

明 細 書

発明の名称：

4－アルキニルイミダゾール誘導体およびそれを有効成分として含有する
医薬

技術分野

[0001] 本発明は、新規な4－アルキニルイミダゾール誘導体、およびそれを有効成分として含有する医薬に関する。さらに詳しくは、本発明は、プロスタグランジンE2（PGE2）のEP4受容体拮抗作用を有する新規化合物に関する。

背景技術

[0002] プロスタグランジン類（PGs）は、プロスタン酸骨格を有する一連の生理活性物質である。この中の1つであるプロスタグランジンE2（PGE2）は、アラキドン酸からアラキドン酸カスケードと呼ばれる4段階の合成反応によって生成され、その作用として、例えば発痛作用、炎症反応、細胞保護作用、子宮収縮、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、血管新生作用、利尿作用等が知られている。従来、このようなPGsに関連する疾患の治療薬としては、アラキドン酸カスケード中の1つの合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害することで、プロスタグランジンの産生を抑制する非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が幅広く用いられているが、アラキドン酸カスケードの上流を阻害することに起因し、例えば胃腸障害等の種々の副作用も併発することが問題となっている。上記副作用の点で、PGE2がPGE2受容体へ結合することを阻害する薬が望ましい。

[0003] PGE2の受容体には、EP1、EP2、EP3及びEP4の4種類のサブタイプが存在し、これらは種々の組織に広く分布している。

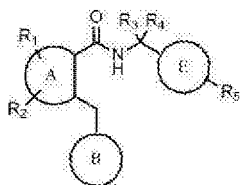
[0004] これらのサブタイプのうち、EP4受容体を介したPGE2の作用は、炎症反応（免疫炎症反応を含む）、平滑筋の弛緩、発痛、リンパ球分化、メサ

ンギウム細胞の肥大または増殖、胃腸粘液の分泌などに関与している。そこで、E P 4 受容体拮抗薬は、E P 4 受容体を介したP G E 2の作用に関連した疾患（例えば、炎症性の疾患や種々の疼痛を伴う疾患等）の消炎及び／又は鎮痛薬として有望であると考えられている。さらに、近年、樹状細胞やT細胞の表面のE P 4 受容体を介したP G E 2の作用によって、T h 1細胞やT h 1 7細胞の活性化がおこることが報告されており、活性化されたT h 1細胞やT h 1 7細胞は、組織破壊を起こし炎症を惹起して、多発性硬化症などの様々な免疫性疾患を引き起こすことから、E P 4 受容体拮抗薬は、このような免疫性疾患の治療薬としても注目されている（非特許文献 1 および 2）。この点に関して、互いに骨格の異なる複数のE P 4 受容体拮抗剤が多発性硬化症に代表される免疫性疾患の動物モデルであるE A E（Experimental autoimmune encephalomyelitis；実験的自己免疫性脳脊髄炎）モデルにおいて実際に有効であることが確認されている（非特許文献 2 および 3）。

[0005] このように、E P 4 受容体を介したP G E 2の作用に拮抗する化合物は、急性及び／又は慢性炎症、更には免疫炎症なども含む種々の炎症の疾患に対する処置薬として有望であり、これまでにE P 4 受容体拮抗薬について種々な研究がなされている。

[0006] E P 4 受容体拮抗薬としては、今までに、例えば、下記式で示される化合物が知られている（特許文献 1， 2 および 3）。

[0007] [化1]

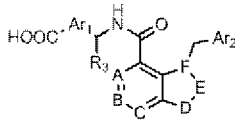


（式中、環Aはフェニルまたはピリジルを示す。詳細は当該文献を参照のこと。）

[0008] また、E P 4 受容体アンタゴニストとして、下記式で示される化合物が知られている（特許文献 4）。

[0009]

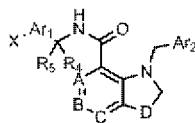
[化2]



(式中の記号は、当該文献を参照のこと。)

[0010] また、EP4受容体アンタゴニストとして、下記式で示される化合物が知られている(特許文献5)。

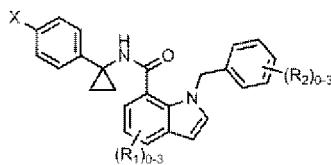
[0011] [化3]



(式中の記号は、当該文献を参照のこと。)

[0012] また、EP4受容体アンタゴニストとして、下記式で示される化合物が知られている(特許文献6)。

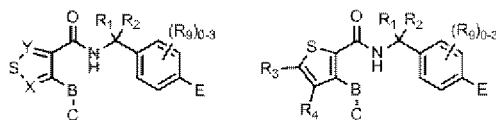
[0013] [化4]



(式中の記号は、当該文献を参照のこと。)

[0014] また、EP4受容体アンタゴニストとして、下記式で示される化合物が知られている(特許文献7)。

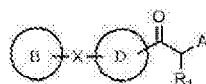
[0015] [化5]



(式中の記号は、当該文献を参照のこと。)

[0016] また、EP4受容体アンタゴニストとして、下記式で示される化合物が知られている(特許文献8)。

[0017] [化6]



先行技術文献

特許文献

- [0026] 特許文献1：国際公開WO 2005／021508号パンフレット
特許文献2：国際公開WO 2005／105732号パンフレット
特許文献3：国際公開WO 2005／105733号パンフレット
特許文献4：国際公開WO 2007／121578号パンフレット
特許文献5：国際公開WO 2007／143825号パンフレット
特許文献6：国際公開WO 2008／104055号パンフレット
特許文献7：国際公開WO 2008／017164号パンフレット
特許文献8：国際公開WO 2009／005076号パンフレット
特許文献9：国際公開WO 2009／139373号パンフレット
特許文献10：国際公開WO 2012／039972号パンフレット
特許文献11：国際公開WO 2012／103071号パンフレット

非特許文献

- [0027] 非特許文献1：Sakata D, et al, J Pharmacol Sci, 112, 1-5, 2010
非特許文献2：Yao C, et al, Nature Medicine, 15, 633-640, 2009
非特許文献3：村本賢三、熊本大学学術リポジトリ、「新規合成化合物E6201
およびEP4アンタゴニストによる免疫反応の調節とその薬理効果」、Issue d
ate:2011-01-04、 (<http://hdl.handle.net/2298/22144>)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0028] 本発明の目的は、EP4受容体拮抗作用を有し、PGE2のEP4受容体を介する作用に起因する種々の疾患の処置に有用な新規化合物もしくはその塩を提供すること、および、これらを有効成分とする医薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0029] 本発明者らは、前記課題を解決するため鋭意研究を行なった結果、下記一

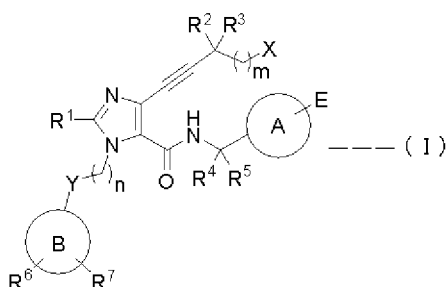
般式（１）で示されるイミダゾールの４位にアルキニルを有する化合物が優れたEP4受容体拮抗作用を有することを見出し、この知見に基づいて本発明を完成した。

[0030] 以下、本発明を詳細に説明する。なお、以下の説明では、一般式（１）で表される４－アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩を総称して「本発明の４－アルキニルイミダゾール誘導体」という。

[0031] 本発明の態様は、以下に示すものである。

（１）一般式（１）：

[0032] [化11]



〔式中、環Aは、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

環Bは、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

mは0～2のいずれかの整数であり、

nは1～3のいずれかの整数であり、

R¹は、水素原子、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、ハロゲン原子またはC₁～C₄ハロアルキル基であり、

R²およびR³は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、もしくはC₁～C₄アルキル基であるか、あるいはR²とR³が隣接する炭素原子と一体となってC₃～C₆の炭素環を形成していてもよく、

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して水素原子もしくはC₁～C₄アルキル基であるか、あるいはR⁴とR⁵が隣接する炭素原子と一体となってC₃～C₆の炭素環を形成していてもよく、R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して水素原子、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄ヒドロキシアルキル

基、カルボキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル基または $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ基であり、

Xは、 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ またはハロゲン原子であり、

R^8 は、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル基であり、

R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して水素原子もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル基であるか、あるいは R^9 と R^{10} が隣接する窒素原子と一体となって含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、Yは、単結合、酸素原子または硫黄原子であり、

Eは、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2P$ またはカルボキシ基の生物学的等価体であり、

$-CO_2P$ は、薬理的に許容されるエステルプロドラッグである。]

で表される4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理的に許容される塩。

(2)

前記一般式(1)中、

Xが、 $-OR^8$ (R^8 は(1)で定義されたとおりである)であり、

mが0である(1)に記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理的に許容される塩。

(3)

前記一般式(1)中、

R^2 および R^3 がともにメチル基である、(1)または(2)に記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理的に許容される塩。

(4)

前記一般式(1)中、

R^1 が、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、塩素原子、ジフルオロメチル基またはトリフルオロメチル基である(1)～(3)のいずれかに記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理的に許容される塩。

(5)

前記一般式 (I) 中、

R¹が、塩素原子である (4) に記載の 4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩。

(6)

前記一般式 (I) 中、

環 A が、4 位が E で置換されたシクロヘキシルまたは 4 位が E で置換されたフェニルである (ここで、E は、(1) で定義されたとおりである) (1) ~ (5) のいずれかに記載の 4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩。

(7)

前記一般式 (I) 中、

E が、-CO₂H またはテトラゾリルである (1) ~ (6) のいずれかに記載の 4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩。

(8)

前記一般式 (I) 中、

環 B が、フェニルであり、

n が 1 であり、

Y が、単結合である (1) ~ (7) のいずれかに記載の 4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩。

(9)

前記一般式 (I) 中、

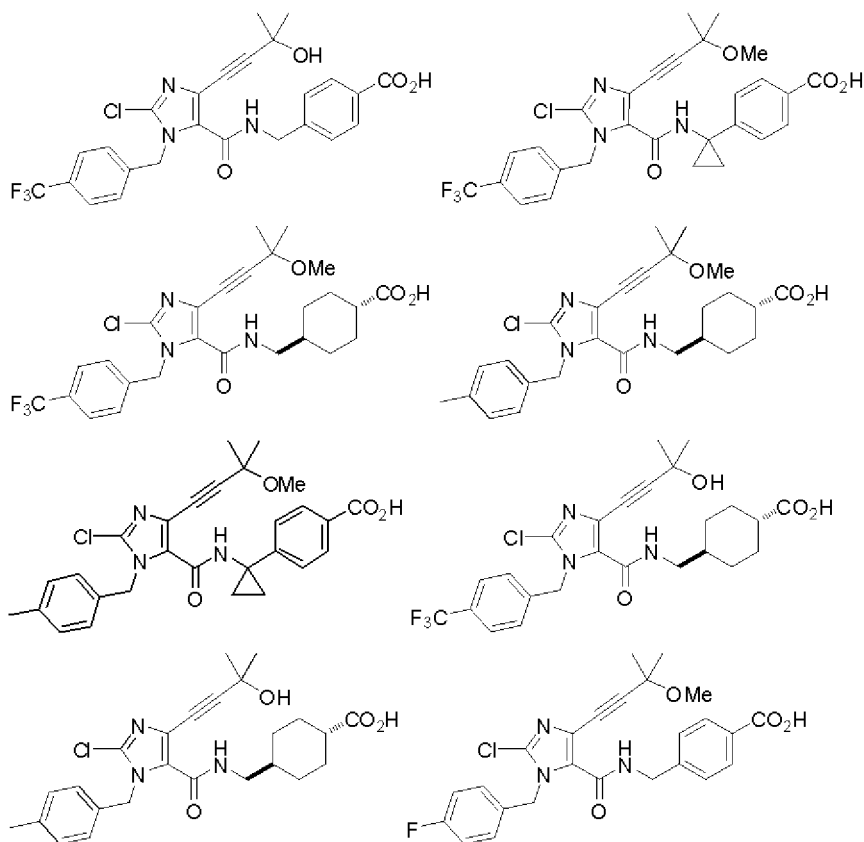
環 B が、4 位が R⁶ で置換されたフェニルであり、R⁷ は水素であり、

R⁶ は、C₁ ~ C₄ アルキル基、C₁ ~ C₄ アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、C₁ ~ C₄ ハロアルキル基および C₁ ~ C₄ ハロアルコキシ基のいずれかである (8) に記載の 4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩。

(10)

前記一般式（I）で表される化合物が、

[0033] [化12]

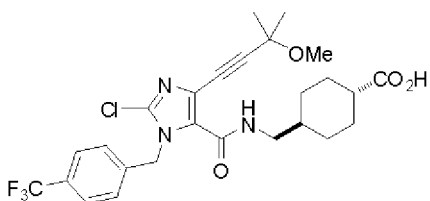


のいずれかである（I）に記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩。

（11）

前記一般式（I）で表される化合物が、

[0034] [化13]



である（I）に記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩。

（12）

（1）～（11）のいずれかに記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体も

しくはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(13)

(1)～(11)のいずれかに記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩を含有するEP4受容体拮抗剤。

(14)

EP4受容体を介したPGE2の作用に関連した疾患の処置に用いられる(12)に記載の医薬。

(15)

前記疾患が、炎症性疾患または炎症性疼痛である(14)に記載の医薬。

(16)

前記疾患が、関節炎疼痛、関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱炎および腱鞘炎からなる群より選択される疾患の1つ以上である(14)または(15)に記載の医薬。

(17)

処置が消炎及び／又は鎮痛である、(14)～(16)のいずれかに記載の医薬。

(18)

前記疾患が、Th1細胞及び／又はTh17細胞が関与する免疫性疾患である(14)に記載の医薬。

(19)

前記疾患が、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、乾癬及び接触性皮膚炎からなる群より選択される疾患の1つ以上である(14)または(18)に記載の医薬。

(20)

前記疾患が、多発性硬化症である(19)に記載の医薬。

発明の効果

[0035] 本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体は、後述する試験例に具体的に記載されている通り、優れたEP4受容体拮抗作用を有する。このため、

本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体は、EP4受容体により介在される疾患の処置用薬として、例えば、炎症性の疾患や種々の疼痛を伴う疾患の消炎及び／又は鎮痛薬として有用である。

発明を実施するための形態

[0036] 以下において、本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体について詳細に説明する。以下に記載する用語の説明は、本発明の代表的な実施態様や具体例に基づいてなされることがあるが、本発明はそのような実施態様や具体例に限定されるものではない。なお、本明細書において「～」を用いて表される数値範囲は、「～」の前後に記載される数値を下限値および上限値として含む範囲を意味する。

[0037] 本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体

まず、前記一般式(1)における各置換基について説明する。各置換基の説明における「C₁～C₄」は、炭素数が1～4の範囲内にあることを意味する。

[0038] 「C₁～C₄アルキル基」とは、直鎖、分岐状または環状のC₁～C₄アルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基などがあげられる。

[0039] 「C₁～C₄ヒドロキシアルキル基」とは、前記「C₁～C₄アルキル基」の水素原子のうち1つ又は複数がヒドロキシ基で置換されたアルキル基であり、具体例としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基などがあげられる。

[0040] 「C₁～C₄ハロアルキル基」とは、前記「C₁～C₄アルキル基」の水素原子のうち1つ又は複数がハロゲン原子で置換されたアルキル基であり、具体例としては、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基などがあげられる。

[0041] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を

意味する。

[0042] 「 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基」とは、アルキル部分が、前記「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」と同義であるアルコキシ基を意味し、たとえば、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、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基などがあげられる。

[0043] 「 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ基」とは、ハロアルキル部分が、前記「 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル基」と同義であるハロアルコキシ基を意味し、たとえば、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基などがあげられる。

[0044] 環Aにおける「置換されていてもよいシクロアルキル」および環Bにおける「シクロアルキル」の「シクロアルキル」とは、環状飽和炭化水素環を表わし、 $C_4 \sim C_8$ の環状飽和炭化水素環が好ましく、たとえば、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。環Aにおけるシクロアルキルは、好ましくはシクロヘキシルであり、この場合、置換基Eの置換位置は、4位が好ましく、その立体配置は、トランス配置であってもシス配置であっても良いが、より好ましくはトランス配置である。

[0045] 前記「置換されていてもよいシクロアルキル」における「置換されていてもよい」とは、置換基E以外に、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、カルボキシ基などの置換基で置換されていてもよいことを意味する。これらの置換基は、全ての可能な位置で一個以上置換し得る。複数個置換する場合は、それらの置換基は同一であっても異なってもよい。ここで、「ハロゲン原子」、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」および「 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基」は前記と同じ意味を示す。

[0046] 環Aにおける「置換されていてもよいアリール」および環Bにおける「アリール」の「アリール」とは、芳香族炭化水素環を表わし、 $C_6 \sim C_{10}$ の芳香族炭化水素環が好ましく、たとえば、フェニル、ナフチルなどがあげられる。より好ましくはフェニルである。

[0047] 前記「置換されていてもよいアリール」における「置換されていてもよい」とは、置換基E以外に、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、カルボキシル基などの置換基で置換されていてもよいことを意味する。これらの置換基は、全ての可能な位置で一個以上置換し得る。複数個置換する場合は、それらの置換基は同一であっても異なってもよい。ここで、「ハロゲン原子」、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」および「 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基」は前記と同じ意味を示す。

[0048] 環Aにおける「置換されていてもよいヘテロアリール」および環Bにおける「ヘテロアリール」の「ヘテロアリール」とは、環構成原子として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5～8員の単環式不飽和ヘテロ環あるいは前記単環不飽和ヘテロ環がベンゼン環などと縮環して形成される2環式不飽和ヘテロ環を表す。ここで不飽和ヘテロ環とは、環内に少なくとも1つの不飽和結合を有するヘテロ環を言う。このようなヘテロアリの具体例としては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、イミダゾピリジル、キノキサリニル、ベンゾピリミジニル、キナゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリルなどを挙げることができ、これらのうち、好ましくはピリジル、チエニルおよびインドリルである。

[0049] 前記「置換されていてもよいヘテロアリール」における「置換されていてもよい」とは、置換基E以外に、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、カルボキシル基などの置換基で置換されていてもよいことを意味する。これらの置換基は、全ての可能な位置で一個以上置換し得る。複数個置換する場合は、それ

らの置換基は同一であっても異なってもよい。ここで、「ハロゲン原子」、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」および「 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基」は前記と同じ意味を示す。

[0050] R^4 と R^5 が隣接する炭素原子と一体となって形成する「 $C_3 \sim C_6$ の炭素環」とは、 $C_3 \sim C_6$ の環状飽和炭化水素環を意味し、具体例としては、シクロプロパン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環があげられる。

[0051] R^9 と R^{10} が隣接する窒素原子と一体となって形成する「含窒素ヘテロ環」とは、環構成原子として、窒素原子を少なくとも1個含有する3～8員の単環式飽和ヘテロ環を意味し、具体例としては、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環などがあげられる。

[0052] 「カルボキシル基の生物学的等価体」とは、 $-CO_2H$ と同等の電子的または立体的配置を有し、同様に酸性プロトンを放出しうる、カルボキシル基と等価な生物学的性質を有する他の原子や原子団を意味する。例えば、ヒドロキサム酸($-CO-NH-OH$)、ヌルホソアミド($-NH-SO_2-C_1 \sim C_6$ アルキル)、アシルシアナミド($-CO-NH-CN$)、アシルスルホアミド($-CO-NH-SO_2-C_1 \sim C_6$ アルキル)、あるいは、チトラゾリル、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、オキサチアジアゾリル、チアジアゾロニル、トリアゾールチオニル、ヒドロキシソキサゾリル等が挙げられ、好ましくはチトラゾリルあるいはオキサジアゾロニルである。

[0053] 一般式(1)で表される化合物において、不斉炭素が存在する場合には、そのラセミ体、ジアステリオ異性体および個々の光学活性体のいずれも本発明に包含されるものである。

[0054] また、一般式(1)で表される化合物が水和物又は溶媒和物を形成する場合、それらも本発明の範囲内に含まれる。

[0055] 一般式(1)で表される4-アルキニルイミダゾール誘導体の薬理学的に許容される塩としては、薬理学的に許容されるものであればよく制限され

ず、たとえば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、有機酸との塩、無機酸との塩およびアミノ酸との塩などがあげられる。無機塩基との塩の例としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩などがあげられる。有機塩基との塩の例としては、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、エタノールアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジベンジルエタノールアミン塩などがあげられる。有機酸との塩の例としては、ギ酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、アスコルビン酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、フェニル酢酸塩、メタンサルホン酸塩、ベンゼンサルホン酸塩などがあげられる。無機酸との塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、スルファミン酸塩、硝酸塩などがあげられる。また、アミノ酸との塩の例としては、グリシン塩、アラニン塩、アルギニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などがあげられる。

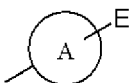
[0056] また、本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体のうち、前記一般式（I）における置換基Eが $-CO_2P$ であるものは、薬理学的に許容される、カルボン酸のエステル化プロドラッグ（以下、「エステルプロドラッグ」という）を示す。ここで、薬理学的に許容されるエステルプロドラッグとは、生体内で加水分解された時に、遊離するアルコールがその投与量において許容されるものを言う。本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体の薬理学的に許容されるエステルプロドラッグの例としては、エチルエステル等のアルキルエステル、プロキセチルエステル、メドキシミルエステル等のダブルエステル型のエステルプロドラッグなどがあげられるが、これらに限定されるものではない。

[0057] 本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体の好ましい態様は一般式（I）中、以下にあげるものである。

[0058] 環Aの好ましい例は、置換されてもよいシクロアルキルまたは置換されてもよいフェニルであり、より好ましくは、シクロヘキシルまたはフェニルである。

[0059] 下記部分：

[化14]



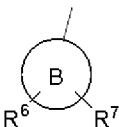
の好ましい例は、4位がEで置換されたシクロヘキシルまたは4位がEで置換されたフェニルである。ここで、Eは、前記で定義されたとおりであるが、より好ましくは、 $-\text{CO}_2\text{H}$ またはテトラゾリルである。

[0060] R^1 の好ましい例は、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、塩素原子、ジフルオロメチル基またはトリフルオロメチル基であり、より好ましくは、塩素原子である。

[0061] 環Bの好ましい例は、フェニルである。

[0062] 下記部分：

[化15]

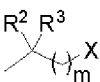


の好ましい例は、4位が R^6 で置換されたフェニルであり、 R^7 は水素であり、この場合 R^6 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ハロアルキル基および $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ハロアルコキシ基のいずれかである。

[0063] n は好ましくは1であり、 Y は好ましくは単結合である。

[0064] 下記部分の好ましい態様は、以下のものである。

[0065] [化16]



[0066] X は好ましくは $-\text{OR}^8$ (R^8 は前記で定義されたとおりである) である。

R^8 は、好ましくは、水素原子若しくはメチル基であり、より好ましくは、メチル基である。

[0067] R^2 および R^3 は好ましくはともに $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基であるか、あるいは

R^2 と R^3 が隣接する炭素原子と一体となって $C_3 \sim C_6$ の炭素環を形成する場合であり、より好ましくはともにメチル基である。

[0068] m は好ましくは0である。

[0069] 本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体の製造方法

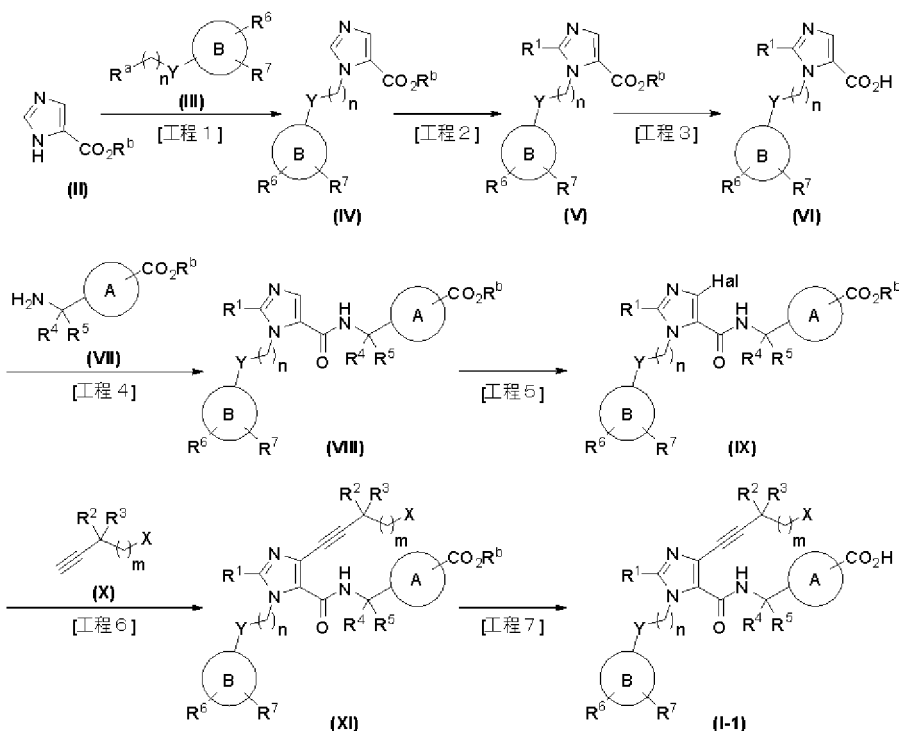
上記の一般式(1)で表される化合物は、種々の方法で製造できるが、例えば、以下に示す製造方法により、製造することができる。

[0070] 以下の製造方法において使用される「保護基」の具体例としては、*tert*-ブチル基、ベンジル基、*o*-メチルベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*o*-クロロベンジル基、2,4-ジクロロベンジル基、*p*-ブロモベンジル基、アリル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*o*-メチルベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、*o*-クロロベンジルオキシカルボニル基、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル基、*p*-ブロモベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基、トリエチルシリル基、トリメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、カルボニルの保護基（たとえば、エタンジオール、プロパンジオール、メルカプトエタノール、メルカプトプロパノール、エタンジチオール、プロパンジチオールなどによる保護基）などがあげられる。

[0071] 一般式(1)で表される化合物のうち、置換基Eが $-CO_2H$ である化合物(I-1)は、例えば以下の反応式-1（工程1～工程7）に示される方法により製造することができる。

[0072] <反応式-1>

[化17]



[式中、A、B、m、n、 $R^1 \sim R^7$ 、X及びYについては前述の一般式 (I) で定義した通りである。また、 R^a は水酸基あるいはハロゲン原子、 R^b は炭素数1～15のアルキル基、Halはハロゲン原子を表す。]

[0073] (工程1)

一般式 (II) で表される1H-イミダゾール-5-カルボン酸エステル誘導体と一般式 (III) で表されるアルコール (R^a が水酸基) に、適当な中性溶媒 (例えばテトラヒドロフラン、トルエン、あるいはそれらの混合溶媒) 中で、アゾジカルボン酸エチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルなどのアゾジカルボン酸エステル誘導体と、トリフェニルホスフィン、トリーn-ブチルホスフィンなどのホスフィン誘導体とを作用させて、対応する一般式 (IV) で表される化合物を製造することができる。また、一般式 (III) で表されるハライド (R^a がハロゲン原子) を用いる場合には、前記ハライドに一般式 (II) で表される化合物と塩基を作用させることによって対応する一般式 (IV) で表される化合物を製造することができる。前記塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化

物類、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類等が挙げられる。使用される溶媒としては不活性溶媒であれば特に制限されず、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、アセトン等のケトン類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。反応温度はとくに限定されず、例えば0 °C~60 °Cが好ましい。反応時間は、1時間~24時間が好ましい。

[0074] (工程2)

一般式(IV)で表される化合物のイミダゾール環の2位へは、当業者においてよく知られた方法で塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を導入し、対応する一般式(V)で表される化合物を製造する事ができる。例えば、一般式(IV)で表される化合物をN, N-ジメチルホルムアミド中で、N-クロロスクシンイミドを作用させることにより一般式(V)で表される塩化物へと変換することができる。使用される溶媒としては不活性溶媒であれば特に制限されず、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。反応温度はとくに限定されず、例えば室温~80 °Cが好ましい。反応時間は、1時間~24時間が好ましい。

[0075] また、この工程2で得られた一般式(V)で表される化合物は、当業者に良

く知られた各種の有機典型金属化合物（例えばアルキルボロン酸誘導体など）や置換可能な水素原子を持つ化合物（例えばメタノールなど）を、パラジウム触媒及び塩基、あるいは塩基の共存下において反応させることによって、そのR¹に導入されたハロゲン置換基をC₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基あるいはトリフルオロメチル基へと変換することができる。この反応は、工程2終了後に行っても良く、後の工程に影響を及ぼさない限り、適宜、後の工程後に行っても良い。例えば、一般式（V）で表される化合物を1，4-ジオキサンと水の混合溶媒中で、シクロプロピルボロン酸ピナコールエステル等のアルキルボロン酸誘導体とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等のパラジウム触媒及び炭酸セシウム等の塩基と反応させることによって、R¹に導入されたハロゲン原子をシクロプロピル基に変換することができる。ここで用いられる溶媒の例としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン等のエーテル類、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒及びこれらの混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基類が挙げられる。パラジウム触媒としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、酢酸パラジウム、塩化パラジウム-1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン等が挙げられる。反応温度はとくに限定されず、例えば室温～110℃が好ましい。反応時間は、1時間～24時間が好ましい。あるいは、一般式（V）の化合物をメタノール等の置換可能な水素原子を持つ化合物中で、ナトリウムメトキシド等の塩基と反応させることによって、R¹に導入されたハロゲン置換基をメトキシ基に変換することができる。ここで用いられる溶媒の例としては、メタノール、エタノール等のプロトン性極性溶媒が挙げられる。

が、これらに限定されない。塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等が挙げられる。反応温度はとくに限定されず、例えば室温～80℃が好ましい。反応時間は、1時間～24時間が好ましい。

[0076] なお、一般式 (I) における R¹ が水素原子の場合、本工程 2 を経ず、次の工程 3 にしたがう。

[0077] (工程 3)

一般式 (V) で表されるエステル誘導体を、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物類の水溶液を用いて加水分解することにより、一般式 (VI) で表されるカルボン酸誘導体を製造することができる。反応溶媒としては、水と混和し得る有機溶媒であれば特に限定されず、メタノール、エタノール等のプロトン性極性溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等が挙げられる。反応温度はとくに限定されず、例えば室温～90℃が好ましい。反応時間は、1時間～24時間が好ましい。

[0078] (工程 4)

一般式 (VI) で表されるカルボン酸誘導体と、一般式 (VII) で表されるアミン誘導体あるいはその塩とで、縮合反応を実施することによって一般式 (VIII) で表される化合物を製造することができる。縮合反応とは、例えば、不活性溶媒中、塩基存在下または非存在下、縮合剤を用いた反応があげられる。この場合、縮合剤としては N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸 (HATU) 等のカルボジイミド類が挙げられる。また、一般式 (VI) で表されるカルボン酸誘導体をカルボキシル基に対する活性化剤を用いて反応性中間体へと誘導した後、一般式 (VII) で表されるアミン誘導体あるいはその塩と反応させることによっても一般式 (VIII) で表される化合物を製造することができる。この場合、カルボキシル基に対する活性化剤としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、ホスゲン、トリホスゲン、1,1'-カルボニルジイミダゾール、クロロ炭

酸エチル等が挙げられる。反応温度はとくに限定されず、例えば 0 °C～80 °C が好ましい。反応時間は、1 時間～24 時間が好ましい。

[0079] (工程 5)

一般式 (VIII) で表される化合物のイミダゾール環の 4 位へは、当業者においてよく知られた方法で塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を導入することができる。例えば、一般式 (VIII) で表される化合物を N, N-ジメチルホルムアミド中で、N-ブロモスクシンイミドを作用させることにより一般式 (IX) で表される臭化物へと変換することができる。使用される溶媒としては不活性溶媒であれば特に制限されず、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。反応温度はとくに限定されず、例えば室温～90 °C が好ましい。反応時間は、1 時間～24 時間が好ましい。

[0080] (工程 6)

一般式 (IX) で表される化合物と一般式 (X) で表されるアルキン誘導体の混合物を、塩基存在下、パラジウム触媒及び銅触媒を作用させることによって、一般式 (XI) で表される化合物を製造することができる。本反応はアルゴンなどの不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。反応に使用される溶媒としては不活性溶媒であれば特に制限されず、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有

機塩基類等が挙げられる。なお、本工程では、前記不活性溶媒を使用せずに、前記塩基を溶媒として用いても良い。パラジウム触媒としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、酢酸パラジウム、塩化パラジウム-1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン等が挙げられる。パラジウム触媒の添加量は、一般式（IX）で表される化合物に対して通常1～50 mol%、好ましくは5～20 mol%程度であればよい。銅触媒としては、ヨウ化銅等が挙げられる。銅触媒の添加量は、一般式（IX）で表される化合物に対して通常1～50 mol%、好ましくは5～20 mol%程度であればよい。反応温度はとくに限定されず、例えば室温～90℃が好ましい。反応時間は、1時間～24時間が好ましい。

[0081] ここで、一般式（XI）で表される化合物を製造するにあたっては、当業者における周知の方法もしくは公知の方法またはそれらに準じた方法によって、所望の化合物となるように予め一般式（X）で表される化合物を調製しても良いし、あるいは、変換可能な置換基を有する状態で、先に工程6を行った後、当業者において周知の方法もしくは公知の方法またはそれらに準じた方法によって、所望の化合物となるように適宜、置換基の変換を行っても良い。後者の例としては、例えば、一般式（X）で表される化合物の置換基Xが水酸基の化合物を用いて工程6を行った後、当該水酸基をフッ素原子やアルコキシ基へと変換する方法などが挙げられる。この場合、前記水酸基が保護基によって保護された状態で工程6を行ったのちに、水酸基の保護基を除去しても良い。

[0082] また、本工程で得られる一般式（XI）で表されるエステル誘導体を、本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体の薬理学的に許容されるエステルプロドラッグとしても良い。

[0083] （工程7）

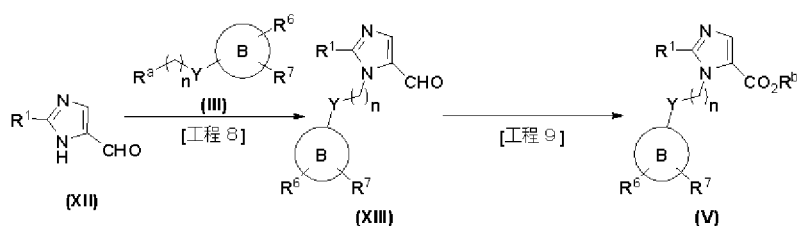
一般式（XI）で表されるエステル誘導体を、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物類の水溶液を用いて加

水分解することにより、一般式 (I-1) で表される化合物を製造することができる。反応溶媒としては、水と混和し得る有機溶媒であれば特に限定されず、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のプロトン性極性溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等、あるいは、これらの混合溶媒が挙げられる。反応温度はとくに限定されず、例えば室温～90 °Cが好ましい。反応時間は、1 時間～24時間が好ましい。

[0084] 前記反応式-1 における一般式 (V) で表される化合物は以下の反応式-2 (工程8～工程9) によっても製造することができる。

[0085] <反応式-2>

[化18]



[式中、B、n、R¹、R⁶、R⁷及びYについては前述の一般式 (I) で定義した通りである。また、R^aは水酸基あるいはハロゲン原子、R^bは炭素数1～15のアルキル基を表す。]

[0086] (工程8)

一般式 (XII) で表される1H-イミダゾール-5-カルボン酸エステル誘導体と一般式 (III) で表されるアルコール (R^aが水酸基) に、適当な中性溶媒 (例えばテトラヒドロフラン、トルエンあるいはそれらの混合溶媒) 中で、アゾジカルボン酸エチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルなどのアゾジカルボン酸エステル誘導体と、トリフェニルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィンなどのホスフィン誘導体とを作用させて、対応する一般式 (XII I) の化合物を製造することができる。また、一般式 (III) で表されるハライド (R^aがハロゲン原子) を用いる場合には、前記ハライドに一般式 (XII I) で表される化合物と塩基を作用させることによって対応する一般式 (XIII

）の化合物を製造することができる。前記塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物類、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類等が挙げられる。使用される溶媒としては不活性溶媒であれば特に制限されず、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、アセトン等のケトン類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。反応温度はとくに限定されず、例えば-20℃～室温が好ましい。反応時間は、1時間～24時間が好ましい。

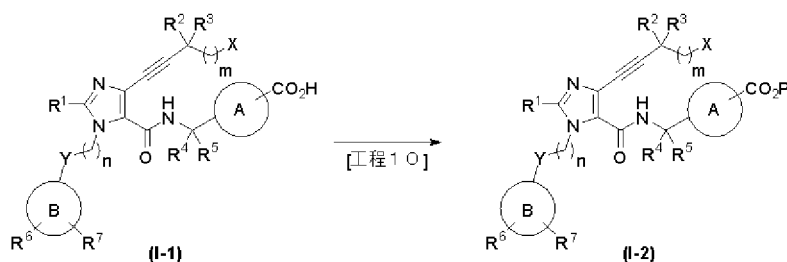
[0087] (工程9)

一般式 (XIII) で表されるホルミル誘導体をメタノール、エタノール等のアルコール溶媒中で、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物類とヨウ素を作用させることにより、一般式 (V) で表される化合物を製造することができる。反応温度はとくに限定されず、例えば0℃～室温が好ましい。反応時間は、1時間～24時間が好ましい。

一般式 (I) で表される化合物において、置換基Eが $-CO_2P$ である一般式 (I-2) で表される化合物は、前記反応式-1における一般式 (I-1) で表される化合物を用いて、例えば以下の反応式-3 (工程10) に示される方法により製造することができる。

[0088] <反応式-3>

[化19]



[式中、A、B、m、n、 $R^1 \sim R^7$ 、X、Y及び CO_2P については前述の一般式(1)で定義した通りである。]

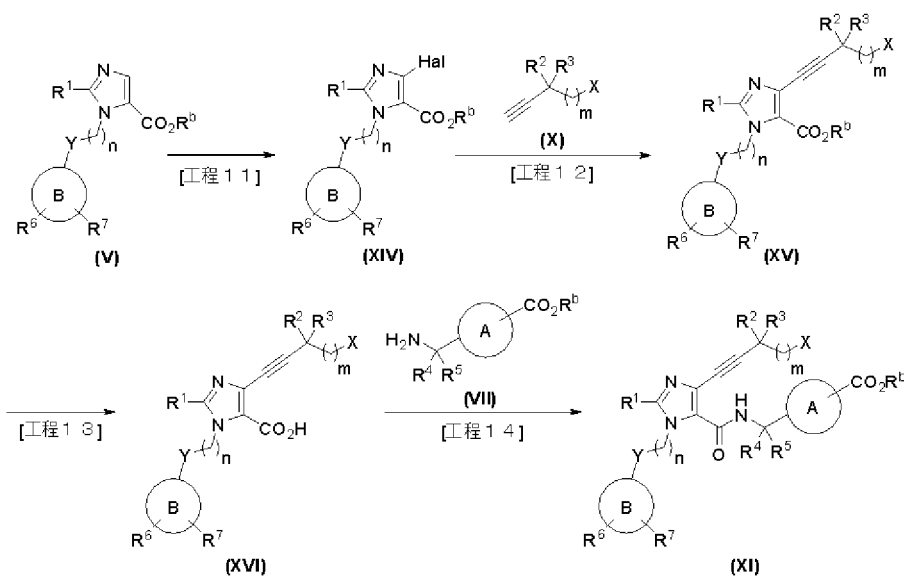
[0089] (工程10)

一般式(I-1)で表される化合物は、当業者に周知の一般的な条件下でエステル化して一般式(I-2)で表されるエステル誘導体へと容易に変換することができる。例えば、カルボン酸(I-1)をN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリルなどの適切な有機溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムまたは水素化ナトリウムなどの適切な塩基を用いて、臭化エチルなどのハロゲン化アルキル、あるいはメタンスルホン酸エチルなどのスルホン酸エステルと反応させることにより、一般式(I-2)で表される化合物を製造することができる。反応温度はとくに限定されず、例えば0℃～100℃が好ましい。反応時間は、1時間～24時間が好ましい。

前記反応式-1における一般式(XI)で表される化合物は、例えば以下の反応式-4(工程11～工程14)に示される方法により製造することもできる。

[0090] <反応式-4>

[化20]



[式中、A、B、m、n、 $R^1 \sim R^7$ 、X及びYについては前述の一般式(Ⅰ)で定義した通りである。また、 R^b は炭素数1～15のアルキル基、Halはハロゲン原子を表す。]

[0091] (工程 1 1)

一般式(V)で表される化合物を、工程5と同様の方法によって、一般式(XIV)で表されるハロゲン化物へと変換することができる。

[0092] (工程 1 2)

一般式(XIV)で表されるハロゲン化物を、工程6と同様の方法によって、一般式(XV)で表される化合物へと変換することができる。

[0093] (工程 1 3)

一般式(XV)で表される化合物を工程3と同様の方法によって、一般式(XVI)で表される化合物へと変換することができる。

[0094] (工程 1 4)

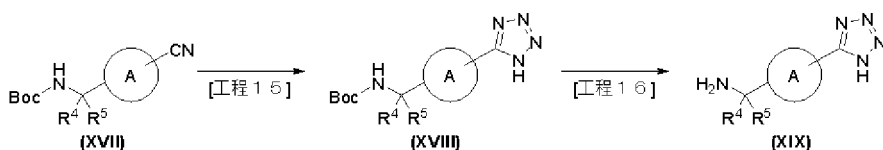
一般式(XVI)で表される化合物を工程4と同様の方法によって、一般式(XI)で表される化合物へと変換することができる。

[0095] 一般式(Ⅰ)で表される化合物のうち、置換基Eがテトラゾリルであるものは、例えば、以下の反応式-5に示される方法にて一般式(XIX)で表され

る中間体アミンを製造し、この一般式 (XIX) で表される中間体アミンを前記反応式-1の(工程4)における一般式(VII)で表される化合物の代わり、あるいは前記反応式-4の工程14における一般式(VII)で表される化合物の代わりに用いることで、同様の方法により製造することができる。

[0096] <反応式-5>

[化21]



[式中、A、R⁴及びR⁵については前述の一般式(1)で定義した通りである。]

[0097] (工程15)

一般式(XVII)で表される化合物は、当業者によく知られた方法で、そのシアノ基を、テトラゾリル基へと変換することにより、一般式(XVIII)で表される化合物へと変換することができる。例えば、一般式(XVII)で表される化合物を反応に不活性な溶媒中で、必要により酸あるいは塩基の存在下で、適切なテトラゾール環を構築するための試薬(例えばアジ化ナトリウム、アジ化リチウム、アジ化トリメチルチン、アジ化トリブチルチン等)を作用させることによって一般式(XVIII)で表される化合物を製造することができる。ここで用いられる不活性な溶媒の例としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等が挙げられる。使用される酸としては、塩化アンモニウム、塩酸、臭化亜鉛等が挙げられる。使用される塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。反応温度はとくに限定されず、例えば室温~150℃が好ましい。反応時間は、1時間~24時間が好ましい。

[0098] (工程16)

一般式(XVIII)で表される化合物は、その保護基であるtert-ブトキ

シカルボニル基を、当業者においてよく知られた脱保護の方法で除去することにより、一般式 (XIX) で表される化合物へと変換することができる。脱保護の方法としては、例えばグリーン (Green) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」に記載されている方法が挙げられる。

[0099] このように、一般式 (I) で表される化合物のうち、置換基Eがカルボキシル基の生物学的等価体であるものは、所望の化合物となるように、公知の方法あるいは公知の方法に準拠した方法を用いて、中間体アミンを調製したのち、反応式-1や反応式-4と同様の方法によって製造すれば良い。また、前記カルボキシル基の生物学的等価体がカルボン酸から容易に変換できるものについては、化合物 (I-1) から公知の方法あるいは公知の方法に準拠した方法にて製造することもできる。

[0100] 前述した方法で製造される本発明の一般式 (I) で表される化合物は遊離化合物、その塩、その水和物もしくはエタノール和物などの各種溶媒和物または結晶多形の物質として単離精製される。本発明化合物の薬理学的に許容される塩は常法の造塩反応により製造することができる。単離精製は抽出分別、結晶化、各種分画クロマトグラフィーなどの化学操作を適用して行なわれる。

[0101] 本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体は、下記の試験例1に示すように、優れたEP4受容体拮抗作用を有する。「EP4受容体拮抗作用」とは、プロスタグランジンE2 (PGE2) のEP4受容体を介した作用を遮断することをいう。PGE2は、EP4受容体を介して、炎症反応 (免疫炎症反応を含む)、平滑筋の弛緩、発痛、リンパ球分化、メサングウム細胞の肥大または増殖、胃腸粘液の分泌などに関与している。したがって、EP4受容体拮抗作用を有する本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体は、EP4受容体を介したPGE2の作用に関連した疾患の処置、すなわち治療または予防に用いられる医薬として有用であるところ、特に、PGE2が炎症反応 (免疫炎症反応を含む) や発痛に強く関与していることから、とりわけ

、E P 4 受容体を介したP G E 2の作用に関連した疾患の消炎及び／又は鎮痛、例えば、炎症性の疾患（免疫性の疾患を含む）や種々の疼痛を伴う疾患等の消炎及び／又は鎮痛に用いられる医薬として、より有用である。更に、本発明の4－アルキニルイミダゾール誘導体は、T h 1細胞及び／又はT h 1 7細胞の活性化により組織破壊が生じ炎症が惹起されることによっておこる免疫性疾患の処置、すなわち治療または予防に用いられる医薬としてもまた特に有用である。E P 4 受容体拮抗作用を有する化合物が上記免疫性疾患に治療効果を有することについては、E P 4 受容体拮抗作用を有する複数の互いに異なる骨格の化合物についての、上記免疫性疾患の動物モデルであるE A E（Experimental autoimmune encephalomyelitis；実験的自己免疫性脳脊髄炎）モデルにおける有効性によって確認されている。ゆえに、優れたE P 4 受容体拮抗作用を有する本発明の4－アルキニルイミダゾール誘導体も上記免疫性疾患に対して治療効果を有することが十分推認される。また、E P 4 受容体拮抗作用を有する本発明の4－アルキニルイミダゾール誘導体は、その作用機作から、N S A I D s / C O X 阻害薬のようにアラキドン酸カスケードを阻害することなく、P G E 2の作用点のみを遮断するため、N S A I D s / C O X 阻害薬に特徴的な副作用を示さないことが期待される。

[0102] E P 4 受容体を介したP G E 2の作用と種々の疾患との関連性については、これまでに数多くの報告がなされている。E P 4 受容体を介したP G E 2の作用に関連した疾患のうち、典型的なものとしては、「炎症を伴う疾患（炎症性疾患）または炎症に起因して痛みが生じる疾患（炎症性疼痛）」であり、その具体例としては、関節炎疼痛（参考文献1, 2, 3）、関節リウマチ（参考文献2, 3）、変形性関節症（参考文献3）、腰痛症（参考文献1）、肩関節周囲炎（参考文献1）、頸肩腕症候群（参考文献1）、腱炎（参考文献4）、腱鞘炎（参考文献4）、多発性硬化症（参考文献2, 6）、全身性エリテマトーデス（参考文献1）、痛風（参考文献1）、多発性筋炎・皮膚筋炎（参考文献1）、血管炎症候群（参考文献1）、強直性脊椎炎（参考文献1）、急性腎炎（参考文献14）、慢性腎炎（参考文献14）、潰瘍性大腸炎（参考文献2）、クローン病（参考文献

2)、アトピー性皮膚炎(参考文献6)、乾癬(参考文献6)、接触性皮膚炎(参考文献6)、滑液包炎(参考文献5)、間質性膀胱炎(参考文献12)、頭痛(参考文献15)、動脈硬化(参考文献1)などが例示される。

[0103] 上記疾患のうち、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎は、Th1細胞及び／又はTh17細胞の活性化により組織破壊が生じ炎症が惹起されることによっておこる免疫性疾患(すなわち、Th1細胞及び／又はTh17細胞が関与する免疫性疾患)である(参考文献2,6)。

[0104] また、EP4受容体を介したPGE2の作用に関連した疾患のうち、同じく典型的なものとしては、末梢神経の侵害受容器が刺激されることによって痛みが生じる疾患(侵害受容性疼痛)であり、その具体例としては、手術後疼痛(参考文献1)、抜歯後疼痛(参考文献1)、外傷(打撲、捻挫、挫傷、火傷)後の腫脹・疼痛(参考文献1)、癌性疼痛(参考文献1)、歯肉炎(参考文献1)などが例示される。さらに、EP4受容体を介したPGE2の作用に関連した疾患としては、何らかの原因により神経が障害されることで痛みが生じる疾患である神経因性疼痛(参考文献7)も挙げることができ、その具体例としては、例えば、アロディニア、ヘルペス後疼痛、線維筋痛症、糖尿病の合併症に伴う痛みやしびれ、坐骨神経痛、また脳卒中や脊髄損傷による痛みなどが例示される。

[0105] その他、EP4受容体を介したPGE2の作用に関連した疾患としては、アルツハイマー病(参考文献8)、悪性腫瘍(参考文献9)およびその転移(参考文献10)、大動脈瘤(参考文献11)、過活動膀胱(参考文献12)、腎不全(参考文献14)、動脈管開存症(参考文献13)、急性肺障害/急性窮迫性呼吸症候群(参考文献16)、糖尿病性網膜症(参考文献17)、加齢黄斑変性症(参考文献17)、術後癒着(参考文献18)も挙げることができる。ただし、EP4受容体を介したPGE2の作用に関連した疾患は、以上の例示に限定されるものではない。

[0106] 参考文献

- 参考文献 1: NSAIDsの選び方・使い方ハンドブック、編集：佐野統、羊土社
- 参考文献 2: Sakata D, et al, J Pharmacol Sci, 112, 1-5, 2010
- 参考文献 3: Clark P, et al, J Pharmacol Exp Ther, 325, 425-434, 2008
- 参考文献 4: Thampatty BP, et al, Gene, 386, 154-161, 2007
- 参考文献 5: Petri M, et al. J Rheumatol 31, 1614-1620, 2004
- 参考文献 6: Yao C, et al, Nature Medicine, 15, 633-640, 2009
- 参考文献 7: St-Jacques B, et al, J Neurochem, 118, 841-854, 2011
- 参考文献 8: Hoshino T, et al, J Neurochem, 120, 795-805, 2012
- 参考文献 9: Katoh H, et al, Inflammation and Regeneration, 31, 316-324, 2011
- 参考文献 10: Ma X, et al, Oncoimmunology, 2, e22647, 2013
- 参考文献 11: Yokoyama U, et al, PloS One, 7, e36724, 2012
- 参考文献 12: Chuang YC, et al, BJU Int, 106, 1782-1787, 2010
- 参考文献 13: Wright DH, et al, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 281, R1345-1360, 2001
- 参考文献 14: 国際公開WO 2003/099857号パンフレット
- 参考文献 15: Antonova M, et al. J Headache Pain 12, 551-559, 2011
- 参考文献 16: Aso H, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 302, L266-73, 2011
- 参考文献 17: Yanni SE, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 50, 5479-5486, 2009
- 参考文献 18: Zhang Y, et al. Blood 118, 5355-5364, 2011

[0107] 本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体は、下記の試験例に示すように、カラゲニン誘発痛覚モデルやアジュバント誘発慢性関節炎モデルにおいて疼痛閾値を有意に上昇させ、優れた鎮痛効果を示し、モノヨード酢酸誘発関節痛モデルにおける関節痛をも抑制した。

[0108] また、本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体は、下記の試験例に示すように、カラゲニン誘発炎症モデルにおいて、優れた抗炎症効果を示し、

アジュバント誘発慢性関節炎モデルにおいても、優れた抗炎症効果を示した。

[0109] これらのことから、本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体は、急性及び／又は慢性の炎症疼痛モデルにおいて優れた消炎及び／または鎮痛効果を有することがわかる。

[0110] よって、本発明の化合物は、前記EP4受容体を介したPGE2の作用に関連した疾患の中でも、「炎症を伴う疾患（炎症性疾患）または炎症に起因して痛みが生じる疾患（炎症性疼痛）」の消炎及び／又は鎮痛に用いられる医薬としてより好ましく、関節炎疼痛、関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱炎および腱鞘炎からなる群より選択される1つ以上の疾患の消炎及び／又は鎮痛に用いられる医薬としてより一層好ましい。

[0111] また、本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体は、優れたEP4受容体拮抗作用を有することから、EP4受容体拮抗剤として有用であり、Th1細胞及び／又はTh17細胞の活性化により組織破壊が生じ炎症が惹起されることによっておこる免疫性疾患（すなわち、Th1細胞及び／又はTh17細胞が関与する免疫性疾患）の処置に用いられる医薬としてもまた有用である。とりわけ、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、乾癬及び接触性皮膚炎からなる群より選択される疾患の1つ以上の疾患の処置に用いられる医薬としてより好ましく、多発性硬化症の処置に用いられる医薬としてより一層好ましい。

[0112] 本発明のアルキニルイミダゾール誘導体を含有する医薬は、全身的または局所的に、経口、または非経口、例えば、経皮、経鼻、経気道、経肺、点眼、静脈内注射、皮下注射、直腸内投与などで投与される。また剤形は、投与経路に応じて適宜選択することができ、たとえば、錠剤、トローチ剤、舌下錠、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、液剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、ゼリー剤、懸濁剤、シロップ剤、点眼剤、点鼻剤、吸入剤、坐剤、注射剤などがあげられる。また、本発明の4-アルキニルイ

ミダゾール誘導体を含有する医薬は、薬理学的に許容されるキャリアー、すなわち賦形剤、さらには必要に応じて、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、滑沢剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、安定剤、保存剤、着色剤、甘味剤、溶解補助剤などの一般的に用いられる各種の添加剤を適宜含んでいてもよく、当該技術分野の常法に従って調製することができる。

- [0113] 本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体を含有する医薬の投与量は、投与対象、投与ルート、症状などの条件によって適宜決定すればよく、たとえば、成人の患者に対して経口投与する場合、有効成分である本化合物を通常1回量として、約0.01~1000mg、好ましくは0.1~400mgの範囲であればよく、1日1~3回投与するのが好ましい。

実施例

- [0114] 以下に実施例と試験例を挙げて本発明の特徴をさらに具体的に説明する。以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができる。従って、本発明の範囲は以下に示す具体例により限定的に解釈されるべきものではない。

- [0115] なお、以下に示す¹H-NMRスペクトルは、重クロロホルム(CDCI₃)、重メタノール(CD₃OD)または重ジメチルスルホキシド(DMSO-d₆)を溶媒とし、テトラメチルシラン(TMS)を内部標準として、JNM-EC400型スペクトルメーター(400MHz、日本電子(株)製)で測定した。化学シフトの測定結果は、δ値をppmで示し、結合定数のJ値をHzで示した。略号のsはsinglet、dはdoublet、tはtriplet、qはquartet、mはmultiplet、brはbroadを意味する。質量スペクトル(エレクトロスプレーイオン化法:ESI-MS)測定には、サーモフィッシャーサイエンティフィック(株)製Exactiveを使用した。

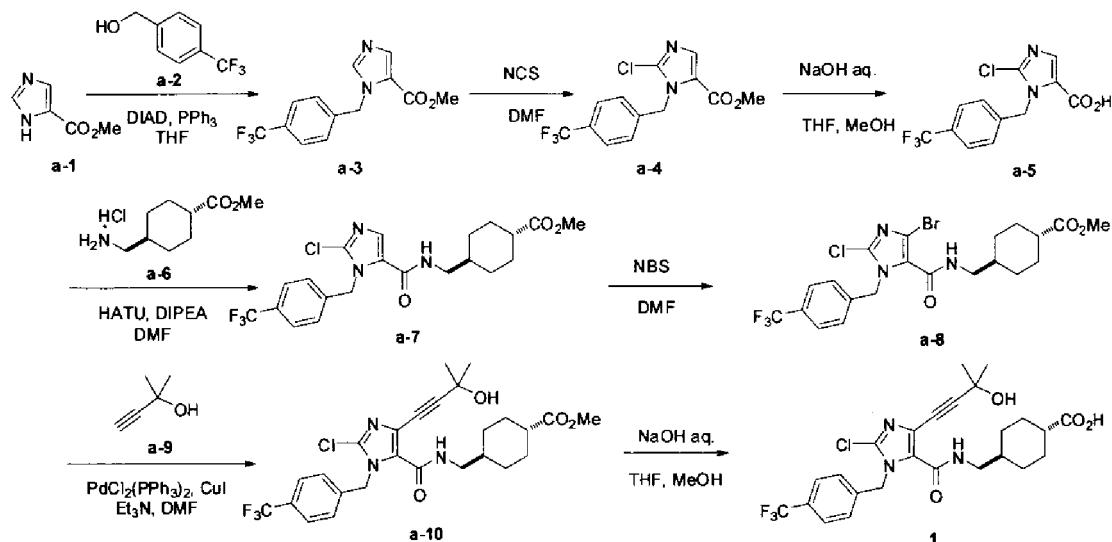
- [0116] 実施例1

トランス-4-({2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)シクロヘキサンカルボン酸

(化合物 1)

化合物 1 を以下に示す反応式に従って製造した。

[0117] [化22]



[0118] (1) 4-イミダゾールカルボン酸メチル (a-1) (5.0 g, 39 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (100 mL) 溶液に、p-トリフルオロメチルベンジルアルコール (a-2) (6.5 mL, 48 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (PPh₃) (12 g, 47 mmol) を加え、1.9 mol/L アゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD) のトルエン溶液 (25 mL, 48 mmol) を滴下し、室温で3時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、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 = 50 : 50 ~ 0 : 100) で精製し、再度シリカゲル (NH) カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 10 ~ 50 : 50) で精製することにより、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (a-3) (収量 7.7 g, 収率69%) を得た。

(2) 前記化合物 (a-3) (7.7 g, 27 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (54 mL) 溶液に、N-クロロスクシンイミド (NCS) (3.6

g, 27 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 90:10 ~ 50:50) で精製し、2-クロロ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (a-4) (収量 3.7 g, 収率43%) を得た。

(3) 前記化合物 (a-4) (3.72 g, 11.7 mmol) の THF (80 mL) とメタノール (80 mL) の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (14.6 mL, 58.4 mmol) を加え、室温で3 時間攪拌した。反応混合物に 6 mol/L 塩酸を加え、pH を 5 以下にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより、2-クロロ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (a-5) (収量 3.50 g, 収率98%) を得た。

(4) 前記化合物 (a-5) (0.390 g, 1.28 mmol) の DMF (3.9 mL) 溶液に、トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩 (a-6) (0.293 g, 1.41 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) (0.543 mL, 3.20 mmol) 及び O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸 (H A T U) (0.535 g, 1.41 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 50:50 ~ 0:100) で精製することにより、トランス-4-({2-クロロ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド} メチル) シクロヘキサンカルボン酸メチル (a-7) (収量 0.516 g, 収率88%) を得た。

(5) 前記化合物 (a-7) (0.516 g, 1.23 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に

、*N*-ブロモスクシンイミド (NBS) (0.261 g, 1.47 mmol) を加え、60 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 70 : 30 ~ 30 : 70) で精製することにより、トランス-4- ({4-ブromo-2-クロロ-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1*H*-イミダゾール-5-カルボキサミド} メチル) シクロヘキサンカルボン酸メチル (a-8) (収量 0.536 g, 収率82%) を得た。

(6) 前記化合物 (a-8) (0.476 g, 0.888 mmol) の DMF (7.5 mL) 溶液に、2-メチル-3-ブチン-2-オール (a-9) (0.260 mL, 2.66 mmol) とトリエチルアミン (2.5 mL) を加えた。混合溶液を脱気し、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.0311 g, 0.0444 mmol) とヨウ化銅 (0.0169 g, 0.0887 mmol) を加え、60 °C で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、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。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 0 : 100) で精製することにより、トランス-4- ({2-クロロ-4- (3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1*H*-イミダゾール-5-カルボキサミド} メチル) シクロヘキサンカルボン酸メチル (a-10) (収量 0.442 g, 収率92%) を得た。

(7) 前記化合物 (a-10) (68 mg, 0.13 mmol) の THF (0.70 mL) とメタノール (0.70 mL) の混合溶媒の溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.70 mL, 1.4 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を 2 mol/L 塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2 ~ 90 : 10) で精製することにより、トランス-4- ({2-クロロ-4- (3-ヒドロキシ-3-メチル-

1-ブチン-1-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)シクロヘキサンカルボン酸(化合物1)(収量59 mg, 収率90%)を得た。化合物1の構造式と物性データを後記表1に示す。

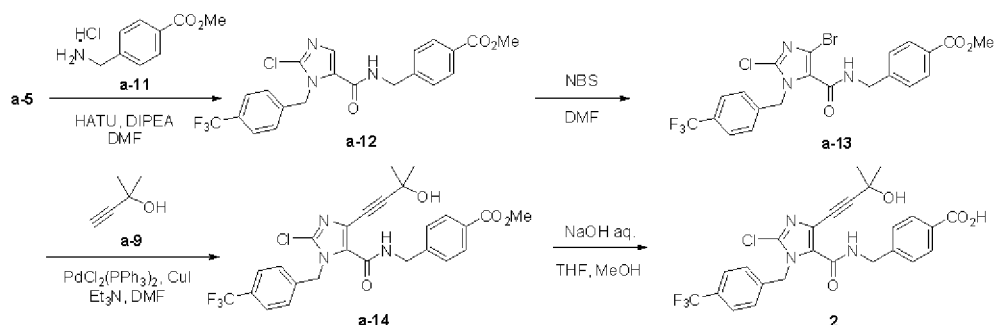
(8) 同様に、後記表1に示す化合物15~17, 23, 24, 26, 27, 29~34, 36, 38, 39をそれぞれ対応する原料を用いて製造した。これら化合物の構造式と物性データを後記表1に示す。

[0119] 実施例2

4-({2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)安息香酸(化合物2)

化合物2を以下に示す反応式に従って製造した。

[0120] [化23]



[0121] (1) 実施例1で得られた化合物(a-5)(8.7 g, 29 mmol)のDMF(87 mL)溶液に、p-(アミノメチル)安息香酸メチル塩酸塩(a-11)(6.9 g, 34 mmol)、DIPEA(12 mL, 71 mmol)及びHATU(12 g, 31 mmol)を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=50:50~0:100)で精製し、4-({2-クロロ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)安息香酸メチル(a-12)(収量11

g, 収率85%)を得た。

(2) 前記化合物 (a-12) (56 mg, 0.12 mmol) の DMF (0.6 mL) 溶液に、NBS (24 mg, 0.14 mmol) を加え、室温で1時間攪拌後、60 °Cで3時間攪拌した。反応混合物に、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 90:10 ~ 50:50) で精製し、4-({4-ブromo-2-クロロ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)安息香酸メチル (a-13) (収量 44 mg, 収率66%)を得た。

(3) 前記化合物 (a-13) (6.9 g, 13 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に、2-メチル-3-ブチン-2-オール (a-9) (3.8 mL, 39 mmol) とトリエチルアミン (34 mL) を加えた。混合溶液を脱気し、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.45 g, 0.65 mmol) とヨウ化銅 (0.25 g, 1.3 mmol) を加え、60 °C で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、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。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 70:30 ~ 0:100) で精製することにより、4-({2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)安息香酸メチル (a-14) (収量 4.5 g, 収率65%)を得た。

(4) 前記化合物 (a-14) (31 mg, 0.058 mmol) の THF (0.3 mL) とメタノール (0.3 mL) の混合溶媒の溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (87 μ L, 0.17 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を 2 mol/L 塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 98:2 ~ 80:20) で精製することによ

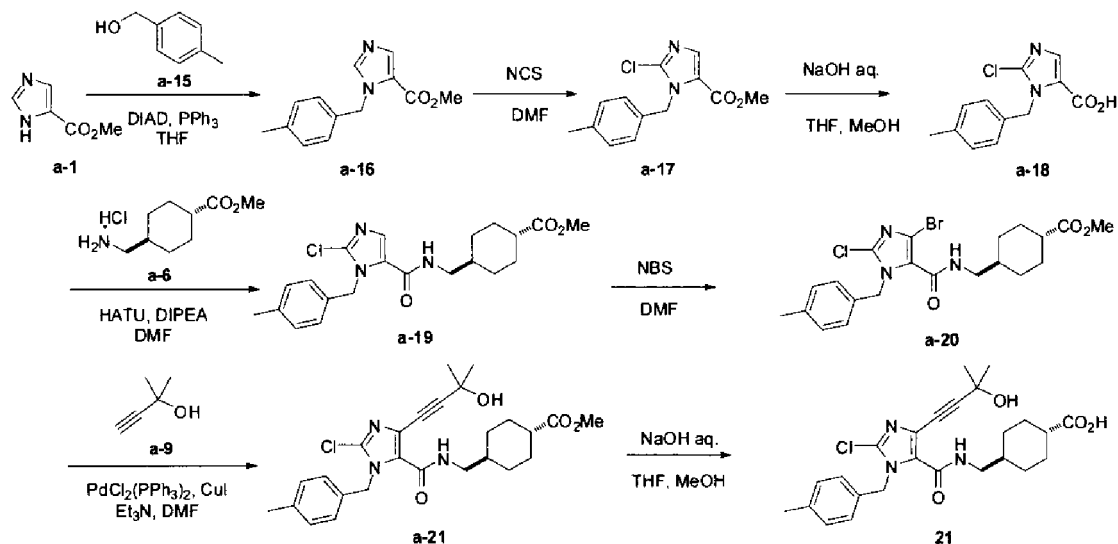
り、4-({2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)安息香酸(化合物2)(収量19 mg, 収率70%)を得た。化合物2の構造式と物性データを後記表1に示す。

(5) 同様に、後記表1に示す化合物3~5及び44をそれぞれ対応する原料を用いて製造した。これら化合物の構造式と物性データを後記表1に示す。

[0122] 実施例3

トランス-4-{[2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド]メチル}シクロヘキサンカルボン酸(化合物21)化合物21を以下に示す反応式に従って製造した。

[0123] [化24]



[0124] (1) 4-イミダゾールカルボン酸メチル(a-1)(3.0 g, 24 mmol)のTHF(60 mL)溶液に、p-メチルベンジルアルコール(a-15)(2.9 g, 24 mmol)及びPPh₃(16 g, 60 mmol)を加え、1.9 mol/L DIADのトルエン

溶液 (32 mL, 60 mmol) を滴下し、室温で15時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製し、1-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (a-16) (収量 4.3 g, 収率78%) を得た。

(2) 前記化合物 (a-16) (4.3 g, 19 mmol) のDMF (90 mL) 溶液に、NCS (2.7 g, 21 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製し、2-クロロ-1-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (a-17) (収量 2.3 g, 収率46%) を得た。

(3) 前記化合物 (a-17) (0.54 g, 2.0 mmol) のTHF (5 mL) とメタノール (5 mL) の混合溶媒の溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (3.1 mL, 6.1 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物に1 mol/L 塩酸を加え、pH を5以下にし、析出した固体を濾取し、2-クロロ-1-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (a-18) (収量 0.42 g, 収率 81%) を得た。

(4) 前記化合物 (a-18) (0.42 g, 1.7 mmol) のDMF (15 mL) 溶液に、トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩 (a-6) (0.45 g, 2.2 mmol)、DIPEA (0.89 mL, 5.0 mmol) 及びHATU (0.82 g, 2.2 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製することにより、トランス-4-{[2-クロロ-1-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド]メチル}シクロヘキサンカルボン酸メチル (a-19) (収量 0.56 g, 収率83%) を得た。

(5) 前記化合物 (a-19) (0.55 g, 1.4 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、NBS (0.32 g, 1.8 mmol) を加え、60 °C で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製することにより、トランス-4- { [4-ブromo-2-クロロ-1-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド] メチル } シクロヘキサンカルボン酸メチル (a-20) (収量 0.44 g, 収率66%) を得た。

(6) 前記化合物 (a-20) (0.18 g, 0.38 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、2-メチル-3-ブチン-2-オール (a-9) (56 μ L, 0.57 mmol) とトリエチルアミン (0.27 mL) を加えた。混合溶液を脱気し、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (13 mg, 0.019 mmol) とヨウ化銅 (3.6 mg, 0.019 mmol) を加え、50 °C で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、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。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、トランス-4- { [2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド] メチル } シクロヘキサンカルボン酸メチル (a-21) (収量 0.097 g, 収率53%) を得た。

(7) 前記化合物 (a-21) (97 mg, 0.20 mmol) の THF (1 mL) とメタノール (1 mL) の混合溶媒の溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL, 2.0 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を 1 mol/L 塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製することにより、トランス-4- { [2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-

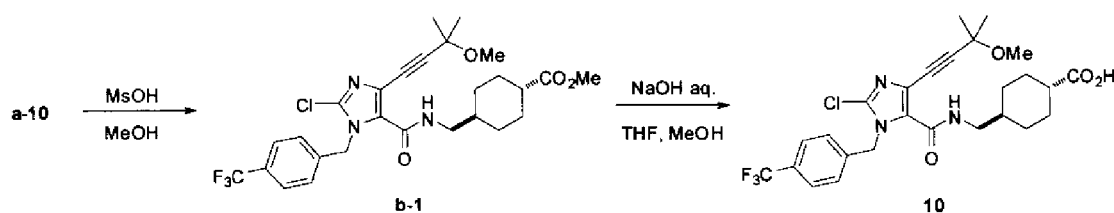
イル) - 1 - (4 - メチルベンジル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド} メチル} シクロヘキサンカルボン酸 (化合物 21) (収量 81 mg, 収率 86%) を得た。化合物 21 の構造式と物性データを後記表 1 に示す。

[0125] 実施例 4

トランス - 4 - ({ 2 - クロロ - 4 - (3 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - ブチン - 1 - イル) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド } メチル) シクロヘキサンカルボン酸 (化合物 10)

化合物 10 を以下に示す反応式に従って製造した。

[0126] [化25]



[0127] (1) 実施例 1 で得られた化合物 (a-10) (81 mg, 0.15 mmol) のメタノール (1.6 mL) 溶液に、メタンスルホン酸 (MsOH) (10 μ L, 0.15 mmol) を加え、60 $^{\circ}$ C で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 ~ 30 : 70) で精製することにより、トランス - 4 - ({ 2 - クロロ - 4 - (3 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - ブチン - 1 - イル) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド } メチル) シクロヘキサンカルボン酸メチル (b-1) (収量 70 mg, 収率 84%) を得た。

(2) 前記化合物 (b-1) (70 mg, 0.13 mmol) の THF (1 mL) とメタノール (1 mL) の混合溶媒の溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.1

9 mL, 0.38 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を 2 mol/L 塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝ 98：2 ～ 90：10）で精製することにより、トランス－4－（{2－クロロ－4－（3－メトキシ－3－メチル－1－ブチン－1－イル）－1－[4－（トリフルオロメチル）ベンジル]－1 H－イミダゾール－5－カルボキサミド}メチル）シクロヘキサンカルボン酸（化合物 10）（収量 60 mg, 収率 88%）を得た。化合物 10 の構造式と物性データを後記表 1 に示す。

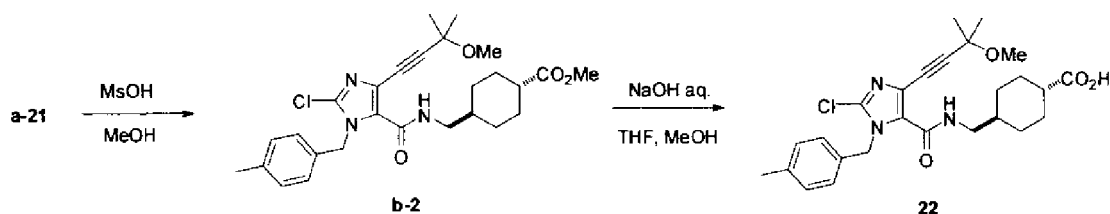
（3）同様にして、後記表 1 に示す化合物 11～13, 25, 28, 35, 37, 40, 41, 43, 45, 66, 69 をそれぞれ対応する原料を用いて製造した。これら化合物の構造式と物性データを後記表 1 に示す。

[0128] 実施例 5

トランス－4－{[2－クロロ－4－（3－メトキシ－3－メチル－1－ブチン－1－イル）－1－（4－メチルベンジル）－1 H－イミダゾール－5－カルボキサミド]メチル}シクロヘキサンカルボン酸（化合物 22）

化合物 22 を以下に示す反応式に従って製造した。

[0129] [化26]



[0130] （1）実施例 3 で得られた化合物（a-21）（3.7 g, 7.61 mmol）のメタノール（76 mL）溶液に、MsOH（2.5 mL, 38 mmol）を加え、60 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を

加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製することにより、トランス-4-（{[2-クロロ-4-（3-メトキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル）-1-（4-メチルベンジル）-1*H*-イミダゾール-5-カルボキサミド]メチル}シクロヘキサンカルボン酸メチル（b-2）（収量 2.8 mg，収率74%）を得た。

（2）前記化合物（b-2）（23 mg，0.047 mmol）のTHF（0.2 mL）とメタノール（0.2 mL）の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（0.11 mL，0.47 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を2 mol/L 塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝4：1）で精製することにより、トランス-4-（{[2-クロロ-4-（3-メトキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル）-1-（4-メチルベンジル）-1*H*-イミダゾール-5-カルボキサミド]メチル}シクロヘキサンカルボン酸（化合物22）（収量 18 mg，収率 77%）を得た。化合物22の構造式と物性データを後記表1に示す。

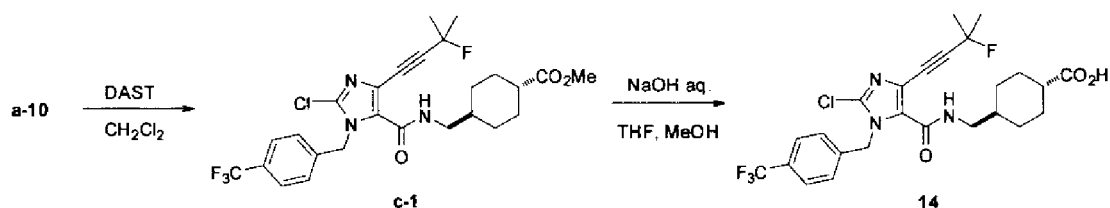
[0131] 実施例6

トランス-4-（{2-クロロ-4-（3-フルオロ-3-メチル-1-ブチン-1-イル）-1-[4-（トリフルオロメチル）ベンジル]-1*H*-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル）シクロヘキサンカルボン酸（化合物14）

化合物14を以下に示す反応式に従って製造した。

[0132]

[化27]



[0133] (1) 実施例1で得られた化合物(a-10) (100 mg, 0.185 mmol) のジクロロメタン (1.9 mL) 溶液を、0℃に冷却した。この溶液に、(ジエチルアミノ) サルファートリフルオリド (DAST) (29 μ L, 0.22 mmol) を加え、0℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 70 : 30 ~ 0 : 100) で精製することにより、トランス-4-({2-クロロ-4-(3-フルオロ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル(c-1) (収量68 mg, 収率 68%)を得た。

(2) 前記化合物(c-1)を実施例1(7)と同様の方法で加水分解を行い、トランス-4-({2-クロロ-4-(3-フルオロ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)シクロヘキサンカルボン酸(化合物物14)を得た。化合物14の構造式と物性データを後記表1に示す。

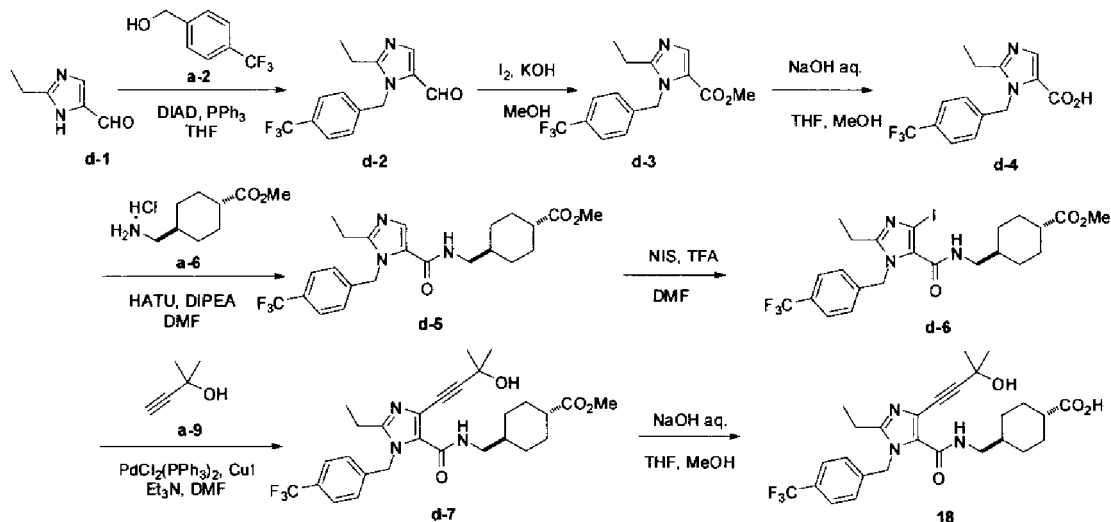
[0134] 実施例7

トランス-4-({2-エチル-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)シクロヘキサンカルボン酸

(化合物 18)

化合物 18 を以下に示す反応式に従って製造した。

[0135] [化28]



[0136] (1) 2-エチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド (d-1) (1.0 g, 8.1 mmol) の THF (80 mL) 溶液に、4-トリフルオロメチルベンジルアルコール (a-2) (1.56 g, 8.87 mmol)、 PPh_3 (2.5 g, 9.7 mmol) を加え、 0°C で攪拌した。反応混合物に 1.9 mol/L DIAD のトルエン溶液 (5.1 mL, 9.7 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 60 : 40 ~ 0 : 100) で精製することにより、2-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド (d-2) を粗生成物として得た。前記化合物 (d-2) のメタノール (5.6 mL) 溶液に、 0°C でヨウ素 (4.10 g, 16 mmol) のメタノール (60 mL) 溶液と水酸化カリウム (1.80 g, 32 mmol) のメタノール (41 mL) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸を加え pH をおよそ 5 に調整し、飽和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。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 60 : 40 ~ 0 : 1

00) で精製することにより、2-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (d-3) (収量780 mg, 収率31% (2工程)) を得た。

(2) 前記化合物 (d-3) (250 mg, 0.801 mmol) のTHF (4.0 mL) とメタノール (4.0 mL) の混合溶液の溶液に、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL, 8.0 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に1 mol/L 塩酸で中和し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール= 99：1 ~ 80：20) で精製することにより、2-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (d-4) を粗生成物として得た。前記化合物 (d-4) のDMF (9.4 mL) 溶液に、トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩 (a-6) (270 mg, 1.30 mmol)、HATU (390 mg, 0.103 mmol) 及びDIPEA (0.410 mL, 2.35 mmol) を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール= 99：1 ~ 70：30) で精製し、再度シリカゲル (NH) カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル= 60：40 ~ 0：100) で精製することにより、トランス-4-({2-エチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル (d-5) (収量 240 mg, 収率57% (2工程)) を得た。

(3) 前記化合物 (d-5) (50 mg, 0.11 mmol) のDMF (0.60 mL) 溶液に、N-ヨードスクシンイミド (NIS) (75 mg, 0.33 mmol) とトリフルオロ酢酸 (TFA) (0.055 mL) を加え、100 °C で15時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で順次洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（クロロホルム：メタノール＝ 99：1 ～ 70：30）で精製し、再度シリカゲル（NH）カラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝ 60：40 ～ 0：100）で精製することにより、トランス-4-（{2-エチル-4-ヨード-1-[4-（トリフルオロメチル）ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル）シクロヘキサンカルボン酸メチル（d-6）（収量 40 mg, 収率63%）を得た。

（4）前記化合物（d-6）（73 mg, 0.13 mmol）のDMF（1.3 mL）溶液に、2-メチル-3-ブチン-2-オール（a-9）（0.037 mL, 0.38 mmol）、トリエチルアミン（0.43 mL）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（4.4 mg, 6.3 μmol）及びヨウ化銅（2.4 mg, 0.013 mmol）を加え、60 °C で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲル（NH）カラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝ 80：20 ～ 0：100）で精製することにより、トランス-4-（{2-エチル-4-（3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル）-1-[4-（トリフルオロメチル）ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル）シクロヘキサンカルボン酸メチル（d-7）（収量69 mg, 収率100%）を得た。

（5）前記化合物（d-7）（22 mg, 0.040 mmol）のTHF（0.20 mL）とメタノール（0.20 mL）の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（0.10 mL, 0.41 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に1 mol/L 塩酸を加え中和し、クロロホルムで抽出した後に、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝ 99：1 ～ 70：30）で精製することにより、トランス-4-（{2-エチル-4-（3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル）-1-[4-（トリフルオロメチル）ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル）シクロヘキサンカルボン酸（化合物18）（収量21 mg, 収率98%）を得た。

[0137] また、化合物 18 を用いて、実施例 4 に記載された方法と同様な方法により、化合物 19 を製造した。

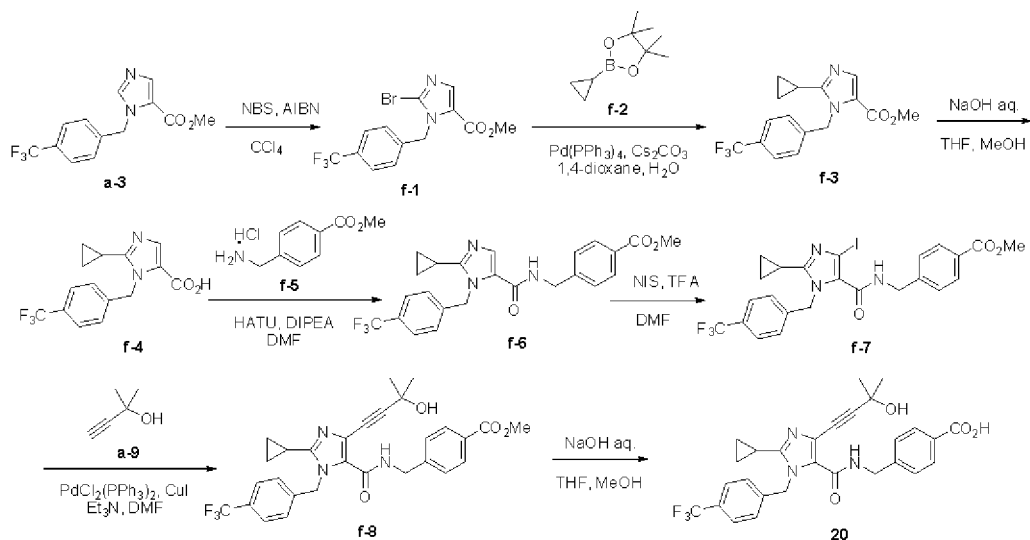
これら化合物 18 及び 19 の構造式と物性データを後記表 1 に示す。

[0138] 実施例 8

4 - ({ 2 - シクロプロピル - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - ブチン - 1 - イル) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド } メチル) 安息香酸 (化合物 20)

化合物 20 を以下に示す反応式に従って製造した。

[0139] [化29]



[0140] (1) 実施例 1 の方法で得られた化合物 (a-3) (1.83 g, 6.45 mmol) の四塩化炭素 (18.3 mL) 溶液に、NBS (2.30 g, 12.9 mmol) と 2, 2' - アゾビス (イソブチロニトリル) (AIBN) (53 mg, 0.323 mmol) を加え、60 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と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。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより、2-ブromo-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (f-1) (収量 1.48 g, 収率 63%) を得た。

(2) 前記化合物 (f-1) (741 mg, 2.04 mmol) の 1, 4-ジオキサン (1.0 mL) と水 (0.10 mL) の混合溶媒の溶液に、シクロプロピルボロン酸ピナコールエステル (f-2) (0.559 mL, 3.06 mmol) を加え脱気した。反応混合物にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (236 mg, 0.204 mmol) と炭酸セシウム (2.00 g, 6.12 mmol) を加え、100 °C で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、2-シクロプロピル-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (f-3) (収量 80.5 mg, 収率12%) を得た。

(3) 前記化合物 (f-3) (142 mg, 2.04 mmol) の THF (1 mL) とメタノール (1 mL) の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.10 mL, 4.38 mmol) を加え室温で3時間攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と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。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製することにより、2-シクロプロピル-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (f-4) (収量 153 mg, 収率100%) を得た。

(4) 前記化合物 (f-4) (136 mg, 0.438 mmol) の DMF (4.4 mL) 溶液に、4-アミノメチル安息香酸メチル塩酸塩 (f-5) (106 mg, 0.526 mmol)、DIP EA (0.191 mL, 1.10 mmol) と HATU (183 mg, 0.482 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製することにより、4-({2-シクロプロピル-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド} メチル) 安息香酸メチル (f-6) (収量

178 mg, 収率89%)を得た。

(5) 前記化合物 (f-6) (50 mg, 0.11 mmol) の DMF (1.1 mL) 溶液に、N-ヨードスクシンイミド (74 mg, 0.33 mmol) と TFA (0.11 mL) を加え、100 °C で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製することにより、4-({2-シクロプロピル-4-ヨード-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)安息香酸メチル (f-7) (収量 38 mg, 収率 59%)を得た。

(6) 前記化合物 (f-7) (35 mg, 0.060 mmol) の DMF (1.0 mL) 溶液に、2-メチル-3-ブチン-2-オール (a-9) (0.018 mL, 0.18 mmol) とトリエチルアミン (0.35 mL) を加えた。反応混合物を脱気し、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.1 mg, 3.0 μ mol) とヨウ化銅 (1.1 mg, 6.0 μ mol) を加え、50 °C で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、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。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製することにより、4-({2-シクロプロピル-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)安息香酸メチル (f-8) (収量 23 mg, 収率70%)を得た。

(7) 前記化合物 (f-8) (22 mg, 0.041 mmol) の THF (0.30 mL) とメタノール (0.30 mL) の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.10 mL, 0.41 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を 2 mol/L 塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（クロロホルム：メタノール＝ 10：1）で精製することにより、4-（{2-シクロプロピル-4-（3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル）-1-〔4-（トリフルオロメチル）ベンジル〕-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル）安息香酸（化合物20）（収量 22 mg, 収率 100%）を得た。

[0141] また、化合物20を用いて、実施例4に記載された方法と同様な方法により、化合物46を得た。

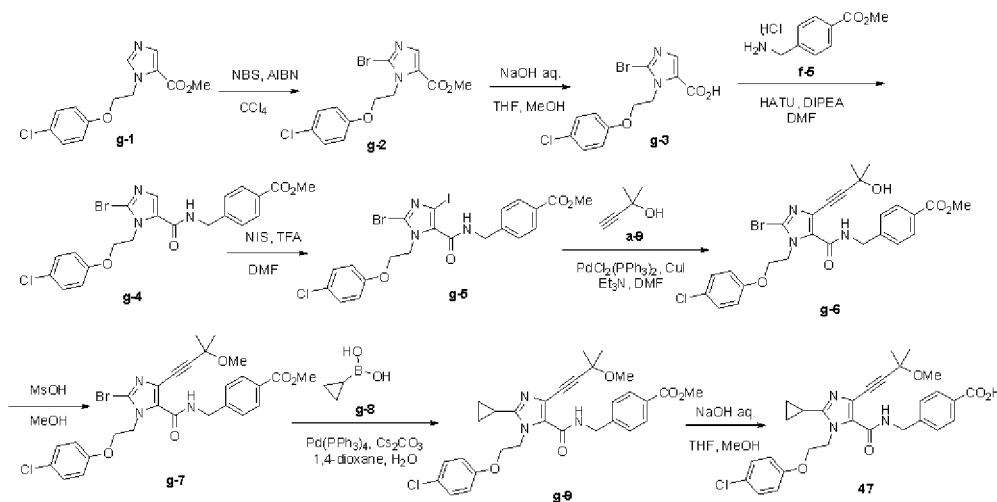
[0142] これら化合物20及び46の構造式と物性データを後記表1に示す。

[0143] 実施例9

4-（{1-〔2-（4-クロロフェノキシ）エチル〕-2-シクロプロピル-4-（3-メトキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル）安息香酸（化合物47）

化合物47を以下に示す反応式に従って製造した。

[0144] [化30]



[0145] (1) 実施例1～3と同様の方法によって得られた1-〔2-（4-クロロフェノキシ）エチル〕-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (g-1) (1.00 g, 3.56 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) 溶液に、NBS (1.27 g, 7.12 mmol) と2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (29 mg, 0.18 mmol) を加え、60 °C で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和

亜硫酸水素ナトリウム水溶液、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。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝ 1 : 1）で精製することにより、2-ブロモ-1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1*H*-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (g-2)（収量 398 g, 収率31%）を得た。

（2）前記化合物 (g-2)（388 mg, 1.08 mmol）のTHF（1.4 mL）とメタノール（1.4 mL）の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（2.7 mL, 11 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L 塩酸を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄した。得られた固体を減圧下で乾燥することにより、2-ブロモ-1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1*H*-イミダゾール-5-カルボン酸 (g-3)（収量 325 mg, 収率87%）を得た。

（3）前記化合物 (g-3)（314 mg, 0.909 mmol）のDMF（9.1 mL）溶液に、4-アミノメチル安息香酸メチル塩酸塩 (f-5)（220 mg, 1.09 mmol）、DIP EA（0.397 mL, 2.27 mmol）及びHATU（380 mg, 1.00 mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と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。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝ 10 : 1）で精製することにより、4-（{2-ブロモ-1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1*H*-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル）安息香酸メチル (g-4)（収量 398 mg, 収率89%）を得た。

（4）前記化合物 (g-4)（175 mg, 0.354 mmol）のDMF（3.5 mL）溶液に、*N*-ヨードスクシンイミド (NIS)（399 mg, 1.77 mmol）及びTFA（0.41 mL）を加え、100 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液、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。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝ 1 : 1）で精製することにより、4-（{2-ブロモ-1-[2-（4-クロロフェノキシ）エチル]-4-ヨード-1*H*-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル）安息香酸メチル（g-5）（収量 88.8 mg, 収率41%）を得た。

（5）前記化合物（g-5）（84.1 mg, 0.136 mmol）のDMF（1 mL）溶液に、トリエチルアミン（0.35 mL）を加え脱気した。反応混合物に2-メチルー3-ブチン-2-オール（a-9）（0.023 mL, 0.23 mmol）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（4.8 mg, 0.0068 mmol）及びヨウ化銅（2.6 mg, 0.014 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と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。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝ 1 : 1）で精製することにより、4-（{2-ブロモ-1-[2-（4-クロロフェノキシ）エチル]-4-（3-ヒドロキシ-3-メチルー1-ブチン-1-イル）-1*H*-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル）安息香酸メチル（g-6）（収量 120 mg, 収率75%）を得た。

（6）前記化合物（g-6）（49 mg, 0.085 mmol）のメタノール（1.0 mL）溶液に、MsOH（0.028 mL, 0.42 mmol）を加え、60℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と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。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝ 1 : 1）で精製することにより、4-（{2-ブロモ-1-[2-（4-クロロフェノキシ）エチル]-4-（3-メトキシ-3-メチルー1-ブチン-1-イル）-1*H*-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル）安息香酸メチル（g-7）（収量 38 mg, 収率76%）を得た。

（7）前記化合物（g-7）の1, 4-ジオキサン（1.0 mL）と水（0.10 mL）の混合溶媒の溶液に、シクロヘキシルボロン酸一水和物（g-8）（32 mg, 0.3

1 mmol) を加え、反応混合物を脱気した。炭酸セシウム (60 mg, 0.18 mmol) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (7.1 mg, 6.1 μ mol) を加え、100 °C で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、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。有機層を水と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。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、4-({1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-2-シクロプロピル-4-(3-メトキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)安息香酸メチル (g-9) (収量 21 mg, 収率64%) を得た。

(8) 前記化合物 (g-9) (20 mg, 0.037 mmol) の THF (0.50 mL) とメタノール (0.50 mL) の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (46 μ L, 0.19 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 塩酸を加え、pH をおよそ 5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と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。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製することにより、4-({1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-2-シクロプロピル-4-(3-メトキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)安息香酸 (化合物 47) (収量 20 mg, 収率 100%) を得た。化合物 47 の構造式と物性データを後記表 1 に示す。

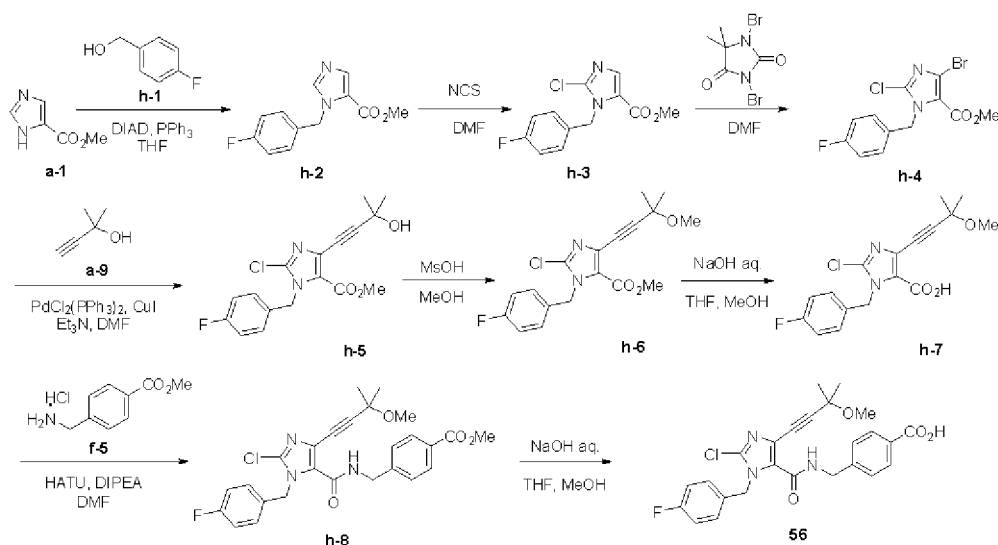
[0146] 実施例 10

4-({[2-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-4-(3-メトキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド]メチル}安息香酸 (化合物 56)

化合物 56 を以下に示す反応式に従って製造した。

[0147]

[化31]



[0148] (1) 4-イミダゾールカルボン酸メチル (a-1) (1.2 g, 9.5 mmol) と (4-フルオロフェニル) メタノール (h-1) (1.2 mL, 11 mmol) との THF (12 mL) 溶液に、PPh₃ (3.0 g, 11 mmol) 及び DIAD (2.2 mL, 11 mmol) を添加して室温で終夜攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、酢酸エチル及び n-ヘキサンを加え、生じた固体を濾別した。濾液の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 10 ~ 50 : 50) で精製する事により、1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (h-2) (収量 1.6 g、収率 73%) を得た。

(2) 前記化合物 (h-2) (1.6 g, 7.0 mmol) と NCS (1.0 g, 7.7 mmol) との DMF (11 mL) 溶液を、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び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。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 10 ~ 50 : 50) で精製する事により、2-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (h-3) (収量 0.96 g、収率 52%) を得た。

(3) 前記化合物 (h-3) (0.96 g, 3.6 mmol) と 1, 3-ジブロモ-5, 5

ージメチルイミダゾリン-2, 4-ジオン (1.0 g, 3.6 mmol) との DMF (7.0 mL) 溶液に、60 °C で終夜撹拌した。さらに反応液に 1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルイミダゾリン-2, 4-ジオン (1.0 g, 3.6 mmol) を添加し、4 時間撹拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び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。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 ~ 50 : 50) で精製する事により、4-ブロモ-2-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (h-4) (収量 0.82 g、収率66%) を得た。

(4) 前記化合物 (h-4) (0.66 g, 1.9 mmol) と、ヨウ化銅 (36 mg, 0.19 mmol) と、トリエチルアミン (3.3 mL, 24 mmol) との DMF (10 mL) 溶液を、脱気の後、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (66 mg, 0.094 mmol) 及び2-メチル-3-ブチン-2-オール (0.55 mL, 5.7 mmol) を逐次添加し、アルゴン雰囲気下60 °C で終夜撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えてセライト濾過し、濾液の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。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 70 : 30 ~ 30 : 70) で精製する事により、2-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (h-5) (収量 0.45 g、収率68%) を得た。

(5) 前記化合物 (h-5) (0.45 g, 1.3 mmol) のメタノール (8.5 mL) 溶液に、MsOH (0.41 mL, 6.3 mmol) を添加し、60 °C で2時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 ~ 50 : 50) で精製する事により、2-クロロ-1-(4-フルオロ

ベンジル) - 4 - (3 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - ブチン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (h-6) (収量 0.34 g、収率73%) を得た。

(6) 前記化合物 (h-6) (0.34 g, 0.94 mmol) の THF (3.5 mL) 及びメタノール (3.5 mL) 混合溶媒の溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.4 mL, 2.8 mmol) を滴下して室温で2時間攪拌した。反応混合物に2mol/L 塩酸を添加して中和した後、溶媒を減圧下留去し、残渣にクロロホルム及び水を添加し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、2 - クロロ - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - (3 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - ブチン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 (h-7) (収量 0.35 g、収率100%) を得た。

(7) 前記化合物 (h-7) (0.12 g, 0.33 mmol) と4 - アミノメチル安息香酸メチル塩酸塩 (f-5) (67 mg, 0.33 mmol) との DMF (1.5 mL) 溶液に、DIP EA (0.15 mL, 0.83 mmol) を滴下した後、HATU (0.14 g, 0.37 mmol) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 70 : 30 ~ 30 : 70) で精製する事により、4 - { [2 - クロロ - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - (3 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - ブチン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド] メチル } 安息香酸メチル (h-8) (収量 0.10 g、収率63%) を得た。

(8) 前記化合物 (h-8) (4.8 g, 9.6 mmol) の THF (24 mL) 及びメタノール (24 mL) 混合溶媒の溶液に、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (24 mL, 96 mmol) を滴下して室温で5時間攪拌した。反応混合物に3 mol/L 塩酸を添加して中和した後、析出した固体を濾取することにより、4 - { [2 - クロロ - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - (3 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - ブチン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド] メ

チル} 安息香酸 (化合物 5 6) (収量 4.3 g、収率 93%) を得た。化合物 5 6 の構造式と物性データを後記表 1 に示す。

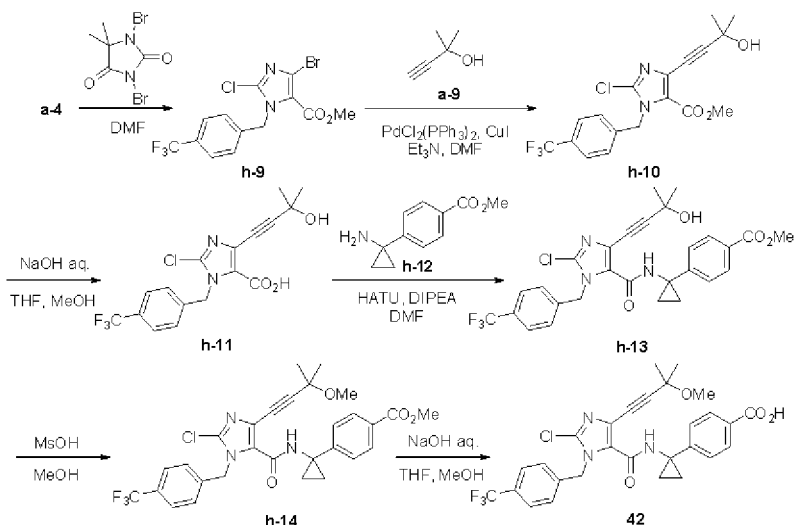
(9) 実施例 10 と同様な方法で、後記表 1 に示す化合物 4 8 ~ 5 5, 5 7 をそれぞれ対応する原料を用いて製造した。また、実施例 10 と同様な方法で、ただし化合物 (h-5) から化合物 (h-6) のような水酸基をメトキシ基へと変換する反応を実施しないことにより、後記表 1 に示す化合物 5 8 及び 5 9 をそれぞれ対応する原料を用いて製造した。

[0149] 実施例 1 1

4 - (1 - {2 - クロロ - 4 - (3 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - ブチン - 1 - イル) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド} シクロプロピル) 安息香酸 (化合物 4 2)

化合物 4 2 を以下に示す反応式に従って製造した。

[0150] [化32]



[0151] (1) 実施例 1 の方法で得られた化合物 (a-4) (4.0 g, 13 mmol) と 1, 3 - ジブロモ - 5, 5 - ジメチルイミダゾリン - 2, 4 - ジオン (7.2 g, 25 mmol) との DMF (42 mL) 溶液を、60 °C で 12 時間攪拌した。さらに反応液に 1, 3 - ジブロモ - 5, 5 - ジメチルイミダゾリン - 2, 4 - ジオン (3.6 g, 13 mmol) を添加し、60 °C で 6 時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び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。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝ 97 : 3 ～ 76 : 24）で精製する事により、4-ブロモ-2-クロロ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1*H*-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (h-9)（収量 3.9 g、収率 79%）を得た。

(2) 前記化合物 (h-9) (0.30 g, 0.77 mmol) と、ヨウ化銅 (14 mg, 0.075 mmol) と、トリエチルアミン (1.5 mL, 11 mmol) との DMF (4.5 mL) 溶液を、脱気の後、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (53 mg, 0.075 mmol) 及び 2-メチル-3-ブチン-2-オール (a-9) (0.22 mL, 2.3 mmol) を逐次添加し、アルゴン雰囲気下 60 °C で終夜攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えてセライト濾過し、濾液の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。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝ 90 : 10 ～ 30 : 70）で精製する事により、2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1*H*-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (h-10)（収量 0.22 g、収率 72%）を得た。

(3) 前記化合物 (h-10) (0.22 g, 0.55 mmol) の THF (2 mL) 及びメタノール (2 mL) 混合溶媒の溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.55 mL, 1.1 mmol) を滴下して室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 塩酸を添加して中和した後、溶媒を減圧下留去し、残渣にクロロホルム及び水を添加し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1*H*-イミダゾール-5-カルボン酸 (h-11)（収量 0.21 g、収率 100%）を得た。

(4) 前記化合物 (h-11) (0.21 g, 0.55 mmol) と 4-(1-アミノシクロプロピル)安息香酸メチル (h-12) (0.12 g, 0.60 mmol) との DMF (3.2 mL) 溶液に、DIPPA (0.24 mL, 1.4 mmol) を滴下した後、HATU (0.

23 g, 0.60 mmol) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 70 : 30 ~ 0 : 100) で精製する事により、4- (1- {2-クロロ-4- (3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1 H-イミダゾール-5-カルボキサミド} シクロプロピル) 安息香酸メチル (h-13) (収量 0.26 g、収率84%) を得た。

(5) 前記化合物 (h-13) (98 mg, 0.18 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に、MsOH (0.057 mL, 0.88 mmol) を添加し、60 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 70 : 30 ~ 30 : 70) で精製する事により、4- (1- {2-クロロ-4- (3-メトキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1 H-イミダゾール-5-カルボキサミド} シクロプロピル) 安息香酸メチル (h-14) (収量 96 mg、収率95%) を得た。

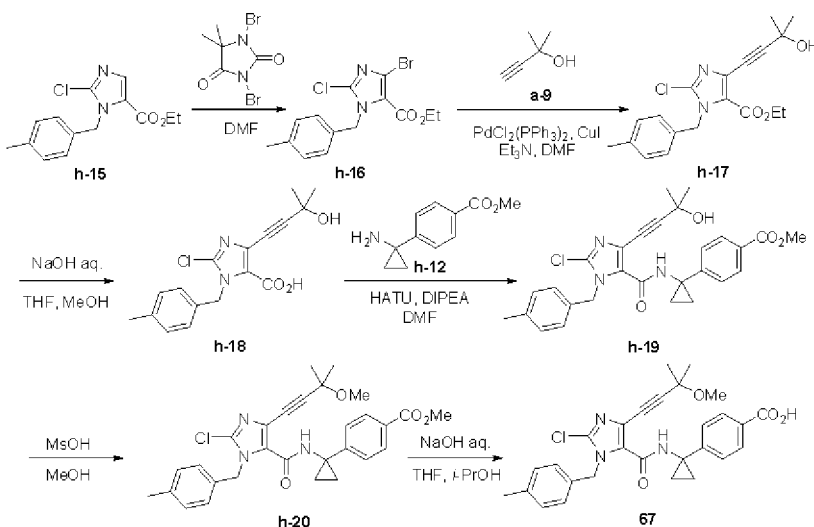
(6) 前記化合物 (h-14) (96 mg, 0.17 mmol) のTHF (1 mL) 及びメタノール (1 mL) 混合溶媒の溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL, 0.50 mmol) を滴下して50 °Cで2時間攪拌した。反応混合物に1 mol/L 塩酸を添加して中和した後、酢酸エチルを添加し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 98 : 2 ~ 90 : 10) で精製する事により、4- (1- {2-クロロ-4- (3-メトキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル) -1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1 H-イミダゾール-5-カルボキサミド} シクロプロピル) 安息香酸 (化合物42) (収量 58 mg、収率 62%) を得た。化合物42の構造式と物性データを後記表1に示す。

[0152] 実施例 1 2

4 - (1 - {2 - クロロ - 4 - (3 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - ブチン - 1 - イル) - 1 - (4 - メチルベンジル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド} シクロプロピル) 安息香酸 (化合物 6 7)

化合物 6 7 を以下に示す反応式に従って製造した。

[0153] [化33]



[0154] (1) 2 - クロロ - 1 - (4 - メチルベンジル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (h-15) (7.5 g, 27 mmol) と 1, 3 - ジブロモ - 5, 5 - ジメチルイミダゾリン - 2, 4 - ジオン (20 g, 67 mmol) との DMF (67 mL) 溶液を、60 °C で 5 時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び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。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製する事により、4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - (4 - メチルベンジル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (h-16) (収量 5.6 g、収率 58%) を得た。

(2) 前記化合物 (h-16) (5.5 g, 15 mmol) と、ヨウ化銅 (29 mg, 0.15 mmol) と、トリエチルアミン (32 mL, 230 mmol) との DMF (0.65 mL) 溶液を、脱気の後、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.22 g, 0.31 mmol) 及び 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オール (a-9) (3.0 mL,

31 mmol) を逐次添加し、アルゴン雰囲気下90 °Cで20時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び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。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製する事により、2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル (h-17) (収量 4.2 g、収率75%) を得た。

(3) 前記化合物 (h-17) (4.1 g, 11 mmol) のTHF (16 mL) 及びメタノール (16 mL) 混合溶媒の溶液に、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (14 mL, 57 mmol) を滴下して室温で2時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L 塩酸を添加して中和した後、析出した固体を濾取する事により、2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (h-18) (収量 3.8 g、収率100%) を得た。

(4) 前記化合物 (h-18) (3.0 g, 8.9 mmol) と4-(1-アミノシクロプロピル) 安息香酸メチル (h-12) (2.0 g, 11 mmol) とのDMF (22 mL) 溶液に、DIP EA (3.9 mL, 22 mmol) を滴下した後、HATU (3.7 g, 9.8 mmol) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水に加え、析出した固体を濾取する事により、4-(1-{2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド} シクロプロピル) 安息香酸メチル (h-19) (収量 4.2 g、収率93%) を得た。

(5) 前記化合物 (h-19) (4.1 g, 8.1 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、MsOH (2.6 mL, 40 mmol) を添加し、60 °Cで5時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、析出した固体を濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製する事により、4-(1-{2-クロロ-4-(3-メトキシ-3

ーメチルー１－ブチン－１－イル）－１－（４－メチルベンジル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド} シクロプロピル) 安息香酸メチル (h-20) (収量 3.3 g、収率78%) を得た。

(6) 前記化合物 (h-20) (3.3 g, 6.3 mmol) のTHF (9 mL) 及びイソプロパノール (9 mL) 混合溶媒の溶液に、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (7.8 mL, 31 mmol) を滴下して90 °Cで5時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L 塩酸を添加し、析出した固体を濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝ 10：1) で精製する事により、4－（１－{2－クロロ－4－（3－メトキシ－3－メチルー１－ブチン－１－イル）－１－（４－メチルベンジル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド} シクロプロピル) 安息香酸 (化合物67) (収量 2.1 g、収率67%) を得た。化合物67の構造式と物性データを後記表1に示す。

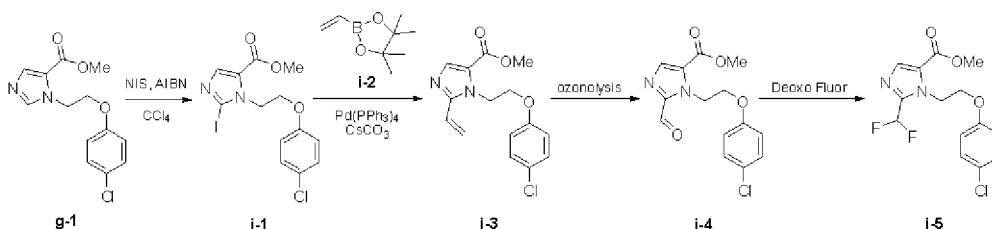
(7) 実施例12の(6)と同様な方法で化合物(h-19)を加水分解することにより、後記表1に示す化合物68を製造した。

[0155] 実施例13

トランス－4－（{1－[2－（4－クロロフェノキシ）エチル]－2－（ジフルオロメチル）－4－（3－メトキシ－3－メチルー１－ブチン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド} メチル) シクロヘキサンカルボン酸 (化合物63)

化合物63を、以下に示す反応式に従って化合物(i-5)を製造した後、実施例1～3で示した製造法と同様の方法で製造した。

[0156] [化34]



[0157] (1) 実施例1～3と同様の方法によって得られた1－[2－（4－クロロフェノキシ）エチル]－1Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸メチル (g-1)

(4.1 g, 15 mmol) の四塩化炭素 (150 mL) 溶液に、N I S (3.3 g, 15 mmol)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (0.12 g, 0.73 mmol) を加え、60 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液にて逐次洗浄し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製する事により、1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-2-ヨード-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (i-1) (収量 3.7 g、収率 62%) を得た。

(2) 前記化合物 (i-1) (0.50 g, 1.2 mmol) の1, 4-ジオキサン (9.0 mL) と水 (2.0 mL) の混合溶媒の溶液に、ビニルボロン酸ピナコールエステル (i-2) (0.63 mL, 3.7 mmol) を加えた後、反応混合物を脱気した。反応混合物にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.14 g, 0.12 mmol) と炭酸セシウム (1.2 g, 3.7 mmol) を加え、封管中、マイクロウェーブ照射下110 °Cで30分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製する事により、1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (i-3) (収量 0.16 mg、収率42%) を得た。

(3) 前記化合物 (i-3) (80 mg, 0.26 mmol) のジクロロメタン (1.3 mL) 及びメタノール (1.3 mL) 混合溶媒の溶液に、-78 °Cで攪拌しながらオゾン を1時間バブリングした。反応混合物に硫化ジメチル (96 μL) を加えた後、室温まで昇温し、さらに3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製する事により、1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-2-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (i-4) (収量 74 mg、収率 92%) を得た。

(4) 前記化合物 (i-4) (50 mg, 0.16 mmol) のジクロロメタン (0.81 mL) 溶液を 0 °C に冷却した。この溶液に、エタノール (5 μ L)、ビス (2-メトキエチル) アミノサルファートリフルオリド (Deoxo Fluor (登録商標)) (36 μ L, 0.19 mmol) を加え、0 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製する事により、1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル (i-5) (収量 45 mg、収率 84%) を得た。

(5) 実施例 1 ~ 3 及び実施例 4 と同様な方法により、ただし、化合物 (a-4) の代わりに化合物 (i-5) を用いて、化合物 63 を得た。

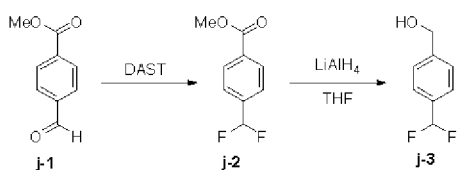
[0158] 実施例 1 ~ 3 及び実施例 4 と同様な方法により、ただし、化合物 (a-4) の代わりに化合物 (i-5) を用い、化合物 (a-6) の代わりに化合物 (f-5) を用い、化合物 64 を得た。化合物 63 及び 64 の構造式と物性データを後記表 1 に示す。

[0159] 実施例 14

トランス-4-({2-クロロ-1-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-4-(3-メトキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド} メチル) シクロヘキサンカルボン酸 (化合物 60)

化合物 60 は、以下に示す反応式に従って [4-(ジフルオロメチル)フェニル] メタノール (j-3) を合成した後、実施例 10 で示した製造法と同様の方法で製造した。

[0160] [化35]



[0161] 以下に、[4-(ジフルオロメチル)フェニル]メタノール(j-3)の製造法を記載する。

(1) 4-ホルミル安息香酸メチル(j-1) (0.90 g, 5.5 mmol) の(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド(DAST) (3.6 mL, 27 mmol) 溶液を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、水を滴下した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル= 1：1)で精製する事により、4-(ジフルオロメチル)安息香酸メチル(j-2) (収量 0.98 g、収率 96%)を得た。

(2) 前記化合物(j-2) (1.0 g, 5.4 mmol) のTHF (27 mL) 溶液を、0℃に冷却した。この溶液に、水素化アルミニウムリチウム(0.20 g, 5.4 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムを加え、セライトでろ過した。ろ液の溶媒を減圧下で留去する事により、[4-(ジフルオロメチル)フェニル]メタノール(j-3) (収量 0.60 g、収率70%)を得た。

(3) 実施例10と同様の方法で、化合物(h-1)の代わりに化合物(j-3)を用い、化合物(f-5)の代わりに化合物(a-6)を用いて、化合物60を得た。化合物60の構造式と物性データを後記表1に示す。

[0162] 実施例15

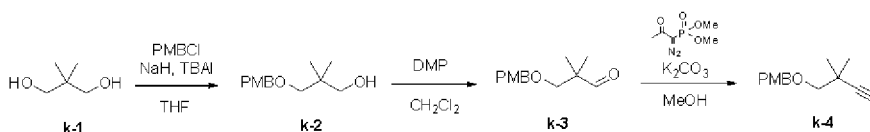
トランス-4-({2-クロロ-1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-4-(4-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)シクロヘキサンカルボン酸(化合物61)

[0163] (1) 1-{[2,2-ジメチル-3-ブチン-1-イル]オキシ}メチル-4-メトキシベンゼン(化合物k-4)

(k-4) 化合物を以下に示す反応式に従って製造した。

[0164]

[化36]



(2) 2, 2-ジメチルプロパン-1, 3-ジオール (k-1) (1.0 g, 9.6 mmol) のTHF (120 mL) 溶液を0 °Cに冷却し、水素化ナトリウム (油中60%, 0.38 g, 9.6 mmol) を加え0 °Cで50分攪拌した。次いで、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムヨード (3.6 g, 120 mmol) と *p*-メトキシベンジルクロリド (PMBCl) (1.5 g, 9.6 mmol) を逐次加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した後、有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 70 : 30 ~ 0 : 100) で精製する事により、3- [(4-メトキシベンジル) オキシ] -2, 2-ジメチルプロパン-1-オール (k-2) (収量 1.5 g、収率 70%) を得た。

(3) 前記化合物 (k-2) (1.5 g, 6.7 mmol) のジクロロメタン (33 mL) 溶液に、氷冷下にてデスマーチンペルヨージナン (3.4 g, 8.0 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 80 : 20 ~ 20 : 80) で精製する事により、3- [(4-メトキシベンジル) オキシ] -2, 2-ジメチルプロパナール (k-3) (収量 1.4 g、収率95%) を得た。

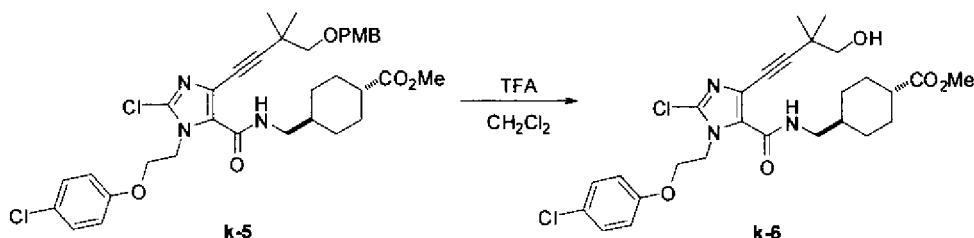
(4) 前記化合物 (k-3) (0.70 g, 3.2 mmol) のメタノール (13 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.3 g, 9.5 mmol) と (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホン酸ジメチル (0.66 mL, 4.4 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 80 : 20 ~ 20 : 80) で精製する事により、1- { [2, 2-ジメチル-3-ブチン-1

－イル] オキシ] メチル} －4－メトキシベンゼン (k-4) (収量 0.66 g, 収率95%) を得た。

(5) トランス－4－({2－クロロ－1－[2－(4－クロロフェノキシ) エチル] －4－(4－ヒドロキシ－3, 3－ジメチル－1－ブチン－1－イル) －1 H－イミダゾール－5－カルボキサミド} メチル) シクロヘキサンカルボン酸メチル (化合物k-6)

前記化合物 (k-4) を用いて、実施例 1 と同様の方法で、トランス－4－[(2－クロロ－1－[2－(4－クロロフェノキシ) エチル] －4－{4－[(4－メトキシベンジル) オキシ] －3, 3－ジメチル－1－ブチン－1－イル} －1 H－イミダゾール－5－カルボキサミド) メチル] シクロヘキサンカルボン酸メチル (k-5) を製造した。続いて、前記化合物 (k-5) から以下に示す反応式に従って p－メトキシベンジル基を除去することによって、化合物 (k-6) を製造した。

[0165] [化37]



(6) 前記化合物 (k-5) (0.14 g, 0.22 mmol) のジクロロメタン (2.1 mL) 溶液に、T F A (0.17 mL, 2.2 mmol) を滴下して室温で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して中和した後、クロロホルムを添加し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、トランス－4－({2－クロロ－1－[2－(4－クロロフェノキシ) エチル] －4－(4－ヒドロキシ－3, 3－ジメチル－1－ブ

チン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル(k-6)(収量 83 mg、収率 70%)を得た。

(7) 実施例 1 (7) と同様の方法を用い、化合物(k-6)を加水分解することによって、化合物 6 1 を製造した。

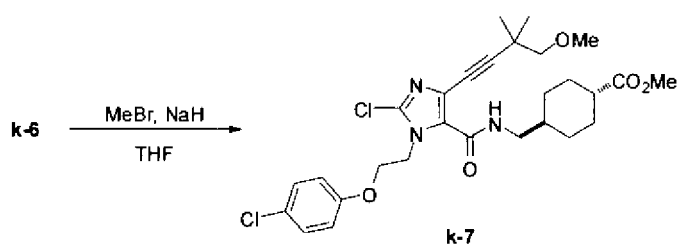
[0166] また、実施例 1 5 と同様な方法により、対応する原料を用いて、化合物 6 5 を製造した。化合物 6 1 及び化合物 6 5 の構造式と物性データを後記表 1 に示す。

[0167] 実施例 1 6

トランス-4-({2-クロロ-1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-4-(4-メトキシ-3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)シクロヘキサンカルボン酸(化合物 6 2)

実施例 1 5 で合成した化合物(k-6)を用いて、以下に示す反応式に従って、トランス-4-({2-クロロ-1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-4-(4-メトキシ-3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル(化合物k-7)を製造した。

[0168] [化38]



[0169] (1) 前記化合物(k-6)(0.14 g, 0.25 mmol)のTHF(2.4 mL)溶液に、水素化ナトリウム(油中60%, 21 mg, 0.52 mmol)を添加して0℃で30分間攪拌した後、反応混合物にブロモメタン(0.18 mL, 0.37 mmol)を加え、

室温で4時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及びクロロホルムを添加し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層の溶媒を減圧下で留去し、トランス-4-({2-クロロ-1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-4-(4-メトキシ-3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル(k-7)(収量 25 mg、収率 18%)を得た。

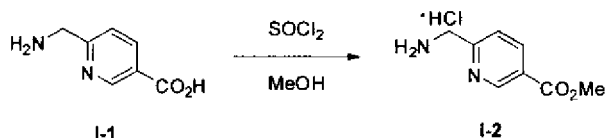
(2) 実施例1(7)と同様の方法を用い、化合物(k-7)を加水分解することによって、化合物62を製造した。化合物62の構造式と物性データを後記表1に示す。

[0170] 実施例17

6-({2-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル)ニコチン酸(化合物6)

6-(アミノメチル)ニコチン酸メチル塩酸塩(l-2)を以下に示す反応式に従って製造した。

[0171] [化39]



[0172] (1) 6-(アミノメチル)ニコチン酸(l-1)(201 mg, 1.32 mmol)のメタノール(5.0 mL)溶液に、塩化チオニル(0.950 mL, 13.2 mmol)を加え、70℃で終夜撹拌した。減圧下で溶媒を留去することにより、6-(アミノメチル)ニコチン酸メチル塩酸塩(l-2)を粗生成物として得た。

(2) 実施例1～3と同様な方法で、化合物(a-6)の代わりに化合物(l-2

）を用いて、化合物6を製造した。化合物6の構造式と物性データを後記表1に示す。

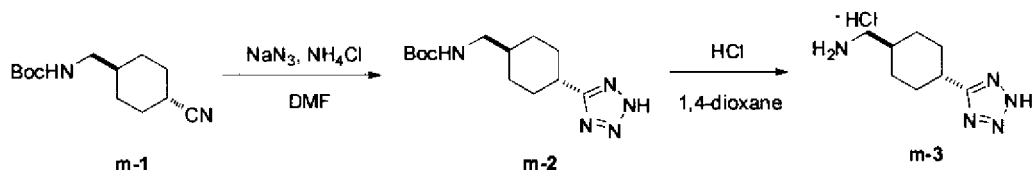
[0173] 実施例18

トランス-4-（{2-クロロ-4-（3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチン-1-イル）-1-[4-（トリフルオロメチル）ベンジル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド}メチル）-1-（2H-テトラゾール-5-イル）シクロヘキサン（化合物8）

[0174] （1）トランス-4-（2H-テトラゾール-5-イル）シクロヘキシルメタンアミン塩酸塩（m-3）

化合物（m-3）を以下に示す反応式に従って製造した。

[0175] [化40]



[0176] （1）トランス-4-シアノシクロヘキシルメチルカルバミン酸tert-ブチル（m-1）（1.50 g, 6.29 mmol）のDMF（15 mL）溶液に、塩化アンモニウム（1.01 g, 18.9 mmol）とアジ化ナトリウム（1.23 g, 18.9 mmol）を加え、アルゴン雰囲気下140℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と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。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝98：2～90：10）で精製することにより、トランス-4-（2H-テトラゾール-5-イル）シクロヘキシルメチルカルバミン酸tert-ブチル（m-2）（収量1.35 g, 収率76%）を得た。

（2）前記化合物（m-2）（1.35 g, 4.80 mmol）の1,4-ジオキサン（13

mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素の 1, 4 - ジオキサン溶液 (40 mL, 160 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下で留去することにより、トランス-4 - (2 H - テトラゾール-5 - イル) シクロヘキシルメタンアミン塩酸塩 (m-3) (収量 1.09 g, 収率100%) を得た。

(3) 実施例 1 と同様の方法で、化合物 (a-6) の代わりに前記化合物 (m-3) を用い、化合物 8 を製造した。

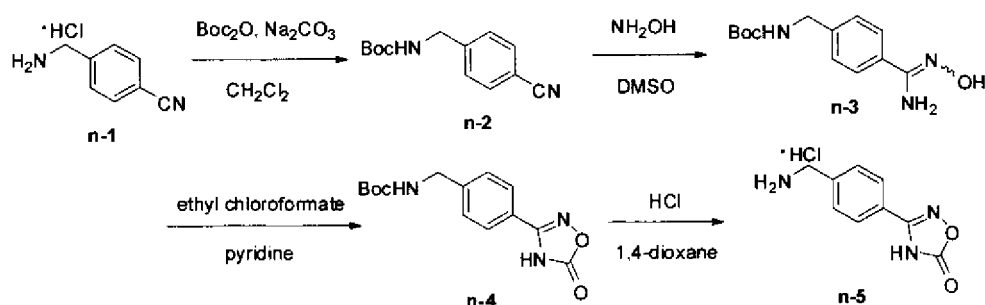
[0177] また、化合物 (m-3) と同様の方法で製造した 4 - (2 H - テトラゾール-5 - イル) フェニルメタンアミン塩酸塩を化合物 (a-6) の代わりに用い、実施例 1 と同様の方法で、化合物 7 を製造した。これら化合物 7 及び化合物 8 の構造式と物性データを後記表 1 に示す。

[0178] 実施例 19

3 - [4 - ({2 - クロロ-4 - (3 - ヒドロキシ-3 - メチル-1 - ブチン-1 - イル) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H - イミダゾール-5 - カルボキサミド} メチル) - フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール-5 (4 H) - オン (化合物 9)

3 - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール-5 (4 H) - オン塩酸塩 (n-5) を以下に示す反応式に従って製造した。

[0179] [化41]



[0180] (1) 4 - アミノメチルベンゾニトリル塩酸塩 (n-1) (5.00 g, 29.7 mmol) のジクロロメタン (167 mL) 溶液に、炭酸ナトリウム (7.54 g, 71.2 mmol)

）を加えた。反応混合物を 0 °C に冷却し、二炭酸ジ-tert-ブチル (7.57 mL, 32.6 mmol) を加え、室温に昇温し終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と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。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲル (NH) カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、4-シアノベンジルカルバミン酸tert-ブチル (n-2) (収量 6.48 g, 収率94%) を得た。

(2) ヒドロキシアミン塩酸塩 (2.24 g, 32.3 mmol) のシメチルスルホキシド (10.6 mL) 溶液に、トリエチルアミン (4.51 mL, 32.4 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した塩をろ過し、THFで洗浄した。減圧下でTHFを留去し、前記化合物 (n-2) (1.50 g, 6.46 mmol) を加え、75 °C で15時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と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。減圧下で溶媒を留去することにより4-(N'-ヒドロキシカルバミイミドイル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (n-3) (収量1.70 g, 収率99%) を得た。

(3) 前記化合物 (n-3) (1.46 g, 5.50 mmol) のピリジン (27.5 mL) 溶液を、0 °C に冷却した。この溶液にクロロギ酸エチル (0.550 mL, 5.78 mmol) を加え、0 °C で1時間攪拌した後、反応温度を100 °C に昇温し、終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と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。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (n-4) (収量1.14 g, 収率71%) を得た。

(4) 前記化合物 (n-4) (147 mg, 0.504 mmol) の1, 4-ジオキサン (1.5 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (1.50 mL, 6.00 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去することによ

り、3-[4-(アミノメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン塩酸塩(n-5)(122 mg, 100%)を得た。

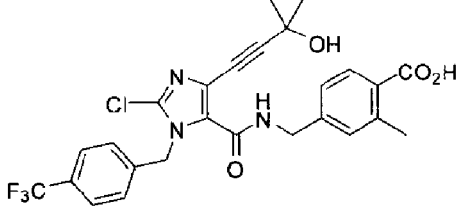
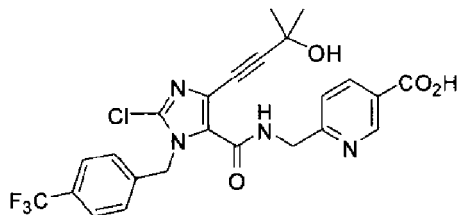
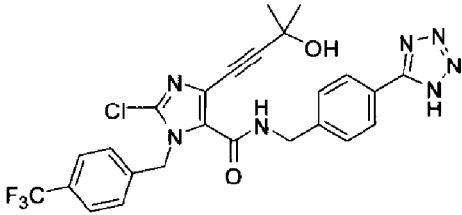
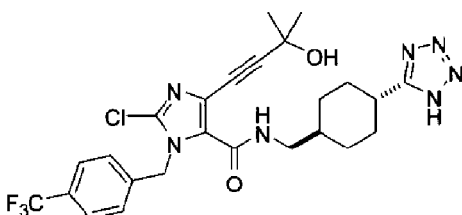
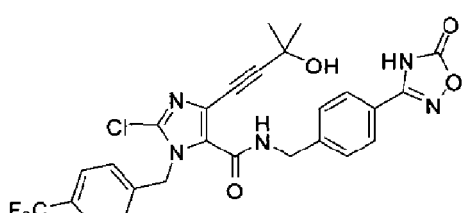
(5) 実施例1と同様の方法で、ただし、化合物(a-6)の代わりに化合物(n-5)を用いて、化合物9を製造した。化合物9の構造式と物性データを後記表1に示す。

[0181] [表1-1]

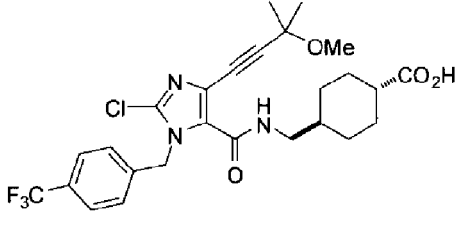
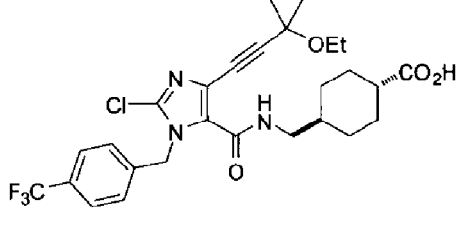
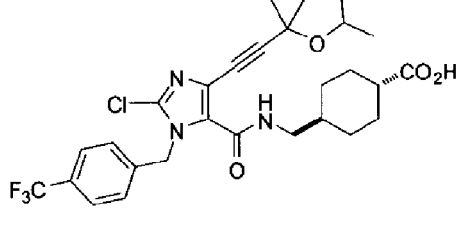
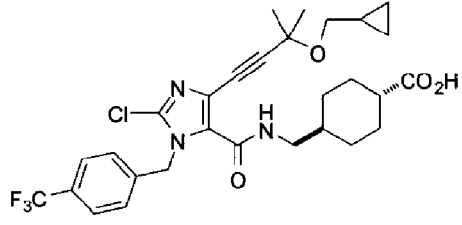
化合物番号	構造式	NMR, MASS
1		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.95-1.05 (2H, m), 1.33-1.48 (2H, m), 1.50-1.60 (1H, m), 1.63 (6H, s), 1.82-1.91 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.18-2.30 (1H, m), 3.24 (2H, dd, <i>J</i> = 6.4, 6.4 Hz), 5.78 (2H, s), 7.20-7.28 (3H, m), 7.57 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz). ESI-MS <i>m/z</i> : 524 (M-H) ⁻ .
2		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.44 (6H, s), 4.56 (2H, s), 5.69 (2H, s), 7.31 (2H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.37 (2H, d, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.95 (2H, d, <i>J</i> = 8.7 Hz). ESI-MS <i>m/z</i> : 520 (M+H) ⁺ .
3		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.42 (3H, d, <i>J</i> = 6.9 Hz), 1.44 (3H, s), 1.46 (3H, s), 5.00-5.08 (1H, m), 5.46-5.56 (2H, m), 5.60 (1H, s), 7.22 (2H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.42 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.65 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.83 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz). ESI MS <i>m/z</i> : 534 (M+H) ⁺ .
4		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.35-1.39 (4H, m), 1.55 (6H, s), 5.63 (2H, s), 7.14 (2H, d, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.27 (2H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.65 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.85 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz). ESI-MS <i>m/z</i> : 546 (M+H) ⁺ .

[0182]

[表1-2]

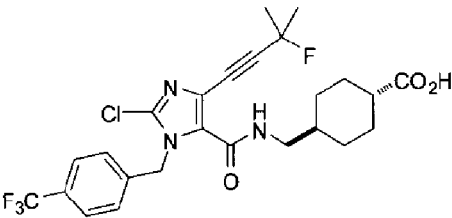
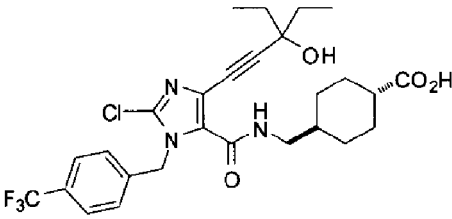
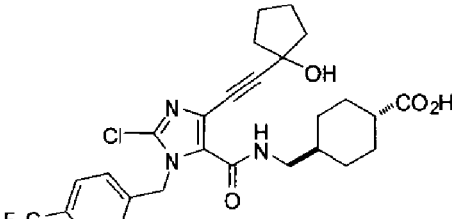
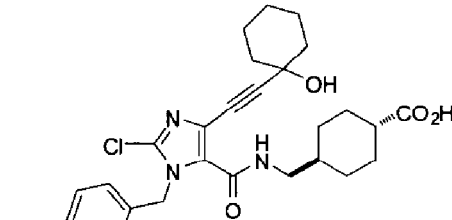
5		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.40 (6H, s), 2.53 (3H, s), 4.50-4.54 (2H, m), 5.71 (2H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.21 (1H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.39-8.45 (1H, m). ESI-MS m/z : 534 (M+H) ⁺ .
6		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.54 (6H, s), 4.88 (2H, s), 5.70 (2H, s), 7.29 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.02 (1H, s). ESI-MS m/z : 521 (M+H) ⁺ .
7		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.45 (6H, s), 4.58-4.61 (2H, m), 5.70 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.50-8.55 (1H, m). ESI-MS m/z : 542 (M-H) ⁻ .
8		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.11-1.22 (2H, m), 1.51-1.62 (8H, m), 1.62-1.73 (1H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.21-3.27 (2H, m), 5.70 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.01-8.08 (1H, m). ESI-MS m/z : 550 (M+H) ⁺ .
9		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.39 (6H, s), 4.49 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.55-5.61 (3H, m), 7.29 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.68-7.76 (4H, m), 8.64 (1H, t, J = 6.4 Hz). ESI-MS: m/z 558 (M-H) ⁻ .

[表1-3]

10		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92-1.05 (2H, m), 1.37-1.60 (9H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.20-2.32 (1H, m), 3.24 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.40 (3H, s), 5.77 (2H, s), 7.22 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 540 (M+H) ⁺ .
11		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93-1.04 (2H, m), 1.21 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.37-1.50 (2H, m), 1.50-1.61 (7H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 3.24 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.65 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.77 (2H, s), 7.21-7.29 (3H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 554 (M+H) ⁺ .
12		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93-1.07 (2H, m), 1.20 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.35-1.48 (2H, m), 1.50-1.58 (7H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 3.21-3.28 (2H, m), 4.03-4.14 (1H, m), 5.77 (2H, s), 7.20-7.30 (3H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 568 (M+H) ⁺ .
13		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.19-0.24 (2H, m), 0.53-0.57 (2H, m), 0.94-1.07 (3H, m), 1.37-1.47 (2H, m), 1.51-1.61 (7H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 3.24 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.42 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.77 (2H, s), 7.21-7.29 (3H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 580 (M+H) ⁺ .

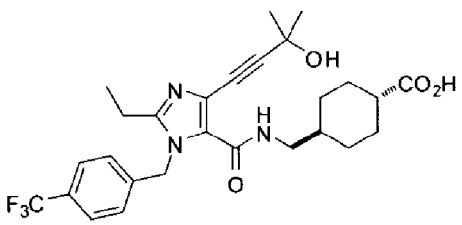
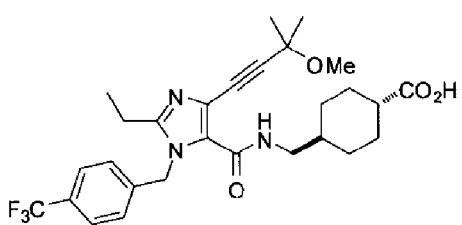
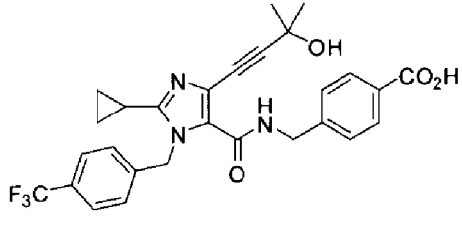
[0184]

[表1-4]

1 4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95-1.08 (2H, m), 1.37-1.49 (2H, m), 1.50-1.62 (1H, m), 1.72 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.85-1.92 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.21-2.32 (1H, m), 3.25 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 5.76 (2H, s), 7.09 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 528 (M+H) ⁺ .
1 5		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92-1.14 (8H, m), 1.34-1.47 (2H, m), 1.47-1.60 (1H, m), 1.72-1.90 (6H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 3.23 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 5.77 (2H, s), 7.22-7.29 (3H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 554 (M+H) ⁺ .
1 6		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.94-1.07 (2H, m), 1.36-1.48 (2H, m), 1.49-1.60 (1H, m), 1.76-1.95 (6H, m), 2.00-2.08 (6H, m), 2.20-2.32 (1H, m), 3.24 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 5.77 (2H, s), 7.23-7.29 (3H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 552 (M+H) ⁺ .
1 7		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92-1.05 (2H, m), 1.20-2.15 (17H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 3.23 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 5.77 (2H, s), 7.23-7.32 (3H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 566 (M+H) ⁺ .

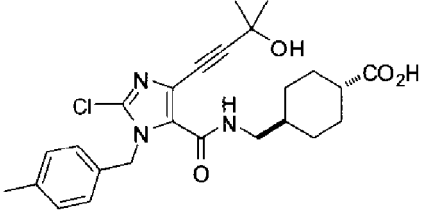
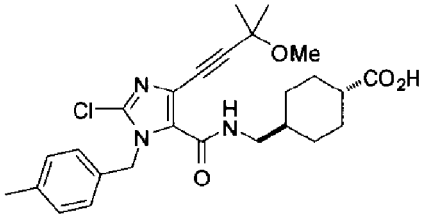
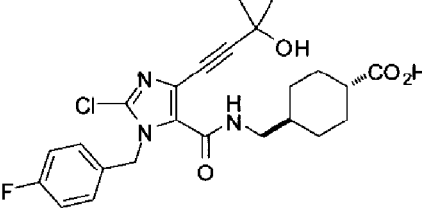
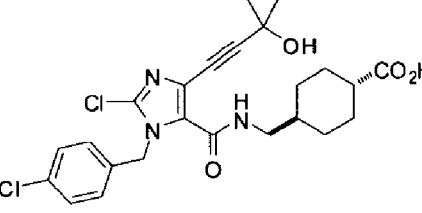
[0185]

[表1-5]

18		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91-1.05 (2H, m), 1.22-1.29 (3H, m), 1.33-1.47 (2H, m), 1.48-1.63 (7H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 2.61 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.22 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 5.73 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.25-7.31 (1H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 520 (M+H) ⁺ .
19		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92-1.06 (2H, m), 1.22-1.31 (3H, m), 1.33-1.47 (2H, m), 1.48-1.60 (7H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.19-2.31 (1H, m), 2.61 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.22 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.42 (3H, s), 5.73 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.25-7.31 (1H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 534 (M+H) ⁺ .
20		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.85-0.89 (4H, m), 1.36 (6H, s), 1.98-2.02 (1H, m), 4.48 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.50 (1H, s), 5.74 (2H, s), 7.24 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.27 (1H, t, J = 6.4 Hz). ESI-MS: m/z 526 (M+H) ⁺ .

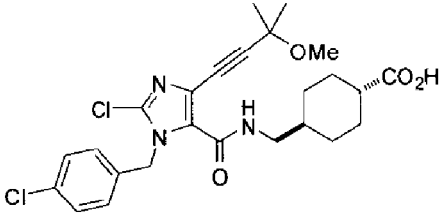
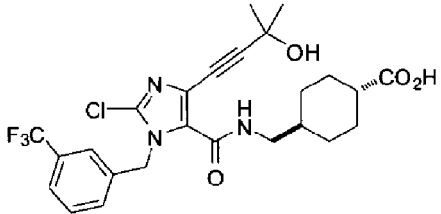
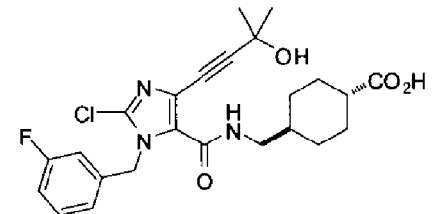
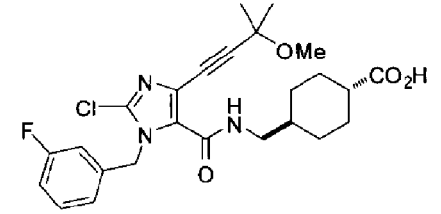
[0186]

[表1-6]

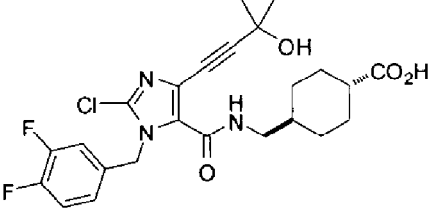
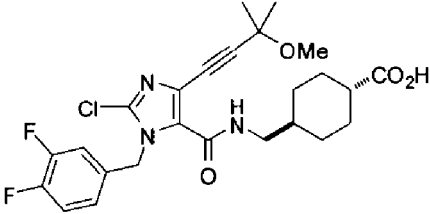
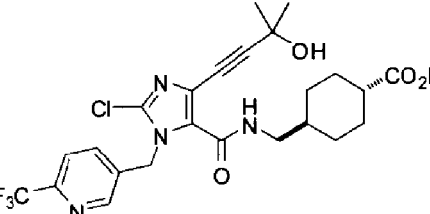
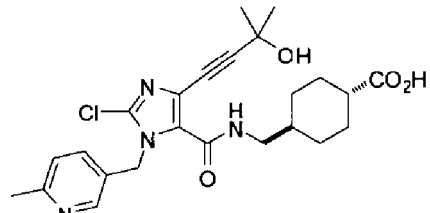
2 1		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.84–0.95 (2H, m), 1.16–1.27 (2H, m), 1.45 (6H, s), 1.70–1.74 (2H, m), 1.84–1.88 (2H, m), 2.10 (1H, tt, <i>J</i> = 12.1, 3.3 Hz), 2.26 (3H, s), 2.49–2.52 (1H, m), 3.07 (2H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 5.44 (2H, s), 5.54 (1H, s), 6.99 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.13 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 8.05 (1H, t, <i>J</i> = 6.0 Hz), 12.03 (1H, s). ESI-MS <i>m/z</i> : 472 (M+H) ⁺ .
2 2		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92–1.06 (2H, m), 1.35–1.49 (2H, m), 1.49–1.60 (7H, m), 1.81–1.90 (2H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.21–2.34 (4H, m), 3.25 (2H, dd, <i>J</i> = 6.4, 6.4 Hz), 3.39 (3H, s), 5.67 (2H, s), 7.06–7.13 (5H, m). ESI-MS: <i>m/z</i> 486 (M+H) ⁺ .
2 3		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.84–0.95 (2H, m), 1.16–1.29 (3H, m), 1.45 (6H, s), 1.70–1.74 (2H, m), 1.84–1.88 (2H, m), 2.07–2.15 (1H, m), 3.07 (2H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 5.47 (2H, s), 5.56 (1H, s), 7.16–7.20 (4H, m), 8.04 (1H, t, <i>J</i> = 6.0 Hz), 12.04 (1H, br s). ESI-MS <i>m/z</i> : 476 (M+H) ⁺ .
2 4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93–1.07 (2H, m), 1.36–1.48 (2H, m), 1.50–1.66 (7H, m), 1.84–1.92 (2H, m), 2.00–2.09 (2H, m), 2.22–2.32 (1H, m), 3.25 (2H, dd, <i>J</i> = 6.4, 6.4 Hz), 5.66 (2H, s), 7.11 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.19 (1H, t, <i>J</i> = 6.0 Hz), 7.26–7.29 (2H, m). ESI-MS <i>m/z</i> : 492, 494 (M+H) ⁺ .

[0187]

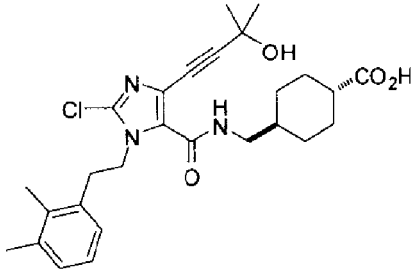
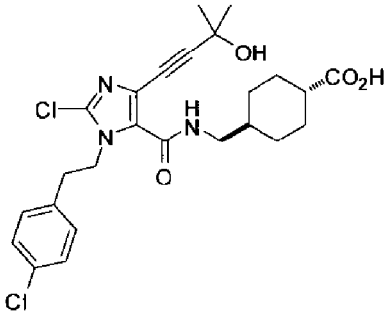
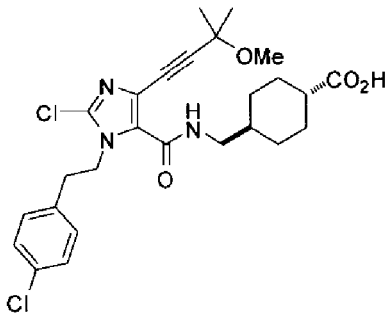
[表1-7]

2 5		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92-1.07 (2H, m), 1.35-1.49 (2H, m), 1.49-1.60 (7H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.21-2.40 (1H, m), 3.25 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.40 (3H, s), 5.67 (2H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.17 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS: m/z 506 (M+H) ⁺ .
2 6		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93-1.06 (2H, m), 1.34-1.48 (2H, m), 1.49-1.58 (1H, m), 1.63 (6H, s), 1.82-1.90 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.19-2.28 (1H, m), 3.25 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.66 (3H, s), 5.77 (2H, s), 7.19 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.8 Hz). ESI-MS m/z : 526 (M+H) ⁺ .
2 7		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93-1.06 (2H, m), 1.35-1.48 (2H, m), 1.53-1.63 (7H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 3.25 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 5.70 (2H, s), 6.82-6.87 (1H, m), 6.92-6.99 (2H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.24-7.31 (1H, m). ESI-MS m/z : 576 (M+H) ⁺ .
2 8		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93-1.06 (2H, m), 1.34-1.48 (2H, m), 1.49-1.59 (7H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.01-2.09 (2H, m), 2.21-2.32 (1H, m), 3.25 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.40 (3H, s), 5.71 (2H, s), 6.84-6.89 (1H, m), 6.94-7.00 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.24-7.31 (1H, m). ESI-MS m/z : 490 (M+H) ⁺ .

[表1-8]

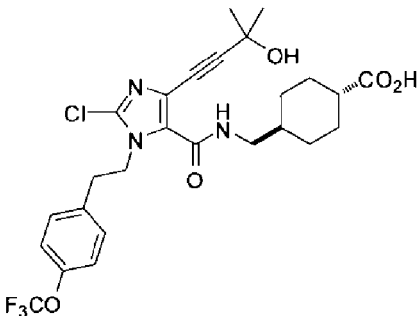
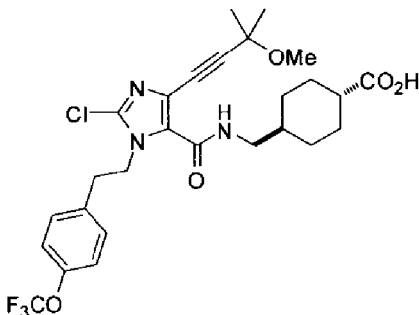
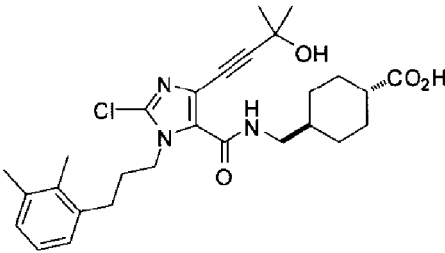
29		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 0.94-1.07 (2H, m), 1.31-1.43 (2H, m), 1.51-1.61 (7H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 3.18 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 5.56 (2H, s), 6.95-7.00 (1H, m), 7.09-7.16 (1H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.96-8.02 (1H, m). ESI-MS m/z : 494 (M+H) ⁺ .
30		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95-1.08 (2H, m), 1.36-1.49 (2H, m), 1.51-1.60 (7H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.23-2.33 (1H, m), 3.26 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.40 (3H, s), 5.66 (2H, s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 6.4 Hz). ESI-MS m/z : 508 (M+H) ⁺ .
31		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95-1.09 (2H, m), 1.37-1.50 (2H, m), 1.51-1.68 (7H, m), 1.85-1.93 (2H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 3.25 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 5.80 (2H, s), 7.26-7.31 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.65 (1H, d, J = 1.8 Hz). ESI-MS m/z : 527 (M+H) ⁺ .
32		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93-1.06 (2H, m), 1.34-1.48 (2H, m), 1.49-1.58 (1H, m), 1.63 (6H, s), 1.82-1.90 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.19-2.28 (1H, m), 3.25 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.66 (3H, s), 5.77 (2H, s), 7.19 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.8 Hz). ESI-MS m/z : 473 (M+H) ⁺ .

[表1-9]

3 3		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.92–1.03 (2H, m), 1.20–1.32 (2H, m), 1.46–1.55 (7H, m), 1.79–1.94 (4H, m), 2.09–2.17 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.13 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 4.35 (2H, t, J = 7.4 Hz), 5.58 (1H, s), 6.82 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.97 (2H, dd, J = 7.8, 7.4 Hz), 7.04 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.87 (1H, t, J = 6.0 Hz), 12.03 (1H, s). ESI-MS: m/z 500 (M+H) ⁺ .
3 4		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.98–1.04 (2H, m), 1.19–1.24 (2H, m), 1.46–1.56 (7H, m), 1.78–1.95 (4H, m), 2.08–2.20 (1H, m), 2.92 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.12 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 4.42 (2H, t, J = 7.3 Hz), 5.58 (1H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.91 (1H, t, J = 6.0 Hz), 12.03 (1H, s). ESI-MS: m/z 504 (M-H) [−] .
3 5		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.95–1.04 (2H, m), 1.20–1.32 (2H, m), 1.46–1.55 (7H, m), 1.78–1.92 (4H, m), 2.10–2.21 (1H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.11 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.29 (3H, s), 4.38 (2H, t, J = 6.9 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.14 (1H, t, J = 6.0 Hz), 12.04 (1H, s). ESI-MS: m/z 520 (M+H) ⁺ .

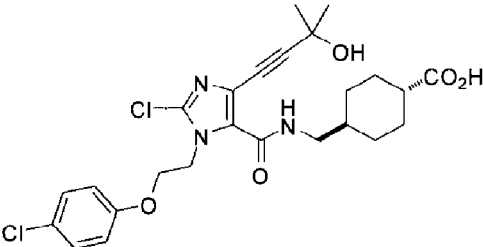
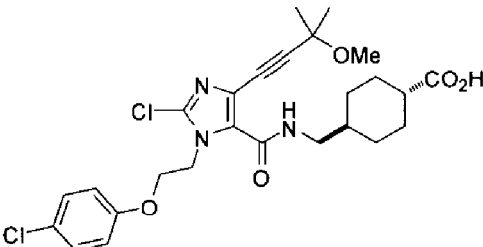
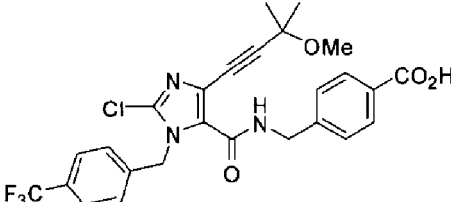
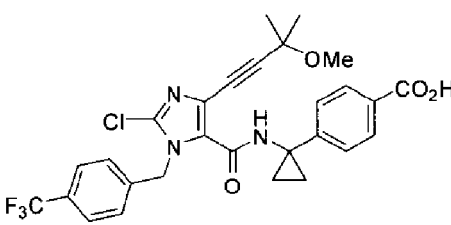
[0190]

[表1-10]

3 6		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.98–1.04 (2H, m), 1.19–1.24 (2H, m), 1.46–1.56 (7H, m), 1.78–1.95 (4H, m), 2.08–2.20 (1H, m), 2.92 (2H, t, <i>J</i> = 6.9 Hz), 3.12 (2H, dd, <i>J</i> = 6.4, 6.4 Hz), 4.42 (2H, t, <i>J</i> = 7.3 Hz), 5.58 (1H, s), 7.11 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.34 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.91 (1H, t, <i>J</i> = 6.0 Hz), 12.03 (1H, s). ESI-MS: <i>m/z</i> 556 (M+H) ⁺ .
3 7		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.92–1.03 (2H, m), 1.20–1.31 (2H, m), 1.46–1.52 (7H, m), 1.78–1.95 (4H, m), 2.10–2.18 (1H, m), 2.96 (2H, t, <i>J</i> = 6.9 Hz), 3.11 (2H, dd, <i>J</i> = 6.4, 6.4 Hz), 3.29 (3H, s), 4.39 (2H, t, <i>J</i> = 6.8 Hz), 7.23 (2H, d, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.29 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 8.15 (1H, t, <i>J</i> = 6.0 Hz), 12.04 (1H, s). ESI-MS: <i>m/z</i> 568 (M-H) ⁻ .
3 8		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.90–1.00 (2H, m), 1.19–1.29 (3H, m), 1.45 (6H, s), 1.78–1.89 (7H, m), 2.09 (3H, s), 2.10–2.18 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.12 (2H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 4.28 (2H, t, <i>J</i> = 7.1 Hz), 5.56 (1H, s), 6.92–6.98 (3H, m), 8.04 (1H, t, <i>J</i> = 6.0 Hz), 12.03 (1H, br s). ESI-MS <i>m/z</i> : 512 (M-H) ⁻ .

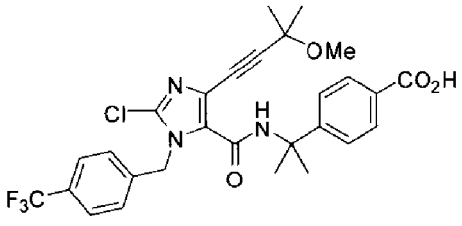
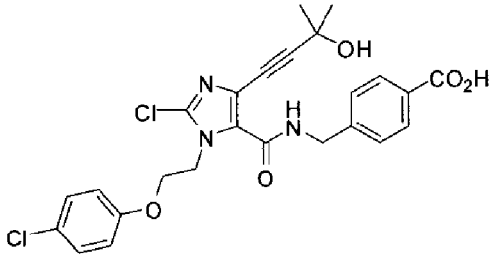
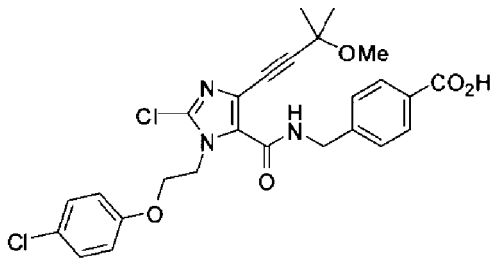
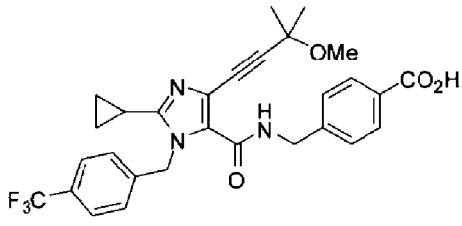
[0191]

[表1-11]

3 9		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.90–1.02 (2H, m), 1.18–1.32 (2H, m), 1.45–1.55 (7H, m), 1.78–1.92 (4H, m), 2.08–2.18 (1H, m), 3.11 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 4.21 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.62 (2H, t, J = 5.0 Hz), 5.54 (1H, s), 6.89 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.30 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.02 (1H, t, J = 6.0 Hz), 12.02 (1H, s). ESI-MS: m/z 522 (M+H) ⁺ .
4 0		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.91–1.02 (2H, m), 1.20–1.29 (2H, m), 1.45–1.55 (7H, m), 1.76–1.92 (4H, m), 3.09 (2H, dd, J = 6.4, 6.4 Hz), 3.28 (3H, s), 4.20 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.59 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.26 (1H, t, J = 6.0 Hz), 12.02 (1H, s). ESI-MS: m/z 536 (M+H) ⁺ .
4 1		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.38 (6H, s), 3.28 (3H, s), 4.64 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.80 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.54–7.62 (3H, m), 8.07 (2H, d, J = 8.7 Hz). ESI-MS m/z : 534 (M+H) ⁺ .
4 2		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.39–1.47 (4H, m), 1.55 (6H, s), 3.39 (3H, s), 5.74 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.7 Hz). ESI-MS m/z : 560 (M+H) ⁺ .

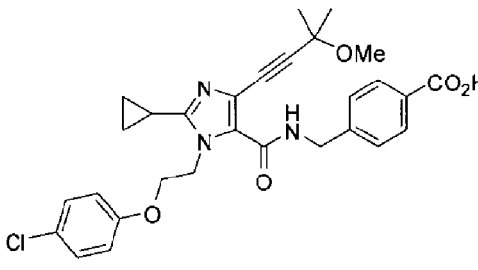
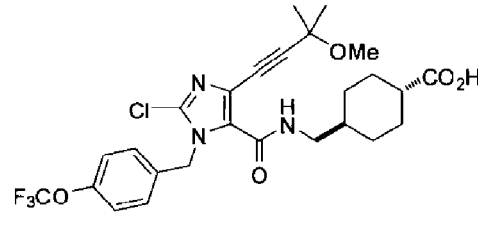
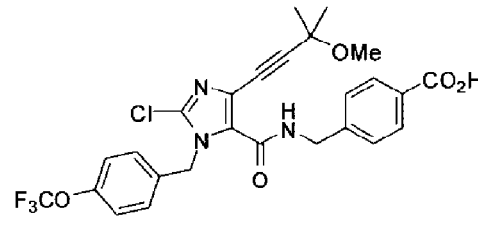
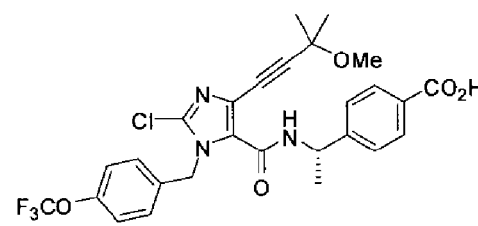
[0192]

[表1-12]

4 3		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.57 (6H, s), 1.74 (6H, s), 3.44 (3H, s), 5.64 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.40 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.7 Hz). ESI-MS: m/z 562 (M+H) ⁺ .
4 4		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.36 (6H, s), 4.21 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.54 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.63 (2H, t, J = 5.0 Hz), 5.52 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.65 (1H, t, J = 6.4 Hz). ESI-MS: m/z 516 (M+H) ⁺ .
4 5		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.34 (6H, s), 3.19 (3H, s), 4.20 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.52 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.62 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.87 (1H, t, J = 6.0 Hz). ESI-MS: m/z 530 (M+H) ⁺ .
4 6		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 0.95-1.00 (4H, m), 1.38 (6H, s), 1.91-2.00 (1H, m), 3.29 (3H, s), 4.55 (2H, br, s), 5.80 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 540 (M+H) ⁺ .

[0193]

[表1-13]

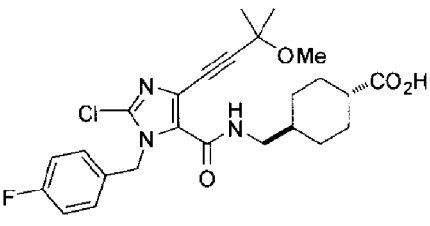
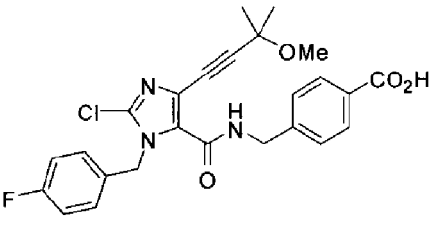
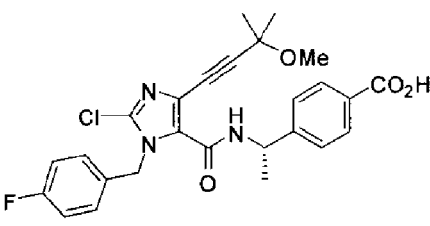
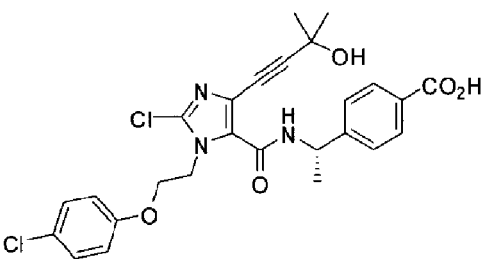
47		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.03–1.08 (2H, m), 1.12–1.17 (2H, m), 1.36 (6H, s), 2.08–2.18 (1H, m), 3.25 (3H, s), 4.33 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.67 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.89 (2H, d, J = 5.0 Hz), 6.76 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.74 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS: m/z 536 (M+H) ⁺ .
48		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95–1.05 (2H, m), 1.37–1.60 (9H, m), 1.83–1.92 (2H, m), 2.01–2.10 (2H, m), 2.22–2.32 (1H, m), 3.26 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.40 (3H, s), 5.71 (2H, s), 7.12–7.29 (5H, m). ESI-MS m/z : 556 (M+H) ⁺ .
49		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.37 (6H, s), 3.27 (3H, s), 4.65 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.66 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.06 (2H, d, J = 7.9 Hz). ESI-MS m/z : 550 (M+H) ⁺ .
50		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.59 (3H, d, J = 6.9 Hz), 3.38 (3H, s), 5.21–5.31 (1H, m), 5.60 (1H, d, J = 15.6 Hz), 5.75 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 564 (M+H) ⁺ .

[0194]

[表1-14]

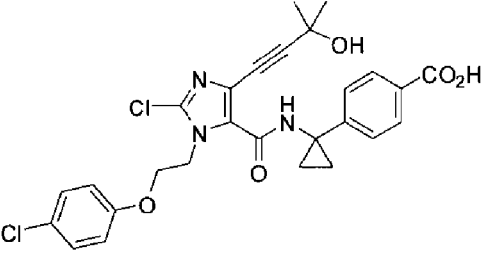
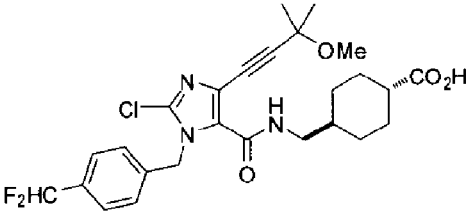
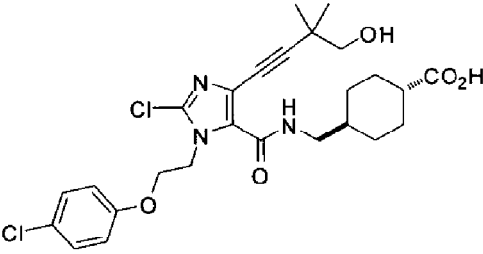
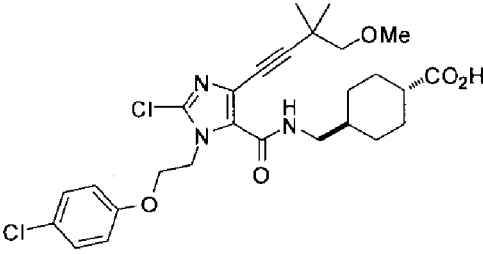
5 1		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95–1.05 (2H, m), 1.37–1.48 (3H, m), 1.55 (6H, s), 1.85–1.89 (2H, m), 2.03–2.07 (2H, m), 2.23–2.31 (1H, m), 3.25 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.40 (3H, s), 5.69 (2H, s), 6.48 (1H, t, $M-F$ = 73.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.17–7.22 (3H, m). ESI-MS m/z : 538 (M+H) ⁺ .
5 2		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.38 (6H, s), 3.28 (3H, s), 4.66 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.71 (2H, s), 6.50 (1H, t, $M-F$ = 73.5 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.55 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 532 (M+H) ⁺ .
5 3		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95–1.05 (2H, m), 1.37–1.48 (3H, m), 1.56 (6H, s), 1.85–1.89 (2H, m), 2.03–2.07 (2H, m), 2.23–2.31 (1H, m), 3.25 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.40 (3H, s), 5.72 (2H, s), 6.49 (1H, t, $M-F$ = 73.5 Hz), 6.95 (1H, s), 7.00–7.05 (2H, m), 7.19 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz). ESI-MS m/z : 538 (M+H) ⁺ .
5 4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.39 (6H, s), 3.28 (3H, s), 4.66 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.74 (2H, s), 6.49 (1H, t, $M-F$ = 73.7 Hz), 6.98 (1H, s), 7.02–7.07 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.56 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 532 (M+H) ⁺ .

[表1-15]

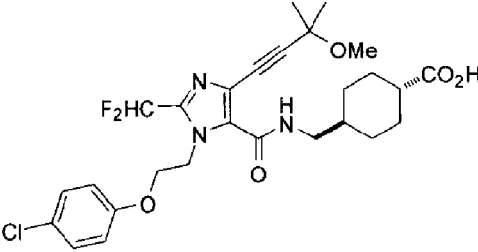
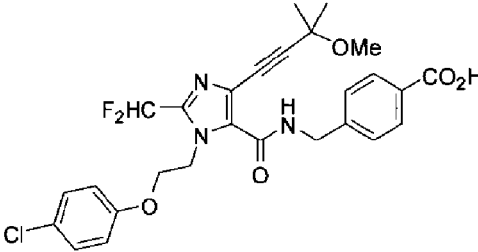
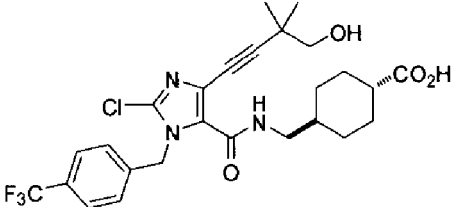
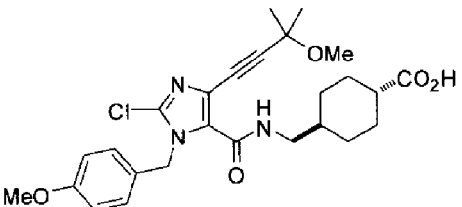
5 5		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.95-1.05 (2H, m), 1.37-1.59 (9H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 3.26 (2H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 3.40 (3H, s), 5.67 (2H, s), 6.96-7.02 (2H, m), 7.14-7.22 (3H, m). ESI-MS <i>m/z</i> : 490 (M+H) ⁺ .
5 6		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.38 (6H, s), 3.27 (3H, s), 4.66 (2H, d, <i>J</i> = 5.5 Hz), 5.70 (2H, s), 6.99-7.04 (2H, m), 7.20-7.23 (2H, m), 7.39 (2H, d, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.54 (1H, t, <i>J</i> = 5.7 Hz), 8.07 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz). ESI-MS <i>m/z</i> : 484 (M+H) ⁺ .
5 7		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.50 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.59 (3H, d, <i>J</i> = 6.9 Hz), 3.38 (3H, s), 5.24-5.32 (1H, m), 5.57 (1H, d, <i>J</i> = 15.1 Hz), 5.70 (1H, d, <i>J</i> = 15.1 Hz), 6.94-6.99 (2H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 7.40-7.48 (3H, m), 8.08 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz). ESI-MS <i>m/z</i> : 498 (M+H) ⁺ .
5 8		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.53 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.60 (3H, d, <i>J</i> = 6.9 Hz), 4.09-4.22 (2H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 5.21 (1H, q, <i>J</i> = 6.9 Hz), 6.72 (2H, d, <i>J</i> = 9.6 Hz), 7.19 (2H, d, <i>J</i> = 9.6 Hz), 7.54 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.99 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz). ESI-MS <i>m/z</i> : 530 (M+H) ⁺ .

[0196]

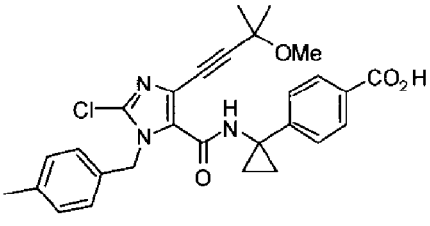
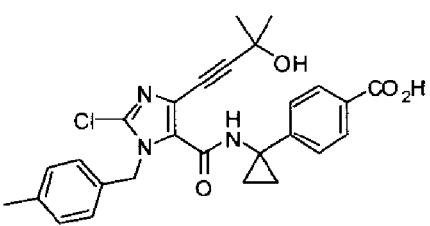
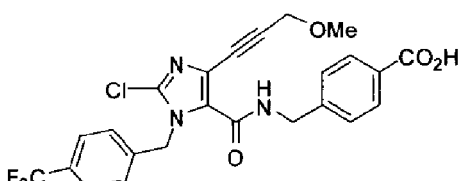
[表1-16]

59		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 1.41-1.51 (4H, m), 1.55 (6H, s), 4.22 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.73 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.80 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9.6 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.5 Hz). ESI-MS m/z : 542 (M+H) ⁺ .
60		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92-1.07 (2H, m), 1.34-1.48 (2H, m), 1.48-1.62 (7H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.20-2.31 (1H, m), 3.24 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.40 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.61 (1H, t, J = 56.3 Hz), 7.19 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 7.8 Hz). ESI-MS m/z : 522 (M+H) ⁺ .
61		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95-1.08 (2H, m), 1.27-1.50 (8H, m), 1.52-1.65 (1H, m), 1.87-2.10 (4H, m), 2.20-2.34 (1H, m), 3.25 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.53 (2H, s), 4.24 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.82 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.74 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.53 (1H, t, J = 6.0 Hz). ESI-MS m/z : 536 (M+H) ⁺ .
62		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91-1.05 (2H, m), 1.28-1.66 (9H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.20-2.31 (1H, m), 3.22 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.31 (2H, s), 3.40 (3H, s), 5.78 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 554 (M+H) ⁺ .

[表1-17]

6 3		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.98-1.12 (2H, m), 1.38-1.51 (2H, m), 1.52-1.66 (7H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 3.29 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39 (3H, s), 4.27 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.95 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.91 (1H, t, $\mathcal{H}$ -F = 52.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.34 (1H, t, J = 5.9 Hz). ESI-MS m/z : 552 (M+H) ⁺ .
6 4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.38 (6H, s), 3.27 (3H, s), 4.28 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.69 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.98 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.73 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.91 (1H, t, $\mathcal{H}$ -F = 52.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.45 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.70 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.08 (2H, d, J = 7.8 Hz). ESI-MS m/z : 546 (M+H) ⁺ .
6 5		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ : 0.92-1.03 (2H, m), 1.28-1.61 (9H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 3.22 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.55 (2H, s), 5.77 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 9.6 Hz), 7.46 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.2 Hz). ESI-MS m/z : 540 (M+H) ⁺ .
6 6		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95-1.05 (2H, m), 1.37-1.48 (3H, m), 1.54 (6H, s), 1.85-1.89 (2H, m), 2.03-2.07 (2H, m), 2.24-2.30 (1H, m), 3.26 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.39 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.64 (2H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.7 Hz). ESI-MS m/z : 502 (M+H) ⁺ .

[表1-18]

6 7		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.22-1.34 (4H, m), 1.45 (6H, s), 2.32 (3H, s), 3.28 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.15 (1H, s). ESI-MS m/z : 506 (M+H) ⁺ .
6 8		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.27-1.34 (4H, m), 1.45 (6H, s), 2.31 (3H, s), 5.38 (2H, s), 5.56 (1H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.97 (1H, s). ESI-MS m/z : 492 (M+H) ⁺ .
6 9		¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 3.27 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.48 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.56 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.0 Hz). ESI-MS m/z : 506 (M+H) ⁺ .

[0199] 試験例 1

レポーターアッセイ法によるラットEP4受容体拮抗作用評価試験

まず、ラット型EP4受容体のクローニングを行った。ラット摘出腎よりトータルRNAを調製した。それを鋳型としてRT-PCR法によりラット型EP4受容体遺伝子をクローニングし、翻訳領域を発現ベクターpShooter(Invitrogen)に組み込んで、ラット型EP4受容体発現ベクター(ratEP4-pShooter)を作製した。

[0200] 次に、レポーターアッセイに使用するラット型EP4受容体発現細胞を調製した。COS-7細胞(アフリカミドリザル腎臓由来)を75cm²セルカルチャーフラスコを用いてDulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)(10% fetal bovine serum含有)で培養した。サブ

コンフルエントに増殖させた後、培地を除去し、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）でリンスした。トリプシン-EDTA及び増殖培地を用いて細胞を回収し、遠心分離した。上清を除去して、DMEMで細胞を懸濁した。細胞懸濁液を96wellプレートに $2 \times 10^4 \text{ cells} / 100 \mu\text{L} / \text{well}$ で播種し、培養した。DMEMにPlus reagent、Lipofectamine 2000、ラットEP4受容体発現ベクター（ratEP4-pShooter）、CRE-LUCレポーターベクター（CLONTECH）を混合し、トランスフェクション溶液を調製した。細胞播種3時間後、培地を $50 \mu\text{L}$ 除去し、トランスフェクション溶液 $50 \mu\text{L} / \text{well}$ を添加し、一晩培養した。陰性対照細胞は、受容体発現ベクターの代わりにpShooterを用いて作製した。細胞は、レポーターアッセイ用96wellプレートに播種し、培養した。

[0201] 96wellプレートの培地を除去し、被験化合物を $50 \mu\text{L} / \text{well}$ で添加した。約30分間培養した後、 PGE_2 溶液（ $2 \times 10^{-8} \text{ mol} / \text{L}$ ）を $50 \mu\text{L} / \text{well}$ 添加した（ PGE_2 の最終濃度： $1 \times 10^{-8} \text{ mol} / \text{L}$ ）。 PGE_2 不添加の対照として、試験培地を $50 \mu\text{L} / \text{well}$ で添加したwellを用意した。約3時間後に培地を除去し、Steady-Glo Luciferase Assay Systemのキット付属のプロトコールに準拠し、レポーターアッセイを実施した。発光強度は、マイクロプレートリーダー（Fusion-FPα、PerkinElmer）を使用して測定し、下記の計算式によりEP4受容体拮抗活性（%）を求めた。

$$\text{EP4受容体拮抗活性 (\%)} = [1 - (\text{RLU (A, X)} - \text{RLU (0)}) / (\text{RLU (PGE}_2) - \text{RLU (0)})] \times 100$$

RLU (A, X) : 被験化合物 (A) X (mol / L) と PGE_2 $10^{-8} \text{ mol} / \text{L}$ を添加した場合の発光強度 (Relative Luminescence Units : RLU)

RLU (PGE_2) : PGE_2 $10^{-8} \text{ mol} / \text{L}$ のみを添加した場合の発光強度

R L U (0) : 被験化合物及び P G E₂ とともに添加しない場合の発光強度

[0202] さらに、被験化合物の各濃度における E P 4 受容体拮抗活性から用量反応曲線を作成し、下記の近似式から P G E₂ 誘導活性を 5 0 % 阻害するのに必要な被験化合物の濃度 (I C₅₀) を算出し、これを化合物の E P 4 受容体拮抗活性強度とした。結果を表 2 に示す。

$$Y = B o t t o m + (T o p - B o t t o m) / \{ 1 + 1 0 ^ { (L o g I C _ { 5 0 } - L o g X) } \}$$

B o t t o m : 0

T o p : 1 0 0

X : 被験化合物の各濃度 (m o l / L)

Y : E P 4 受容体拮抗活性 (%)

[0203]

[表2]

表 2 : 化合物の E P 4 受容体拮抗活性強度

化合物番号	I C ₅₀ (n m o l / L)
1	23.8
2	14.1
4	3.0
1 0	10.9
1 6	7.3
2 0	64.6
2 1	26.4
2 2	11.8
3 9	35.0
4 0	9.5
4 1	8.4
4 2	1.7
4 4	17.5
4 5	5.1
4 7	34.7
5 0	1.1
5 1	7.9
5 2	7.9
5 4	16.1
5 6	49.9
6 0	10.2
6 1	26.6
6 4	26.1
6 7	2.1
6 8	6.1

(値は、3 例の幾何平均値である)

[0204] 試験例 2

ラットにおけるカラゲニン誘発足浮腫に対する抗炎症効果評価試験
 動物は、W i s t a r 系雄性ラット (7 週齢) を用いた。右後肢の足容積は
 足容積測定装置 (P L E T H Y S M O M E T E R、U g o b a s i l e
 m o d e l 7 1 4 1 または 7 1 5 0) で測定した。被験化合物を 1 0 m g
 / 5 m L / k g で経口投与した 1 時間後に、カラゲニン処置群は 1 w / v %

カラゲニン溶液を、非処置群は蒸留水をそれぞれ0.1 mLを右後肢の足蹠皮下に投与した。カラゲニン（あるいは蒸留水）処置後4時間に足容積を測定し、カラゲニン（あるいは蒸留水）処置前値からの足容積変化量を算出した。化合物の抗炎症効果は下記に示す足浮腫抑制率を指標に確認した。なお、本モデルにおいては、陽性対照として、セレコキシブ（消炎・鎮痛剤として既に上市されているCOX阻害剤）を用いた。セレコキシブは、本モデルにおいて10～30 mg/kgの投与量で最大薬効を示し、最大薬効での下記に示す足浮腫抑制率は、32～37（%）の値であった。

足浮腫抑制率(%)=[(対照群の足容積変化量－各群の足容積変化量)÷(対照群の足容積変化量－非処置群の足容積変化量)]×100

[0205] 本発明の化合物の結果を表3に示す。本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体は、その足浮腫抑制率から抗炎症効果を有することが確認された。

[0206] [表3]

表3：化合物のラットカラゲニン誘発足浮腫に対する抗炎症効果

化合物番号	足浮腫抑制率 (%)
10	26
22	19
39	22
40	29
42	28
47	26

（値は、5～8例の平均値である）

[0207] 試験例3

ラットにおけるカラゲニン誘発痛覚過敏に対する鎮痛効果評価試験
動物は、SD系雄性ラット（5週齢）を用いた。カラゲニン（あるいは蒸留水）処置前に、Randall-Selitto法を用いて右後肢の痛覚閾値を測定し、痛覚閾値が均一になるようにカラゲニン処置群及び非処置群に振り分けた。カラゲニン処置群には1 w/v %カラゲニン溶液を、非処置群には蒸留水を、それぞれ0.1 mLを右後肢の足蹠皮下に投与した。処置後5

時間に痛覚閾値を測定し、痛覚閾値が減少した個体を選抜して痛覚閾値に群間差が生じないように群分けした。処置後6時間に被験化合物を10 mg / 5 mL / kgで経口投与した。対照群には0.5%メチルセルロースを投与した。被験化合物投与後2時間（処置後8時間）に痛覚閾値を測定した。被験化合物群の痛覚閾値が対照群の平均痛覚閾値+2×標準偏差を超える動物を有効動物と判定し、その有効率をそれぞれ算出した。

[0208] その結果を表4に示す。本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体は、その有効率から鎮痛効果を有することが確認された。

[0209] [表4]

表4：化合物のラットカラゲニン誘発痛覚過敏に対する鎮痛効果

化合物番号	有効率 (%)
10	100
22	83
39	100
40	100
42	83
44	50
45	50
47	67
67	100

（値は、5～7例の平均値である）

[0210] 試験例4

ラットにおけるアジュバント誘発関節炎に対する抗炎症及び鎮痛効果評価試験

動物はLewis系雄性ラット（6週齢）を用いた。アジュバント溶液2 mg / mLを左後肢足蹠皮内に0.1 mL投与して関節炎モデルを作製した。足容積は足容積測定装置（PLETHYSMOMETER、Ugo basile model 7141）で測定した。疼痛閾値評価は、Pressure Application Measurement（PAM, Ugo basile model 38500）のセンサー部位に装着したプ

ロープを用い、ラットの足底部を背屈させて啼鳴する時の荷重を測定した。アジュバント処置後 8 日に処置足の足容積及び疼痛閾値を測定して群分けし、処置後 9 日から処置後 17 日まで被験化合物（0.3 mg/kg）を 1 日 1 回、9 日間経口投与した。処置後 18 日に非処置足の足容積及び疼痛閾値を測定した。

化合物の抗炎症効果は足浮腫抑制率を指標に確認した。

足浮腫抑制率(%)=[(対照群の足容積－各群の足容積)÷(対照群の足容積－非処置群の足容積)]×100

[0211] また、鎮痛効果に関しては、化合物群の疼痛閾値が対照群の平均疼痛閾値+2×標準偏差を超える動物を有効動物と判定し、その有効率をそれぞれ算出した。

[0212] 抗炎症効果の結果を表 5 に、鎮痛効果の結果を表 6 にそれぞれ示す。本発明の 4-アルキニルイミダゾール誘導体は、その足浮腫抑制率(%)から抗炎症効果を有すること、その有効率から鎮痛効果を有することが、それぞれ確認された。

[0213] [表5]

表 5：化合物のラットアジュバント誘発関節炎に対する抗炎症効果

化合物番号	足浮腫抑制率 (%)
1	54
2	21
10	82
21	53
22	90
42	88

(値は、8～10 例の平均値である)

[0214]

[表6]

表6：化合物のラットアジュバント誘発関節炎に対する鎮痛効果

化合物番号	有効率 (%)
1	30
2	38
10	78
21	20
22	60
42	90

(値は、8～10例の平均値である)

[0215] 試験例5

ラットにおけるモノヨード酢酸誘発関節痛の鎮痛効果評価試験

動物はSD系雄性ラット（6週齢）を用いた。右膝関節内にモノヨード酢酸（MIA）を処置することで関節痛を誘発した。MIA処置の3日後に被験化合物（10mg/kg）を経口投与し、その2時間後に左右後肢の荷重を *Incapacitance tester* (Linton) で測定した。その結果、化合物10、化合物22、化合物42を投与した群において、左右後肢荷重比を指標に右膝関節痛の抑制が確認された。

[0216] よって、本試験によっても、本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体は、良好な鎮痛効果を有していることが確認された。

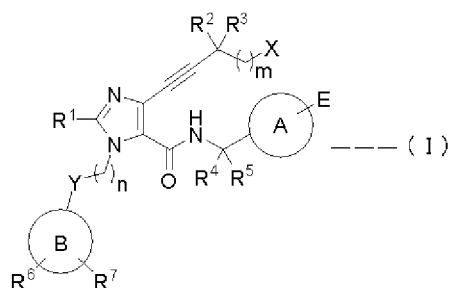
産業上の利用可能性

[0217] 本発明の4-アルキニルイミダゾール誘導体（I）は、優れたEP4受容体拮抗作用を有し、EP4受容体に関連する疾患の処置用医薬として有用である。例えば、炎症性の疾患や種々の疼痛を伴う疾患の消炎及び／又は鎮痛薬として有効である。また、Th1細胞及び／又はTh17細胞が活性化され、組織破壊が生じ炎症が惹起されることによっておこる免疫性疾患の処置にも有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) :

[化1]



[式中、環Aは、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

環Bは、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

mは0～2のいずれかの整数であり、

nは1～3のいずれかの整数であり、

R¹は、水素原子、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、ハロゲン原子またはC₁～C₄ハロアルキル基であり、

R²およびR³は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、もしくはC₁～C₄アルキル基であるか、あるいはR²とR³が隣接する炭素原子と一体となってC₃～C₆の炭素環を形成していてもよく、

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して水素原子もしくはC₁～C₄アルキル基であるか、あるいはR⁴とR⁵が隣接する炭素原子と一体となってC₃～C₆の炭素環を形成していてもよく、R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して水素原子、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、C₁～C₄ハロアルキル基またはC₁～C₄ハロアルコキシ基であり、

Xは、-OR⁸、-NR⁹R¹⁰またはハロゲン原子であり、

R⁸は、水素原子、C₁～C₄アルキル基またはC₁～C₄ハロアルキル

基であり、

R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して水素原子もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル基であるか、あるいは R^9 と R^{10} が隣接する窒素原子と一体となって含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、 Y は、単結合、酸素原子または硫黄原子であり、

E は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2P$ またはカルボキシル基の生物学的等価体であり、

$-CO_2P$ は、薬理的に許容されるエステルプロドラッグである。

]

で表される4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理的に許容される塩。

[請求項2] 前記一般式(1)中、

X が、 $-OR^8$ (R^8 は請求項1で定義されたとおりである)であり、

m が0である請求項1に記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理的に許容される塩。

[請求項3] 前記一般式(1)中、

R^2 および R^3 がともにメチル基である、請求項1または2に記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理的に許容される塩。

[請求項4] 前記一般式(1)中、

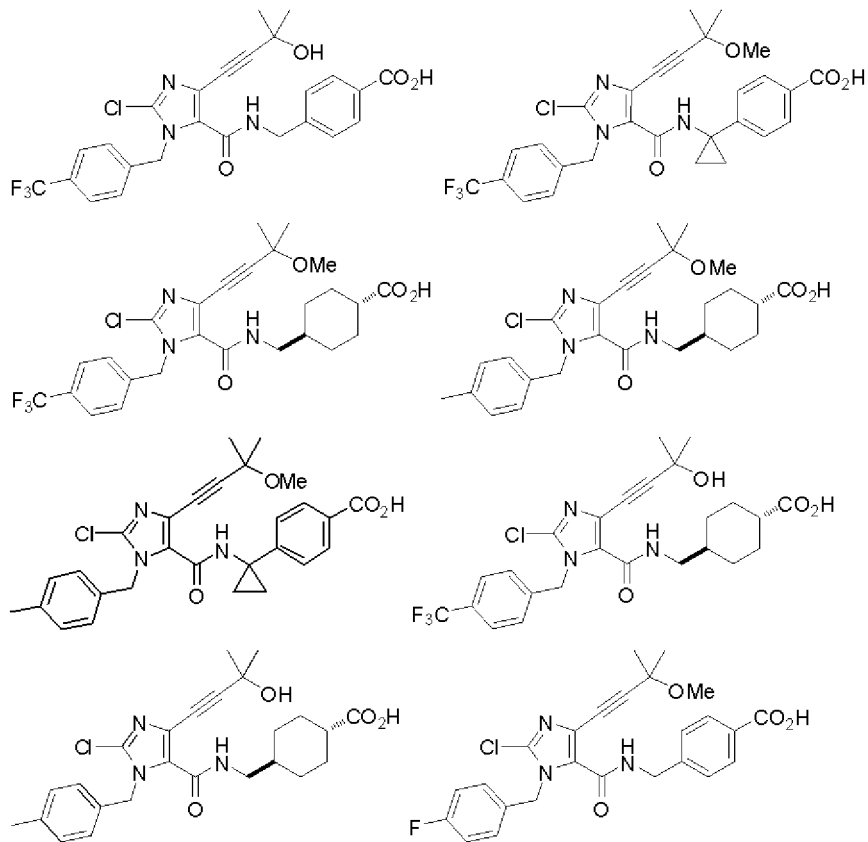
R^1 が、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、塩素原子、ジフルオロメチル基またはトリフルオロメチル基である請求項1～3のいずれかに記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理的に許容される塩。

[請求項5] 前記一般式(1)中、

R^1 が、塩素原子である請求項4に記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理的に許容される塩。

- [請求項6] 前記一般式 (I) 中、
環Aが、4位がEで置換されたシクロヘキシルまたは4位がEで置換されたフェニルである（ここで、Eは、請求項1で定義されたとおりである）請求項1～5のいずれかに記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩。
- [請求項7] 前記一般式 (I) 中、
Eが、 $-CO_2H$ またはテトラゾリルである請求項1～6のいずれかに記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩。
- [請求項8] 前記一般式 (I) 中、
環Bが、フェニルであり、
nが1であり、
Yが、単結合である請求項1～7のいずれかに記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩。
- [請求項9] 前記一般式 (I) 中、
環Bが、4位が R^6 で置換されたフェニルであり、 R^7 は水素であり、
、
 R^6 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル基および $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ基のいずれかである請求項8に記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩。
- [請求項10] 前記一般式 (I) で表される化合物が、

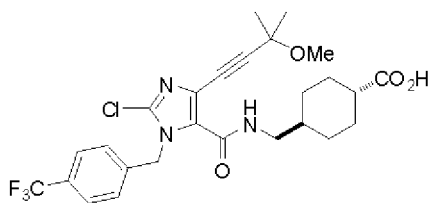
[化2]



のいずれかである請求項 1 に記載の 4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩。

[請求項11] 前記一般式 (I) で表される化合物が、

[化3]



である請求項 1 に記載の 4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩。

[請求項12] 請求項 1 ～ 11 のいずれかに記載の 4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

- [請求項13] 請求項1～11のいずれかに記載の4-アルキニルイミダゾール誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩を含有するEP4受容体拮抗剤。
- [請求項14] EP4受容体を介したPGE2の作用に関連した疾患の処置に用いられる請求項12に記載の医薬。
- [請求項15] 前記疾患が、炎症性疾患または炎症性疼痛である請求項14に記載の医薬。
- [請求項16] 前記疾患が、関節炎疼痛、関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱炎および腱鞘炎からなる群より選択される疾患の1つ以上である請求項14または15に記載の医薬。
- [請求項17] 処置が消炎及び／又は鎮痛である、請求項14～16のいずれかに記載の医薬。
- [請求項18] 前記疾患が、Th1細胞及び／又はTh17細胞が関与する免疫性疾患である請求項14に記載の医薬。
- [請求項19] 前記疾患が、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、乾癬及び接触性皮膚炎からなる群より選択される疾患の1つ以上である請求項14または18に記載の医薬。
- [請求項20] 前記疾患が、多発性硬化症である請求項19に記載の医薬。