

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4948708号
(P4948708)

(45) 発行日 平成24年6月6日(2012.6.6)

(24) 登録日 平成24年3月16日(2012.3.16)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 233/64	(2006.01)	C O 7 D 233/64	I O 1
C O 7 D 405/04	(2006.01)	C O 7 D 405/04	C S P
C O 7 D 409/04	(2006.01)	C O 7 D 409/04	
C O 7 D 409/14	(2006.01)	C O 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/4174	(2006.01)	A 6 1 K 31/4174	

請求項の数 9 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-619427 (P2000-619427)
(86) (22) 出願日	平成12年5月24日 (2000.5.24)
(65) 公表番号	特表2003-500357 (P2003-500357A)
(43) 公表日	平成15年1月7日 (2003.1.7)
(86) 国際出願番号	PCT/US2000/014330
(87) 国際公開番号	W02000/071120
(87) 国際公開日	平成12年11月30日 (2000.11.30)
審査請求日	平成19年5月10日 (2007.5.10)
(31) 優先権主張番号	60/135,948
(32) 優先日	平成11年5月25日 (1999.5.25)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	503366771
	アフィニウム・ファーマシューティカルズ ・インコーポレイテッド AFFINIUM PHARMACEUTICALS, INC. カナダ、エム5ジェイ・1ブイ6、オンタ リオ、トロント、サウス・タワー、10フ ロアー、ユニバーシティ・アベニュー10 0番
(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稔
(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

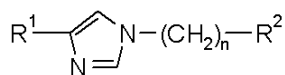
(54) 【発明の名称】 抗菌性化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



(I)

[式中:]

R¹ は、2 - チエニルまたは3 - チエニルであり、これらは、非置換であっても、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、CF₃、F、Cl、Br および I からなる群から選択される1または2個の置換基により置換されていてもよく;

R² は、C₁ - 4 アルキル、フェニルまたはナフチルであり、ここに、C₁ - 4 アルキルは、非置換であっても、R^x 基により置換されていてもよく、フェニルまたはナフチルは、非置換であっても、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、CF₃、F、Cl、Br、I およびフェニルからなる群から選択される1~3個の置換基あるいはメチレンジオキシにより置換されていてもよく;

R^x は、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、CF₃、F、Cl、Br、I および N(R')₂ からなる群から選択され、ここに、R' は、各々独立して、H、C₁ - 4 ア

ルキル、または Ar - C₀₋₄ アルキルであり；

n は、0 ~ 3]

で表される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

R² がフェニルまたはナフチルであり、ここに、該フェニルまたはナフチルは、非置換であっても、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、CF₃、F、Cl、Br、I およびフェニルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基あるいはメチレンジオキシにより置換されていてもよい請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3】

n が 1 および R² が、非置換あるいは C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、CF₃、F、Cl、Br および I から成る群から選択される 1 または 2 個の置換基またはメチレンジオキシで置換されたフェニルである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

10

【請求項 4】

R¹ が、非置換であっても、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、CF₃、F、Cl、Br および I からなる群から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されてもよい 2 - チエニルである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 5】

R¹ が、非置換あるいは C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、CF₃、F、Cl、Br および I から成る群から選択される置換基の 1 つまたは 2 つに置換された 3 - チエニルである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

20

【請求項 6】

1 - ベンジル - 4 - (2 - チエニル) - 1 H - イミダゾール；
 1 - ベンジル - 4 - (3 - チエニル) - 1 H - イミダゾール_i；
 1 - (4 - メチルベンジル) - 4 - (2 - チエニル) - 1 H - イミダゾール；
 1 - (4 - メチルベンジル) - 4 - (3 - チエニル) - 1 H - イミダゾール_i；
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - (2 - チエニル) - 1 H - イミダゾール；
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - (3 - チエニル) - 1 H - イミダゾール_i；
 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - (2 - チエニル) - 1 H - イミダゾール_i；
 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (3 - チエニル) - 1 H - イミダゾール_i；
 1 - ベンゾ[1,3]ジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール_i；
 1 - ナフタレン - 2 - イルメチル - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール_i；
 1 - [3 - (4 - メトキシ - フェニル) - プロピル] - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール_i；
 1 - (2 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール；
 1 - (3 - メチル - ベンジル) - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール；
 1 - (2 - メチル - ベンジル) - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール_i；
 1 - ビフェニル - 3 - イルメチル - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール；
 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 - (3 - m - トリル - プロピル) - 1 H - イミダゾール；
 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 - [3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピル] - 1 H - イミダゾール；
 1 - ビフェニル - 2 - イルメチル - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール_i；
 1 - (4 - イソプロピル - ベンジル) - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール；
 1 - [3 - (3 - メトキシ - フェニル) - プロピル] - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール；または
 1 - (4 - エチル - ベンジル) - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール_i；

30

40

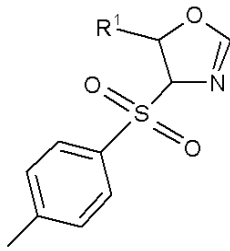
50

である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 7】

(i) 式 (I I I) :

【化 2】

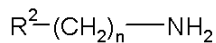


(I I I)

10

で表される化合物と式 (I V) :

【化 3】



(I V)

で表される化合物

20

[式中、 R^1 、 R^2 および n は、式 (I) と同意義であり、全ての反応性官能基は保護される]

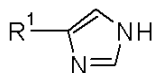
を加熱する；

その後全ての保護基を除去し、医薬上許容される塩を形成させてもよいことを特徴とする請求項 1 記載の式 (I) で表される化合物の製造法。

【請求項 8】

式 (I V) :

【化 4】

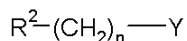


(I V)

30

で表される化合物を、式 (V) :

【化 5】



(V)

で表される化合物

40

[式中、 R^1 、 R^2 および n は、式 (I) の記載と同意義および Y は、ハロ、メタンスルホニル、トルエンスルホニルまたはトリフルオロメタンスルホネートであり、全ての活性な官能基は保護される]

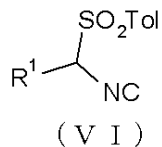
と、非プロトン性溶媒中、塩基存在下で反応させる；

その後全ての保護基を除去し、医薬上許容される塩を形成させてもよいことを特徴とする請求項 1 記載の式 (I) で表される化合物の製造法。

【請求項 9】

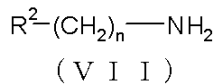
式 (V I) :

【化6】



で表される化合物を、式(V I I)：

【化7】



10

で表される化合物

[式中、 R^1 、 R^2 および n は、式(I)の記載と同意義であり、全ての反応性官能基は保護される]

と、グリオキシル酸および塩基存在下、反応させ；

その後全ての保護基を除去し、医薬上許容される塩を形成させてもよいことを特徴とする請求項1記載の式(I)で表される化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

20

(技術分野)

本発明は、細菌感染症の治療に有用な医薬上活性な化合物に関する。

【0002】

(従来技術)

新規抗生物質に対する医薬的必要性および新規抗菌剤の市場機会がある。したがって、本発明の目的は、抗生物質活性を持つ新規化合物を同定することである。

飽和脂肪酸生合成の全ての経路は、全ての生物で類似しているが、構造組織に関する脂肪酸合成酵素(FAS)系にはかなり異なる。脊椎動物および酵母は、1つのFASを有し、その全てにおいて酵素活性は、各々に、1つまたは2つのポリペプチド鎖にコードされており、それぞれ、アシルキャリアー蛋白質(acyl carrier protein(ACP))が、複合体の一体的部分である。対照的に、バクテリアFASでは、個々の反応は、別個の単機能酵素により触媒され、ACPは、個別の蛋白質である。したがって、抗菌剤により細菌系を選択的に阻害しうる多くの可能性がある。

30

【0003】

FabI(以前はEnvMと称される)は、細菌脂肪酸生合成の各サイクルに關与する4つの最終工程にて、エノイル-ACPレダクターゼ(BerglerらJ. Biol. Chem. 269, 5493-5496 (1994))として機能する。この経路において、第1工程は、 α -ケトアシル-ACP合成酵素により触媒され、マロニル-ACPをアセチル-CoA(FabH、シンセターゼIII)と縮合させる。その後の工程では、マロニル-ACPが、成長鎖アシル-ACPと縮合する(FabIおよびFabF、それぞれが、シンセターゼIおよびII)。伸長サイクルの第2工程は、NADPH依存性 α -ケトアシル-ACPレダクターゼ(FabG)によるケトエステル還元である。その後の β -ヒドロキシアシル-ACPデヒドラーゼ(FabIまたはFabZのいずれか)による脱水は、トランス-2-エノイル-ACPをもたらす、それが順次、NADH-依存エノイル-ACPレダクターゼ(FabI)によってアシル-ACPへ変換する。1サイクルあたり2つの炭素原子を加えるさらなるこのサイクルの段階は、最終的にパルミトイル-ACP(16C)を導き、その後、サイクルは、主に、パルミトイル-ACPによるFabIのフィードバック阻害の結果として停止する(Heath, et al, (1996), J. Biol. Chem. 271, 1833-1836)。したがって、FabIは、細菌性脂肪酸生合成の合成経路全体において、主要な生合成酵素であり、重要な調節点である。したがって、FabIは、抗菌性干渉にとって、理想的な標的で

40

50

ある。

【 0 0 0 4 】

研究は、ジアザボリン抗生物質が、脂肪酸、リン脂質および多糖類 (L P S) 生合成を阻害し、これら化合物の抗菌性標的が F a b I であることを示す。例えば、Grassbergerらの(1984)J. Med Chem 27 947-953記載の誘導体 2 b 1 8 は、F a b I の非拮抗阻害剤であるとして報告されている (Bergter, et al, (1994), J. Biol. Chem. 269, 5493-5496)。また、ジアザボリン耐性エス・チフィムリウム (S. typhimurium) 由来の F a b I 遺伝子を含むプラスミドは、イー・コリ (E.coli) にジアザボリン耐性を与える。さらに、ジアザボリンまたは F a b I 温度感受性変異体の昇温による F a b I 阻害は致命的である。これらの結果は、F a b I が有機体の生存に不可欠であることを証明している (Bergler, et al, (1994), J. Biol. Chem. 269, 5493-5496)

10

【 0 0 0 5 】

最近の研究は、また、F a b I が広域抗菌剤トリクロゼン (triclosan) のための標的であることを示している。 (McMurry, et al, (1998) Nature 394, 531-532)。N A D およびトリクロゼンと複合体と形成するイー・コリ F a b I の結晶構造は、トリクロゼンが、天然基質を模倣することにより F a b I の部分特異的な極めて強力な阻害剤として作用することを示している (Levy, et al, (1999) Nature 398, 383-384)。Wardらは、F a b I とジアザボリンに類似したトリクロゼン間の共有複合体の形成の証拠はなく、トリクロゼンは、F a b I の可逆的な阻害剤であるという点で、これら化合物と異なることを示した ((1999) Biochem. 38, 12514-12525)。F a b I と N A D およびトリクロゼンとの複合体の構造データは、治療的標的としての F a b I について重要な情報を与える。

20

この度、ある種の化合物が抗菌性活性を持ち、それらのいくつかの抗菌性化合物が、F a b I 阻害剤であることが見出された重要なことである。。したがって、本発明の化合物は、哺乳類、特に、ヒトの細菌感染症の治療に有用でありうる。

【 0 0 0 6 】

(発明の開示)

本発明は、細菌性感染症の治療に有用な、下記の式 (I) および式 (I I) で表される化合物に関する。

また、本発明は、式 (I) または式 (I I) で表される化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物に関する。

30

また、本発明は、F a b I 阻害による細菌感染症の治療方法に関する。特別な態様として、本発明の化合物は、抗菌剤として有用である。

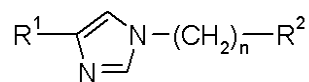
【 0 0 0 7 】

(発明を実施するための最良の形態)

詳細な説明

本発明は、式 (I) :

【 化 1 3 】

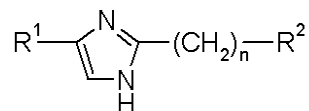


40

(I)

または式 (I I) :

【 化 1 4 】



(I I)

[式中 ;

50

R^1 は、 C_{1-4} アルキル、 Ar または 2 - チエニルまたは 3 - チエニル；

R^2 は、 C_{1-4} アルキルまたは Ar ；および

n は、0 ~ 3]

で表される化合物またはその医薬上許容される塩に関する。

【0008】

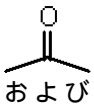
また、本発明の化合物の医薬上許容される付加塩および複合体は、本発明に含まれる。本発明の化合物が1つまたはそれ以上の不斉中心を持つ場合、特に断らない限り、本発明は、独自の非ラセミ化合物と同様に、独自のラセミ化合物も含む。これら化合物は、常法により、合成および分割できる。

【0009】

化合物が、不飽和炭素 - 炭素二重結合を持つ場合、シス (Z) およびトランス (E) 異性体の両方は、本発明の範囲に含まれる。

化合物が、

【化15】



および

【化16】



などのケト - エノール互変異性型のような互変異性体の形態にて存在する場合、平衡または R' で適当に置換することにより1つの形態に固定して存在しようと、各々の互変異性型は、本発明に含まれると考える。1つの事象でのいずれの置換基の意味も、その意味において独立しており、または、他の事象での他の置換基の意味と独立している。

【0010】

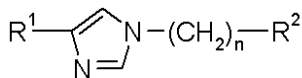
また、本発明の化合物のプロドラッグ (prodrug) も、本発明に含まれる。プロドラッグは、インビボで、式 (I) または式 (II) で表される活性親薬剤を放出する共有結合した担体であると考えられる。

式 (I) および式 (II) で表される化合物は、細菌感染症の治療に有用である。また、本発明の化合物は、抗真菌剤として有用である可能性がある。加えて、本発明の化合物は、公知の抗真菌剤と組み合わせて使用できる。

【0011】

好ましくは、本発明の化合物は、式 (I)：

【化17】



(I)

[式中：

R^1 は、 C_{1-4} アルキル、 Ar または 2 - チエニルまたは 3 - チエニル；

R^2 は、 C_{1-4} アルキルまたは Ar ；および

n は、0 ~ 3]

で表される化合物またはその医薬上許容される塩を含む。

【0012】

式 (I) に関して：

適当には、 R^2 は Ar である。好ましくは、 R^2 は、非置換または C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 F 、 Cl 、 Br および I から成る群から選択される1つまたは2つの置換基、あるいはメチレンジオキシで置換されたフェニルである。好ましくは、 n は1である。

適当には、 R^1 は Ar または Het である。好ましくは、 R^1 は、非置換または C_{1-4}

10

20

30

40

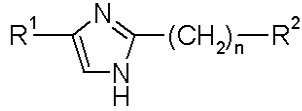
50

アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、F、Cl、BrおよびIから成る群から選択される1つまたは2つの置換基に置換された2-または3-チエニルあるいはフェニルである。

【0013】

また、本発明の化合物は、式(II)：

【化18】



10

(II)

[式中；

R^1 は、 C_{1-4} アルキルまたは2-チエニルまたは3-チエニル；

R^2 は、 C_{1-4} アルキルまたはAr；および

nは、0~3]

で表される化合物またはその医薬上許容される塩を含む。

【0014】

式(II)に関して：

適当には、 R^2 は、Arである。好ましくは、 R^2 は、非置換または C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、F、Cl、Br、Iおよびフェニルから成る群から選択される1つまたは2つの置換基、あるいはメチレンジオキシで置換されたフェニルである。好ましくは、nは1である。

20

適当には、 R^1 は、Arである。好ましくは、 R^1 は、非置換または C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、F、Cl、Br、Iおよびフェニルから成る群から選択される1つまたは2つの置換基に置換されたフェニルまたはナフチルである。

【0015】

代表的な本発明の新規な化合物は、実施例1~91に標記される化合物である。

1-ベンジル-4-(2-チエニル)-1H-イミダゾール；

1-ベンジル-4-(3-チエニル)-1H-イミダゾール；

1-ベンジル-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール；

30

1-(4-メチルベンジル)-4-(3-チエニル)-1H-イミダゾール；

4-(4-メトキシフェニル)-1-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾール；

1-(4-クロロベンジル)-4-(2-チエニル)-1H-イミダゾール；

1-(4-クロロベンジル)-4-(3-チエニル)-1H-イミダゾール；

1-(4-クロロベンジル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール；

1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-(2-チエニル)-1H-イミダゾール；

1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール；

1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-フェニル-1H-イミダゾール；

1-(4-メトキシベンジル)-4-(3-チエニル)-1H-イミダゾール；

40

1-(4-メトキシベンジル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール；

1-ベンゾ[1,3]ジオキサゾール-5-イルメチル-4-チオフェン-3-イル-1H-イミダゾール；

4-(2-メトキシ-フェニル)-1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-イミダゾール；

1-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-4-チオフェン-3-イル-1H-イミダゾール；

4-チオフェン-3-イル-1-(3-m-トリル-プロピル)-1H-イミダゾール；

1-[3-(4-メトキシ-フェニル)-プロピル]-4-チオフェン-3-イル-1H-イミダゾール；

50

4 - チオフェン - 3 - イル - 1 - [3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピル] - 1 H - イミダゾール ;
 1 - (4 - イソプロピル - ベンジル) - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール ;
 1 - [3 - (3 - メトキシ - フェニル) - プロピル] - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール ;
 1 - (4 - エチル - ベンジル) - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール ;
 1 - (4 - メチルベンジル) - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール ; または
 1 - (4 - メチルベンジル) - 4 - (2 - チエニル) - 1 H - イミダゾール ;
 は F a b I 阻害活性を持つ抗菌性化合物またはその医薬上許容される塩の代表例である。 10

【 0 0 1 6 】

本明細書では、ペプチドおよび化学分野で通常利用される略語および記号を、本発明の化合物の記載に使用する。

本明細書で用いる C_{1-4} アルキルは、所望により、置換されていてもよい 1 ~ 4 つの炭素原子から成る置換アルキル基を意味し、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよび *t*-ブチルを含む。全ての C_{1-4} アルキルは、所望により、 R^x 基で置換されていてもよく、その基は安定な構造をもたらす、従来の合成技術により合成することのできるいずれの炭素上にあってもよい。適当は R^x 基は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、F、Cl、Br、I または $N(R')$ であり、 R' は、各々独立して、H、 C_1-C_4 アルキルまたは $Ar-C_{0-6}$ アルキルである。 20

本明細書で用いる C_{1-4} アルコキシは、酸素原子に結合した 1 ~ 4 つの炭素原子から成るアルキル基を意味する。 C_{1-4} アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブチロキシを含む。

ハロゲンまたはハロは、F、Cl、Br および I を意味する。

本明細書で用いる *Ar* またはアリールは、フェニルまたはナフチル、または C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、F、Cl、Br、I またはフェニル、のような 1 ~ 3 つの置換基に、またはメチレンジオキシ置換されたフェニルまたはナフチルを意味し、これらは、化学合成により合成することができ、安定で、本発明の範囲に含まれる。

本明細書では、ある種のラジカル基は省略する。*t*-Bu は、ターシャリーブチルラジカルを意味し、Ph は、フェニルラジカルを意味し、Bn は、ベンゼンラジカルを意味し、Me は、メチルを意味し、Et は、エチルを意味し、Ac は、アセチルを意味し、Alk は、 C_{1-4} アルキルを意味し、Nph は、1 - または 2 - ナフタレンを意味し、cHex は、シクロヘキシルを意味する。 30

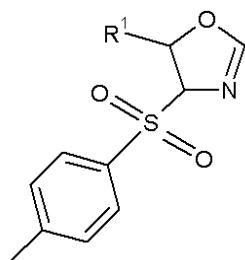
【 0 0 1 7 】

式 (I) で表される化合物は、一般に、以下の方法 :

【 0 0 1 8 】

(i) 式 (I I I) :

【 化 1 9 】



(I I I)

で示される化合物を式 (I V) :

【 化 2 0 】

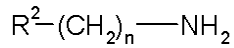
10

20

30

40

50



(I V)

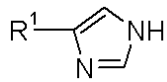
[式中、 R^1 、 R^2 および n は、式 (I) の記載と同意義であり、全ての活性な官能基は保護されている]

で表される化合物と一緒に加熱するか；または

【 0 0 1 9 】

(i i) 式 (I V) :

【化 2 1】

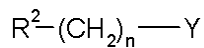


10

(I V)

で示される化合物と、式 (V) :

【化 2 2】



(V)

で示される化合物[式中、 R^1 、 R^2 および n は、式 (I) の記載と同意義であり、全ての活性な官能基は保護されている]

20

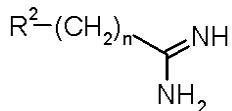
とを、グリオキシル酸および塩基の存在下で反応させ；

ついで、全ての保護基を除去し、および所望により、医薬上許容される塩を形成してもよい方法で製造される。

【 0 0 2 0 】

式 (I I) で表される化合物は、一般に、式 (V I I I) :

【化 2 3】

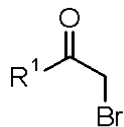


30

(V I I I)

で示される化合物と、式 (I X) :

【化 2 4】



(I X)

で示される化合物[式中、 R^1 、 R^2 および n は、式 (I I) の記載と同意義であり、全ての活性な官能基は、保護されている]

40

とを反応させ；

ついで、全ての保護基を除去し、所望により、医薬上許容される塩を形成してもよいことで製造される。

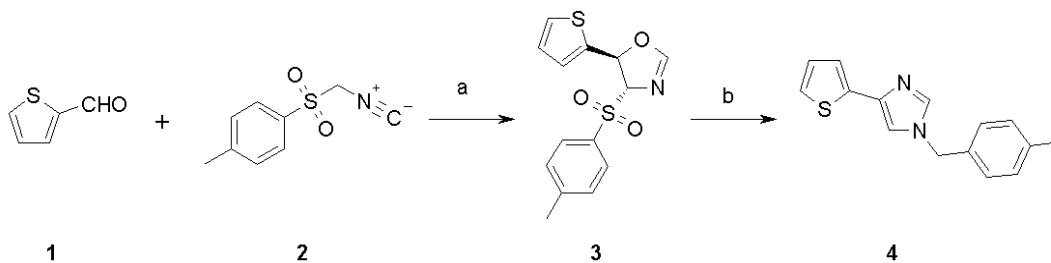
【 0 0 2 1 】

式 (I) で表される化合物は、スキーム 1 記載の一般的な方法により製造する。

【 0 0 2 2 】

スキーム 1

【化 2 5】



(a) NaCN (10 モル%)、 EtOH ; (b) 4 - メチルベンジルアミン、トルエン、105

【 0023 】

式 (I) で表される化合物は、スキーム 1 に示す方法に類似の方法で製造する。アルキルまたはアリールアルデヒド、例えば、1 - スキーム 1 化合物を、シアン化ナトリウムで触媒される双極性付加環化にて、トシルメチルイソシアニドと縮させ、オキサゾリン、例えば、3 - スキーム 1 化合物を得る。ついで、例えば3 - スキーム 1 化合物のようなオキサゾリンを、4 - メチルベンジルアミンのような 1 級アミンと加熱し、4 - スキーム 1 化合物のような式 (I) で表されるイミダゾールを得る。

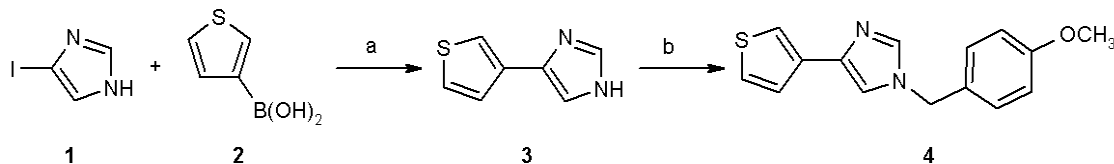
【 0024 】

別法として、式 (I) で表される化合物は、スキーム 2 記載のように一般的に製造される。

【 0025 】

スキーム 2

【 化 26 】



(a) $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 、 Na_3CO_3 、 $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$ 、還流 ; (b) 臭化 4 - メトキシベンジル、 K_2CO_3 、 DMF 、80

【 0026 】

式 (I) で表される化合物を、スキーム 2 に示す方法と類似の方法により製造する。Cliff および Pyne (Synthesis, 1994, 681-682) の方法により製造した 4 - ヨード 1 H - イミダゾールを、スズキ (Suzuki) カップリング条件下、2 - スキーム 2 のような適当な有機ボロン酸と縮合させ、対応する置換イミダゾール 3 - スキーム 2 を得る。典型的な、スズキ条件は、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムのような $\text{Pd}(0)$ の触媒量、過剰の炭酸ナトリウムのような塩基を、ジメトキシエタンおよび水のような極性溶媒中で使用する。ついで、置換イミダゾールを、4 - メトキシベンジルプロマイドのようなアルキルアライドと、炭酸カリウムのような塩基存在下、 DMF のような極性非プロトン性溶媒中で、アルキル化し、4 - スキーム 2 のような式 (I) で表されるイミダゾールを得る。他の適当なアルキル化剤は、アルキルメシレート、アルキルトシレートおよびアルキルトリフラートを含む。

【 0027 】

別法として、式 (I) で表される化合物は、スキーム 3 記載のように一般に製造される。

【 0028 】

スキーム 3

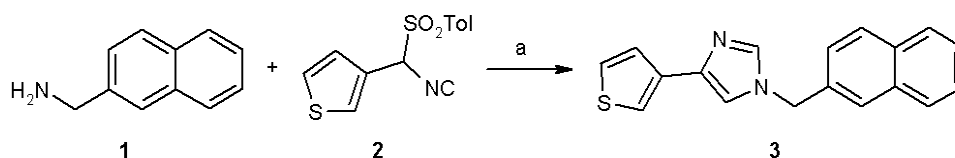
【 化 27 】

10

20

30

40



(a) グリオキシル環、 K_2CO_3 、DMF

【 0 0 2 9 】

式 (I) で表される化合物は、スキーム 3 に示す方法と類似の方法で製造される。1 - スキーム 3 のような 1 級アミンは、2 - スキーム 3 のようなアリール置換のトシルメチルイソシアナートと、グリオキシル酸および K_2CO_3 のような塩基存在下で縮合させ、3 - スキーム 3 のような式 (I) で表される化合物を得る。2 - スキーム 3 のような置換トシルメチルイソシアナートは、Sisiko, Mellinger, Sheldrake and Baine (tetrahedron letters, 1996, 37(45), 8113-8116) により製造できる。

10

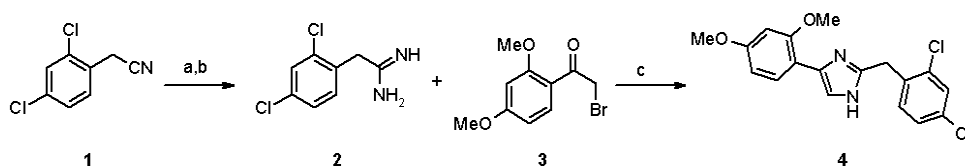
【 0 0 3 0 】

式 (I I) で表される化合物は、スキーム 4 の記載の一般的な方法製造する。

【 0 0 3 1 】

スキーム 4

【 化 2 8 】



20

(a) HCl、EtOH; (b) NH_3 、EtOH; (c) $CHCl_3$ 、室温

【 0 0 3 2 】

式 (I I) で表される化合物は、スキーム 4 に示す方法と類似の方法により合成される。1 - スキーム 4 化合物のようなアリールまたはアルキルニトリルを、対応するイミダートを経て 2 - スキーム 4 化合物のような対応するアミジンに変換する。該アミジンを、3 - スキーム 4 化合物のような適当なアルファハロケトンと縮合させ、4 - スキーム 4 のような式 (I I) で表される化合物を得る。

30

また、本発明の式 (I) および式 (I I) で表される化合物は、当該分野の公知の方法により製造できる。例えば、式 (I) で表される化合物は、Horne, D. A.; Yakusijima, K.; Buchi, G. Heterocycles, 1994, 39, 139-153の方法により合成でき、および式 (I I) で表される化合物は、Caroon, J.M.; Kluge, A. F.; Olah, R.; Repke, D. B.; Unger, S. H.; Michel, A. D.; Whiting, R. L. J. Med. Chem., 1982, 25(6), 666-670の方法で合成できる。参考文献は、上記記事、特に本明細書記載の化合物の製造法を完全に開示させるものであり、これを出典明示し本明細書に組み入れる。

【 0 0 3 3 】

本発明の化合物の酸付加塩は、適当な溶媒中、親化合物および過剰の塩酸、臭酸、フッ化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、琥珀酸またはメタンスルホン酸のような酸から、基本的な方法で製造できる。ある種の化合物は、内部塩または両性イオンを形成することが期待できる。カチオン塩は、親化合物および適当なカチオンを含む水酸化物、炭酸塩またはアルコキシド、または適当な有機アミンのような過剰量のアルカリ性試薬との処理により製造する。

40

医薬上許容される塩に存在するカチオンの具体例は、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 、 Mg^{++} および NH_4^+ のようなカチオンである。

また、本発明は、式 (I) および式 (I I) で表される化合物および医薬上許容される担体を含む医薬上許容される組成物を提供する。したがって、式 (I) および式 (I I) で表される化合物は、医薬の製造に使用できる。上記のように製造した式 (I) および式 (I I) で表される化合物の医薬組成物は、非経口投与用として溶液または凍結乾燥粉末と

50

して処方できる。粉末は、使用前に、適当な希釈剤または他の医薬上許容される担体を加えることにより復元できる。液体製剤は、緩衝、等張の水溶液であることができる。適当な希釈剤の例は、通常の等張食塩水、基本的には水中または酢酸ナトリウムまたは酢酸アンモニウムの緩衝溶液中5%デキストロースである。このような製剤は、特に非経口投与に適しているが、また、経口投与用として使用してもよく、または吸入麻酔用として測定した容量を含む吸入または噴霧器で使用してもよい。ポリビニルピロリドン、ゼラチン、水酸化セルロース、アカシア、ポリエチレングリコール、マンニトール、塩化ナトリウムまたはクエン酸ナトリウムのような賦形剤を加えることが、望ましいかもしれない。

【0034】

別法として、これら化合物は、経口投与用として、カプセル化、錠剤化でき、または乳濁液またはシロップに製造できる。医薬上許容される固体または液体担体は、組成物を増強または安定にするため、または、組成物の製造を容易にするために加えることができる。固体担体は、スターチ、ラクトース、硫酸カルシウム二水和物、白土、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸、タルク、ペクチン、アカシア、寒天またはゼラチンを含む。液体担体は、シロップ、ピーナッツオイル、オリーブオイル、食塩水および水を含む。また、担体は、単独またはワックスと、モノステアリン酸グリセリンまたは二ステアリン酸グリセリンのような徐放性物質を含むことができる。固体担体の量は様々であるが、好ましくは、単位用量当たり約20mg~約1gの範囲である。医薬製剤は、必要な場合、錠剤形成のため、製粉、混合、粒化および圧搾、または、ハードゼラチンカプセル形成のため、製粉、混合および充填を含む医薬的な従来の技術に従って製造する。液体担体を使用する場合、製剤は、シロップ、エリキシル、乳濁液または水性または非水性懸濁液の形態をとる。このような液体製剤は、直接経口投与でき、またはソフトゼラチンカプセルに充填できる。

また、直腸投与用の本発明の化合物は、ココアバター、グリセリン、ゼラチンまたはポリエチレングリコールのうな賦形剤と混合することができ、坐剤に形成することができる。

【0035】

局所投与用の本発明の化合物は、軟膏、ゲル、ペースト、クリーム、パウダーまたはスプレアの形態をとるため希釈剤と混合することができる。軟膏、ゲル、ペーストまたはクリームである組成物は、例えば、動物油または植物油、ワックス、パラフィン、スターチ、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛またはこれらの混合物のような、希釈剤を含む。粉末またはスプレーである組成物は、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末またはこれらの混合物のような希釈剤を含む。加えて、局所眼投与用の典型的な担体は、水、水および低級アルカノールまたは植物油のような水混和性溶媒の混合物、および例えば、メチルセルロースのようなセルロース誘導体のような水溶性非毒性ポリマーである。

【0036】

本明細書記載の化合物は、細菌感染症の治療に有用である。また、ある種の本発明の化合物は、FabI阻害剤である。例えば、これら化合物は、上気道（例えば、中耳炎、細菌気管炎、急性喉頭蓋炎、甲状腺炎）、下気道（例えば、蓄膿、肺膿瘍）、心臓（例えば、感染性心内膜炎）、胃腸（例えば、分泌性下痢、脾臓膿瘍、後腹膜膿瘍）、CNS（例えば、大脳膿瘍）、眼（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、眼内炎、前中隔および眼窩蜂巣炎、涙嚢炎）、腎臓および尿路（例えば、副睾丸炎、腎臓および腎周囲膿瘍、毒性ショック症候群）、皮膚（例えば、膿痂疹、小胞炎、皮膚膿瘍、蜂窩織炎、創傷感染、細菌筋肉炎）および骨および関節（例えば、感染性関節炎、骨髄炎）の感染症のような細菌感染症の治療に有用である。

本発明の化合物は、薬剤の濃度が細菌感染症を治療するのに十分である方法で患者に投与する。化合物を含む医薬組成物は、経口で、約10mg~約1000mgの範囲の投与量で、患者の症状に一致する方法で、1日1回または数回投与する。好ましくは、経口投与量は、約50mg~約500mgであるが、投与量は、患者の年齢、体重および症状によ

10

20

30

40

50

り異なってもよい。緊急治療用としては、非経口投与が好ましい。水または通常の食塩水中、5%デキストロース中の式(I)で表される化合物、または適当な賦形剤を含む製剤の静脈内注入は、最も効果的であるが、筋肉内注射もまた有用である。組成物を投与するときの適確な濃度および方法は、当該分野の技術により容易に決定される。

組成物は、医薬上効果ある化合物の濃度を決定するために、いくつかの生物学的分析の1つでテストできる。

【0037】

Es・アウレウス FabIのクローニング

f a b I 遺伝子を、ポリメラーゼ連鎖反応を使用し、Es・アウレウス菌株 W C U H 2 9 の染色体 DNA からクローン化した。T a q DNA ポリメラーゼ (B R L) および以下のプライマー：

5' - C G C C T C G A G A T G T T A A A T C T T G A A A C A A A C A T A T G T C - 3' および

5' - C G C G G A T C C A A T C A A G T C A G G T T G A A A T A T C C A - 3' (下線は X h o I および B a m H I 部位)

を使用して増幅した。ついで、得られたフラグメントを、X h o I および B a m H I で消化し、X h o I - および B a m H I 消化の発現ベクター p E T - 1 6 b (Novagen) にライゲートさせ、p E T - H i s ₁₀ - f a b I を生成した。f a b I の遺伝子配列を、Applied Biosystems model 377 装置を使用する自動化サイクル配列決定法により確認した。

H i s ₁₀ タグをコードする 9 7 b p フラグメント、X a 因子切断部位および F a b I の最初の 8 個のアミノ酸を除去するのに、p E T - H i s ₁₀ - f a b I を、N c o I および N d e I で消化し、それを F a b I の最初の 8 個のアミノ酸およびイニシエータメチオニンと 2 位のリシン間のグリシン残基をコードするリンカーと置き換えることで、タグが付されていない p E T - f a b I を構築した。このプラスミドを p E T - f a b I を称した。リンカーは、以下の 2 つのオリゴヌクレオチド：

5' - C A T G G G C T T A A A T C T T G A A A C A A A C A - 3' および

5' - T A T G T T T T G T T T T C A A G A T T T A A G C C - 3'

のアニ-リングにより製造した。p E T - f a b I 中のリンカー配列は、ジデオキシ塩基配列決定法により確認した。天然の F a b I だけを、化合物評価に使用した。天然 F a b I の過剰産生のため、プラスミド p E T - f a b I を、B L 2 1 (D E 3) (Novagen) 細胞に形質転換し、菌株 B L 2 1 (D E 3) : p E T - f a b I を形成した。

【0038】

Es・アウレウス FabIの精製

Es・アウレウス F a b I を、可溶性蛋白質として、全細胞蛋白質の 1 0 % まで発現させ、4 0 0 g の細胞を硫酸トリプトン媒体中 1 5 L 発酵から回収した。細胞を溶解し、サンプルを遠心分離した。得られた上澄み液を濾過し、3 連のクロマトグラフィーカラム：イオン交換 (ソース 1 5 Q) 、色素親和性 (ブルーセファロース (Blue sepharose)) およびサイズ排除クロマトグラフィーカラム (スペロース (Superose)) を使用し精製した。各カラムに付した後、F a b I 含有フラクションをプールし、濃縮し、純度と生物活性を調べた。

【0039】

イー・コリ FabIのクローニング

イー・コリ F a b I についての正確な大きさの P C R フラグメントは、E. coli 染色体 DNA から増幅した P C R であり、T O P O T A クローニングベクター中にサブクローニングし、コロニー P C R + 制限エンドヌクレアーゼ分析により確認した。推定のイー・コリ F a b I P C R フラグメントを、発現ベクター p B l u e P e t にサブクローニングした。F a b I クローンを、イー・コリ菌株 B L 2 1 (D E 3) 中に形質転換させた。小規模の発現研究は、S D S P A G E ゲルのクーマシー染色で明瞭に見ることのできるイー・コリ F a b I についての正確な分子量 (約 2 8 K d a) の過剰発現蛋白質バンドを示した。イー・コリ F a b I 発現構築物の DNA 配列決定は、誤りが明らかに無いことを

10

20

30

40

50

示した。N'末端アミノ酸配列決定により、過剰発現蛋白質帯バンドがイー・コリFabIであることを確認した。

【0040】

イー・コリFabIの精製法

イー・コリFabIを、可溶性蛋白質として、全細胞蛋白質の15%まで発現させ、400gの細胞をブロス中振盪フラスコ中3L発酵から回収した。細胞を溶解し、サンプルを遠心分離した。得れた上澄み液を濾過し、3連のクロマトグラフィーカラム：イオン交換（ソース15Q）、色素親和性（ブルーセファローズ（Blue sepharose））およびサイズ排除クロマトグラフィーカラム（スペロース（Superose））を使用し精製した。各カラムに付した後、FabI含有フラクションをプールし、濃縮し、純度と生物活性を調べた。

10

【0041】

エス・アウレウス FabI 酵素阻害分析

96ウェルマイクロタイタ-プレートの半分で分析を行った。化合物は、100mMのNaADA、pH6.5（ADA=N-[2-アセトアミド]-2-イミノ二酢酸）、4%グリセロール、0.25mMクロトノイルCoA、1mMのMADHおよびエス・アウレウス FabIの適当な希釈体を含む50μL分析混合物で評価した。阻害剤は、典型的に、0.01~10μMの範囲にわたって変化した。NADHの消費は、20分間30で、340nmでの吸光度の変化を追跡することで測定した。初期速度は、t=0minでの接線の傾きにより表される非線形回帰曲線の指数関数から評価した。IC₅₀は、基準の4-パラメーターモデルに対する初期速度の適合性から評価し、典型的には、2回の測定値の平均値±S.D.として報告する。トリクロゼン、市販の抗菌剤およびFabI阻害剤は、一般に、正の対照として全ての分析に含まれる。

20

【0042】

イー・コリFabI 酵素阻害分析

96ウェルマイクロタイタ-プレートの半分で分析を行った。化合物は、100mMのNaADA、pH6.5（ADA=N-[2-アセトアミド]-2-イミノ二酢酸）、4%グリセロール、0.25mMクロトノイルCoA、50μMのMADHおよびエス・アウレウス FabIの適当な希釈体を含む150μL分析混合物で評価した。阻害剤は、典型的には、0.01~10μMの範囲にわたって変化した。NADHの消費は、20分間30で、340nmでの吸収度の変化を追跡することで測定した。初期速度は、t=0minでの接線の傾きにより表される非線形回帰曲線の指数関数適合性から評価した。IC₅₀は、基準の4-パラメーターモデルに対する初期速度の適合性から評価し、典型的には、2回の測定値の平均値±S.D.として報告する。トリクロゼン、市販の抗菌剤およびFabI阻害剤は、一般的に、正の対照として全ての分析に含まれる。

30

【0043】

抗微生物活性分析

全細胞微生物活性は、臨床研究所規格委員会（NCCLS）が推奨する方法、ドキュメントM7-A4「好気性増殖する菌の希釈感受性試験法（Methods for Dilution Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically）」を使用するブロスマイクロ希釈により決定した。化合物は、0.06~64mcg/mLの範囲で連続的な2倍希釈で試験した。12個の菌株のパネルを分析で評価した。このパネルは、以下の試験菌株から成る：Staphylococcus aureus Oxford, Staphylococcus aureus WCUH29, Streptococcus pneumoniae 1629, Streptococcus pneumoniae N1387, Streptococcus pneumoniae ERY2, Enterococcus faecalis 1, Enterococcus faecalis 7, Haemophilus influenzae Q1, Haemophilus influenzae NEMC1, E. coli 7623 (AcrAB+), E. coli 120 (AcrAB-), and Moraxella catarrhalis 1502。最小阻害濃度（MIC）は、明らかに成長を阻害する化合物の最も低い濃度として決定した。反射鏡読み取り装置を、MIC終点を決定する補助として使用した。

40

当業者は、256μ/mL以下のMICを有する化合物をリード化合物の可能性があると考える。好ましくは、本発明の抗微生物分析で使用される化合物は、128μg/mL以

50

下のMIC値を持つ。最も好ましくは、上記化合物は、 $64 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下のMIC値を持つ。

以下の実施例は、本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の化合物製造法および使用法を説明するものである。多くの他の具体例は、当業者にとって、明らかに容易である。

【0044】

実施例

【0045】

一般

プロトン核磁気共鳴 ($^1\text{H NMR}$) スペクトルは、 300MHz で行い、化学シフトを、内部標準テトラメチルシランから、ダウンフィールドした100万分の部()で記録した。質量スペクトルは、電子噴射(ES)イオン化法を用いて得た。元素分析は、クオンティティティブ社、ホワイトハウス、ニュージャージーに依頼した。イー・メルク社製シリカゲル60 F-254薄層板を、薄層クロマトグラフィーに使用した。フラッシュクロマトグラフィーは、イー・メルク社製Kieselgel 60(230-400メッシュ)シリカゲルで行った。逆相フラッシュクロマトグラフィーは、YMC-ゲル(S20-120A)逆相シリカゲルで行った。ラジアルクロマトグラフィーは、クロマトロン(Chromatotron)(Model 8924; Harrison Research Company, Palo Alto, CA)で行った。分取HPLCは、ギルソククロマトグラフィー系を用いて行った。

10

全ての他の物質および溶媒は、市販品から手に入れ、さらなる精製無しに使用した。

20

【0046】

調製例1

(4R^* , 5S^*) - 5 - (2-チエニル) - 4 - トルエンシルホニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾールの製造

トシルメチルイソシアニド(0.75g , 3.84mmol)、2-チオフェンカルボキシアリデヒド(0.37mL , 3.96mmol)およびシアン化ナトリウム(0.02g , 0.40mmol)のEtOH(10mL)中混合物を、室温で、2時間攪拌した。溶媒を除去し、黄褐色固体として、所望する化合物を得た。この物質をさらなる精製なしに使用した。

MS(ER+) m/z; 614.8 (2M + H⁺)

30

【0047】

調製例2

(4R^* , 5S^*) - 5 - (3-チエニル) - 4 - トルエンシルホニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾールの製造

調製例1と類似の方法で、3-チオフェンカルボキシアリデヒド(0.35mL , 3.99mmol)、トシルメチルイソシアニド(0.75g , 3.84mmol)およびNaCN(0.02g , 0.40mmol)から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS(ES+) m/z; 614.8 (2M + H⁺)

40

【0048】

調製例3

(4R^* , 5R^*) - 5 - (4-メトキシフェニル) - 4 - トルエンシルホニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾールの製造

調製例1と類似の方法で、p-アニスアルデヒド(0.49mL , 4.03mmol)、トシルメチルイソシアニド(0.75g , 3.84mmol)およびNaCN(0.02g , 0.40mmol)から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS(ES+) m/z; 662.9 (2M + H⁺)

【0049】

調製例4

(4R^* , 5R^*) - 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - トルエンシルホニル - 4

50

、5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、3, 4 - ジクロロベンズアルデヒド (0.56 g、3.20 mmol)、トシルメチルイソシアニド (0.75 g、3.84 mmol) および NaCN (0.02 g、0.40 mmol) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。
 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 7.15 (m, 2 H), 6.00 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 4.96 (dd, J = 6.2, 1.7 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H)

【0050】

調製例 5(4R*, 5R*) - 4 - トルエンシルホニル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、4 - (トリフルオロメチル) - ベンズアルデヒド (0.54 mL、3.95 mmol)、トシルメチルイソシアニド (0.75 g、3.84 mmol) および NaCN (0.02 g、0.40 mmol) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS (ES+) m/z; 411.2 (M + CH₃CN⁺)

【0051】

調製例 6(4R*, 5R*) - 5 - フェニル - 4 - トルエンシルホニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、ベンズアルデヒド (0.41 mL、4.03 mmol)、トシルメチルイソシアニド (0.75 g、3.84 mmol) および NaCN (0.02 g、0.40 mmol) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS (ES+) m/z; 302.2 (M + H⁺)

【0052】

調製例 74 - チオフェン - 3 - イル - 1H - イミダゾールの製造

4 - ヨード 1H - イミダゾール (0.24 g、1.25 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (72 mg、0.06 mmol) の DMF (12.5 mL) 中溶液を、アルゴンを 10 分間パージすることで脱気した。チオフェン - 3 - ホウ酸 (0.32 g、2.50 mmol) および Na₂CO₃ (2 M の水溶液 2.5 mL) を加えた。混合物を 18 時間加熱還流した。室温に冷却後、減圧下で溶媒を除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (4% MeOH - CH₂Cl₂、シリカゲル) につけ、灰白色固体として、0.16 g の所望する生成物を得た。

MS (ES+) m/z; 151.3 (M + H⁺)

【0053】

調製例 8(4R*, 5S*) - 5 - [4 - (tert - ブトキシ) フェニル] - 4 - トルエンシルホニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、トシルメチルイソシアニド (0.23 g、1.20 mmol)、4 - (tert - ブトキシ) ベンズアルデヒド (0.23 g、1.26 mmol) および NaCN (5.9 g、0.12 mmol) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS (ES+) m/z; 374.4 (M + H⁺)

【0054】

調製例 9(4R*, 5S*) - 5 - ベンゾ[1, 3]ジオキシ - 5 - イル - 4 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、トシルメチルイソシアニド (0.23 g、1.20 mmol)、ピペロナル (0.19 g、1.26 mmol) および NaCN (5.9 mg、0.1

10

20

30

40

50

2 mmol) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS (ES+) m/z ; 346.5 (M+H⁺)

【0055】

調製例 10

(4R^{*}, 5S^{*}) - 5 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 4 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 4, 5 - ジヒドロ - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、トシルメチルイソシアニド (0.23 g、1.20 mmol)、4 - (メチルチオ) ベンズアルデヒド (0.19 g、1.26 mmol) および NaCN (5.9 mg、0.12 mmol) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

10

MS (ES+) m/z ; 348.4 (M+H⁺)

【0056】

調製例 11

{4 - [(4R^{*}, 5R^{*}) - 4 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 4, 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 5 - イル] - フェニル} - アミンの製造

調製例 1 と類似の方法で、4 - ジメチルアミノベンズアルデヒド (0.19 g、1.26 mmol)、トシルメチルイソシアニド (0.23 g、1.20 mmol) および NaCN (5.9 mg、0.12 mmol) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS (ES+) m/z ; 345.5 (M+H⁺)

20

【0057】

調製例 12

(4R^{*}, 5R^{*}) - 5 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 4 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、3 - メチル - p - アニスアルデヒド (0.73 mL、5.25 mmol)、トシルメチルイソシアニド (0.98 g、5.00 mmol) および NaCN (24.5 mg、0.50 mmol) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS (ES+) m/z ; 346.7 (M+H⁺)

【0058】

30

調製例 13

(4R^{*}, 5R^{*}) - 5 - (4 - イソプロポキシ - フェニル) - 4 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 4, 5 - ジヒドロ - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、イソプロピルベンズアルデヒド (0.68 g、4.15 mmol)、トシルメチルイソシアニド (0.77 g、3.95 mmol) および NaCN (20 mg、0.40 mmol) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS (ES+) m/z ; 360.6 (M+H⁺)

【0059】

調製例 14

(4R^{*}, 5R^{*}) - 5 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 4, 5 - ジヒドロ - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、2 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド (2.54 g、10.5 mmol)、トシルメチルイソシアニド (1.95 g、10.0 mmol) および NaCN (49 mg、1.00 mmol) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS (ES+) m/z ; 438.5 (M+H⁺)

【0060】

40

調製例 15

(4R^{*}, 5R^{*}) - 5 - (2 - メトキシ - フェニル) - 4 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 4, 5 - ジヒドロ - オキサゾールの製造

50

調製例 1 と類似の方法で、0 - アニスアルデヒド (0 . 5 3 m L、5 . 2 5 m m o l)、
トシルメチルイソシアニド (0 . 9 8 g、5 . 0 m m o l) および NaCN (2 4 . 5 m
g、0 . 5 0 m m o l) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS (ES +) m / z ; 3 3 2 . 0 (M + H +)

【 0 0 6 1 】

調製例 1 6

(4 R * , 5 R *) - 5 - (4 - メトキシ - 2 - メトキシメトキシ - フェニル) - 4 - (
トルエン - 4 - スルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾールの製造 調製例 1 と類似
の方法で、4 - メトキシ - 2 - メトキシメトキシベンズアルデヒド (0 . 1 2 g、0 . 6
3 m m o l)、トシルメチルイソシアニド (0 . 1 2 g、0 . 6 0 m m o l) および Na 10
CN (3 m g、0 . 0 6 m m o l) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS (ES +) m / z ; 3 9 2 . 0 (M + H +)

【 0 0 6 2 】

調製例 1 7

(4 R * , 5 R *) - 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - (トルエン - 4 - スルホニ
ル) - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、4 - フルオロベンズアルデヒド (0 . 1 8 g、1 . 4 7 m m o
l)、トシルメチルイソシアニド (0 . 2 7 g、1 . 4 0 m m o l) および NaCN (6
. 9 m g、0 . 1 4 m m o l) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS (ES +) m / z ; 3 2 0 . 6 (M + H +) 20

【 0 0 6 3 】

調製例 1 8

(4 R * , 5 R *) - 4 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 5 - (3 - トリフルオロメチ
ル - フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (0 . 1 6 g、
1 . 4 7 m m o l)、トシルメチルイソシアニド (0 . 2 7 g、1 . 4 0 m m o l) およ
び NaCN (6 . 9 m g、0 . 1 4 m m o l) から、黄褐色固体として、所望する化合物
を得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 2.44 (s, 3H), 4.98-5.04 (dd, 1H), 6.08-6.12 (dd, 1H),
7.3-7.42 (d, 2H), 7.50-7.62 (m, 5H), 7.78-7.86 (d, 2H) 30

【 0 0 6 4 】

調製例 1 9

(4 R * , 5 R *) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 -
(トルエン - 4 - スルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド
(0 . 2 6 g、1 . 4 7 m m o l)、トシルメチルイソシアニド (0 . 2 7 g、1 . 4 0
m m o l) および NaCN (6 . 9 m g、0 . 1 4 m m o l) から、黄褐色の固体として
、所望する化合物を得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 2.48 (s, 3H), 5.10-5.14 (dd, 1H), 6.12-6.16 (dd, 1H),
7.16-7.20 d, 2H), 7.40-7.44 (dd, 2H), 7.52-7.56 (d, 1H), 7.66-7.70 (d, 1H), 7.88
-7.92 (dd, 2H) 40

【 0 0 6 5 】

調製例 2 0

(4 R * , 5 R *) - 5 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - (
トルエン - 4 - スルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (
0 . 3 1 g、1 . 4 7 m m o l)、トシルメチルイソシアニド (0 . 2 7 g、1 . 4 0 m
m o l) および NaCN (6 . 9 m g、0 . 1 4 m m o l) から、黄褐色の固体として、
所望する化合物を得た。

MS (ES +) m / z ; 4 0 4 . 5 (M + H +) 50

【0066】

調製例 2 1

(4R^{*}, 5R^{*}) - 5 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - フェニル) - 4 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 4, 5 - ジヒドロ - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、トシルメチルイソシアニド (0.30 g、1.52 mmol)、4 - クロロ - 3 - ニトロベンズアルデヒド (0.30 g、1.60 mmol) および NaCN (10 mg、0.20 mmol) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.85 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.40 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 2.48 (s, 3H)

10

【0067】

調製例 2 2

(4R^{*}, 5R^{*}) - 5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 4, 5 - ジヒドロ - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、トシルメチルイソシアニド (0.30 g、1.52 mmol)、2, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド (0.18 mL、1.60 mmol) および NaCN (10 mg、0.20 mmol) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS (ES⁺) m/z ; 338.5 (M + H⁺)

20

【0068】

調製例 2 3

(4R^{*}, 5R^{*}) - 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 4, 5 - ジヒドロ - オキサゾールの製造

調製例 1 と類似の方法で、トシルメチルイソシアニド (0.30 g、1.52 mmol)、4 - クロロ - 3 - フルオロベンズアルデヒド (0.25 g、1.60 mmol) および NaCN (10 mg、0.20 mmol) から、黄褐色の固体として、所望する化合物を得た。

MS (ES⁺) m/z ; 373.5 (M + Na⁺)

下記の実施例は、上記の調製例に記載したような中間体化合物から、本発明の生物学的活性な化合物の調製例を説明する。

30

【0069】

実施例 1 ~ 2 0

実施例 1 ~ 2 0 の化合物は、液相コンビナトリアル・アレイの一部として製造した。

調製例 1 の化合物 (3.84 mmol) を、トルエン (6.40 mL) 中に懸濁し、6 つの反応容器に均等に分けた。ベンジルアミン (0.08 mL、0.80 mmol)、4 - メチルベンジルアミン (0.10 mL、0.80 mmol)、4 - クロロベンジルアミン (0.10 mL、0.80 mmol)、3, 4 - ジクロロベンジルアミン (0.11 mL、0.80 mmol)、4 - メトキシベンジルアミン (0.11 mL、0.80 mmol) および 4 - (トリフルオロメチル) ベンジルアミン (0.11 mL、0.80 mmol) を、6 つの反応容器の各それぞれに加えた。反応容器を封し、18 時間 105 ° に加熱した。反応物が室温に冷却されるまで放置し、ついで、減圧下で溶媒を除去した。個々の生成物を、分取逆相 HPLC (15 分間、10% ~ 95% CH₃CN / H₂O + 0.1% TFA) で単離した。

40

同様の方法で、調製例 2 (3.84 mmol)、3 (3.84 mmol)、4 (3.84 mmol)、5 (3.84 mmol) および 6 の化合物 (3.84 mmol) を、ベンジルアミン (0.08 mL、0.80 mmol)、4 - メチルベンジルアミン (0.11 mL、0.80 mmol)、4 - クロロベンジルアミン (0.10 mL、0.80 mmol)、3, 4 - ジクロロベンジルアミン (0.11 mL、0.80 mmol)、4 - メトキシベンジルアミン (0.11 mL、0.80 mmol) および 4 - (トリフルオロメチル) ベンジルアミン (0.11 mL、0.80 mmol) と反応させた。

50

【 0 0 7 0 】

【表 1】

実施例	化合物名	MS (ES+) m/z (M+H ⁺)
1	1-ベンジル-4-(2-チエニル)-1H-イミダゾール	241.0
2	1-ベンジル-4-(3-チエニル)-1H-イミダゾール	241.1
3	1-ベンジル-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール	265.1
4	1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール	303.1
5	1-(4-メチルベンジル)-4-(2-チエニル)-1H-イミダゾール	255.0
6	1-(4-メチルベンジル)-4-(3-チエニル)-1H-イミダゾール	255.0
7	4-(4-メトキシフェニル)-1-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾール	279.4
8	1-(4-メチルベンジル)-4-フェニル-1H-イミダゾール	249.1
9	1-(4-クロロベンジル)-4-(2-チエニル)-1H-イミダゾール	274.9

10

20

【表 2】

10	1-(4-クロロベンジル)-4-(3-チエニル)-1H-イミダゾール	275.0
11	1-(4-クロロベンジル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール	299.1
12	1-(4-クロロベンジル)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール	337.0
13	1-(4-クロロベンジル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール	337.1
14	1-(4-クロロベンジル)-4-フェニル-1H-イミダゾール	269.0
15	1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-(2-チエニル)-1H-イミダゾール	308.9
16	1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール	371.0
17	1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-フェニル-1H-イミダゾール	303.0
18	1-(4-メトキシベンジル)-4-(3-チエニル)-1H-イミダゾール	271.2
19	1-(4-メトキシベンジル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール	295.1
20	4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール	370.9

30

40

【 0 0 7 1 】

実施例 21 ~ 33

50

実施例 21 ~ 33 の化合物を、液相組換え配列の部として製造した。

調製例 8 の化合物 (0.20 mmol) を、トルエン (1.0 mL) 中に懸濁し、(4-アミノメチル-フェニル)-ジメチル-アミン (0.12 g, 0.80 mmol) を加えた。反応容器を封し、18 時間 105 ° に加熱した。反応物が室温に冷却されるまで放置し、ついで、減圧下で溶媒を除去した。ついで、混合物を TFA (0.2 mL, CH₂Cl₂ 中 30%) 中、4 時間処理した。溶媒を除去し、生成物を分取逆相 HPLC (15 分間、10% ~ 90% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA) で単離した。

TFA 処理は除外するが、同様の方法で、調製例 2 (0.20 mmol) および調製例 3 (0.20 mmol) の化合物を、ナフタレン-2-イル-メチルアミン (0.126 g, 0.8 mmol) と反応させ、調製例 4 の化合物 (0.15 mmol) を 2,4-ジクロロベンジルアミン (0.08 mL, 0.60 mmol) と反応させた。

【0072】

【表 3】

実施例	化合物名	MS (ES+) m/z (M+H ⁺)
21	1-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-4-チオフェン-3-イル-1H-イミダゾール	285.1
22	4-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-アニリン	321.2
23	4-[1-(4-ジメチルアミノベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]-フェノール	294.2
24	4-[4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-フェノール	295.1
25	4-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-フェノール	294.2
26	{4-[1-(4-イソプロポキシベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ジメチルアミン	336.2
27	ジメチル-[4-(1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-アミン	328.2
28	1-ナフタレン-2-イルメチル-4-チオフェン-3-イル-1H-イミダゾール	291.1
29	4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-イミダゾール	329.1
30	4-(4-メチルスルファニルフェニル)-1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-イミダゾール	331.6
31	4-(2-メトキシフェニル)-1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-イミダゾール	315.4
32	4-(4-チオフェン-3-イル-イミダゾール-1-イルメチル)-フェニルアミン	256.1
33	4-[4-(4-イソプロポキシフェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-フェニルアミン	308.2

【0073】

実施例 34 ~ 38

実施例 34 ~ 38 の化合物を、液相組換え配列の部として製造した。

調製例 14 の化合物 (0.45 mmol) をトルエン (3 mL) 中に懸濁し、3 つの反応容器に均等に分けた。2-(4-メトキシフェニル)-エチルアミン (0.15 mmol)、4-メトキシフェニルアミン (0.15 mmol) および 2,4-ジクロロベンジルアミン (0.15 mmol) を 3 つの容器のそれぞれ 1 つに加えた。反応容器を封し

、18時間105 に加熱した。反応物を室温に冷却し、ついで、溶媒を減圧下で除去した。個々の生成物を分取逆相HPLC(15分間、10%~95%CH₃CN/H₂O+0.1%TFA)で単離した。

調製例16の化合物(0.45mmol)を、トルエン(3mL)中に懸濁し、3つの反応容器に均等に分けた。2-(4-メトキシ-フェニル)-エチルアミン(0.15mmol)、4-メトキシフェニルアミン(0.15mmol)および2,4-ジクロロ-ベンジルアミン(0.15mmol)を、3つの反応容器のそれぞれ1つに加えた。反応容器を封し、18時間105 に加熱した。反応物が室温に冷却するまで放置し、減圧下で溶媒を除去した。ついで、混合物をTFA(30%CH₂Cl₂中、0.2mL)で4時間処理した。溶媒を除去し、生成物を分取逆相HPLC(15分間、10%~95%CH₃CN/H₂O+0.1%TFA)で単離した。

【0074】

【表4】

実施例	化合物名	MS (ES+) m/z (M+H ⁺)
34	5-メトキシ-2-[1-[2-(4-メトキシ-フェニル)-エチル]-1H-イミダゾール-4-イル]-フェノール	325.2
35	4-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシ-フェニル)-1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-イミダゾール	387.6
36	5-メトキシ-2-[1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-フェノール	297.6
37	4-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシ-フェニル)-1-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-1H-イミダゾール	439.1
38	2-[1-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]-5-メトキシ-フェノール	349.1

【0075】

実施例39

4-(3-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-1-(1,2-ジフェニル-エチル)-1H-イミダゾールの製造

トルエン(1mL)中の1,2-ジフェニルエチルアミン(0.16g、0.8mmol)を、トルエン(1mL)中の調製例21の化合物(0.2mmol)に加えた。反応物を18時間90 に加熱した。反応物が室温に冷却するまで放置し、ついで、減圧下で溶媒を除去した。分取逆相HPLC(15分間、10%~90%CH₃CN/H₂O+0.1%TFA)により、黄色油として、11mgの所望する物質を得た。

MS(ES+)m/z; 404.0(M+H⁺)

【0076】

実施例40

4-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-1H-イミダゾールの製造

トルエン(1mL)中の4-トリフルオロメトキシベンジルアミン(0.15g、0.8mmol)を、調製例22の化合物(0.2mmol)に加えた。反応物を、18時間90 に加熱した。反応物が室温に冷却するまで放置し、ついで、減圧下で溶媒を除去した。分取逆相HPLC(15分間、10%~90%CH₃CN/H₂O+0.1%TFA)により、黄色油として、5.8mgの所望する物質を得た。

MS(ES+)m/z; 355.0(M+H⁺)

【0077】

実施例41

4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-1-(4-メチル-ベンジル)-1H-イミダゾールの製造

トルエン(1 mL)中の2-(p-トリル)エチルアミン(0.11 g、0.8 mmol)を、トルエン(1 mL)中の調製例23の化合物(0.2 mmol)に加えた。反応物を、18時間90 に加熱した。反応物が室温に冷却するまで放置し、ついで、減圧下で溶媒を除去した。分取逆相HPLC(15分間、10%~90%CH₃CN/H₂O+0.1%TFA)により、黄色油として、10.9 mgの所望する物質を得た。

MS(ES+) m/z ; 315.0 (M+H⁺)

10

【0078】

実施例42~46

実施例42~46の化合物を、液相コンビナトリアル・アレイの一部として製造した。調製例17の化合物(0.40 mmol)を、トルエン(2 mL)中に懸濁し、2つの反応容器に均等に分けた。4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(0.20 mmol)および4-フルオロベンジルアミン(0.20 mmol)を、2つの反応容器のそれぞれ1つに加えた。反応容器を封し、18時間105 に加熱した。反応物が室温に冷却するまで放置し、ついで、減圧下で溶媒を除去した。個々の生成物は、分取逆相HPLC(15分間、10%~95%CH₃CN/H₂O+0.1%TFA)により単離した。

20

同様の方法で、調製例18(0.40 mmol)、調製例19(0.40 mmol)および調製例20(0.40 mmol)を、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(0.20 mmol)および4-フルオロベンジルアミン(0.20 mmol)と反応させた。

【0079】

【表5】

実施例	化合物名	MS (ES+) m/z (M+H ⁺)
42	1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール	355.1
43	1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール	405.1
44	1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-4-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール	423.0
45	1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール	321.6
46	4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-イミダゾール	423.0

30

40

【0080】

実施例47

1-[3-(4-メトキシ-フェニル)-プロピル]-チオフェン-3-イル-1H-イミダゾールの製造

メタンスルホニルクロライド(0.46 mL、6.00 mmol)を、0 で、3-(p-メトキシフェニル)プロパノール(0.83 g、5.00 mmol)およびEt₃N(1.40 mL、10.0 mmol)のCH₂Cl₂(10 mL)中溶液に加えた。0 で

50

4時間後、反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、冷食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、明黄色油として、対応するメシレートを得た。メシレート(0.37g、1.53mmol)を、4-(チエン-3-イル)-1H-イミダゾール(0.22g、1.46mmol、調製例7の化合物)および K_2CO_3 (0.40g、2.92mmol)のDMF(10mL)中攪拌混合物に加えた。反応物を、18時間80に加熱した。室温に冷却するまで放置後、反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(1%MeOH/ CH_2Cl_2 、シリカゲル)により、明褐色油として、70mgの所望する生成物を得た。

MS(ES+)m/z; 298.9(M+H⁺);

元素分析; ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%); C, 66.04; H, 6.26; N, 9.06

実測値(%); C, 65.79; H, 5.92; N, 8.87

【0081】

実施例48

2-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-5-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-1H-イミダゾールの製造

a) 2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-アセトアミジン

2,4-ジクロロベンゾニトリル(5.00g、26.9mmol)のEtOH(25mL)中溶液を、0で、HClガスで飽和させた。溶液を放置して室温まで加温した。18時間後、溶媒を減圧下で除去し、白色の残渣をEtOH(50mL)中に懸濁し、0に冷却した。アンモニアガスを、15分間、懸濁液に通気した。混合物を、一晩放置し室温に暖めた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水および CHCl_3 間で分割した。水層を分離し、1規定NaOHでpH10にした。水層を CHCl_3 で抽出した。有機抽出物を減圧下で濃縮し、白色固体として、0.39gの所望する物質を得た。これをさらなる精製なしに使用した。

MS(ES+)m/z; 203.4(M+H⁺)

b) 2-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-5-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-1H-イミダゾール

実施例48(a)の化合物(0.10g、0.49mmol)の CHCl_3 (1mL)中溶液を、 CHCl_3 (0.20mL)中の2-プロモ-1-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-エタノン(45mg、0.17mmol)に加えた。室温で18時間攪拌後、減圧下で溶媒を除去した。残渣を、ラジアルクロマトグラフィー(5%MeOH/ CHCl_3 、6mmプレート、シリカゲル)にかけ、黄色油として、25mgの所望する生成物を得た。

元素分析; ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.5\text{HBr}$ として)

計算値(%); C, 52.39; H, 4.27; N, 6.79;

実測値(%); C, 52.45; H, 4.22; N, 6.72;

【0082】

実施例49

2-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-4-(3,4-ジクロロ-フェニル)-1H-イミダゾールの製造

a) 2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アセトアミジン

実施例48(a)と類似の方法で、3,4-ジクロロアセトニトリル(5.00g、26.9mmol)から、白色固体として、6.64gの所望する物質を得た。

MS(ES+)m/z; 203.4(M+H⁺)

b) 2-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-4-(3,4-ジクロロ-フェニル)-1H-イミダゾール

実施例48(b)と類似の方法で、実施例49(a)の化合物(0.80g、3.94mmol)および2-プロモ-1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-エタノン(0.53g、1.98mmol)から、ラジアルクロマトグラフィー(40%EtOAc/ヘキサ

10

20

30

40

50

ン、6 mmプレート、シリカゲル) 後、黄褐色の粉末として、78 mgの所望する物質を得た。

元素分析; ($C_{16}H_{10}Cl_4N_2 \cdot 0.60H_2O$ として)

計算値(%); C, 50.19; H, 2.95; N, 7.32

実測値(%); C, 50.45; H, 2.96; N, 6.94

【0083】

実施例 50

3, 4 - ジクロロフェニルメチル - 4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾールの製造

実施例 48 (b) と類似の方法で、実施例 55 (a) の化合物 (0.48 g、2.36 mmol) および 2 - ブロモ - 1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エタノン (0.32 g、1.20 mmol) から、ラジアルクロマトグラフィー (40% EtOAc / ヘキサン、6 mmプレート、シリカゲル) 後、黄色油として、42 mgの所望する物質を得た。

MS (ES +) m / z ; 371.5 (M + H +)

【0084】

実施例 51

5 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 H - イミダゾール

実施例 48 (b) と類似の方法で、2 - ブロモ - 1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - エタノン (0.15 g、0.98 mmol) および 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) アセトアミジノ (0.22 g、1.09 mmol) から、ラジアルクロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサン、6 mmプレート、シリカゲル) 後、黄色油として、0.10 gの所望する物質を得た。

MS (ES +) m / z ; 371.5 (M + H +)

【0085】

実施例 52 ~ 77

実施例 52 ~ 57 の化合物を、液相コンビナトリアル・アレイの一部として製造した。

$CHCl_3$ (2.8 mL) 中、2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - アセトアミジン (2.80 mmol) の溶液を、7つの反応容器に分けた。2 - ブロモ - 1 - (2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - エタノン (0.2 mL、 $CHCl_3$ 中 1 M、0.2 mmol)、2 - ブロモ - 1 - フェニル - エタノン (0.2 mL、 $CHCl_3$ 中 1 M、0.2 mmol)、2 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エタノン (0.2 mL、 $CHCl_3$ 中 1 M、0.2 mmol)、2 - ブロモ - 1 - p - トリル - エタノン (0.2 mL、 $CHCl_3$ 中 1 M、0.2 mmol)、2 - ブロモ - 1 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - エタノン (0.2 mL、 $CHCl_3$ 中 1 M、0.2 mmol)、2 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - エタノン (0.2 mL、 $CHCl_3$ 中 1 M、0.2 mmol) および 2 - ブロモ - 1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エタノン (0.2 mL、 $CHCl_3$ 中 1 M、0.2 mmol) を、7つの反応容器のそれぞれ 1 つに加えた。室温で 18 時間攪拌後、減圧下で溶媒を除去した。個々の生成物を分取逆相 HPLC (15 分間、10% ~ 95% $CH_3CN / H_2O + 0.1\% TFA$) で単離した。

同様の方法で、2 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - アセトアミジノ (3.60 mmol) を、2 - ブロモ - 1 - フェニル - エタノン (0.2 mL、 $CHCl_3$ 中 1 M、0.2 mmol)、2 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エタノン (0.2 mL、 $CHCl_3$ 中 1 M、0.2 mmol)、1 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ブロモ - エタノン (0.2 mL、 $CHCl_3$ 中 1 M、0.2 mmol)、2 - ブロモ - 1 - p - トリル - エタノン (0.2 mL、 $CHCl_3$ 中 1 M、0.2 mmol)、2 - ブロモ - 1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - エタノン (0.2 mL、 $CHCl_3$ 中 1 M、0.2 mmol)、2 - ブロモ - 1 - ナフタレン - 1 - イル - エタノン (0.2 mL、 $CHCl_3$ 中 1 M、0.2 mmol)、2 - ブロモ - 1 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - エタノン (0.

10

20

30

40

50

2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)、2-ブロモ-1-(4-フルオロ-フェニル)-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)および2-ブロモ-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)と反応させた。

同様に、2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミジン(1.60 mmol)を、2-ブロモ-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)、2-ブロモ-1-ナフタレン-1-イル-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)、2-ブロモ-1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)および2-ブロモ-1-(4-フルオロ-フェニル)-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)と反応させた。

10

同様に、2-ピフェニル-4-イル-アセトアミジン(1.20 mmol)を、2-ブロモ-1-p-トリル-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)、2-ブロモ-1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)および2-ブロモ-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)と反応させた。

同様に、2-ピフェニル-4-イル-アセトアミジン(1.20 mmol)を、2-ブロモ-1-p-トリル-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)、2-ブロモ-1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)および2-ブロモ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)と反応させた。

20

同様に、2-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-アセトアミジン(1.20 mmol)を、2-ブロモ-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)、2-ブロモ-1-ナフタレン-1-イル-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)および2-ブロモ-1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)と反応させた。

同様に、2-(4-メトキシ-フェニル)-アセトアミジン(0.4 mmol)を、2-ブロモ-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)と反応させ、2-p-トリルアセトアミジン(0.4 mmol)を、2-ブロモ-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-エタノン(0.2 mL、 CHCl_3 中 1 M、0.2 mmol)と反応させた。

30

【0086】

【表6】

実施例	化合物名	MS (ES+) m/z (M+H ⁺)
52	2-(2,4-ジクロロベンジル)-5-フェニル-1H-イミダゾール	302.0
53	2-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール	332.0
54	2-(2,4-ジクロロベンジル)-5-p-トリル-1H-イミダゾール	316.0
55	2-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール	369.8
56	2-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール	320.0
57	2,4-ジクロロフェニルメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール	370.0
58	2-(3,4-ジクロロベンジル)-5-フェニル-1H-イミダゾール	302.0
59	2-(3,4-ジクロロベンジル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール	333.6
60	5-ビフェニル-4-イル-2-(3,4-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール	378.0
61	2-(3,4-ジクロロベンジル)-5-p-トリル-1H-イミダゾール	316.0
62	2-(3,4-ジクロロベンジル)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール	369.8
63	2-(3,4-ジクロロベンジル)-5-ナフタレン-2-イル-1H-イミダゾール	352.0
64	2-(3,4-ジクロロベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール	320.0
65	5-ナフタレン-2-イル-2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-イミダゾール	352.0

10

20

30

【表7】

66	5-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-イミダゾール	370.0
67	5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-イミダゾール	321.0
68	5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-メチルベンジル)-1H-イミダゾール	316.0
69	2-ビフェニル-4-イルメチル-5-p-トリル-1H-イミダゾール	324.2
70	2-ビフェニル-4-イルメチル-5-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール	378.0
71	2-ビフェニル-4-イルメチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール	378.0
72	2-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-5-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール	346.0
73	2-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-5-ナフタレン-2-イル-1H-イミダゾール	328.0
74	2-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-5-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール	346.0
75	5-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-1H-イミダゾール	333.5
76	2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール	371.6
77	2-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-5-p-トリル-1H-イミダゾール	293.7

10

20

【0087】

実施例78

1-(2,4-ジクロロベンジル)-4-チオフェン-3-イル-1H-イミダゾールの製造

トルエン(15 mL)中の調製例2の化合物(0.77 g、2.50 mmol)および2,4-ジクロロベンジルアミン(1.35 mL、10.0 mmol)を、一晚105 で加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、EtOAcおよび10% NaHCO₃の間に分配した。有機層を、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(0.75 CH₃OH/CH₂Cl₂)により、明黄褐色の固体として、0.18 gの所望する生成物を得た。

MS (ES+) m/z; 309.5 (M+H⁺)

元素分析; (C₁₄H₁₀N₂Cl₂S·0.8H₂Oとして)

計算値(%); C, 51.96; H, 3.61; N, 8.66

実測値(%); C, 51.94; H, 3.31; N, 8.38

【0088】

実施例79

1-(3-メチルベンジル)-4-チオフェン-3-イル-1H-イミダゾールの製造
調製例7の化合物(0.17 g、1.11 mmol)、3-メチルベンジルプロマイド(0.23 g、1.24 mmol)および炭酸カリウム(0.31 g、2.24 mmol)を、DMF(5 mL)中で混合した。室温で2日後、反応混合物を50%食塩水で希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。ラジアルクロマトグラフィー(50% EtOAc/ヘキサン、シリカゲル、6 mmプレート)により、黄色油として、0.06 gの所望する物質を得た。

元素分析; (C₁₅H₁₄N₂SO·5H₂Oとして)

30

40

50

計算値 (%) ; C, 68.41 ; H, 5.74 ; N, 10.64

実測値 (%) ; C, 68.71 ; H, 5.57 ; N, 10.49

【0089】

実施例 80

1 - (2 - メチル - ベンジル) - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾールの製造
調製例 7 の化合物 (0.14 g、0.95 mmol)、2 - メチルベンジルプロマイド (0.19 g、1.02 mmol) および炭酸カリウム (0.26 g、1.88 mmol) を DMF (5 mL) 中で混合した。室温で 2 日後、反応混合物を 50 % 食塩水で希釈し、EtOAc で抽出した。混合した有機抽出物を、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。ラジアルクロマトグラフィー (50 % EtOAc / ヘキサン、シリカゲル、6 mm プレート) により、黄色油として、0.07 g の所望する物質を得た。

10

元素分析 ; (C₁₅H₁₄N₂S · 0.25 H₂O として)

計算値 (%) ; C, 69.60 ; H, 5.65 ; N, 10.82

実測値 (%) ; C, 69.63 ; H, 5.51 ; N, 10.61

【0090】

実施例 81

1 - (2 - ニトロ - ベンジル) - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾールの製造
DMF (10 mL) 中、調製例 7 の化合物 (0.33 g、2.23 mmol) および K₂CO₃ (0.62 g、4.46 mmol) を室温で 20 分間攪拌した。2 - ニトロベンジルクロライド (0.40 g、2.34 mmol) を加え、得られた溶液を室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を CH₂Cl₂ に溶解し、濾過した。濾過ケーキを CH₂Cl₂ で洗浄し、溶媒を、合した濾液から減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー (0.75 % CH₃OH / CH₂Cl₂、シリカゲル) により、明黄褐色の固体として、0.18 g の所望する物質を得た。

20

MS (ES+) m / z ; 285.9 (M + H⁺)

元素分析 ; (C₁₄H₁₁N₃S · 0.25 H₂O として)

計算値 (%) ; C, 58.02 ; H, 4.00 ; N, 14.50

実測値 (%) ; C, 58.39 ; H, 3.75 ; N, 14.16

【0091】

実施例 82

1 - ビフェニル - 3 - イルメチル - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾールの製造

30

実施例 81 と類似の方法で、調製例 7 の化合物 (0.15 g、1.0 mmol)、K₂CO₃ (0.28 g、2.00 mmol) および 3 - プロモメチルビフェニル (0.26 g、1.05 mmol) から、灰白色の固体として 60 mg の所望する化合物を得た。

MS (ES+) m / z : 317.1 (M + H⁺)

元素分析 : (C₂₀H₁₆N₂S · 0.30 H₂O として)

計算値 (%) : C, 74.64 ; H, 5.20 ; N, 8.70

実測値 (%) : C, 74.56 ; H, 5.11 ; N, 8.49

【0092】

40

実施例 83

4 - チオフェン - 3 - イル - 1 - (3 - m - トリル - プロピル) - 1 H - イミダゾールの製造

a) メタンスルホン酸 - 3 - m - トリル - プロピルエステル

3 - (m - メチルフェニル) - 1 - プロパノール (0.45 g、3.00 mmol)、MSCl (278 μL、3.60 mmol) および Et₃N (0.84 mL、6.00 mmol) を、CH₂Cl₂ (30 mL) 中に混合し、0 で 4 時間攪拌した。ついで、反応物を、CH₂Cl₂ (30 mL) で希釈し、冷食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、明褐色油を得た。これをさらなる精製無しに使用した。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 2.04-2.09 (m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.69-2.74 (t, 2H), 2.9

50

9 (s, 3H), 4.20-4.24 (t, 2H), 6.97-7.04 (m, 3H), 7.16-7.19 (m, 1H) b) 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 - (3 - m - トリル - プロピル) - 1H - イミダゾール
 調製例 7 の化合物 (0.17 g, 1.15 mmol) および NaH (69 mg, 60% 散布, 1.73 mmol) の THF (20 mL) 中混合物を、0 で 20 分間攪拌した。調製例 83 (a) の化合物 (0.28 g, 1.20 mmol) を加え、得られた混合物を、一晚過熱還流した。反応物を放置し、室温に冷却後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。濾液を、フラッシュクロマトグラフィー (0.75% ~ 2% CH₃OH / CH₂Cl₂、シリカゲル) に付し、明褐色油として、0.16 g の所望する化合物を得た。
 MS (ES+) m/z : 283.2 (M+H⁺)

【0093】

10

実施例 84

4 - チオフェン - 3 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル - フェニル) - プロピル] - 1H - イミダゾールの製造

a) メタンスルホン酸 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピルエステル
 実施例 83 (a) と類似の調製例により、3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロパン - 1 - オール (0.94 g, 4.61 mmol)、Et₃N (1.28 mL, 9.22 mmol) および MsCl (0.44 mL, 5.53 mmol) から、明褐色油として、所望する化合物を得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 2.10-2.16 (m, 2H), 2.82-2.86 (t, 2H) 3.02 (s, 3H), 4.24-4.28 (t, 2H), 7.38-7.52 (m, 4H) b) 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 - [3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピル] - 1H - イミダゾール

20

実施例 83 (b) と同様の製造法で、調製例 7 の化合物 (0.32 g, 2.10 mmol)、NaH (0.17 g, 60% 分散液, 4.20 mmol) および実施例 84 (a) の化合物 (0.71 g, 2.52 mmol) から、明褐色油として、60 mg の所望する化合物を得た。

MS (ES+) m/z : 337.0 (M+H⁺)

元素分析 : (C₁₇H₁₅N₂SF₃ · 0.55H₂O として)

計算値 (%) : C, 58.97; H, 4.69; N, 8.09

実測値 (%) : C, 59.36; H, 4.53; N, 7.67

【0094】

30

実施例 85

1 - ビフェニル - 2 - イルメチル - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1H - イミダゾールの製造

実施例 81 と同様の方法で、調製例 7 の化合物 (0.20 g, 1.33 mmol)、K₂CO₃ (0.37 g, 2.67 mmol) および 2 - フェニルベンジルプロマイド (0.35 g, 1.33 mmol) から、灰褐色の固体として、53 mg の所望する化合物を得た。

MS (ES+) m/z : 317.0 (M+H⁺)

元素分析 : (C₂₀H₁₆N₂S · 1.5TFA · 1.0H₂O として)

計算値 (%) : C, 54.65; H, 3.89; N, 5.54

実測値 (%) : C, 54.67; H, 3.569; N, 5.76

【0095】

40

実施例 86

1 - (4 - フェノキシ - ベンジル) - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1H - イミダゾールの製造

実施例 81 と同様の方法で、調製例 7 の化合物 (0.23 g, 1.53 mmol)、K₂CO₃ (0.42 g, 3.04 mmol) および p - フェノキシベンジルプロマイド (0.42 g, 1.53 mmol) から、灰白色の固体として、0.13 g の所望する化合物を得た。

MS (ES+) m/z : 333.2 (M+H⁺)

50

元素分析：(C₂₀H₁₆N₂SO・0.75H₂Oとして)

計算値(%)：C, 69.44; H, 5.10; N, 8.10

実測値(%)：C, 69.61; H, 4.90; N, 7.90

【0096】

実施例 87

1 - (4 - イソプロピル - ベンジル) - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1H - イミダゾールの製造

実施例 81 と同様の方法で、調製例 7 の化合物 (0.24 g、1.57 mmol)、K₂CO₃ (0.43 g、3.11 mmol) および 4 - イソプロピルベンジルクロライド (0.28 g、1.57 mmol) から灰白色の固体として、0.08 g の所望する化合物を得た。

MS (ES+) m/z : 283.2 (M+H⁺)

元素分析：(C₁₇H₁₈N₂Sとして)

計算値(%)：C, 72.30; H, 6.42; N, 9.92

実測値(%)：C, 72.00; H, 6.51; N, 9.76

【0097】

実施例 88

1 - [3 - (3 - メトキシ - フェニル) - プロピル] - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1H - イミダゾールの製造

a) メタンスルホン酸 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - プロピルエステル

実施例 83 (a) と類似の製造法で、3 - (3 - メトキシ - フェニル) - プロパン - 1 - オール (0.83 g、5.00 mmol)、Et₃N (1.40 mL、10.0 mmol) および MsCl (0.46 mL、6.00 mmol) から、明褐色油として、所望する化合物を得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 2.04-2.09 (m, 2H), 2.69-2.74 (t, 2H) 2.99 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.22-4.26 (t, 2H), 6.70-6.80 (m, 3H), 7.16-7.19 (m, 1H)

b) 1 - [3 - (3 - エトキシ - フェニル) - プロピル] - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1H - イミダゾール

実施例 83 (b) と類似の製造法で、調製例 7 の化合物 (0.23 g、1.54 mmol)、NaH (93 mg、鉱油中 60% 分散液、4.20 mmol) および実施例 88 (a) の化合物 (0.40 g、1.62 mmol) から明褐色油として、0.18 g の所望する化合物を得た。

MS (ES+) m/z : 299.2 (M+H⁺)

元素分析：(C₁₇H₁₈N₂OS・0.25H₂Oとして)

計算値(%)：C, 67.41; H, 6.16; N, 9.25

実測値(%)：C, 67.81; H, 6.16; N, 9.09

【0098】

実施例 89

1 - (4 - エチル - ベンジル) - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1H - イミダゾールの製造

実施例 81 と類似の方法で、調製例 7 の化合物 (0.22 g、1.47 mmol)、K₂CO₃ (0.41 g、2.97 mmol) および 4 - エチルベンジルクロライド (0.24 g、1.47 mmol) から、灰白色の固体として、53 mg の所望する物質を得た。

MS (ES+) m/z : 269.2 (M+H⁺)

元素分析：(C₁₆H₁₆N₂S・1.5TFA・0.25H₂Oとして)

計算値(%)：C, 51.41; H, 4.09; N, 6.31

実測値(%)：C, 51.33; H, 3.91; N, 6.38

【0099】

実施例 90

4 - (4 - シクロヘキシル - フェニル) - 2 - (3, 4 - ジクロロ - ベンジル) - 1H - イミダゾールの製造

10

20

30

40

50

実施例 48 (b) と類似の方法で、実施例 49 (a) の化合物 (0.53 g、2.63 mmol) および 2-ブロモ-1-(4-シクロヘキシルフェニル)エタノン (0.30 g、1.10 mmol) から、分取逆相 HPLC (15 分間、10% ~ 90% CH₃CN / H₂O - 0.1% TFA) 後、9.8 mg の所望する物質を得た。

MS (ES+) m/z : 385.2 (M + H⁺)

【0100】

実施例 9 1

1 - ((R) - 1 - フェニル - エチル) - 4 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - イミダゾールの製造

(R) - 1 - フェニル - エチルアミン (1.5 当量)、グリオキシル酸 (1.3 当量) および K₂CO₃ (2.5 当量) を、DMF 中に混合した。3 時間後、3-[1-イソシアノノ-1-(トルエン-4-スルホニル)-メチル]-チオフェン (1 当量) を加え、反応物を、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を食塩水に注ぎ、Et₂O で抽出した。合した有機抽出物を K₂CO₃ で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーにより生成物を単離した。

10

【0101】

実施例 9 2

非経口単位投与量組成物

滅菌乾燥粉末としての実施例 1 の化合物 20 mg を含む薬剤を、以下のように処方した。20 mg の化合物を 15 mL の蒸留水に溶解した。溶液を滅菌条件下で濾過し、25 mL の複数回用量 (multi-dose) アンプル中に入れ、凍結乾燥した。粉末を、静脈内または筋肉内注射用に、水中、5% のデキストロース (D5W) (20 mL) を加え復元した。投与量を注入量により決定した。ついで、他の注射用の D5W 量に、この測定した単位投与量を加え希釈でき、または、測定した投与量を、IV 点滴液または他の注射液系用のボトルまたは瓶入りとして、薬剤調合のため、他の系に加えることができる。

20

【0102】

実施例 9 3

経口単位投与量組成物

経口投与用のカプセルは、実施例 1 の化合物 50 mg、ラクトース 75 mg およびステアリン酸マグネシウム 5 mg を混合し製粉して製造する。得られた粉末をふるいにかけて、ハードゼラチンカプセルに充填する。

30

【0103】

実施例 9 4

経口単位投与量組成物

経口投与用の錠剤は、シュークロース 20 mg、硫酸カルシウム 2 水和物 150 mg および実施例 1 の化合物 50 mg を 10% ゼラチン溶液と混合し、粒状にし製造する。湿った顆粒をふるいにかけて、乾燥し、10% スターチと混合し、タルク 5 mg およびステアリン酸 3 mg を混合し、打錠する。

【0104】

上記記載は、本発明の調製例および使用法を完全に開示する。しかし、本発明は、上記の詳しい具体例に限定するものでなく、以下の請求の範囲の修飾を含む。本明細書に示す種々の刊行物、特許および他の刊行物は、当該技術を示し、これを出典明示し本明細書に組み入れる。

40

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/4178 (2006.01) A 6 1 K 31/4178
A 6 1 P 31/04 (2006.01) A 6 1 P 31/04
- (74)代理人 100116311
弁理士 元山 忠行
- (74)代理人 100122301
弁理士 富田 憲史
- (72)発明者 ディルク・ヘールディング
アメリカ合衆国19355ペンシルベニア州マルバーン、ミル・クリーク・レイン1番
- (72)発明者 ケネス・エイ・ニューランダー
アメリカ合衆国19382ペンシルベニア州ウエスト・チェスター、セイジ・ロード911番

審査官 植原 克典

- (56)参考文献 特開平10-280162(JP,A)
特開平07-243054(JP,A)
国際公開第99/001128(WO,A1)
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1986年, 34(8), pp.3111-3120
Zeitschrift fuer Chemie, 1968年, 8(9), pp.339-340
Journal of Organic Chemistry, 1994年, 59(6), pp.1589-1590
Inorganic Chemistry, 1997年, 36(8), pp.1732-1734
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1994年, 42(4), pp.821-825
Journal of the Indian Chemical Society, 1981年, 58(6), pp.624-625
Journal of the American Chemical Society, 1993年, 115(17), pp.7645-7652
Heterocycles, 1975年, 3(7), pp.547-552

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 233/64-409/14
CA/REGISTRY(STN)