

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2010 年 10 月 7 日(07.10.2010)



(10) 国際公開番号
WO 2010/113952 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 233/61 (2006.01) A61P 11/02 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/055710
- (22) 国際出願日: 2010 年 3 月 30 日(30.03.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-086249 2009 年 3 月 31 日(31.03.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福地 一典 (FUKUCHI Kazunori) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 岸 哲也 (KISHI Tetsuya) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 安江 徳太郎 (YASUE Tokutaro) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 1 8 4 8 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 永楽 智彦 (EIRAKU Tomohiko) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木

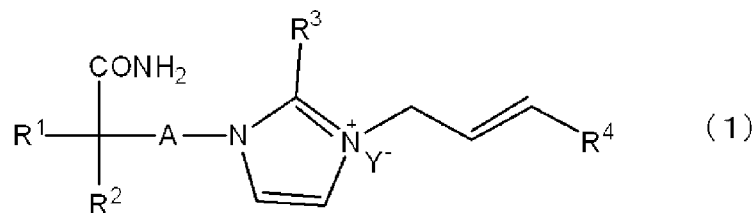
町野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 河野 靖志 (KOHNO Yasushi) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 野村 昌弘 (NOMURA Masahiro) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 宮地 弘幸 (MIYACHI Hiroyuki) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中 1 - 1 - 1 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 創生医薬化学分野内 Okayama (JP).

- (74) 代理人: 辻居 幸一, 外 (TSUJII Koichi et al.); 〒1008355 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア

[続葉有]

(54) Title: MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST

(54) 発明の名称: ムスカリン受容体拮抗薬



(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by formula (1). The compound is a novel imidazolium derivative having an excellent antagonistic activity on a muscarinic M3 receptor and having excellent effectiveness, long-lasting efficacy and safety. The compound is a prophylactic or therapeutic agent for various diseases associated with airflow obstruction, such as chronic bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, chronic airway obstruction, fibroid lung, pulmonary emphysema, diffuse panbronchiolitis, bronchiectasis, idiopathic interstitial pneumonia and rhinitis.

(57) 要約: 以下の式 (1) で表される化合物が開示される。この化合物は、優れたムスカリン M3 受容体拮抗作用を有し、且つ有効性、持続性及び安全性に優れた新規イミダゾリウム誘導体である。この化合物は、気流閉塞に伴う各種疾患、例えば、慢性気管支喘息や、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、慢性気道閉塞、肺線維症、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、特発性間質性肺炎、鼻炎などの予防又は治療薬である。



WO 2010/113952 A1



(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：ムスカリン受容体拮抗薬

技術分野

[0001] 本発明は、選択的ムスカリン受容体拮抗薬として有用なイミダゾリウム誘導体に関する。

背景技術

[0002] ムスカリン受容体には少なくとも5種のサブタイプがあり、ピレンゼピンに高親和性のM1受容体、AFDX-116に高親和性のM2受容体、p-ヘキサヒドロシラジフェニドールに高親和性のM3受容体の3種のサブタイプに、薬理学的方法によって分類された。このうちM1受容体は脳に、M2受容体は心臓に、M3受容体は平滑筋及び腺組織に存在することが知られている。一方cDNAのクローニングによって、5種類のムスカリン受容体サブタイプm1-m5が同定された。m1-m3はそれぞれM1-M3受容体サブタイプに対応する（非特許文献1）。

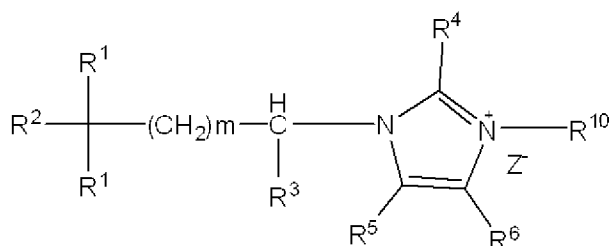
[0003] ムスカリン受容体拮抗作用を有する医薬品は鎮痙作用、抗分泌作用を示すので、呼吸器、泌尿器又は消化器の機能障害治療薬として使用されており、アトロピン、ブチルスコポラミン、臭化イプラトロピウム、オキシブチニン、プロパンテリン等の化合物が臨床で用いられている。しかしながら、これらはムスカリン受容体のM1、M2、M3受容体に対してほぼ同様の親和性を示すために非選択的にアセチルコリンと拮抗することによる副作用を回避できないことが知られている。

肺投与に適した抗ムスカリン剤として、アンブトニウム、ベンジロニウム、ジブトリン、ジフェマニル、エメプロニウム、グリコピロレート、イソプロパミド、ラチェシン、メペンゾラート、メタンテリン、オキシフェノニウム、臭化オキシトロピウム、ペンチエナート、フェンチメントニウム、ピペンゾラート、ポルジン、チエモニウム、チオトロピウム、トリシクラモール及びトリジヘキセチルなどが知られている（特許文献1）。

[0004] しかし、肺投与に適した抗ムスカリン剤でも循環器への副作用である頻脈、上室性頻脈、動悸が報告されており（非特許文献２）、M３受容体に対して選択性の高いムスカリン受容体拮抗作用を有する医薬品、特にM２受容体が関与する心臓に対する副作用を示さない医薬品が求められていた。

一方、ムスカリンM３受容体拮抗作用を有するイミダゾリウム誘導体（特許文献２）と新規含窒素ヘテロサイクリック化合物（特許文献３）が開示されている。しかし、特許文献２記載の下記一般式、

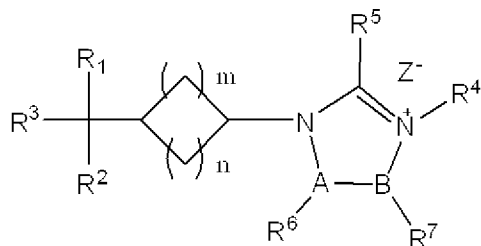
[0005] [化1]



[0006] [式中、R¹は、置換基を有してもよいフェニル等を表し、R²は、カルバモイル等を表し、R³は、水素、又は低級アルキル等を表し、R⁴、R⁵及びR⁶は、同一又は相異なって水素原子、低級アルキル等を表し、R¹⁰は、低級アルキル基、又は置換基を有してもよいアラアルキル基を表し、mは、１～６の整数を表し、Zは、ハロゲン原子を表す。]

で表される化合物は、R¹⁰に置換基を有してもよいアルケニル基を含んでおらず、本出願化合物とは構造を異にする。また、特許文献３記載の下記一般式、

[0007] [化2]



[0008] [式中、R¹は、置換基を有してもよいアリール基等を表し、R²は、置換基を有してもよいアリール基等を表し、R³は、カルバモイル基等を表し、R⁴は、

置換基を有してもよいアルキル基等を表し、 R^5 は、水素原子、低級アルキル基等を表し、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して存在しないか、水素原子又は低級アルキル基を表し、 $-A-B-$ は、 $-C=C-$ 等を表し、 m と n の和は、1から6の整数であり、 Z^- は、陰イオンを表す。]

で表される化合物は、含窒素ヘテロ環と R^3 に結合する炭素がシクロアルカンで結ばれており、本出願化合物とは構造を異にする。

先行技術文献

特許文献

- [0009] 特許文献1：国際公開第2001/76575号パンフレット
特許文献2：国際公開第1995/15951号パンフレット
特許文献3：国際公開第2007/013421号パンフレット

非特許文献

- [0010] 非特許文献1：日本薬理学会誌106(suppl1), 23-28(1995)
非特許文献2：スピリーバ吸入用カプセル18 μ g添付文書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

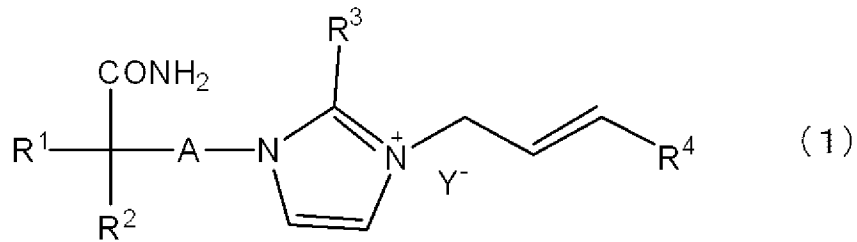
- [0011] 本発明の課題は、公知化合物とは化学構造が異なり、選択的なムスカリンM3受容体拮抗作用を有し、且つ有効性、持続性及び安全性に優れた化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0012] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明の新規な3-位にアリル基を有するイミダゾリウム誘導体が、ムスカリンM3受容体に対する選択的且つ持続的な拮抗作用を示し、生体内で優れた効果を示す一方で、副作用が少なく、安全であることを見出し、本発明を完成するに至った。
- [0013] すなわち、本発明は、以下1)～13)に関する。

1) 一般式(1)、

[0014] [化3]



[0015] [式中、

R¹は、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基、または炭素数3～9のシクロアルキル基を表し、

R²は、置換基を有してもよいアリール基、または置換基を有してもよいヘテロアリール基を表し、

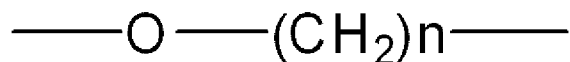
R³は、水素又は炭素数1～6の低級アルキル基を表し、

R⁴は、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基、または炭素数3～9のシクロアルキル基を表し、

Y⁻は、陰イオンを表し、

Aは、炭素数1～4のアルキレン鎖、または

[0016] [化4]



[0017] (式中、nは、1～4の整数を表す)を表す。]

で表されるイミダゾリウム誘導体、

2) 前記一般式(1)において、

R¹は、フェニル基、チエニル基、または炭素数5～9のシクロアルキル基を表し、

R²は、フェニル基、またはチエニル基を表し、

R³は、水素または炭素数1～4の低級アルキル基を表し、

R⁴は、置換基を有してもよいフェニル基、チエニル基、チアゾリル基、または炭素数3～7のシクロアルキル基を表し、

Y⁻は、ハロゲンイオンを表し、

Aは、炭素数1～4のアルキレン鎖、オキシエチレン鎖、またはオキシプロピレン鎖を表す上記1)記載のイミダゾリウム誘導体、

3) 前記一般式(1)において、

R¹は、フェニル基、2-チエニル基、またはシクロオクチル基を表し、

R²は、フェニル基、または2-チエニル基を表し、

R³は、メチル基を表し、

R⁴は、置換基を有してもよいフェニル基、2-チエニル基、チアゾール-2-イル基、または炭素数3～6のシクロアルキル基を表し、

Y⁻は、臭素イオンを表し、

Aは、炭素数2～3のアルキレン鎖、オキシエチレン鎖、またはオキシプロピレン鎖を表す上記1)記載のイミダゾリウム誘導体、

4) 前記一般式(1)において、

R⁴は、塩素原子、メトキシ基、ニトロ基で置換されていてもよいフェニル基、2-チエニル基、チアゾール-2-イル基、またはシクロヘキシル基を表し、

Aは、エチレン鎖を表す上記3)記載のイミダゾリウム誘導体、

5) 前記一般式(1)において、

R⁴は、フェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-チエニル基、チアゾール-2-イル基、またはシクロヘキシル基を表す上記4)記載のイミダゾリウム誘導体、

6) 前記化合物が、

(E)-1-(3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル)-3-シンナミル-2-メチルイミダゾリウム ブロミド、

(E)-1-(3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル)-3-(2-メトキシシンナミル)-2-メチルイミダゾリウム ブロミド、

(E)-1-(3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル)-3-(

3-メトキシシンナミル)-2-メチルイミダゾリウム ブロミド、
(E)-1-(3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル)-3-(4-メトキシシンナミル)-2-メチルイミダゾリウム ブロミド、
(E)-1-(3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル)-3-(2-クロロシンナミル)-2-メチルイミダゾリウム ブロミド、
(E)-1-(3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル)-3-(3-クロロシンナミル)-2-メチルイミダゾリウム ブロミド、
(E)-1-(3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル)-3-(4-クロロシンナミル)-2-メチルイミダゾリウム ブロミド、
(E)-1-(3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル)-3-(2-ニトロシンナミル)-2-メチルイミダゾリウム ブロミド、
(E)-1-(3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル)-3-(3-ニトロシンナミル)-2-メチルイミダゾリウム ブロミド、
(E)-1-(3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル)-3-(4-ニトロシンナミル)-2-メチルイミダゾリウム ブロミド、
(E)-1-[3-カルバモイル-3, 3-ジ(チオフェン-2-イル)プロピル]-3-シンナミル-2-メチルイミダゾリウム ブロミド、
(E)-1-(3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル)-3-(3-シクロヘキシルアリル)-2-メチルイミダゾリウム ブロミド、
(E)-1-(3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル)-3-(3-シクロプロピルアリル)-2-メチルイミダゾリウム ブロミド、
(E)-1-(3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル)-2-メチル-3-[3-(チオフェン-2-イル)アリル]イミダゾリウム ブロミド、
(E)-1-(3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル)-2-メチル-3-[3-(チアゾール-2-イル)アリル]イミダゾリウム ブロミド、
(E)-1-(4-カルバモイル-4, 4-ジフェニルブチル)-3-シン

ナミルー 2-メチルイミダゾリウム ブロミド、

(E)-1-(3-シクロオクチル-3-カルバモイル-3-フェニルプロピル)-3-シンナミルー 2-メチルイミダゾリウム ブロミド、または

(E)-1-[2-(α -カルバモイルベンズヒドリルオキシ)エチル]-3-シンナミルー 2-メチルイミダゾリウム ブロミド、

である上記 1) ~ 3) の何れかに記載のイミダゾリウム誘導体、

7) 上記 1) ~ 6) の何れかに記載のイミダゾリウム誘導体を有効成分とするムスカリン M3 受容体拮抗薬、

8) 慢性気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、慢性気道閉塞、肺線維症、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、特発性間質性肺炎及び鼻炎からなる群から選択される病気の予防又は治療薬であって、上記 1) ~ 6) の何れかに記載のイミダゾリウム誘導体を有効成分とする予防又は治療薬、

9) 慢性気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、慢性気道閉塞、肺線維症、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、特発性間質性肺炎及び鼻炎からなる群から選択される病気の治療又は予防方法であって、上記 1) ~ 6) の何れか 1 項に記載のイミダゾリウム誘導体を投与する治療又は予防方法、

10) 慢性気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、慢性気道閉塞、肺線維症、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、特発性間質性肺炎及び鼻炎からなる群から選択される病気の治療又は予防のための医薬を製造するための前記 1) ~ 6) の何れか 1 項に記載のイミダゾリウム誘導体の使用、

11) 前記 1) ~ 6) の何れか 1 項に記載のイミダゾリウム誘導体を有効成分として含有する医薬組成物、

12) 前記 1) ~ 6) の何れか 1 項に記載のイミダゾリウム誘導体及び薬学的に許容されうる担体を含有する医薬組成物、及び

13) 慢性気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、慢性気道閉

塞、肺線維症、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、特発性間質性肺炎及び鼻炎からなる群から選択される病気の治療又は予防のための前記 1～6 の何れか 1 項に記載のイミダゾリウム誘導体、に関するものである。

発明の効果

- [0018] 本発明によれば、ムスカリンM3受容体に対して選択的且つ持続的拮抗作用を有し、且つムスカリンM2受容体に対しては拮抗作用が弱く、作用時間が短い化合物の提供が可能となった。ひいては、有効で安全性に優れたムスカリンM3受容体が関与する呼吸器疾患の治療薬として有用であり、特に気流閉塞に伴う各種疾患、例えば、慢性気管支喘息や、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、慢性気道閉塞、肺線維症、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、特発性間質性肺炎、鼻炎などの予防又は治療薬として有用である。

図面の簡単な説明

- [0019] [図1]ヒトムスカリン（M3）受容体における20時間後の親和性試験の結果を示すグラフ。
- [図2]モルモットにおけるアセチルコリン誘発気道収縮に対する投与24時間後の効果を示すグラフ。

発明を実施するための形態

- [0020] 以下に、本明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。

アリール基とは、炭素数6～14の芳香族炭化水素基を意味し、具体的には、フェニル基や、ナフチル基等が挙げられる。

ヘテロアリール基とは、ヘテロ原子を含む5員もしくは6員の芳香族環基及びその縮合環基を意味し、具体的には、2-フリル基や、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、

5-チアゾリル基、3-イソオキサゾリル基、4-イソオキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基、3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-ピラジニル基、2-インドリル基、3-インドリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾフラニル基、3-ベンゾフラニル基、2-ベンゾ[b]チエニル基、3-ベンゾ[b]チエニル基、2-ベンズイミダゾリル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、1-イソキノリル基、3-イソキノリル基、4-イソキノリル基、2-キナゾリニル基、3-キナゾリニル基、2-キノキサリニル基、イミダゾピリジル基、ピラゾロピリジル基、イミダゾピリミジニル基等が挙げられる。

ここで、ヘテロ原子としては、例えば、酸素や、硫黄、窒素などの元素を好適に挙げることができる。

[0021] アリール基又はヘテロアリール基に対する任意に置換し得る置換基としては、例えば、ハロゲン原子や、水酸基、置換基を有してもよいアミノ基、シアノ基、ニトロ基、炭素数1～6の低級アルキル基、炭素数1～6の低級アルコキシ基、炭素数1～6の低級ハロアルキル基、炭素数1～6の低級ハロアルコキシ基、シクロアルキル基等が好適に挙げられる。これらの置換基は、単独で使用されてもよく、2～3個の置換基の組合せで使用されてもよい。

炭素数1～6の低級アルキル基とは、直鎖又は分岐鎖を有する炭素数1～6のアルキル基であり、好ましくは炭素数1～4のアルキル基である。例えば、メチル基や、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基などを挙げるができる。

炭素数1～6の低級ハロアルキル基とは、アルキル基の水素原子が1つもしくは複数個、ハロゲン原子で置換されたものであり、具体的には、トリフルオロメチル基や、ジフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ジフル

オロエトキシ基等が挙げられる。

[0022] 炭素数 1～6 の低級アルコキシ基とは、直鎖又は分岐鎖を有する炭素数 1～6 のアルコキシ基であり、好ましくは炭素数 1～4 のアルコキシ基である。例えば、メトキシ基や、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基などを挙げることができる。

炭素数 3～9 のシクロアルキル基とは、炭素数 3～9 の脂環式炭化水素を意味し、具体的には、シクロプロピルや、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペプチル、シクロオクチル、シクロノニルなどが挙げられる。

置換基を有してもよいアミノ基における置換基としては、炭素数 2～6 のアルカノイル基や、炭素数 1～6 の低級アルキルスルホニル基、炭素数 1～6 の低級ハロアルキルスルホニル基、炭素数 1～6 の低級アルキル基などが好適に挙げられる。ここで、炭素数 2～6 のアルカノイル基とは、直鎖または分岐鎖を有する炭素数 2～6 のアルカノイル基であり、例えばアセチル基や、プロパノイル基などが好適に挙げられる。炭素数 1～6 の低級アルキルスルホニル基とは、直鎖または分岐鎖を有するアルキルスルホニル基であり、メタンスルホニル基やエタンスルホニル基などが挙げられる。炭素数 1～6 の低級ハロアルキルスルホニル基とは、アルキルスルホニル基の水素原子が 1 つもしくは複数個、ハロゲン原子で置換されたものであり、トリフルオロメタンスルホニル基などが挙げられる。

これらの置換基は、1 つまたは 2 つの同一または異なる置換基であってもよい。

[0023] ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

炭素数 1～6 の低級ハロアルキル基とは、アルキル基の水素原子が 1 つもしくは複数個、ハロゲンで置換されたものであり、具体的には、トリフルオロメチル基や、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、ペンタフルオロエ

チル基、ジフルオロエチル基、トリクロロメチル基、クロロメチル基、クロロエチル基等が挙げられる。

炭素数 1 ～ 6 の低級ハロアルコキシ基とは、アルコキシ基の水素原子が 1 つもしくは複数個、ハロゲンで置換されたものであり、具体的には、トリフルオロメトキシ基や、ジフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

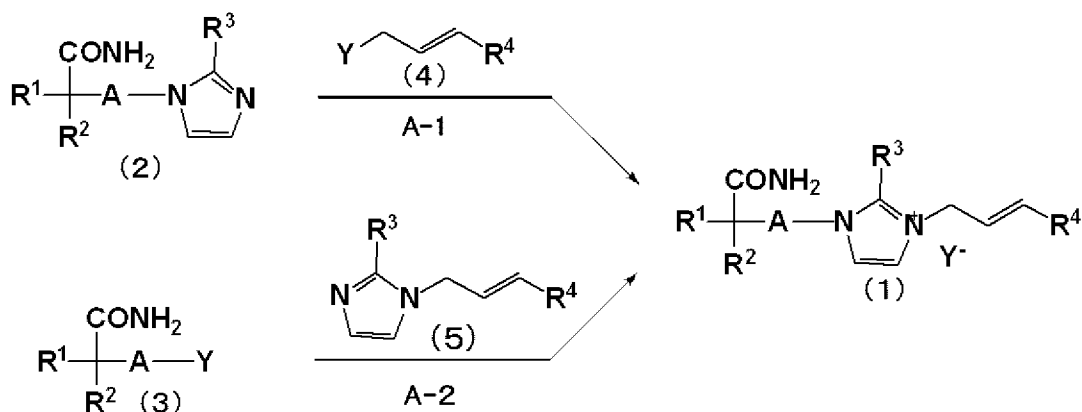
陰イオンとは、ハロゲン原子、無機酸、有機スルホン酸、カルボン酸等から形成される陰イオンを意味し、具体的には、塩素イオンや、臭素イオン、ヨウ素イオン、トシル酸イオン、メシル酸イオン等が挙げられる。

また、本発明における一般式（１）で表される化合物には、不斉炭素に基づく光学異性体、幾何異性体、立体異性体、互変異生体などが含まれるが、そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものである。

[0024] 本発明によれば、一般式（１）で表される化合物は、例えば、以下に示すような経路により製造することができる。

<合成経路 A>

[0025] [化5]



[0026] [式中、

Yは、脱離基を表し、そして

R¹、R²、R³、R⁴、A及びY⁻は、上記の通りである。]

[0027] ここで、Yで表される脱離基としては、ハロゲン原子や、炭素数 1 ～ 6 の

低級アルキルスルホニルオキシ基、炭素数 1～6 の低級ハロアルキルスルホニルオキシ基、置換されてもよいアリースルホニルオキシ基などが挙げられる。ここで、炭素数 1～6 の低級アルキルスルホニルオキシ基としては、メタンスルホニルオキシ基やエタンスルホニルオキシ基が挙げられる。炭素数 1～6 の低級ハロアルキルスルホニルオキシ基としては、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などが挙げられる。また、置換されてもよいアリースルホニルオキシ基としては、フェニルスルホニルオキシ基や p-トリルスルホニルオキシ基などが好適に挙げられる。

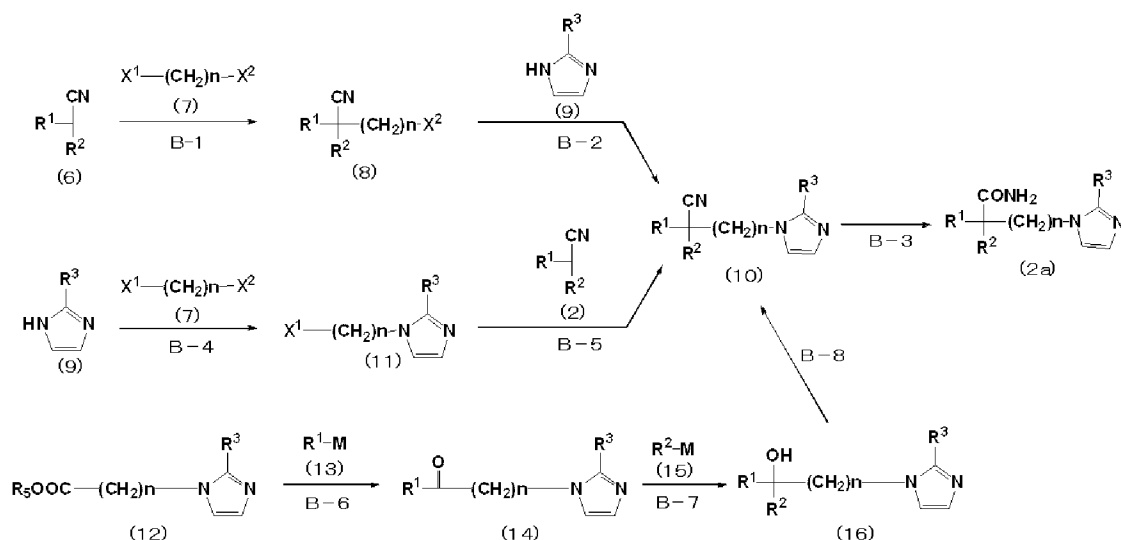
一般式 (2) 及び一般式 (4) から一般式 (1) への変換 (工程 A-1) は、無溶媒、あるいは適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、エタノール、メタノール、アセトン、あるいはこれらの混液等中、0℃～100℃で1～100時間反応させることにより行うことができる。

一般式 (3) 及び一般式 (5) から一般式 (1) への変換 (工程 A-2) は、工程 A-1 と同様の方法により行うことができる。

合成経路 A において、一般式 (2) で表される化合物の中で、A がアルキレン鎖である一般式 (2a) の化合物は、例えば、以下に示すような経路により製造することができる。

<合成経路 B>

[0028] [化6]



[式中、

X^1 及び X^2 は、脱離基を表し、

R^5 は、低級アルキル基、置換基を有してもよいアラアルキル基を表し、

Mは、リチウムまたはMgX（Xは、前述の通り）を表し、そして

R^1 、 R^2 、 R^3 及びnは、前述の通りである。]

[0029] 一般式（6）で示される化合物及び一般式（7）で示される化合物から一般式（8）で示される化合物への変換（工程B-1）は、適当な溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド（DMF）や、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテルあるいはこれらの混液等中、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）、リチウムヘキサメチルジシラザン（LHMDS）、ナトリウムヘキサメチルジシラザン（NaHMDS）、カリウムヘキサメチルジシラザン（KHMDS）などの塩基存在下、 -80°C ～常温で0.1～24時間反応させることにより行うことができる。

[0030] 一般式（8）で示される化合物及び一般式（9）で示される化合物から一般式（10）で示される化合物への変換（工程B-2）は、無溶媒、あるいは適当な溶媒、例えばジメチルスルホキシド（DMSO）、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトニトリルあるいはこれらの混液等中、必要に応じてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの塩基を加え、常温～ 150°C で1～100時間反応させることにより行うことができる。

一般式（10）で示される化合物から一般式（2a）で示される化合物への変換（工程B-3）は無溶媒、あるいは適当な溶媒、例えば、DMSO、1,4-ジオキサン、THF、エタノール、メタノール、水あるいはこれらの混液等中、塩酸、硫酸、硝酸などの酸、あるいは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基を用いて、 0°C ～ 150°C で1～100時間加水分解することにより行うこと

ができる。塩基を用いる場合には必要に応じて過酸化水素水を添加することもできる。

[0031] 一般式(9)で示される化合物及び一般式(7)で示される化合物から一般式(11)で示される化合物への変換(工程B-4)は工程B-2と同様の方法により行うことができる。

一般式(11)で示される化合物及び一般式(6)で示される化合物から一般式(10)で示される化合物への変換(工程B-5)は工程B-1と同様の方法により行うことができる。

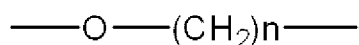
一般式(12)で示される化合物及び一般式(13)で示される化合物から一般式(14)で示される化合物への変換(工程B-6)は、適当な溶媒、例えば、THF、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテルあるいはこれらの混液等中、 $-80^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で、0.1～48時間反応させることにより行うことができる。

[0032] 一般式(14)で示される化合物及び一般式(15)で示される化合物から一般式(16)で示される化合物への変換(工程B-7)は、工程B-6と同様の方法により行うことができる。

一般式(16)で示される化合物から一般式(10)で示される化合物への変換(工程B-8)は適当な溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン、ニトロメタンあるいはこれらの混液等中、塩化アルミニウム、テトラフルオロボランジエチルエーテル錯体などのルイス酸存在下、トリメチルシリルシアニドを常温～ 150°C で1～100時間反応させることにより行うことができる。

一般式(2)で表される化合物のうち、Aが、

[0033] [化7]



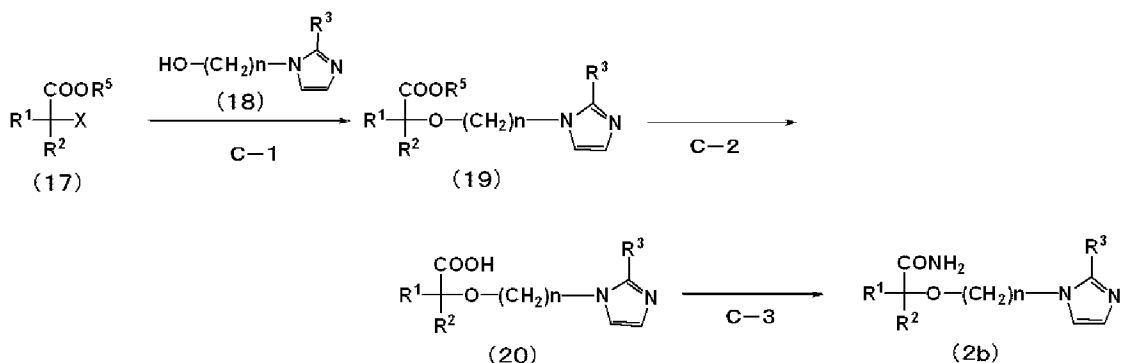
[0034] [式中、nは、前述の通りである。]

である一般式(2b)で示される化合物は、例えば、以下に示すような経路

により製造することができる。

<合成経路D>

[0035] [化8]



[0036] [式中、

Xは、ハロゲン原子を表し、そして

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 n は、前述の通りである。]

一般式(17)で示される化合物及び一般式(18)で示される化合物から一般式(19)で示される化合物への変換(工程C-1)は、適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、N-メチルピロリドン、これらの混液等中、必要に応じてトリフルオロメタンスルホン酸銀等の銀塩を用い、ピリジンや、4-(N,N-ジメチル)ピリジン、採りエチルアミン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン等の塩基の存在下において、例えば、 $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ で、例えば、0.1~100時間反応させることにより行うことができる。

一般式(19)で示される化合物から一般式(20)で示される化合物への変換(工程C-2)は、無溶媒、あるいは適当な溶媒、例えば、DMSOや、1,4-ジオキサン、THF、エタノール、メタノール、水、これらの混液等中、塩酸や、硫酸、硝酸などの酸、あるいは水酸化リチウムや、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基を用いて、例えば、 $0^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ で、例えば、1~100時間加水分解することにより行うことができる。

[0037] 一般式(20)で示される化合物から一般式(2b)で示される化合物へ

の変換（工程C-3）は、適当な溶媒、例えば、ジクロロメタンや、クロロホルム、THF、ジエチルエーテル、DMF、これら混液中、ピリジンや、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの塩基、必要に応じてN-ヒドロキシベンゾトリアゾールや、N-ヒドロキシスクシンイミド、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジンなどの反応助剤存在下において、ジシクロヘキシルカルボジイミドや、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾールなどの縮合剤を用い、アンモニア（アンモニアガス、アンモニア含有水、アンモニア含有1,4-ジオキサン等）と、例えば、-15～80℃において、例えば、0.1～100時間反応させることにより行うことができる。

- [0038] また、一般式（26）で示される化合物を、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば、トルエンや、THF、ジクロロメタン、DMFあるいはこれらの混液中、必要に応じてピリジンや、トリエチルアミンなどの塩基存在下、塩化チオニルや、臭化チオニル、無水酢酸、クロロ炭酸エチルなどを用い、例えば、-15～50℃で、例えば、5分～3時間反応させてカルボキシル基を酸塩化物、酸臭化物、酸無水物等の反応性誘導基とした後、適当な溶媒、例えば、トルエンや、THF、ジクロロメタン、DMF、これらの混液中、アンモニアガス、もしくはアンモニア含有水、あるいは1,4-ジオキサン、エーテル、THFと、例えば、-15～80℃で、例えば、0.1～100時間反応させることにより行うことができる。

実施例

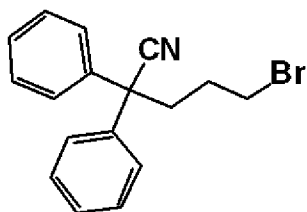
- [0039] 本発明について、下記参考例及び実施例により更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらの参考例及び実施例に何ら限定されるものではない。

<参考例1>

5-ブロモ-2,2-ジフェニルペンタンニトリル

- [0040]

[化9]



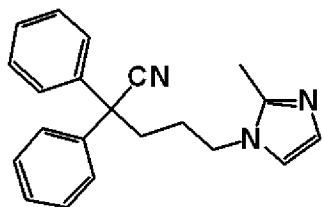
アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(1.09 g, 27.2 mmol)のDMF(30 mL)溶液に氷冷撹拌下、ジフェニルアセトニトリル(5.00 g, 25.9 mmol)のDMF(20 mL)溶液を加えた。2時間撹拌した後、1,3-ジブロモプロパン(7.96 mL, 77.7 mmol)を加えて1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)により精製することで表題化合物5.79 gを白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.97–2.02 (2H, m), 2.54–2.59 (2H, m), 3.442H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.28–7.33 (2H, m), 7.34–7.41 (8H, m).

[0041] <参考例2>

5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2,2-ジフェニルペンタンニトリル

[0042] [化10]



[0043] アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(640 mg, 16.0 mmol)のDMF(145 mL)溶液に2-メチルイミダゾール(1.31 g, 16.0 mmol)を氷冷撹拌下に加え0.5時間撹拌した。反応液に参考例1の化合物(4.54 g, 14.5 mmol)を加えて常温で2時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチル(80 mL)で抽出した。抽出液を水、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム

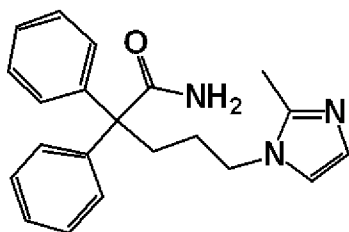
ムで乾燥した。抽出液の溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル－ヘキサンで洗浄することで表題化合物4.16 gを白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.85–1.92 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.32–2.36 (2H, m), 3.89 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.28–7.38 (10H, m).

[0044] <参考例 3>

5－（２－メチルー１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２，２－ジフェニル
ペンタンアミド

[0045] [化11]



[0046] 参考例 2 の化合物 (500 mg, 1.59 mmol) と 70% 硫酸 (20mL) の混合物を 110°C で加熱し 2 時間攪拌した。反応溶液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液の溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで洗浄することで表題化合物 51 mg を白色固体として得た。

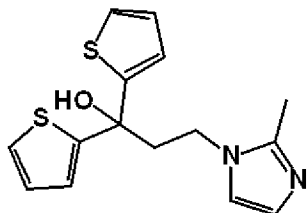
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 1.27–1.35 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.23–2.27 (2H, m), 3.76 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.15 (1H, br s), 7.19–7.24 (6H, m), 7.27–7.31 (4H, m).

[0047] <参考例 4>

3－（２－メチルー１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－１，１－ジ（チオフェン－２－イル）プロパノール

[0048]

[化12]



[0049] 1 mol/L 2-チエニルリチウム-T H F 溶液 (45 mL, 45.0 mmol) にアルゴン雰囲気下、 -50°C で 3- (2-メチルイミダゾール-1-イル) プロピオン酸メチル (2.52 g, 15.0 mmol) の T H F (40 mL) 溶液を滴下した。 -50°C で 2 時間攪拌した。反応液に水 (40 mL)、ヘキサン (40 mL) を加え、析出晶を濾取した後、再結晶 (クロロホルム-ヘキサン) により精製することで表題化合物 2.30 g を淡黄色固体として得た。

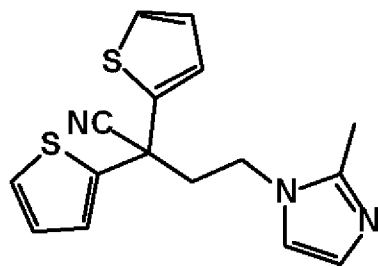
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 2.28 (3H, s), 2.65-2.74 (2H, m), 3.90-3.98 (2H, m), 6.77 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.05-6.95 (4H, m), 7.29 (2H, dd, $J = 4.9, 1.2$ Hz).

EIMS (+) : 304 $[\text{M}^+]$ +

[0050] <参考例 5>

4- (2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) -2, 2-ジ (チオフェン-2-イル) ブタンニトリル

[0051] [化13]



[0052] 参考例 4 の化合物 (1.90g, 6.24 mmol) のジクロロエタン (100 mL) 溶液に塩化アルミニウム (4.16 g, 31.2 mmol) を加え、常温で 10 分間攪拌した。トリメチルシリルシアニド (3.91 mL, 31.5 mmol) を加え、8 時間加熱還流した。反応液を放冷後、飽和炭酸カリウム水溶液に加え、不溶物をセライト濾過し、濾

液を酢酸エチル(300 mL)で抽出した。抽出液を水、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液の溶媒を減圧留去した後、残渣をクロマトレックスNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル= 4 : 1 → 3 : 1 → 1 : 1 → 1 : 3)により精製することで表題化合物813 mgを褐色固体として得た。

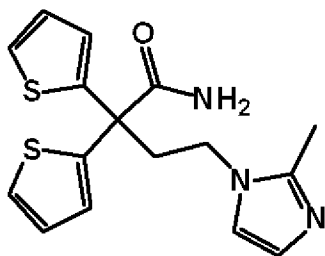
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 2.33 (3H, s), 2.76–2.85 (2H, m), 3.96–4.05 (2H, m), 6.80 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.02 (2H, dd, $J = 4.9, 3.7$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.37 (2H, dd, $J = 4.9, 1.2$ Hz).

EIMS (+) : 313 $[\text{M}]^+$

[0053] <参考例 6>

4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2,2-ジ(チオフェン-2-イル)ブタンアミド

[0054] [化14]



[0055] 参考例5の化合物(400 mg, 1.28 mmol)のt-ブタノール(15 mL)溶液に水酸化カリウム(71.6 mg, 1.28 mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。抽出液を水、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液の溶媒を減圧留去した後、残渣をクロマトレックスNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル= 1 : 1 → 2 : 3 → 1 : 2)により精製することで表題化合物436 mgを白色色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 2.28 (3H, s), 2.70–2.78 (2H, m), 3.87–3.96 (2H, m), 5.55 (1H, br s), 5.73 (1H, br s), 6.77 (1H, s), 6.87 (1H, s),

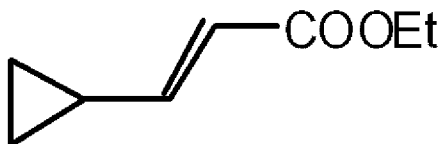
7.03 (2H, dd, $J = 4.9, 3.7$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 4.9$ Hz).

ESIMS (+) : 332 $[M+H]^+$

[0056] <参考例 7>

(E) - エチル 3-シクロプロピルアクリレート

[0057] [化15]



[0058] アルゴンガス雰囲気下、水素化ナトリウム (3.14 g, 78.5 mmol) のテトラヒドロフラン (72 mL) 懸濁液に、氷冷下にてジエチルホスホノ酢酸エチル (15.6 mL, 78.5 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液を加え、同温度にて40分間攪拌した。常温まで昇温した後、氷冷下にてシクロプロパンカルボキシアルデヒド (5.00 g, 71.3 mmol) のテトラヒドロフラン (6.00 mL) 溶液を加え、常温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を蒸留 (b. p. 89-90 °C / 15 mmHg) することで、表題化合物6.21 gを無色油状物質として得た。

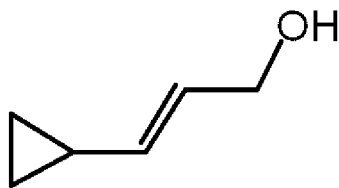
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.64 (2H, dt, $J = 8.4, 3.4$ Hz), 0.94 (2H, dt, $J = 8.6, 3.4$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.53-1.61 (1H, m), 4.17 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.42 (1H, dt, $J = 15.3, 10.1$ Hz).

[0059] <参考例 8>

(E) - 3-シクロプロピル-2-プロペノール

[0060]

[化16]



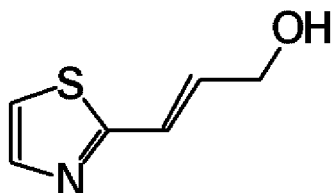
[0061] 参考例 7 の化合物 (5.34 g, 27.2 mmol) を塩化メチレン (68.1 mL) に溶解し、 -78°C にて 1.02 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムリチウム-ヘキサン溶液 (58.8 mL, 60.0 mmol) を加えた。同温度にて 3 時間攪拌した後、飽和ロッシェル塩水溶液を加え、常温まで昇温し、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製することで 表題化合物 4.67 g を無色油状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.64 (2H, dt, $J = 6.7, 4.3$ Hz), 0.94 (2H, dt, $J = 8.0, 4.3$ Hz), 1.24–1.27 (1H, m), 1.36–1.45 (1H, m), 4.07 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.22 (1H, dd, $J = 15.3, 6.7$ Hz), 5.72 (1H, dt, $J = 15.3, 6.1$ Hz).

[0062] <参考例 9>

(E) - 3 - (チアゾール-2-イル) - 2 - プロペノール

[0063] [化17]



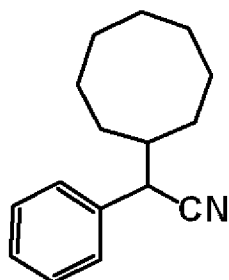
[0064] (E) - エチル 3 - (チアゾール-2-イル) アクリレート (1.24 g, 6.77 mmol) を用い、参考例 8 と同様の方法により表題化合物 483 mg を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.29 (1H, br s), 4.37 (2H, q, $J = 2.0$ Hz), 6.70 (1H, dt, $J = 5.3, 4.8$ Hz), 6.89–6.94 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

[0065] <参考例 10>

2-シクロオクチル-2-フェニルアセトニトリル

[0066] [化18]



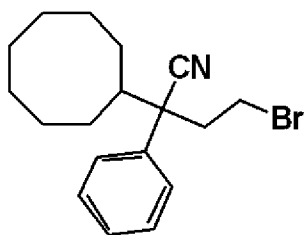
[0067] フェニルアセトニトリル(1.00 g, 8.54 mmol)とシクロオクチルブロミド(2.45 g, 12.8 mmol)、*n*-テトラブチルアンモニウムブロミド(27.5mg, 0.0854 mmol)の混合物に60% 水酸化カリウム水溶液(7.99 mL, 85.4 mmol)を滴下し(50℃以下で)、70℃で12時間加熱攪拌した。反応液に水(50 mL)を加え、ジクロロメタン(200 mL)で抽出した。抽出液を水、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液の溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：1→80：1→50：1)により精製することで表題化合物620 mgを淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.28-1.86 (21H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 3.68 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.28-7.34 (3H, m), 7.42-7.34 (2H, m).

[0068] <参考例 11>

4-ブロモ-2-シクロオクチル-2-フェニルブタンニトリル

[0069] [化19]



[0070] 参考例 11 の化合物(120 mg, 0.528 mmol)のTHF(5 mL)溶液にアルゴン雰囲気下、-78℃で1 mol/L LiHMDS(792 μL, 0.792 mmol)を滴下した。0℃で10分

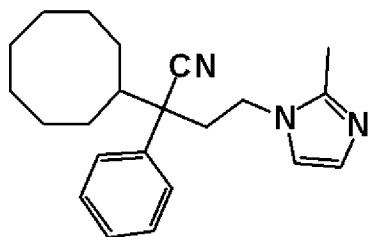
間攪拌した後、 -78°C でジブロモエタン(298 mg, 1.58 mmol)のTHF(1.5 mL)溶液を滴下した。 -78°C で30分間、 0°C で2時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応液を酢酸エチル(50 mL)で抽出した。抽出液を水、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液の溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100 : 1 $\rightarrow$ 80 : 1 $\rightarrow$ 50 : 1)により精製することで表題化合物156 mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.00–1.16 (1H, m), 1.17–1.73 (15H, m), 1.75–1.88 (1H, m), 1.88–1.99 (1H, m), 2.06–2.15 (1H, m), 2.30–2.41 (1H, m), 2.70–2.83 (2H, m), 3.26–3.36 (1H, m), 7.48–7.28 (5H, m).

[0071] <参考例 1 2>

2-シクロオクチル-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フェニルブタンニトリル

[0072] [化20]



[0073] 参考例 1 1 の化合物(730 mg, 2.18 mmol)のDMSO(30 mL)溶液に2-メチルイミダゾール(1.79 g, 21.8 mmol)を加え、 100°C で8時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を水、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液の溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1 : 1 $\rightarrow$ 酢酸エチル)により精製することで表題化合物531 mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.01–1.15 (1H, m), 1.18–1.75 (13H, m), 1.75–1.96 (2H, m), 2.06–2.19 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.54 (1H, ddd, $J = 13.4, 12.2, 4.9$ Hz), 3.33 (1H, ddd, $J = 14.1, 12.2, 4.9$ Hz), 3.86 (1H, d

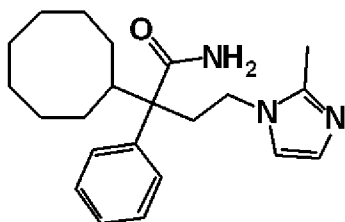
dd, $J = 14.1, 12.2, 4.3$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.35–7.42 (1H, m), 7.50–7.43 (4H, m).

ESIMS (+) : 336 $[M+H]^+$

[0074] <参考例 1 3>

2-シクロオクチル-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-
-2-フェニルブタンアミド

[0075] [化21]



[0076] 参考例 1 2 の化合物 (380 mg, 1.13 mmol) の 70% 硫酸 (10 mL) を 130°C で 6 時間攪拌した。反応液を氷にあげ、水酸化ナトリウムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応液を酢酸エチル (150 mL) で抽出した。抽出液を水、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液の溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) により精製することで表題化合物 354 mg を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.15–2.01 (21H, m), 2.20 (3H, s), 2.29–2.39 (1H, m), 2.62 (1H, td, $J = 12.2, 4.9$ Hz), 3.23–3.37 (1H, m), 3.92 (1H, td, $J = 12.2, 4.9$ Hz), 5.45 (1H, br s), 5.55 (1H, br s), 6.69 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.29–7.38 (3H, m), 7.45–7.37 (2H, m).

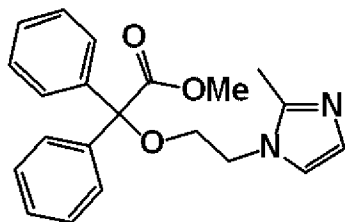
ESIMS (+) : 354 $[M+H]^+$

[0077] <参考例 1 4>

メチル 2-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-2,2-ジフェニルアセテート

[0078]

[化22]



[0079] アルゴン雰囲気下、2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール (916 mg, 7.26 mmol) のジクロロメタン (13 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸銀 (2.24 g, 8.71 mmol)、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン (2.39 mL, 10.9 mmol) を氷冷下加えた後、メチル 2-クロロ-2,2-ジフェニルアセテート (2.08 g, 7.99 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液を加え、常温で16時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、ろ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、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=10：1)にて精製することで表題化合物1.75 gを無色アモルファスとして得た。

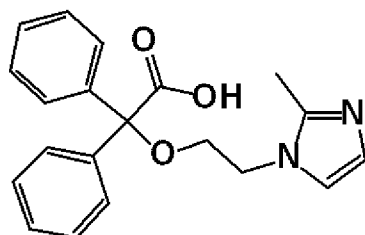
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.30 (3H, s), 3.53 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.72 (3H, s), 4.00 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.26–7.32 (10H, m).

ESIMS(+): 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0080] <参考例 15>

2-[2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-2,2-ジフェニル酢酸

[0081] [化23]



[0082] 参考例 14 の化合物 (1.47 g, 4.20 mmol) のエタノール (29.4 mL) 溶液に2 m

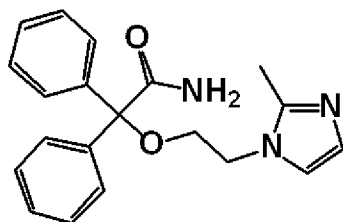
ol/L の水酸化カリウム(472 mg, 8.41 mmol)水溶液を加え、80度で4.5時間加熱攪拌した。放冷後、希塩酸でpH = 5とし、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することで表題化合物1.24gを得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.66 (3H, s), 3.52 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.27 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.22–7.23 (4H, m), 7.32–7.33 (6H, m), 7.44 (1H, m), 7.52 (1H, m), 13.8 (1H, brs).

[0083] <参考例 16>

2-[2-(2-メチル-1*H*-イミダゾール-1-イル)エトキシ]-2-ジフェニルアセトアミド

[0084] [化24]



[0085] 参考例 15 の化合物(1.24 g, 3.68 mmol)のジクロロメタン(12.4 mL)溶液に1,1-カルボニルジイミダゾール(716 mg, 4.41 mmol)を加え、常温で30分間攪拌した後、25%アンモニア水溶液(3.76 mL, 55.2 mmol)を加え、2.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール= 5 : 1)で精製することで表題化合物718 mgを無色アモルファスとして得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.37 (3H, s), 3.36 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 5.21 (1H, s), 6.20 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.32–7.39 (10H, m).

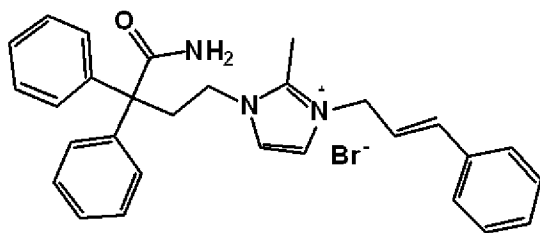
ESIMS (+) : 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0086] <実施例 1>

(E)-1-(3-カルバモイル-3,3-ジフェニルプロピル)-3-シ

シンナミル-2-メチルイミダゾリウム ブロミド

[0087] [化25]



[0088] 4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2,2-ジフェニルブタンアミド (35.0 g, 0.110 mol) の THF (700 mL) 溶液にシンナミルブロミド (43.2 g, 0.219 mol) を加え、5時間加熱還流した。析出晶をろ取り、得られた固体を再結晶 (メタノール-水) することにより表題化合物52.4 gを白色固体として得た。

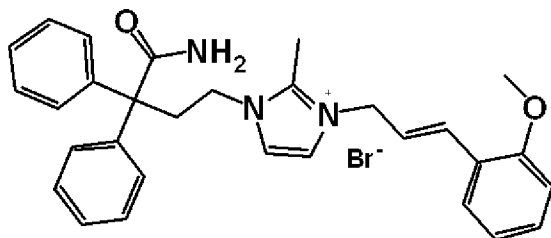
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 2.44 (3H, s), 2.72-2.82 (2H, m), 3.76-3.87 (2H, m), 4.90 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.37 (1H, dt, $J = 15.9, 6.7$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.78 (1H, br s), 7.41-7.25 (13H, m), 7.44 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.62 (2H, t, $J = 6.7$ Hz).

ESI (+)MS : 436 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

[0089] <実施例2>

(E)-1-(3-カルバモイル-3,3-ジフェニルプロピル)-3-(2-メトキシシンナミル)-2-メチルイミダゾリウム ブロミド

[0090] [化26]



[0091] 4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2,2-ジフェニルブタンアミド (377 mg, 1.18 mmol) と 2-メトキシシンナミルブロミド (804 mg, 3.54 mmol) を用いて実施例1と同様に処理し、無色粉末の表題化合物568 mgを白色固体として得た。

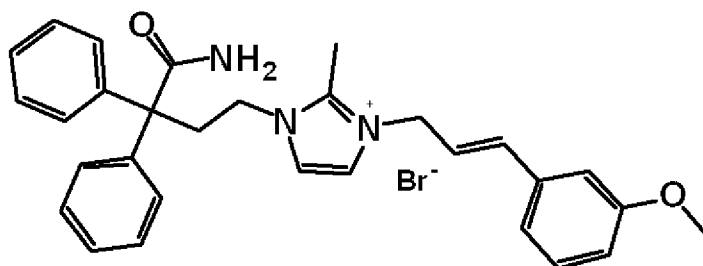
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 2.44 (3H, s), 2.74–2.78 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.80–3.84 (2H, m), 4.90 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.33 (1H, dt, $J = 15.9, 6.7$ Hz), 6.78 (1H, s), 6.88–6.94 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.26–7.39 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.47 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

ESIMS(+): 466[M-Br] $^+$.

[0092] <実施例 3>

(E) - 1 - (3 - カルバモイル - 3, 3 - ジフェニルプロピル) - 3 - (3 - メトキシシンナミル) - 2 - メチルイミダゾリウム ブロミド

[0093] [化27]



[0094] 4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2, 2 - ジフェニルブタンアミド (319mg, 1.00 mmol) と 3 - メトキシシンナミルブロミド (1.14 g, 5.00 mmol) を用いて実施例 1 と同様に処理し、無色粉末の表題化合物 486 mg を白色固体として得た。

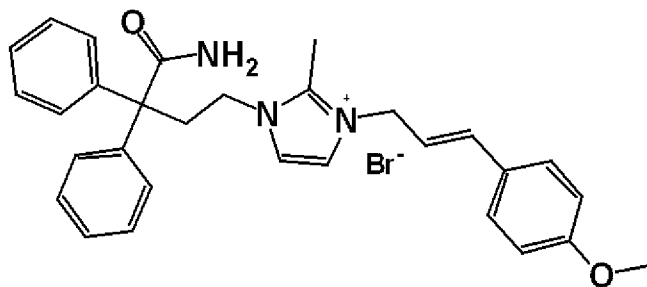
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 2.44 (3H, s), 2.75–2.79 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.77–3.84 (2H, m), 4.89 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.39 (1H, dt, $J = 15.9, 6.1$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.78 (1H, s), 6.84–6.87 (1H, m), 7.01 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.24–7.39 (11H, m), 7.45 (1H, s), 7.62 (2H, dd, $J = 11.0, 1.8$ Hz).

ESIMS(+): 466[M-Br] $^+$.

[0095] <実施例 4>

(E) - 1 - (3 - カルバモイル - 3, 3 - ジフェニルプロピル) - 3 - (4 - メトキシシンナミル) - 2 - メチルイミダゾリウム ブロミド

[0096] [1728]



[0097] 4- (2-メチルー1H-イミダゾール-1-イル) -2, 2-ジフェニルブタンアミド (247 mg, 0.773 mmol) と4-メトキシシンナミルブロミド (526 mg, 2.32 mmol) を用いて実施例1と同様に処理し、無色粉末の表題化合物486 mgを白色固体として得た。

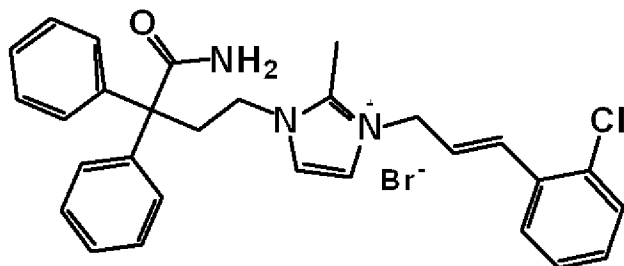
¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 2.44 (3H, s), 2.75–2.79 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.79–3.83 (2H, m), 4.85 (2H, d, J = 6.1 Hz), 6.21 (1H, dt, J = 15.9, 6.1 Hz), 6.59 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.77 (1H, s), 6.91 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.27–7.40 (12H, m), 7.45 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.4 Hz).

ESIMS (+) 466 [M-Br]⁺.

[0098] <実施例 5>

(E) - 1 - (3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル) - 3 - (2-クロロシンナミル) - 2-メチルイミダゾリウム、ブロミド

[0099] [化29]



[0100] 4-（2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル）-2，2-ジフェニル
ブタンアミド(400 mg, 1.25 mmol)と2-クロロシンナミルブロミド(2.03 g,
8.75 mmol)を用いて実施例1と同様に処理し、無色粉末の表題化合物688 mg

を白色固体として得た。

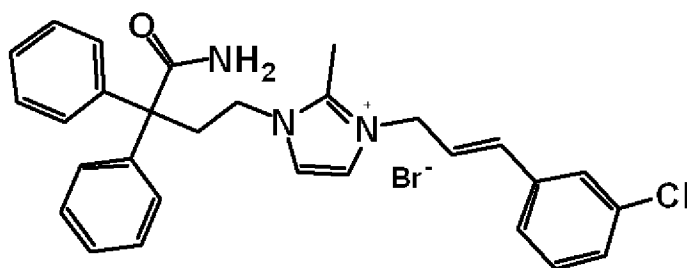
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 2.46 (3H, s), 2.76–2.77 (2H, m), 3.81–3.84 (2H, m), 4.98 (2H, d, J = 5.5 Hz), 6.43 (1H, dt, J = 15.9, 5.5 Hz), 6.79 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 15.9 Hz), 7.28–7.39 (13H, m), 7.45–7.48 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68–7.70 (1H, m).

ESIMS (+) : 470 [M-Br] $^+$.

[0101] <実施例 6>

(E) - 1 - (3 - カルバモイル - 3, 3 - ジフェニルプロピル) - 3 - (3 - クロロシンナミル) - 2 - メチルイミダゾリウム ブロミド

[0102] [化30]



[0103] 4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2, 2 - ジフェニルブタンアミド (379 mg, 1.19 mmol) と 3 - クロロシンナミルブロミド (2.75 g, 11.9 mmol) を用いて実施例 1 と同様に処理し、無色粉末の表題化合物 603 mg を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 2.44 (3H, s), 2.75–2.79 (2H, m), 3.79–3.83 (2H, m), 4.91 (2H, d, J = 4.9 Hz), 6.48 (1H, dt, J = 15.9, 4.9 Hz), 6.56 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.78 (1H, s), 7.31–7.39 (13H, m), 7.45 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz).

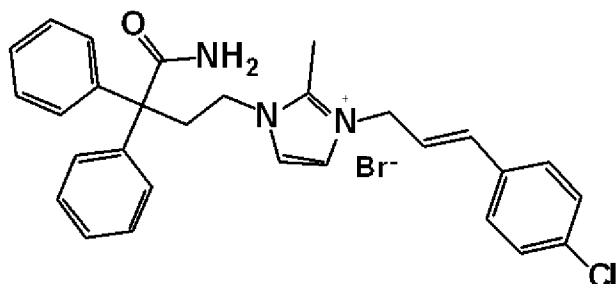
HRESIMS (+) : 470.2000 ($\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}$ として計算値 470.1999).

[0104] <実施例 7>

(E) - 1 - (3 - カルバモイル - 3, 3 - ジフェニルプロピル) - 3 - (

4-クロロシンナミル)-2-メチルイミダゾリウム ブロミド

[0105] [化31]



[0106] 4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2,2-ジフェニルブタンアミド(400 mg, 1.25 mmol)と4-クロロシンナミルブロミド(2.39 g, 10.3 mmol)を用いて実施例1と同様に処理し、無色粉末の表題化合物588 mgを白色固体として得た。

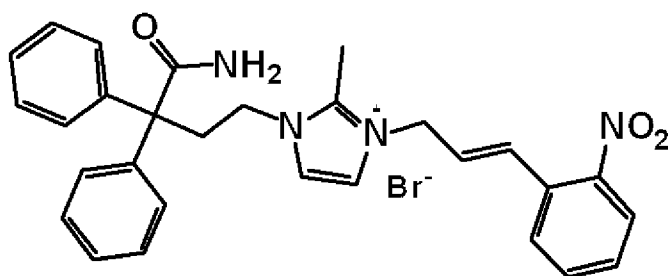
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 2.44 (3H, s), 2.75-2.79 (2H, m), 3.79-3.83 (2H, m), 4.90 (2H, d, J = 6.1 Hz), 6.41 (1H, dt, J = 15.9, 6.1 Hz), 6.60 (2H, d, J = 15.9), 6.78 (1H, s), 7.28-7.49 (14H, m), 7.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz).

HRESIMS (+) : 470.1997 ($\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}$ として計算値470.1999).

[0107] <実施例8>

(E)-1-(3-カルバモイル-3,3-ジフェニルプロピル)-3-(2-ニトロシンナミル)-2-メチルイミダゾリウム ブロミド

[0108] [化32]



[0109] 4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2,2-ジフェニルブタンアミド(200 mg, 0.626 mmol)と2-ニトロシンナミルブロミド(1.52 g, 6.26 mmol)を用いて実施例1と同様に処理し、無色粉末の表題化合物341 m

gを白色固体として得た。

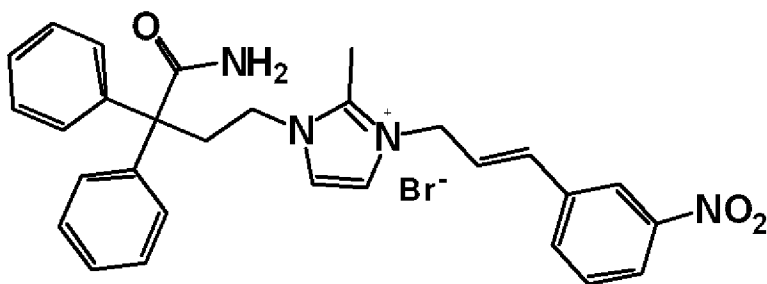
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 2.45 (3H, s), 2.72–2.82 (2H, m), 3.77–3.88 (2H, m), 4.99 (2H, d, J = 5.5 Hz), 6.42 (1H, dt, J = 15.9, 6.1 Hz), 6.78 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.27–7.42 (10H, m), 7.45 (1H, s), 7.53–7.59 (1H, m), 7.63 (2H, dd, J = 9.8, 2.4 Hz), 7.79–7.69 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz).

ESIMS (+) : 481 $[\text{M}-\text{Br}]^+$

[0110] <実施例 9>

(E) - 1 - (3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル) - 3 - (3-ニトロシンナミル) - 2-メチルイミダゾリウム ブロミド

[0111] [化33]



[0112] 4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2, 2-ジフェニルブタンアミド(127 mg, 0.397)と3-ニトロシンナミルブロミド(960 mg, 3.97 mmol)を用いて実施例 1 と同様に処理し、無色粉末の表題化合物191 mgを白色固体として得た。

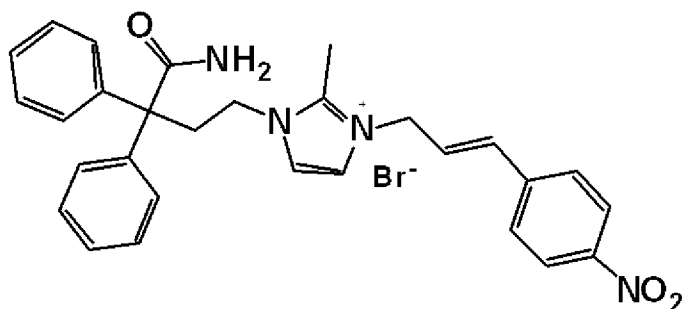
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 2.44 (3H, s), 2.73–2.83 (2H, m), 3.76–3.88 (2H, m), 4.95 (2H, d, J = 4.3 Hz), 6.59–6.73 (2H, m), 6.78 (1H, s), 7.26–7.41 (10H, m), 7.46 (1H, s), 7.69–7.60 (3H, m), 7.92 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 8.28 (1H, s).

ESIMS (+) : 481 $[\text{M}-\text{Br}]^+$

[0113] <実施例 10>

(E) - 1 - (3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル) - 3 - (4-ニトロシンナミル) - 2-メチルイミダゾリウム ブロミド

[0114] [化34]



[0115] 4-(2-メチルー1H-イミダゾール-1-イル)-2,2-ジフェニルブタンアミド(200 mg, 0.626 mmol)と3-ニトロシンナミルブロミド(960 mg, 3.97 mmol)を用いて実施例1と同様に処理し、無色粉末の表題化合物191 mgを白色固体として得た。

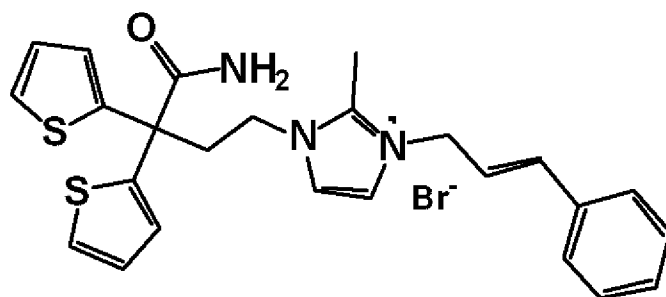
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 2.44 (3H, s), 2.73-2.83 (2H, m), 3.77-3.87 (2H, m), 4.97 (2H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.62-6.73 (2H, m), 6.78 (1H, br s), 7.26-7.41 (10H, m), 7.46 (1H, br s), 7.64 (2H, dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.21 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

ESIMS (+) : 481 [M-Br] $^+$

[0116] <実施例11>

(E)-1-[3-カルバモイル-3,3-ジ(チオフェン-2-イル)プロピル]-3-シンナミル-2-メチルイミダゾリウム ブロミド

[0117] [化35]



[0118] 参考例6(180 mg, 0.543 mmol)とシンナミルブロミド(1.07 g, 5.43 mmol)を用いて実施例1と同様に処理し、水で再結晶することにより表題化合物205 mgを白色固体として得た。

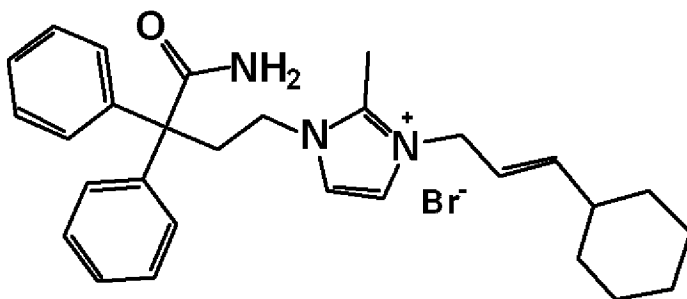
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 2.49 (3H, s), 2.81–2.90 (2H, m), 3.92–4.01 (2H, m), 4.91 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.38 (1H, dt, $J = 15.9, 6.1$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.01 (2H, dd, $J = 5.5, 3.7$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.23 (1H, br s), 7.25–7.31 (1H, m), 7.35 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.68–7.59 (3H, m).

ESIMS (+) : 448 $[\text{M-Br}]^+$

[0119] <実施例 1 2>

(E) – 1 – (3 – カルバモイル – 3, 3 – ジフェニルプロピル) – 3 – (3 – シクロヘキシルアリル) – 2 – メチルイミダゾリウム ブロミド

[0120] [化36]



[0121] 4 – (2 – メチルー 1 H – イミダゾール – 1 – イル) – 2, 2 – ジフェニルブタンアミド (400 mg, 1.25 mmol) と (E) – 3 – ブロモ – 1 – プロペニルシクロヘキサン (2.54 g, 12.5 mmol) を用いて実施例 1 と同様に処理し、無色粉末の表題化合物 584 mg を白色固体として得た。

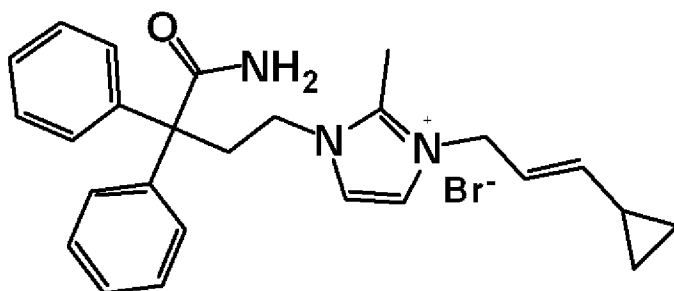
$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) : δ 0.92–1.21 (5H, m), 1.60 (4H, d, $J = 11.0$ Hz), 1.90–1.92 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.70–2.71 (2H, m), 3.71–3.75 (2H, m), 4.59 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.42 (1H, ddt, $J = 16.4, 7.8, 3.3$ Hz), 5.64 (1H, dd, $J = 16.0, 6.7$ Hz), 6.72 (1H, br s), 7.23–7.34 (10H, m), 7.39 (1H, br s), 7.43 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

ESIMS (+) : 442 $[\text{M-Br}]^+$.

[0122] <実施例 1 3>

(E) - 1 - (3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル) - 3 - (3-シクロプロピルアリル) - 2-メチルイミダゾリウム ブロミド

[0123] [化37]



[0124] 参考例 8 の化合物 (2.00 g, 11.9 mmol)、四臭化炭素 (5.90 g, 17.8 mmol) を塩化メチレン (60.0 mL) に溶解し、氷冷下にてトリフェニルホスフィン (3.11 g, 14.8 mmol) を加えた。同温度にて 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサンで洗浄することで得られた粗精の (E) - 3-シクロプロピル-2-プロペニルブロミド (2.23 g, 9.50 mmol) と 4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2, 2-ジフェニルブタンアミド (424 mg, 1.33 mmol) を用いて実施例 1 と同様に処理し、アセトニトリルで再結晶することで表題化合物 320 mg を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0.01 (2H, dt, $J = 5.5, 4.3$ Hz), 0.34 (2H, dt, $J = 12.2, 4.3$ Hz), 1.04-1.07 (1H, m), 2.01 (3H, s), 2.36-2.40 (2H, m), 3.40-3.44 (2H, m), 4.246 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.94 (1H, dd, $J = 15.3, 9.2$ Hz), 5.22 (1H, dt, $J = 15.3, 6.7$ Hz), 6.41 (1H, s), 6.94-7.00 (10H, m), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

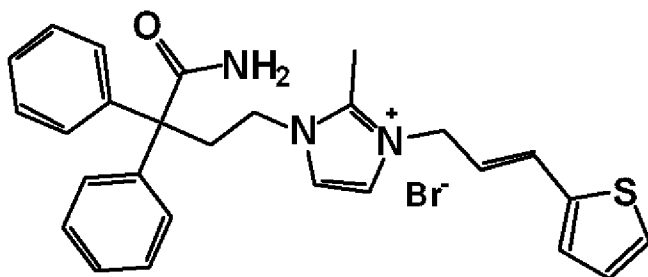
HRESIMS (+) : 400.2394 ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}$ として計算値 400.2389).

[0125] <実施例 14>

(E) - 1 - (3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル) - 2-メチル-3-[3-(チオフェン-2-イル)アリル]イミダゾリウム ブロミド

[0126]

[化38]



[0127] (E) - 3 - (チオフェン - 2 - イル) - 2 - プロペノール (442 mg, 3.15 mmol)、四臭化炭素 (5.90 g, 17.8 mmol) を塩化メチレン (60 mL) に溶解し、氷冷下にてトリフェニルホスフィン (3.11 g, 14.8 mmol) を加えた。同温度にて1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をヘキサンで洗浄し、粗製の (E) - 3 - シクロプロピル - 2 - プロペニルブロミド (2.23 g, 9.50 mmol) を得た。

粗製の (E) - 3 - シクロプロピル - 2 - プロペニルブロミド (2.23 g, 9.50 mmol) と 4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2, 2 - ジフェニルブタンアミド (424 mg, 1.33 mmol) を用いて実施例 1 と同様に処理し、エタノールで再結晶することで表題化合物 82.2 mg を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 2.43 (3H, s), 2.77-2.78 (2H, m), 3.79-3.82 (2H, m), 4.85 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.08 (1H, dt, $J = 15.9, 5.5$ Hz), 6.77 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 4.9, 3.1$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.28-7.39 (10H, m), 7.44 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

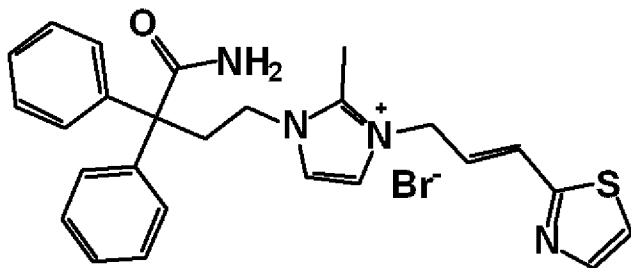
HRESIMS (+) : 442.1959 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{OS}$ として計算値 442.1953).

[0128] <実施例 15>

(E) - 1 - (3 - カルバモイル - 3, 3 - ジフェニルプロピル) - 2 - メチル - 3 - [3 - (チアゾール - 2 - イル) アリル] イミダゾリウム ブロミド

[0129]

[化39]



[0130] (E) - 3 - (チアゾール - 2 - イル) - 2 - プロペノール (439 mg, 3.11 mmol) 四臭化炭素 (1.29 g, 3.89 mmol) を塩化メチレン (15.6 mL) に溶解し、氷冷下にてトリフェニルホスフィン (1.02 g, 3.89 mmol) を加えた。同温度にて1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサンで洗浄することを得られた粗精の (E) - 3 - (チアゾール - 2 - イル) - 2 - プロペニルブロミド (490 mg, 2.40 mmol) と 4 - (2 - メチルー 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2, 2 - ジフェニルブタンアミド (767 mg, 2.40 mmol) を用いて実施例 1 と同様に処理することで表題化合物 281 mg を白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 2.43 (3H, s), 2.76-2.80 (2H, m), 3.79-3.83 (2H, m), 4.96 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.64 (1H, dt, $J = 15.9, 5.5$ Hz), 6.78 (1H, s), 6.83 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.28-7.39 (10H, m), 7.45 (1H, br s), 7.62 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 3.1$ Hz).

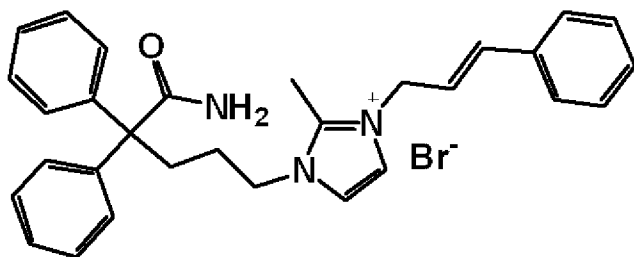
ESIMS(+): 443[M-Br] $^+$.

[0131] <実施例 16>

(E) - 1 - (4 - カルバモイル - 4, 4 - ジフェニルブチル) - 3 - シンナミルー 2 - メチルイミダゾリウム ブロミド

[0132]

[化40]



[0133] 参考例 3 の化合物 (200 mg, 0.600 mmol) とシンナミルブロミド (236 mg, 1.20 mmol) を用いて実施例 1 と同様に処理することで表題化合物 143mg を無色粉末として得た。

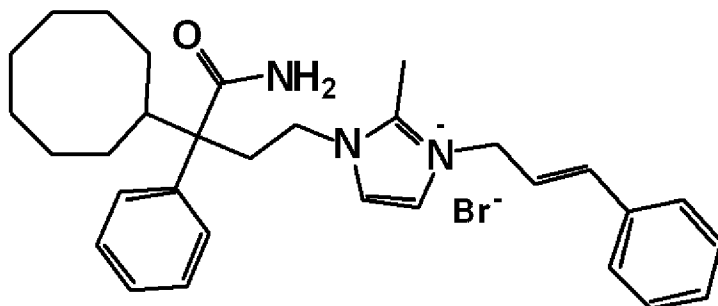
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.41–1.48 (2H, m), 2.27–2.32 (2H, m), 2.51 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.91 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.40 (1H, dt, $J = 15.9, 6.1$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.20–7.36 (14H, m), 7.42 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS(+): 450[M-Br] $^+$

[0134] <実施例 17>

(E) - 1 - (3-シクロオクチル-3-カルバモイル-3-フェニルプロピル) - 3-シンナミル-2-メチルイミダゾリウム ブロミド

[0135] [化41]



[0136] 参考例 13 の化合物 (100 mg, 0.283 mmol) とシンナミルブロミド (279 mg, 1.41 mmol) を用いて実施例 1 と同様に処理することで表題化合物 132 mg を白色固体として得た。

^1H -NMR (400Mz, DMSO- d_6) : δ 1.07–1.26 (2H, m), 1.28–1.80 (13H, m), 2.1

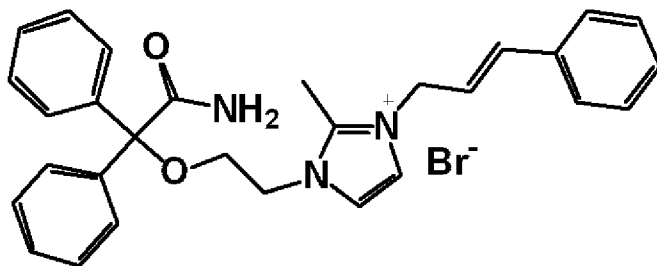
7-2.30 (1H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.60-3.74 (1H, m), 3.95-4.08 (1H, m), 4.92 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.39 (1H, dt, $J = 15.9, 6.1$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.86 (1H, br s), 7.22-7.32 (3H, m), 7.32-7.40 (6H, m), 7.45 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.65 (2H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz).

ESIMS (+) : 470 [M-Br]⁺

[0137] <実施例 18>

(E)-1-[2-(α -カルバモイルベンズヒドリルオキシ)エチル]-3-シンナミル-2-メチルイミダゾリウム ブロミド

[0138] [化42]



[0139] 参考例 16 の化合物 (200 mg, 0.596 mmol) のテトラヒドロフラン (5.96 mL) 溶液にシンナミルブロミド (1.17 mL, 5.96 mmol) を加え、常温で 20 時間攪拌した後、析出晶をろ取した。得られた固体を水に溶解し、酢酸エチルで洗浄後、水層を凍結乾燥することで表題化合物 95 mg を無色アモルファスとして得た。

¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : δ 2.53 (3H, s), 3.28 (2H, s), 3.31 (2H, s), 3.36 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.96 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.40 (1H, dt, $J = 15.9, 6.7$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.17-7.20 (4H, m), 7.25-7.36 (9H, m), 7.39-7.42 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.68-7.70 (2H, m).

ESIMS (+) : 452 [M-Br]⁺.

[0140] <試験例 1>

ヒトムスカリン M3 受容体に対する結合親和性試験

試験管へ、1 unitのヒトムスカリンM3受容体発現膜標品（GEヘルスケアサイエンス社製）及び0.5 nM [^3H]-scopolamine (N-methyl)（パーキンエルマ社製）、被験物質を加えてリン酸緩衝食塩液で0.5 mlとし、25°Cで4時間インキュベーションした。非特異的結合放射能量の測定には、5 μM の硫酸アトロピン（東京化成工業社製）を加えた。その後、セルハーベスターを用いてワットマンGF/BフィルターにヒトムスカリンM3受容体の膜標品を捕集し、氷冷した50 mM Tris-HCl水溶液（4 °C）で5 mlずつ、5回洗浄した。バイアルにフィルターと5 mlの液体シンチレーターACSII（GEヘルスケアサイエンス社製）を加え、液体シンチレーションアナライザーでフィルター上に残存する放射能を計測した。被験物質の IC_{50} 値を求め、Cheng-Prusoffの式を用いて K_i 値に変換した。結果を以下の表1に示す。

[0141] [表1]

実施例番号	$-\log(\text{K}_i, \text{M})$	実施例番号	$-\log(\text{K}_i, \text{M})$
実施例1	9.8	実施例10	8.7
実施例2	7.3	実施例11	9.7
実施例3	9.1	実施例12	9.4
実施例4	9.5	実施例13	7.8
実施例5	8.8	実施例14	9.6
実施例6	9.6	実施例15	8.5
実施例7	9.4	実施例16	8.6
実施例8	7.9	実施例17	9.2
実施例9	8.9	実施例18	8.1

[0142] 上述の結果から、本発明のイミダゾリウム誘導体は、ムスカリンM3受容体に対し、優れた親和性を示す新規な化合物群であることが確認された。

[0143] <試験例2>

ヒトムスカリンM2及びM3受容体に対する結合親和性試験

試験管へ、1 unitのヒトムスカリンM2またはM3受容体発現膜標品（GEヘルスケアサイエンス社製）及び0.5 nM [^3H]-scopolamine (N-methyl)（パーキンエルマ社製）、被験物質を加えてリン酸緩衝食塩液で0.5 mlとし、25°Cで4時間インキュベーションした。非特異的結合放射能量の測定には、5 μM の硫酸アトロピン（東京化成工業社製）を加えた。その後、セルハーベスター

を用いてワットマンGF/BフィルターにヒトムスカリンM2またはM3受容体の膜評品を捕集し、氷冷した50 mM Tris-HCl水溶液（4 °C）で5 mLずつ、5回洗浄した。バイアルにフィルターと5 mLの液体シンチレーターACSII（GEヘルスケアサイエンス社製）を加え、液体シンチレーションアナライザーでフィルター上に残存する放射能を計測した。被験物質の IC_{50} 値を求め、Cheng-Prusoffの式を用いて K_i 値に変換した。結果を表2に示す。なお、 K_i 値の値が小さいほど、優れた結合親和性を有することを示す。

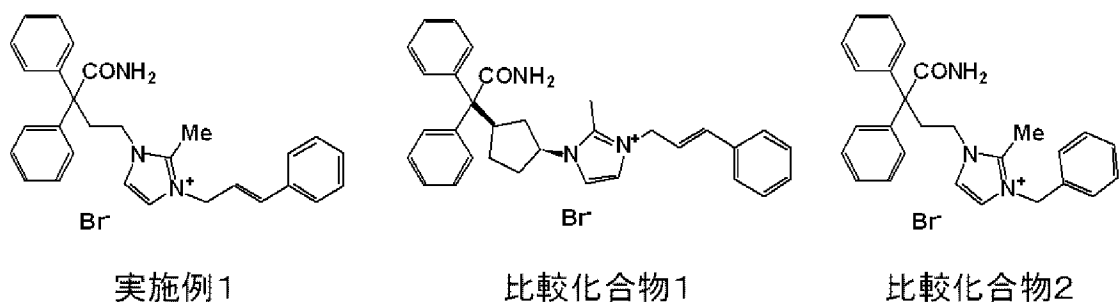
[0144] [表2]

	Ki:nM		hM2R/hM3R
	hM2R	hM3R	
実施例 1	0.342	0.0438	7.8
比較化合物 1	33	4.33	7.6
比較化合物 2	98.3	75.7	1.3

[0145] 比較化合物 1：国際公開第2007/013421号 実施例 43

比較化合物 2：国際公開第1995/15951号 実施例 24

[0146] [化43]



[0147] 上述の結果から、本発明のイミダゾリウム誘導体は、ムスカリンM3受容体に対し、優れた選択性を示す新規な化合物群であることが確認された。

[0148] <試験例 3>

ヒトムスカリン（M3）受容体における20時間後の親和性試験

マイクロチューブへ、DMSOに溶解した被験物質 1 μ L（最終濃度は、結合親和性試験より求めた IC_{90} 値）と、2 unitsのヒトムスカリンM3受容体発現膜標品（GEヘルスケアサイエンス社製）を含むリン酸緩衝液 1 mLを加え、25°Cで4時間インキュベーションした。

(膜洗浄)

13,000 x gで遠心して上清0.95 mLを捨て、リン酸緩衝液を0.95 mL加えた。再度13,000 x gで遠心して上清を捨て、リン酸緩衝液を0.95 mL加えて膜標品に結合していない被験物質を除いた。この洗浄操作を3回繰り返した。リン酸緩衝液を加えて1 mLとし、25°Cで16時間インキュベーションした。

(対照)

遠心操作を行わず、25°Cで16時間インキュベーションした。

(阻害率の測定)

[0149] トレーサーである0.5 nM [³H]-scopolamine (N-methyl) (パーキンエルマ社製)を加えて4時間インキュベーションした。非特異的結合放射エネルギーの測定には、5 μMの硫酸アトロピン(東京化成工業社製)を加えた。その後、セルハーベスターを用いてワットマンGF/BフィルターにヒトムスカリンM3受容体の膜評品を捕集し、氷冷した50 mM Tris-HCl水溶液(4 °C)で5 mLずつ、5回洗浄した。バイアルにフィルターと5 mLの液体シンチレーターACSII (GEヘルスケアサイエンス社製)を加え、液体シンチレーションアナライザーでフィルター上に残存する放射能を計測した。値は、5 μMの硫酸アトロピンを加えた時の値を100%阻害として、被験物質の効果を抑制率で示した。結果を図1に示す。

上述の結果から、本発明のイミダゾリウム誘導体は、ムスカリンM3受容体に対し、優れた結合持続性を示すことが確認された。

[0150] <試験例4>

モルモットにおけるアセチルコリン誘発気道収縮に対する実施例化合物投与24時間後の効果

モルモット(450-600 g、Std:Hartley、clean、日本エスエルシー)をペントバルビタール(30 mg/kg, i. p.)で麻酔し、気道を半円状に切開し、その切開部位に投与器具の先端を挿入する。圧縮空気と共に大塚糖液5%に溶解した実施例化合物溶液(200 μL/kg)を噴射し気管内投与する。対照(Control)群には大塚糖液5%を投与した(200 μL/kg)。切開した気管及び皮膚を縫合した。

投与24時間後にモルモットをペントバルビタール (30 mg/kg, i. p.) で麻酔した。皮膚を切開し、左外頸静脈内にカニューレを挿入し、これをガラミン (gallamine) 溶液及びアセチルコリン (ACh) 溶液投与経路とする。気道内に気管カニューレを挿入し、人工呼吸器 (60 times/min、10 mL/kg/stroke) と接続し、静脈よりガラミン溶液を投与 (10 mg/kg) して自発呼吸を停止させた。気管カニューレ側枝からオーバーフローする空気 (エアフロー) を broncho spasm transducer を用いて測定し、Power Lab を介してコンピュータに出力した。測定開始6分後から3分おきに ACh 10、20、30 及び 40 μ g/kg を投与した。

[0151] データ処理方法：

被験物質投与後24時間での評価におけるデータ処理方法：

$$\% \text{対照} = (A - B) / (A_0 - B_0) \times 100$$

[0152] 上記式において、それぞれの符号は、以下の意味を有する。

A：被験物質投与群において、ACh 10、20、30 または 40 μ g/kg 投与時の気道収縮の最大値

A₀：対照群において、ACh 40 μ g/kg 投与時の気道収縮の最大値

B：被験物質投与群において、ACh 投与前のベースライン値

B₀：対照群において、ACh 投与前のベースライン値

[0153] 図2より、実施例1化合物は、M3阻害剤であることが理解される。

産業上の利用可能性

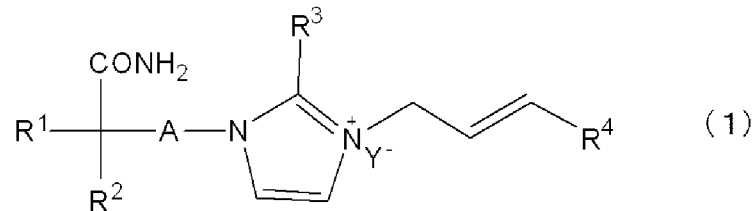
[0154] 本発明のイミダゾリウム誘導体は、ムスカリンM3受容体に対して優れた親和性を示す。従って、本発明の化合物は、医薬分野において、慢性気管支喘息や、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、慢性気道閉塞、肺線維症、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、特発性間質性肺炎、鼻炎などの予防又は治療薬として有効である。

請求の範囲

[請求項1]

一般式（１）、

[化1]



[式中、

R¹は、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基、または炭素数3～9のシクロアルキル基を表し、

R²は、置換基を有してもよいアリール基、または置換基を有してもよいヘテロアリール基を表し、

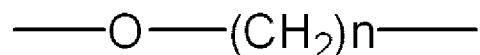
R³は、水素または炭素数1～6の低級アルキル基を表し、

R⁴は、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基、または炭素数3～9のシクロアルキル基を表し、

Y⁻は、陰イオンを表し、

Aは、炭素数1～4のアルキレン鎖、または次式、

[化2]



（式中、nは、1～4の整数を表す。）を表す]

で表されるイミダゾリウム誘導体。

[請求項2]

前記一般式（１）において、

R¹は、フェニル基、チエニル基、または炭素数5～9のシクロアルキル基を表し、

R²は、フェニル基、またはチエニル基を表し、

R³は、水素または炭素数1～4の低級アルキル基を表し、

R⁴は、置換基を有してもよいフェニル基、チエニル基、チアゾリ

ル基、または炭素数 3～7 のシクロアルキル基を表し、

Y^- は、ハロゲンイオンを表し、

A は、炭素数 1～4 のアルキレン鎖、オキシエチレン鎖、またはオキシプロピレン鎖を表す、

請求項 1 記載のイミダゾリウム誘導体。

[請求項3]

前記一般式 (1) において、

R^1 は、フェニル基、2-チエニル基、またはシクロオクチル基を表し、

R^2 は、フェニル基、または2-チエニル基を表し、

R^3 は、メチル基を表し、

R^4 は、置換基を有してもよいフェニル基、2-チエニル基、チアゾール-2-イル基、または炭素数 3～6 のシクロアルキル基を表し、

Y^- は、臭素イオンを表し、

A は、炭素数 2～3 のアルキレン鎖、オキシエチレン鎖、またはオキシプロピレン鎖を表す、

請求項 1 記載のイミダゾリウム誘導体。

[請求項4]

前記一般式 (1) において、

R^4 は、塩素原子、メトキシ基、ニトロ基で置換されていてもよいフェニル基、2-チエニル基、チアゾール-2-イル基、またはシクロヘキシル基を表し、

A は、エチレン鎖を表す、

請求項 3 記載のイミダゾリウム誘導体。

[請求項5]

前記一般式 (1) において、

R^4 は、フェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-チエニル基、チアゾール-2-イル基、またはシクロヘキシル基を表す

、

請求項 4 記載のイミダゾリウム誘導体。

[請求項 6]

前記化合物が、

- (1) (E) - 1 - (3 - カルバモイル - 3, 3 - ジフェニルプロピル) - 3 - シンナミル - 2 - メチルイミダゾリウム ブロミド、
- (2) (E) - 1 - (3 - カルバモイル - 3, 3 - ジフェニルプロピル) - 3 - (2 - メトキシシンナミル) - 2 - メチルイミダゾリウム
ブロミド、
- (3) (E) - 1 - (3 - カルバモイル - 3, 3 - ジフェニルプロピル) - 3 - (3 - メトキシシンナミル) - 2 - メチルイミダゾリウム
ブロミド、
- (4) (E) - 1 - (3 - カルバモイル - 3, 3 - ジフェニルプロピル) - 3 - (4 - メトキシシンナミル) - 2 - メチルイミダゾリウム
ブロミド、
- (5) (E) - 1 - (3 - カルバモイル - 3, 3 - ジフェニルプロピル) - 3 - (2 - クロロシンナミル) - 2 - メチルイミダゾリウム
ブロミド、
- (6) (E) - 1 - (3 - カルバモイル - 3, 3 - ジフェニルプロピル) - 3 - (3 - クロロシンナミル) - 2 - メチルイミダゾリウム
ブロミド、
- (7) (E) - 1 - (3 - カルバモイル - 3, 3 - ジフェニルプロピル) - 3 - (4 - クロロシンナミル) - 2 - メチルイミダゾリウム
ブロミド、
- (8) (E) - 1 - (3 - カルバモイル - 3, 3 - ジフェニルプロピル) - 3 - (2 - ニトロシンナミル) - 2 - メチルイミダゾリウム
ブロミド、
- (9) (E) - 1 - (3 - カルバモイル - 3, 3 - ジフェニルプロピル) - 3 - (3 - ニトロシンナミル) - 2 - メチルイミダゾリウム

ブロミド、

(10) (E) - 1 - (3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル) - 3 - (4-ニトロシンナミル) - 2-メチルイミダゾリウム
ブロミド、

(11) (E) - 1 - [3-カルバモイル-3, 3-ジ(チオフェン-2-イル)プロピル] - 3-シンナミル-2-メチルイミダゾリウム
ブロミド、

(12) (E) - 1 - (3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル) - 3 - (3-シクロヘキシルアリル) - 2-メチルイミダゾリウム
ブロミド、

(13) (E) - 1 - (3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル) - 3 - (3-シクロプロピルアリル) - 2-メチルイミダゾリウム
ブロミド、

(14) (E) - 1 - (3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル) - 2-メチル-3 - [3-(チオフェン-2-イル)アリル]
イミダゾリウム
ブロミド、

(15) (E) - 1 - (3-カルバモイル-3, 3-ジフェニルプロピル) - 2-メチル-3 - [3-(チアゾール-2-イル)アリル]
イミダゾリウム
ブロミド、

(16) (E) - 1 - (4-カルバモイル-4, 4-ジフェニルブチル) - 3-シンナミル-2-メチルイミダゾリウム
ブロミド、

(17) (E) - 1 - (3-シクロオクチル-3-カルバモイル-3-フェニルプロピル) - 3-シンナミル-2-メチルイミダゾリウム
ブロミド、または

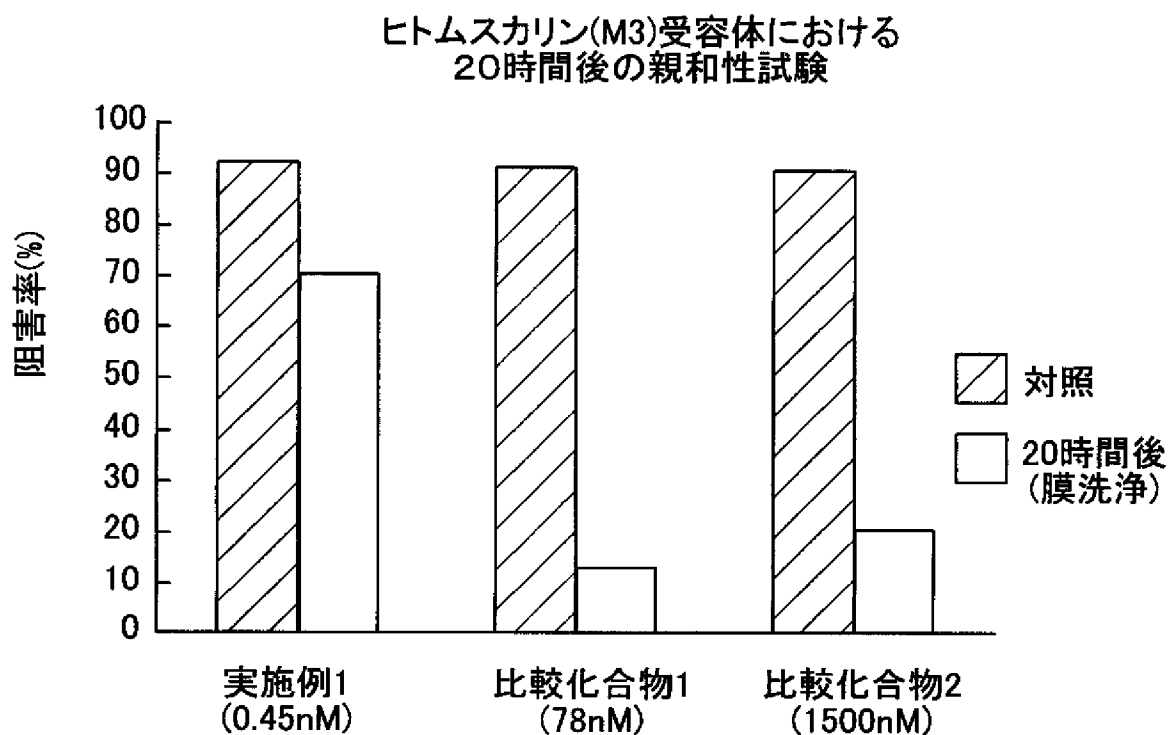
(18) (E) - 1 - [2-(α -カルバモイルベンズヒドリルオキシ)エチル] - 3-シンナミル-2-メチルイミダゾリウム
ブロミド、

である請求項1～3の何れかに記載のイミダゾリウム誘導体。

- [請求項7] 請求項1～6の何れか1項に記載のイミダゾリウム誘導体を有効成分とすることを特徴とするムスカリンM3受容体拮抗薬。
- [請求項8] 慢性気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、慢性気道閉塞、肺線維症、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、特発性間質性肺炎及び鼻炎からなる群から選択される病気の予防又は治療薬であって、請求項1～6の何れか1項に記載のイミダゾリウム誘導体を有効成分とすることを特徴とする予防又は治療薬。
- [請求項9] 慢性気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、慢性気道閉塞、肺線維症、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、特発性間質性肺炎及び鼻炎からなる群から選択される病気の治療又は予防方法であって、請求項1～6の何れか1項に記載のイミダゾリウム誘導体を投与することを特徴とする治療又は予防方法。
- [請求項10] 慢性気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、慢性気道閉塞、肺線維症、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、特発性間質性肺炎及び鼻炎からなる群から選択される病気の治療又は予防のための医薬を製造するための請求項1～6の何れか1項に記載のイミダゾリウム誘導体の使用。
- [請求項11] 請求項1～6の何れか1項に記載のイミダゾリウム誘導体を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。
- [請求項12] 請求項1～6の何れか1項に記載のイミダゾリウム誘導体及び薬学的に許容されうる担体を含有することを特徴とする医薬組成物。
- [請求項13] 慢性気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、慢性気道閉塞、肺線維症、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、特発性間質性肺炎及び鼻炎からなる群から選択される病気の治療又は予防のための請求項1～6の何れか1項に記載のイミダゾリウム誘導体。

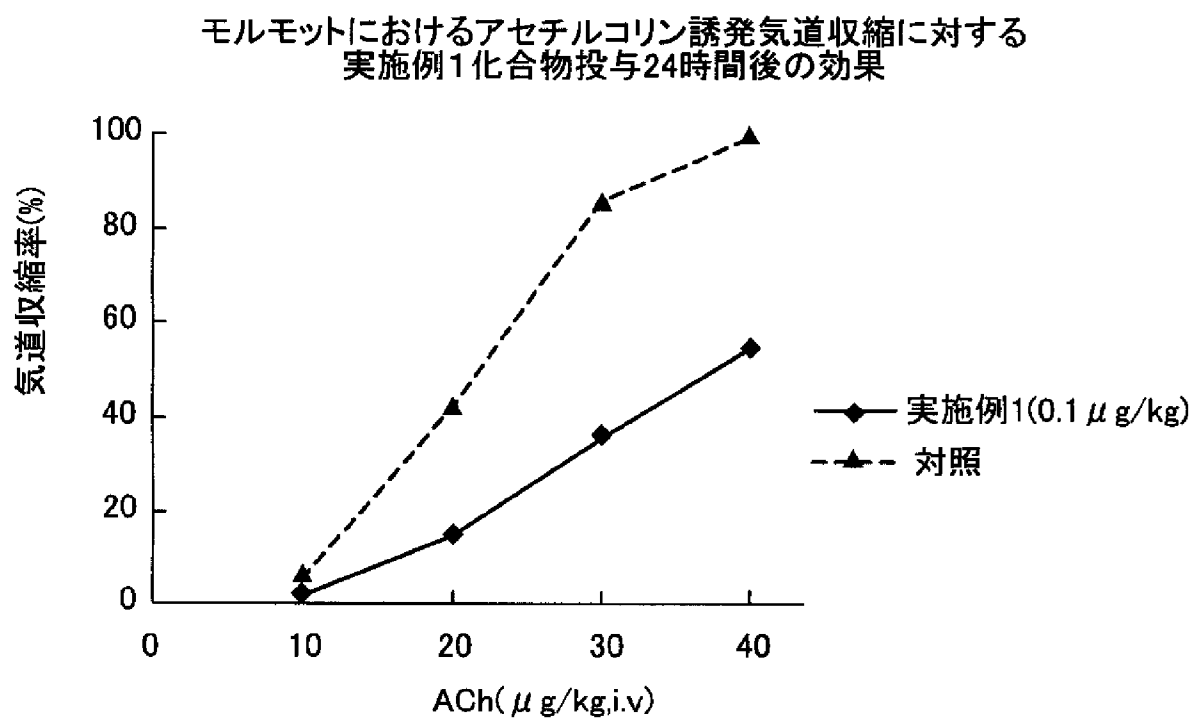
[図1]

FIG.1



[図2]

FIG.2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/055710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D233/61(2006.01)i, A61K31/4174(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i,
A61P11/00(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P43/00
(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D233/61, A61K31/4174, A61K31/4178, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/06,
A61P43/00, C07D409/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 1995/015951 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 June 1995 (15.06.1995), example 24 & US 5932607 A & EP 733621 A1 & CN 1137270 A	1-8, 10-13
A	WO 2007/013421 A1 (Mitsubishi Pharma Corp.), 01 February 2007 (01.02.2007), example 43 & EP 1939183 A1	1-8, 10-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 April, 2010 (15.04.10)

Date of mailing of the international search report

27 April, 2010 (27.04.10)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/055710

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 9 pertains to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))			
Int.Cl. C07D233/61 (2006.01)i, A61K31/4174 (2006.01)i, A61K31/4178 (2006.01)i, A61P11/00 (2006.01)i, A61P11/02 (2006.01)i, A61P11/06 (2006.01)i, A61P43/00 (2006.01)i, C07D409/14 (2006.01)i			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))			
Int.Cl. C07D233/61, A61K31/4174, A61K31/4178, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/06, A61P43/00, C07D409/14			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
C A / R E G I S T R Y (S T N)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		関連する 請求項の番号
A	W O 1995/015951 A1 (杏林製薬株式会社) 1995.06.15, 実施例 2 4 & US 5932607 A & EP 733621 A1 & CN 1137270 A		1-8, 10-13
A	W O 2007/013421 A1 (三菱ウェルファーマ株式会社) 2007.02.01, 実 施例 4 3 & EP 1939183 A1		1-8, 10-13
☐ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 1 5 . 0 4 . 2 0 1 0		国際調査報告の発送日 2 7 . 0 4 . 2 0 1 0	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官 (権限のある職員) 植原 克典 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2	4 P 9 8 4 0

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 9 は、治療による人体の処置方法に関するものある。
2. ☐ 請求項 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 は、従属請求の範囲であって P C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。