenzenamine (化合物 6 6)の合成

化合物 6 5 を酢酸エチル に溶解し、ヨウ素の酢酸エチル溶液を加え、室温で秒間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチル層を分液し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル : ヘキサンを溶出溶媒とする中圧分取カラムクロマトグラフィによって精製し、化合物 6 6 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.02 (s, 6H), 6.57 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H) 8.28 (s, 1H). MS *m/z* 362 (M⁺).

5-Bromo-2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-indole (化合物 6 7)の合成

化合物 6 0 (198 mg, 0.6 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、*p*-ethynylanisole (116 μL, 0.9 mmol)、*t*-ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (52 mg, 0.075 mmol)、ヨウ化銅 (28 mg, 0.15 mmol)、TBAF (2.4 mL) を加えて 24 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去後、精製水を加えて酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで脱水した後、再び溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4 を溶出溶媒とする中圧分取カラ

ムクロマトグラフィに付し、54 mg (収率 : 30.7 %) の化合物 6 7 を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.87 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

2-(4-Methoxyphenyl)-5-(trimethylstannyl)-1*H*-indole (化合物 6 8)の合成

化合物 6 7 (49 mg, 0.16 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、ビス(トリメチルスズ) (65.8 mg, 0.21 mmol)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム (20 mg, 0.02 mmol) を加えて 3 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4 を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィによって精製し、15 mg (収量 : 23.9 %) の化合物 6 8 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.30 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.22 (s, 1H).

5-Iodo-2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-indole (化合物 6 9)の合成

化合物 6 8 (15 mg, 0.039 mmol) を酢酸エチル (3 mL) に溶解し、ヨウ素の酢酸エチル溶液 (1 mL, 0.25 M) を加え、室温で 30 秒間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え

て反応を停止させ、酢酸エチル層を分液、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 4 を溶出溶媒とする中圧分取カラムクロマトグラフィによって精製し、9 mg (収量：66.3%)の化合物 69 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.86 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.8, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.29 (s, 1H). MS *m/z* 349 (M⁺).

4-(5-Iodo-1*H*-indol-2-yl)phenol (化合物 70)の合成

化合物 69 (80 mg, 0.23 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (0.7 mL) を徐々に加えていった。室温で 24 時間反応させた後、反応液に少量ずつ精製水を加え反応を停止させた。クロロホルムで抽出後、水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 4 を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィにより精製し、15 mg (収率：19.5%)の化合物 70 を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 6.57 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H). MS *m/z* 335 (M⁺).

2-(4-(5-Iodo-1*H*-indol-2-yl)phenoxy)ethanol (化合物 71)の合成

化合物 70 (13 mg, 0.039 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、K₂CO₃ (47.5 mg, 0.12 mmol) と ethylenchlorohydrin (4 μL, 0.06 mmol) を加え、10.5 時間加熱還流した。反応終了後、精製水を加えクロロホルムで抽出し、Na₂SO₄ を加えて脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1 を展開溶媒とする分取用 TLC にて精製し、3 mg (収率：20.4%)の化合物 71 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.86 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.8, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.29 (s, 1H). MS *m/z* 349 (M⁺).

4-(5-Bromo-1*H*-indol-2-yl)phenol (化合物 72)の合成

化合物 67 (105 mg, 0.35 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (1 mL) を徐々に加えていった。室温で 24 時間反応させた後、反応液に少量ずつ精製水を加え反応を停止させた。クロロホルムで抽出後、水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1 を溶

出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーにより精製し、13 mg (収率: 13.0%)の化合物 7 2 を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 6.58 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J* = 1.8, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H).

2-(4-(5-Bromo-1*H*-indol-2-yl)phenoxy)ethanol (化合物 7 3)の合成

化合物 12 (11 mg, 0.038 mmol)を DMF (3 mL) に溶解し、K₂CO₃ (46.5 mg, 0.014 mmol)と ethylenchlorohydrin (4 μL, 0.06 mmol) を加え、(入れてください) 時間加熱還流した。反応終了後、精製水を加えクロロホルムで抽出し、Na₂SO₄を加えて脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 を展開溶媒とする分取用 TLC にて精製し、1.8 mg (収率: 14.2%)の化合物 7 3 を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3.89 (t, 2H), 4.09 (t, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

2-(4-(5-(Trimethylstannyl)-1*H*-indol-2-yl)phenoxy)ethanol (化合物 7 4)の合成

化合物 7 3 (8 mg, 0.02 mmol) を 1,4-ジオキサン (3 mL) に溶解し、ビス(トリメチルスズ) (10 mg, 0.008 mmol)、テトラトリフェニルホスフィンパラジ

ウム (10 mg, 0.008 mmol) を加えて 3 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーによって精製し、9 mg (収率 : 89.8 %)の化合物 7 4 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.86 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.8, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.29 (s, 1H).

4-(5-Bromo-1*H*-indol-1-yl)-*N,N*-dimethylbenzenamine (化合物 7 5) の合成

5-Bromoindole (100 mg, 0.51 mmol)と 4-(dimethylamino)-phenylboronic acid (84 mg, 0.51 mmol)、酢酸銅(II) (200 mg, 1.00 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.18 mL)、適量のモレキュラーシーブス(3A)を加え室温で1時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9 を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物 7 5 を得た。収率 71 mg (収率 44.2 %) ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.02 (s, 6H), 6.55 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H) 7.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H)

4-(5-(Tributylstannyl)-1*H*-indol-1-yl)-*N,N*-dimethylbenzenamine (化合物 7 6) の

合成

化合物 75 (102 mg, 0.32 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、ビス(トリブチルスズ) (0.2 mL)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム (10 mg, 0.009 mmol)、トリエチルアミン (5 mL) を加えて 6 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9 を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物 76 を得た。収量 21 mg (収率 12.4%) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87-1.56 (m, 27H), 3.02 (s, 6H), 6.61 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H).

4-(5-Iodo-1*H*-indo-1-yl)-*N,N*-dimethylbenzenamine (化合物 77) の合成

化合物 75 (21 mg, 0.04 mmol) をクロロホルム (3 mL) に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液 (1 mL, 0.25 M) を加え、室温で 10 分間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルム層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4 を展開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、化合物 77 を得た。収量 8 mg (収率 55.3%) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.02 (s, 6H), 6.54 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H),

6.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.2 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H). MS *m/z* 362 (M⁺).

(9) 2-PI 誘導体の ¹²⁵I 標識

化合物 63、66、69、70 の標識前駆体であるトリメチルスズ化合物の 1%メタノール溶液 80 μL (0.56 mg/mL) に *N*-クロロスクシンイミドのメタノール溶液 20 μL (0.5 mg/mL) を加え、20 秒間室温で反応させた。続いて、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 μL) を加えて反応を停止させ、酢酸エチルを加えて抽出した。硫酸ナトリウムを充填したパスツールピペットに通液して脱水した後、窒素気流化で溶媒を留去した。放射性ヨウ素標識化合物は、それぞれ対応する非放射性化合物を標品として逆相 HPLC (水 : アセトニトリル = 4 : 6 - 1 : 1) で分離精製した。

(10) 2,5-Diphenyl-1,3,4-oxadiazole 誘導体の合成

4-(5-(4-Bromophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-*N,N*-dimethylbenzenamine (化合物 78) の合成

4-Bromobenzhydrazine (215 mg, 1 mmol) と 4-dimethylaminobenzaldehyde (149 mg, 1 mmol)、ammonium cerium

nitrate (548 mg, 1 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し 24 時間加熱還流した。精製水を加えてクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1:4 を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフイーにより精製し、12 mg (収率 : 3.5%) の化合物 78 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.08 (s, 6H), 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 5.4, 4.5 Hz, 4H). MS *m/z* 362 (M⁺).

4-(5-(4-Tributylstannyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-*N,N*-dimethylbenzenamine (化合物 79) の合成

化合物 78 (19 mg, 0.06 mmol) を 1,4-ジオキサン (3 mL) に溶解し、ビス (トリブチルスズ) (0.04 mL)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム (3 mg, 0.002 mmol)、トリエチルアミン (3 mL) を加えて 4.5 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3 を展開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、2.5 mg (収率 : 8.2%) の化合物 79 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87-1.6 (m, 27H) 3.07 (s, 6H), 6.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J* = 9.0, 8.1 Hz, 4H).

4-(5-(Iodophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-

N,N-dimethylbenzenamine (化合物 80) の合成

4-Iodobenzohydrazide (524 mg, 2 mmol) と 4-(dimethylamino)benzaldehyde (298 mg, 2 mmol)、ammonium cerium nitrate (1096 mg, 2 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し 9 時間加熱還流した。精製水を加えてクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム : メタノール = 99 : 1 を展開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、14 mg (収率: 1.8%) の化合物 80 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.07 (s, 6H), 6.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 12.0 Hz, 4H), 7.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 162.9, 152.5, 138.2, 128.4, 128.0, 123.9, 111.6, 110.7, 97.8, 40.1. HRMS *m/z* C₁₆H₁₄N₃OI found 391.0191/ calcd 391.0182 (M⁺).

2-(4-Iodophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (化合物 81) の合成

4-Iodobenzohydrazide (524 mg, 2 mmol) と 4-methoxybenzaldehyde (272 mg, 2 mmol) ammonium cerium nitrate (1096 mg, 2 mmol) をジクロロメタン (20mL) に溶解し 19 時間加熱還流した。精製水を加えてクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホ

ホルム : メタノール = 99 : 1 を展開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、40 mg (収率: 8.8%) の化合物 8 1 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.89 (s, 3H), 7.03 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 7.86 (q, *J* = 7.8 Hz, 4H), 8.03 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 164.7, 163.6, 162.5, 138.3, 128.8, 128.1, 123.6, 116.2, 114.6, 98.2, 55.5. HRMS *m/z* C₁₅H₁₁N₂O₂I found 377.9877 / calcd 377.9865 (M⁺).

2-(4-(Tributylstannyl)phenyl)-5-(4-meyh oxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (化合物 8 2) の合成

化合物 8 1 (64 mg, 0.06 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、ビス(トリブチルスズ) (0.11 mL)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム (8.1 mg, 0.007 mmol)、トリエチルアミン (5 mL) を加えて 4 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4 を展開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、6 mg (収率: 6.5%) の化合物 8 2 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87-1.58 (m, 27H), 3.91 (s, 3H), 7.04 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 2.6 (確認) Hz, 2H), 8.06 (q, *J* = 6.6 Hz, 4H).

4-(5-(4-Iodophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenol (化合物 8 3) の合成

化合物 8 1 (36 mg, 0.1 mmol) をジクロロメタン (16 mL) に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (0.6 mL) を徐々に加えていった。室温で 5 日間反応させた後、反応液に少量ずつ精製水を加え反応を停止させた。クロロホルムで抽出後、水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2 を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーにより精製し、17 mg (収率: 49.0%) の化合物 8 3 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.98-7.06 (m, 2H), 7.86-7.91 (m, 4H), 8.02-8.09 (m, 2H). HRMS *m/z* C₁₄H₉N₂O₂I found 363.9712 / calcd 363.9709 (M⁺).

2-(4-(5-(4-Iodophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenoxy)ethanol (化合物 8 4) の合成

化合物 8 3 (22 mg, 0.06 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、K₂CO₃ (24.5 mg, 0.18 mmol) と ethylenchlorohydrin (4 μL, 0.06 mmol) を加え、6.5 時間加熱還流した。反応終了後、精製水を加えクロロホルムで抽出し、Na₂SO₄ を加えて脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 2 を展開溶媒とする分取用 TLC にて精製し、11 mg (収率: 44.6%) の化合物 8 4 を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.03 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H)

7.06 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.87 (q, $J = 8.0$ Hz, 4H), 8.07 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H). HRMS m/z $C_{16}H_{13}N_2O_3I$ found 407.9983/ calcd 407.9971 (M^+).

2-(2-(4-(5-(4-Iodophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenoxy)ethoxy)ethanol (化合物 8 5)の合成

化合物 8 3 (28 mg, 0.077 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、 K_2CO_3 (94.3 mg, 0.23 mmol) と ethylen glycol mono-2-chloroethyl ether (6 μ L, 0.092 mmol) を加え、4.5 時間加熱還流した。反応終了後、精製水を加えクロロホルムで抽出し、 Na_2SO_4 を加えて脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 2 を展開溶媒とする分取用 TLC にて精製し、9 mg (収率: 25.9%) の化合物 8 5 を得た。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70 (t, $J = 3.1$ Hz, 2H), 3.79 (q, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 3.1$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 7.87 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H), 8.70 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H). HRMS m/z $C_{18}H_{17}N_2O_4I$ found 452.0244/ calcd 452.0233 (M^+).

2-(2-(2-(4-(5-(4-Iodophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)ethanol (化合物 8 6)の合成

化合物 8 3 (12 mg, 0.033 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、 K_2CO_3 (40.4 mg,

0.1 mmol) と 2-[2-(2-chloroethoxy)ethoxy]ethanol (5 μ L, 0.035 mmol) を加え、12 時間加熱還流した。反応終了後、精製水を加えクロロホルムで抽出し、 Na_2SO_4 を加えて脱水した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1 を展開溶媒とする分取用 TLC にて精製し、7.8 mg (収率: 44.7%) の化合物 8 6 を得た。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.61-3.77 (m, 8H), 3.91 (t, $J = 3.1$ Hz), 4.23 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.87 (q, $J = 7.8$ Hz, 4H), 8.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H). HRMS m/z $C_{20}H_{21}N_2O_5I$ found 496.0525/ calcd 496.0495 (M^+).

(1 1) 1,3,4-DPOD 誘導体の ^{125}I 標識化合物 7 8、7 9 の標識前駆体であるトリブチルスズ化合物のエタノール溶液 (50 μ L, 1 mg/mL) に 1 N HCl (50 μ L)、3% w/v H_2O_2 (50 μ L) を加え、2 分間室温で反応させた。続いて、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (100 μ L) を加えて反応を停止させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 μ L) を加えて反応溶液を中和した。酢酸エチルを加えて抽出し、硫酸ナトリウムを充填したパスツールピペットに通液して脱水した後、窒素気流化で溶媒を留去した。放射性ヨウ素標識化合物は、それぞれ対応する非放射性化合物を標品として逆相 HPLC (水 : アセトニトリル =

4:6)で分離精製した。

(12) A β (1-42)凝集体を用いた競合阻害実験による阻害定数: Ki 値の算出

1 mM EDTA を含む 10 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) を用い、A β (1-42) が 0.25 mg/mL の濃度になるように調製した。37°C で 42 時間インキュベートすることにより、A β (1-42)凝集体溶液を調製した。凝集体溶液は実験に用いるまで、-80°C で保存した。

12 × 75 mm のガラスチューブに 10% EtOH 溶液 (850 μ L)、0.0002 – 400 μ M に希釈したサンプル溶液 (50 μ L)、適度な濃度の [¹²⁵I]IMPY (6-iodo-2-(4'-dimethylamino)phenyl-imidazo[1,2]pyridine) (IMPY 合成の参考文献を入れる) (50 μ L) を混和し、最後に 2.5 μ g/mL の A β (1-42)凝集体溶液 (50 μ L) を加えてボルテックスし、室温で 3 時間静置した。非特異結合は、サンプルの代わりに 500 nM の非放射性 IMPY を用いて算出した。3 時間後、混合溶液を M-24R cell harvester (Brandel, Gaithersburg, MD)、GF/B filter (Whatman, Kent, UK) を用いて吸引ろ過し、A β (1-42)凝集体に結合した化合物と結合していない化合物とを分離した。ろ過後、フィルターに残存した放射能をガンマカウンターで測定し、GraphPad Prism 4.0 を用いて阻

害曲線を作成し、IC₅₀ を算出した。

(13) Tg2576 マウス脳切片を用いた蛍光染色

アミロイド前駆蛋白質 (APP) を過剰発現するモデルマウスとして、Tg2576 マウス (28 ヶ月齢) を選択した。マウスを屠殺後、脳組織を取り出し、カルボキシメチルセルロース (4%) で包埋し、ドライアイスにより凍結させた後、ミクロトームを用いて、厚さ 10 μ m の連続切片を作製した。切片は実験に用いるまで、-80°C で保存した。

(14) 正常マウスを用いた体内放射能分布実験

10% EtOH 含有生理食塩水を用い、放射性ヨウ素標識体を希釈した。1 群 4-5 匹の 4-5 週齢 ddY 雄系マウス (20-25 g) に、それぞれの標識体を 1 匹あたり 100 μ L (0.2-0.4 μ Ci) 尾静脈より投与した。投与後 2、10、30、60 分後に断頭、採血し、主要な臓器を摘出した後、それらの重量および放射能を測定した。

(15) トランスジェニックマウス脳切片を用いた蛍光染色

アルツハイマー病モデルトランスジェニックマウス Tg2576 (20, 24 ヶ月齢) の脳を取り出し、ドライアイス中で 4% CMC を加え凍結させた。その