

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-544675

(P2009-544675A)

(43) 公表日 平成21年12月17日 (2009. 12. 17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 233/70 (2006.01)	C O 7 D 233/70 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 235/02 (2006.01)	C O 7 D 235/02 E	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/4166 (2006.01)	A 6 1 K 31/4166	4 C O 8 6
C O 7 D 409/06 (2006.01)	C O 7 D 409/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 320 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-521318 (P2009-521318)	(71) 出願人	503067111
(86) (22) 出願日	平成19年7月24日 (2007. 7. 24)		ジェンフィ
(85) 翻訳文提出日	平成21年3月19日 (2009. 3. 19)		G E N F I T
(86) 国際出願番号	PCT/FR2007/051716		フランス国、エフー５９１２０ ルー、ア
(87) 国際公開番号	W02008/012470		ヴニユー・ユーゲン・アヴィネ ８８５、
(87) 国際公開日	平成20年1月31日 (2008. 1. 31)		リル・メトロポール、パルク・ユーラサン
(31) 優先権主張番号	06/06752		テ
(32) 優先日	平成18年7月24日 (2006. 7. 24)	(74) 代理人	100078662
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		弁理士 津国 肇
		(74) 代理人	100113653
			弁理士 東田 幸四郎
		(74) 代理人	100116919
			弁理士 齋藤 房幸
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 置換されたイミダゾロン誘導体、製造方法及び使用

(57) 【要約】

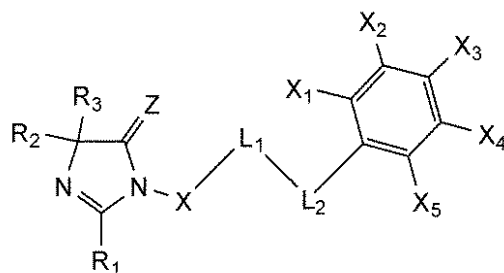
本発明は、P P A R 活性化特性及びA T I 受容体拮抗薬特性を有する多置換イミダゾロン誘導体、それらを含む医薬組成物、及びヒトと動物の健康分野におけるそれらの治療用途に関する。本発明はまた、これらの誘導体を製造する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 505】



(I)

10

{ 式中、

R 1 は、水素又はアルキル、シクロアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、もしくはヘテロアリール基又はヘテロ環であり；

R 2 及び R 3 は、同一又は異なっていて、独立に水素原子又はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールもしくはアリールアルキル基又はヘテロ環であるか、

20

あるいは、R 2 と R 3 は、それらが結合している炭素と一緒に環又はヘテロ環を形成することができ；

Z は、酸素原子又は硫黄原子であり；

X は、主鎖が 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基であるか、又は X は、主鎖が 2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルケニルもしくはアルキニル基であり；

L 1 は：

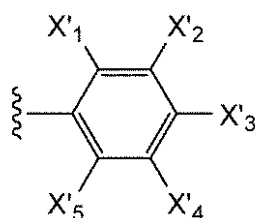
(i) 共有結合、又は

(i i) ヘテロ環、又は

(i i i) 以下の式 (I I) ：

30

【化 506】



(II)

40

[式中、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 は、同一又は異なっていて、独立に水素もしくはハロゲン原子、NO₂、ニトリル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、-OR 4、-SR 4、-NR 4R 5、-SOR 6 もしくは -SO₂R 6 基、ヘテロ環であり (ここで、X 1、X 2、X 3、X 4 又は X 5 のうち 1 個は L 2 である)] で定義される基であり；

L 2 は：

(i) 共有結合、又は

(i i) カルボニル基 (CO)、又は

(i i i) 酸素もしくは硫黄原子、又は

(i v) メチレン基 (CH₂) であり；

50

L 1 及び L 2 は、X が炭素原子を 1 個しか有さない場合は、同時には共有結合であり得ず；

X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 は、同一又は異なっていて、独立に、水素もしくはハロゲン原子、NO₂、ニトリル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、-OR₄、-SR₄、-NR₄R₅、-SOR₆もしくは-SO₂R₆基、ヘテロ環、又は-Y-E基であり、

ここで、基X 1、X 2、X 3、X 4 及びX 5 の少なくとも1個が-Y-E基であり；

R 4 及び R 5 は、同一又は異なっていて、独立に、水素原子、又はアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールもしくはアリールアルキル基、又はヘテロ環であるか、あるいは

10

R 4 と R 5 は共に、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環又はヘテロ環を形成することができ；

R 6 は、置換されているか、又は非置換であり、独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールもしくはアリールアルキル基又はヘテロ環であり；

Y は、置換されているか、又は非置換のメチレン基、酸素、硫黄もしくはセレン原子、SO、SO₂、SeO、SeO₂もしくはNR基（ここで、R は、水素原子又はアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、もしくはアリールアルキル基又はヘテロ環である）であり；

E は、1 個又は複数の Y 1 基を含んでいるか、あるいは含んでおらず、そして1 個又は複数の W 基により置換されているアルキル、シクロアルキル、アルケニル又はアルキニル鎖であり；

20

Y 1 は、酸素もしくは硫黄原子、又はNR型の基であり、ここで、R は、水素原子又はアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールもしくはアリールアルキル基であり；

W は：

(i) カルボン酸(-COOH)もしくはエステル(-COOR₄)、チオエステル(-COSR₄)、アミド(-CONR₄R₅)、チオアミド(-CSNR₄R₅)、ニトリル(-CN)誘導体、又は

(ii) アシルスルホンアミド基(-CONHSO₂R₆)、又は

(iii) テトラゾール、又は

(iv) イソオキサゾール、又は

(v) スルホン酸(-SO₃H)、又は

(vi) -SO₃R₄もしくは-SO₂NR₄R₅、又は

(vii) ヒドラジド(-CONHNHNR₄R₅)であり

30

R 4、R 5 及び R 6 は、上記の通りである}

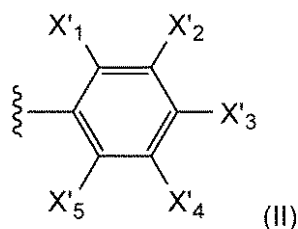
で示される化合物、それらの純粋なもしくは混合の立体異性体（ジアステレオ異性体、エナンチオ異性体）、又はラセミ混合物、幾何異性体、互変異性体、塩、水和物、溶媒和物、固形物及びそれらの混合物。

【請求項 2】

L 1 が、式 (II)：

40

【化 507】



[式中、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 は、請求項 1 に定義した通りである

50

]

で示される基であることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

X₃ が L₂ 基であり、L₂ が請求項 1 に定義した通りであることを特徴とする、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

X₁、X₂、X₄ 及び X₅ が水素原子であり、X₃ が L₂ 基であることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

L₂ が共有結合であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項 6】

L₂ がカルボニル基 (C=O) であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7】

L₂ が酸素原子であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8】

L₂ が硫黄原子であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9】

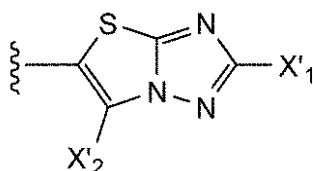
L₂ がメチレン基であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 10】

20

L₁ が、以下に定義される式 (X) :

【化 508】



(X)

30

[式中、X₁、X₂ は、請求項 1 に定義した通りである]

で示される基であることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

X₂ が L₂ 基であり、L₂ が請求項 1 に定義した通りであることを特徴とする、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 12】

L₁ と L₂ が同時に共有結合であり、X が 1 個より多くの炭素原子を有することを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】

R₁ がアルキル基であることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 14】

R₂ と R₃ が、同一又は異なっていて、独立に、アルキル基、アリールアルキル基であるか、あるいは R₂ と R₃ が、それらが結合している炭素と一緒に環を形成していることを特徴とする、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 15】

Z が酸素原子であることを特徴とする、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 16】

X が、主鎖が 1 又は 2 個の炭素原子を有するアルキル基であることを特徴とする、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物。

50

【請求項 17】

X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 が、同一又は異なっていて、独立に、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ニトリル基、ニトロ基又は - Y - E 基であり、基 X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 の少なくとも 1 個が、- Y - E 基であり、該 - Y - E 基が請求項 1 に定義した通りであることを特徴とする、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 18】

基 X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 のうち 1 個のみが - Y - E 基であり、該 - Y - E 基が請求項 1 に定義した通りであることを特徴とする、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項 19】

Y - E 基が、それが結合している芳香環のメタ位にあることを特徴とする、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

Y が酸素原子であることを特徴とする、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 21】

E が、請求項 1 に定義した通りである 1 個もしくは複数の W 基により置換されている分岐鎖状又は分岐鎖状ではないアルキル主鎖であることを特徴とする、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項 22】

W が、カルボン酸 (- COOH) 又はエステル (- COOR₄)、チオエステル (- COSR₄)、アミド (- CONR₄R₅)、チオアミド (- CSNR₄R₅)、ニトリル (- CN)、アシルスルホンアミド (- CONHSO₂R₆)、ヒドラジド (- CONHNH₄R₅) 又はテトラゾールであり、R₄、R₅ 及び R₆ が、請求項 1 に定義した通りであることを特徴とする、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 23】

Y - E 基が、- O - C(CH₃)₂ - COOH、- O - (CH₂)₃ - C(CH₃)₂ - COOH、- O - CH₂ - CN、- O - CH₂ - C(CH₃)₂ - COOH、- O - (CH₂)₆ - C(CH₃)₂ - COOH、- O - CH₂ - COOH、- O - CH(CH₃) - COOH、- O - CH(CH₂CH₃) - COOH、- O - CH(CH(CH₃)₂) - COOH、- O - CH₂ - テトラゾール、- O - CH(CH₂CH₃) - テトラゾール、- O(スピロシクロブチル) - COOH である、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項 24】

以下：

2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1, 1 - ジメチルメチル)オキシ)ピフェニル - 4 - イル)メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1H - イミダゾール - 5(4H) - オン；

2 - ブチル - 1 - [(4 - ((1 - カルボキシ - 1, 1 - ジメチルメチル)オキシ)ピフェニル - 4 - イル)メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1H - イミダゾール - 5(4H) - オン；

40

2 - ブチル - 1 - [2 - (4 - ((1 - カルボキシ - 1, 1 - ジメチルメチル)オキシ)フェニル)エチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1H - イミダゾール - 5(4H) - オン；

1 - [(5 - ブロモ - 2 - ((1 - カルボキシ - 1, 1 - ジメチルメチル)オキシ)ピフェニル - 4 - イル)メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1H - イミダゾール - 5(4H) - オン；

2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1, 1 - ジメチルメチル)オキシ)フェニル)カルボニル]フェニル]メチル] 4 - スピロシクロペンチル - 1H - イミダゾール - 5(4H) - オン；

50

ダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [(3 - (シアノメトキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

1 - [(5 - プロモ - 2 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [(4 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

1 - [(5 - プロモ - 2 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - メチル) プロピル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ベンジル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - シクロプロピル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - (チオフエン - 2 - イル) メチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [(4 - ((4 - カルボキシ - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [(3 - ((4 - カルボキシ - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) オキシ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) オキシ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [(4 - ((4 - カルボキシ - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) オキシ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

10

20

30

40

50

2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボニルメチル) オキシ) - 6 - フルオロ - ビ
フェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (

50

2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - 3 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン ;

50

ミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [[2 - [(4 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [[2 - [(3 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 - ニトロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - ニトロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン ;

2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - (テトラゾール - 5 - イル) - 1 - エチルメチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 2 5】

医薬としての、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 2 6】

薬剤学的に許容される担体中に、請求項 1 ~ 2 4 に定義した化合物の少なくとも一つが、場合により一つ又は複数の他の処置及び / 又は化粧用の有効成分と共に含まれている医薬組成物。

【請求項 2 7】

薬剤学的に許容される担体中に、請求項 1 ~ 2 4 に定義した化合物の少なくとも一つが、場合により以下のリストから選択される一つ又は複数の化合物と共に含まれている医薬組成物：

- 抗糖尿病薬
- インスリン
- 脂質低下及び / 又はコレステロール低下分子
- 抗高血圧又は降圧薬
- 抗血小板薬
- 抗肥満薬
- 抗炎症薬
- 抗酸化薬
- 心不全の処置において使用される薬物
- 冠不全の処置において使用される薬物
- 抗癌薬

10

20

30

40

50

- 抗喘息薬
- 皮膚の病理の処置において使用されるコルチコイド
- 血管拡張薬及び / 又は抗虚血薬物

【請求項 28】

メタボリックシンドローム、糖尿病、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、肥満、高血圧症、炎症性疾患、インスリン抵抗性、神経変性病理、癌と関連する合併症の処置及び / 又は包括的な心血管リスクを減少させるための、請求項 26 又は 27 記載の医薬組成物。

【請求項 29】

脂質代謝異常又は高血圧症の処置のための、請求項 26 又は 27 記載の医薬組成物。

10

【請求項 30】

メタボリックシンドローム、糖尿病、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、肥満、高血圧症、炎症性疾患、インスリン抵抗性、神経変性病理、癌と関連する合併症の処置及び / 又は包括的な心血管リスクを減少させるための組成物を製造するための、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に定義した化合物少なくとも一つの使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、特にヒト及び動物の健康の分野における、イミダゾロン誘導体の多置換体、それらを含む医薬組成物及びそれらの治療用途に関する。本発明はまた、これらの誘導体と関連する製方法に関する。

20

【背景技術】**【0002】**

本発明者らは、思いがけなく「多様式の」作用機構を有する独自の分子ファミリーを見出した。本発明の化合物は、PPAR（ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体）を活性化する性質を示し、とりわけPPAR 及びアンジオテンシンII AT1 受容体アンタゴニストとしての性質を示す。したがって、本発明において記載される分子は、脂質及び糖質の代謝障害及び / または高血圧症に関連した病態の処置において特に興味深いものである。

【発明の概要】

30

【0003】

本発明の化合物は、そのPPARアゴニストとしての性質により、脂質及び / または糖質の代謝調節不能に関連した病態の処置、例えば糖尿病、肥満、脂質代謝異常または炎症の処置と同様に、包括的な心血管リスクの低下において特に興味深いものである。PPAR（ 、 及び ）は、そのような病態との関連が知られている（Kota BP et al., 2005）：それらの受容体のリガンド、例えばフィブラートまたはチアゾリジンジオンは、したがってこれらの病態の処置のために市販されており（Lefebvre P et al., 2006）、あらゆるPPARモジュレーター、アゴニストまたはアンタゴニスト、選択的または非選択的なものが、これらの病態の処置のために、現在盛んに開発されている。PPARのファミリーは、 、 及び （ としても知られている）として知られている三つの異なるメンバーを含み、それぞれ異なる遺伝子によってコードされている。これらの受容体は、特定の脂肪酸及び / またはそれらの脂質代謝物と接触することにより活性化される核内受容体及び転写因子のスーパーファミリーに属する。

40

【0004】

さらに、本発明の化合物は、アンジオテンシンII AT1 受容体に関する。レニン・アンジオテンシン系（RAS）により産生されるオクタペプチドであるアンジオテンシンII は、強力な血管収縮薬である。アンジオテンシンII は、アンジオテンシン変換酵素（ACE）によりアンジオテンシンI が切断されることにより得られる。アンジオテンシンII は、AT1 及びAT2（de Gasparo M et al., 2000）と呼ばれる特定の受容体を刺激することによりその効果を生じる。AT1 受容体は、広範な分布を有し、アンジオテ

50

ンシンⅠⅠの主要な生理作用に関連している：AT1受容体の活性化により異なるチロシンキナーゼが活性化され、血管収縮、成長及び細胞増殖が刺激される。

【0005】

したがって、本発明はPPAR/AT1「多様式の」作用機構が、より大きな治療進行を可能にする新規化合物に関する。糖尿病、肥満、脂質代謝異常（血漿中のLDL（低密度リポタンパク質）、コレステロール及びトリグリセリドの濃度の上昇、低HDLコレステロール（高密度リポタンパク質）等）及び高血圧症は、明確に特定された心血管リスク因子であり（Mensah M, 2004）、固体を心血管病態に罹りやすくする。

【0006】

これらのリスク因子の蔓延は、その処置において主にスタチン、フィブラート及び他のトリグリセリド抑制薬が使用されている脂質代謝異常の蔓延を猛烈に増加させ、2004年には主要な先進国において人口の43.6%を罹患させ、30.1%を高血圧症に罹患させた（Fox-Tucker J, 2005）。高血圧症は、動脈の圧力の上昇により特徴づけられ（140/90mm Hgより高い）、現在6つの種類の分子：利尿薬、ブロッカー、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム阻害薬、血管拡張薬またはブロッカーを用いて処置されている。

10

【0007】

さらに、喫煙、あまり運動をしないライフスタイル及び偏食のようなライフスタイルのリスク因子も考慮すべきである。これらの因子は、相乗効果を有する：これらの因子の幾つかが同時に存在すると、心血管リスクが急激に増加する。したがって、心血管疾患については包括的なリスクの観点から議論することが適切である。

20

【0008】

国際動脈硬化学会（国際動脈硬化学会2003）によれば、心血管疾患は先進工業国における第一の死因であり、途上国においてこれまで以上に流行しつつある。主要な心血管疾患は、心臓疾患、脳虚血及び末梢動脈疾患である。

【0009】

したがって、これらのデータは心血管罹患率及び死亡率を著しく低減させ、そしてライフスタイルの改善と併せて効果的な処置を見出す必要性を明らかにすることに対して積極的に対処することを正当化するものである。心血管疾患のリスク因子及びそれらの影響を考慮すると、これは世界的な緊急事態である。

30

【0010】

現在の治療方針は、一方では、異なる個別のリスク因子を低減させるために幾つかの薬物療法を組み合わせることにあり（Morphy R and Rankovic Z, 2005）、これは時に深刻な副作用（例えば、フィブラート及びスタチンを同時に投与するとミオパチーのリスクを増加させる（Denke MA, 2003））を引き起こす。また他方では、「多様な」効果が、コンプライアンス、耐性、薬物動態及び薬力学の点において唯一の活性成分を投与することに関連した利点をもたらす薬物療法の開発にある。このタイプの製品は、心血管疾患のリスクを低減し、各機能障害及びその結果を個別に考慮した処置を可能にし得る（脂質代謝異常、糖尿病等）。

【0011】

40

PPARアゴニスト分子及びアンジオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストの組み合わせは、いろいろな刊行物の主題であった。最近の臨床研究により、フェノフィブラート及びカンデサルタンの組み合わせは、高血圧高トリグリセリド血症の患者において、より完全に内皮機能を向上させ、炎症マーカーを低減することが示された（Koh KK et al., 2006）。フェノフィブラートはさらに、マウスにおいてアンジオテンシンⅠⅠにより誘発される高血圧症の発症を予防するようである（Vera T et al., 2005）。特許出願WO 2004/017896には、PPAR / アゴニスト及びAT1アンジオテンシン受容体アンタゴニストの組み合わせが糖尿病やメタボリックシンドローム等の処置に有用であることが記載されている。

【0012】

50

Bensonら (Benson SC et al., 2004) はさらに、メタボリックシンドロームの処置におけるアンジオテンシンⅡアンタゴニストの性質とPPARアゴニストの性質の両方を有する分子の利点について述べている。最近、アンジオテンシンⅡアンタゴニストはPPARを選択的に活性化することが示された (Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA and Kurtz TW, 2004, Kurtz TW, 2005)。この効果はPPARに特異的であり、PPARまたはPPARの活性化は示されなかった。チアゾリジンジオン (PPARアゴニスト) もまた、AT₁受容体の発現を著しく低減させることにより、かつこの受容体を經由するシグナルの伝達を遮断することにより、複数のレベルにおいてアンジオテンシンのシグナルを調節しているようであり、血管リモデリング、動脈硬化病変の形成及び酸化的ストレスを抑えている (Kintscher U et al., 2004)。特許出願WO 2004/060399及びWO 2004/014308には、PPARアゴニスト及びアンジオテンシンⅡ受容体アンタゴニストの性質を有する化合物が記載されており、これは体重減少及び心血管疾患やインスリン抵抗性症候群の処置において興味を持たれている。

10

【0013】

本発明において記載されている分子は、そのPPARアゴニスト/AT₁アンタゴニスト作用のおかげで、メタボリックシンドローム、糖尿病、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、肥満、高血圧症、炎症性疾患 (喘息等)、インスリン抵抗性、神経変性病態、癌等に付随した合併症のような脂質及び糖質の障害及び/または高血圧症に関連した病態の処置、ならびに包括的な心血管リスクの低減において、特に興味深いものである。本発明の化合物は、脂質代謝異常及び/または高血圧症 (特に、脂質代謝異常に付随しているか、もしくはしていない高血圧症、及び/または糖尿病に付随しているか、もしくはしていない高血圧症) の処置において、特に興味深いものである。

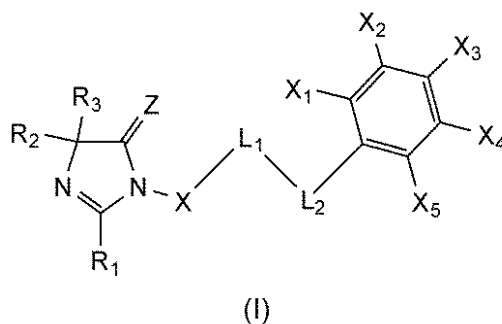
20

【0014】

他の目標と同様に、これらの目標は、一般式 (I) :

【0015】

【化1】



30

{ 式中、

R₁ は、水素原子、またはアルキル、シクロアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール基、またはヘテロ環であり；

40

R₂ 及び R₃ は、同一または異なっていて、独立に水素原子、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル基、またはヘテロ環であるか、

あるいは、R₂ と R₃ は、それらが結合している炭素と一緒にあって、環またはヘテロ環を形成してもよく；

Z は、酸素または硫黄原子であり；

X は、主鎖が 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基であるか、または X は、主鎖が 2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルケニルもしくはアルキニル基であり；

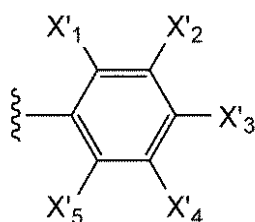
L₁ は：

50

- (i) 共有結合、または
- (ii) ヘテロ環、または
- (iii) 以下の式 (I I) :

【 0 0 1 6 】

【 化 2 】



(II)

10

[式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び X_5 は、同一または異なっていて、独立に水素またはハロゲン原子、 NO_2 、ニトリル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-SOR_6$ もしくは $-SO_2R_6$ 基、またはヘテロ環であり (ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び X_5 のうち 1 個は、 L_2 である)] で定義される基であり；

L_2 は：

20

- (i) 共有結合、または
- (ii) カルボニル基 (CO)、または
- (iii) 酸素もしくは硫黄原子、または
- (iv) メチレン基 (CH_2) であり；

L_1 及び L_2 は、 X が炭素原子を 1 個しか有さない場合は、同時には共有結合であり得ず；

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び X_5 は、同一または異なっていて、独立に、水素もしくはハロゲン原子、 NO_2 、ニトリル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-SOR_6$ もしくは $-SO_2R_6$ 基、ヘテロ環、または $-Y-E$ 型の基であり、

30

ここで、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び X_5 基の少なくとも 1 個が $-Y-E$ 型の基であり；

R_4 及び R_5 は、同一または異なっていて、独立に水素原子、またはアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル基、またはヘテロ環であるか、あるいは

R_4 と R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、環またはヘテロ環を形成してもよく；

R_6 は、置換されているか、または非置換であり、独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル基またはヘテロ環であり；

Y は、置換されているか、または非置換のメチレン基、酸素、硫黄もしくはセレン原子、 SO 、 SO_2 、 SeO 、 SeO_2 、もしくは NR 基 (ここで、 R は、水素原子またはアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル基またはヘテロ環である) であり；

40

E は、1 個または複数の Y_1 基を含んでいるか、あるいは含んでおらず、そして 1 個または複数の W 基により置換されている、アルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアルキニル鎖であり；

Y_1 は、酸素もしくは硫黄原子、または NR 型の基であり、ここで、 R は、水素原子またはアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールもしくはアリールアルキル基であり、具体的には水素原子またはアルキルラジカルであり；

W は：

- (i) カルボン酸 ($-COOH$) もしくはエステル ($-COOR_4$)、チオエス

50

テル (- C O S R 4)、アミド (- C O N R 4 R 5)、チオアミド (- C S N R 4 R 5)、ニトリル (- C N) 誘導体、または

(ii) アシルスルホンアミド基 (- C O N H S O ₂ R 6)、または

(iii) テトラゾール、または

(iv) イソオキサゾール、または

(v) スルホン酸 (- S O ₃ H)、または

(vi) (- S O ₃ R 4) もしくは (- S O ₂ N R 4 R 5) 誘導体、または

(vii) ヒドラジド (- C O N H N R 4 R 5) であり、

R 4、R 5 及び R 6 は、上記の通りである }

で示されるイミダゾロンの多置換誘導体、

それらの純粋なもしくは混合の立体異性体 (ジアステレオ異性体、エナンチオ異性体) またはラセミ混合物、幾何異性体、互変異性体、塩、水和物、溶媒和物、固形物及びそれらの混合物に関する本発明により達成された。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 7 】

【図 1 a】本発明の化合物の P P A R 活性化特性のインビトロ評価である。

【図 1 b】本発明の化合物の P P A R 活性化特性のインビトロ評価である。

【図 2】本発明の化合物とヒトアンジオテンシン I I A T 1 受容体との間の結合のインビトロ評価である。

【図 3 a】アンジオテンシン I I A T 1 受容体に対する本発明の化合物のアンタゴニスト効果のエキソビボ評価である。

【図 3 b】アンジオテンシン I I A T 1 受容体に対する本発明の化合物のアンタゴニスト効果のエキソビボ評価である。

【図 4 a】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 4 b】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 4 c】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 4 d】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 4 e】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 4 f】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 5 a】A p o E 2 / E 2 マウスにおける、本発明の化合物の脂質低下特性のインビボ評価である。

【図 5 b】A p o E 2 / E 2 マウスにおける、本発明の化合物の脂質低下特性のインビボ評価である。

【図 5 c】A p o E 2 / E 2 マウスにおける、本発明の化合物の脂質低下特性のインビボ評価である。

【図 5 d】A p o E 2 / E 2 マウスにおける、本発明の化合物の脂質低下特性のインビボ評価である。

【図 5 e】A p o E 2 / E 2 マウスにおける、本発明の化合物の脂質低下特性のインビボ評価である。

【図 6 a】d b / d b マウスにおける、本発明の化合物の抗糖尿病及び脂質低下特性のインビボ評価である。

【図 6 b】d b / d b マウスにおける、本発明の化合物の抗糖尿病及び脂質低下特性のインビボ評価である。

【図 6 c】d b / d b マウスにおける、本発明の化合物の抗糖尿病及び脂質低下特性のインビボ評価である。

【図 6 d】d b / d b マウスにおける、本発明の化合物の抗糖尿病及び脂質低下特性のインビボ評価である。

【図 6 e】d b / d b マウスにおける、本発明の化合物の抗糖尿病及び脂質低下特性のインビボ評価である。

【図 6 f】d b / d b マウスにおける、本発明の化合物の抗糖尿病及び脂質低下特性のイ

10

20

30

40

50

ンビボ評価である。

【図 6 g】d b / d b マウスにおける、本発明の化合物の抗糖尿病及び脂質低下特性のインビボ評価である。

【図 6 h】d b / d b マウスにおける、本発明の化合物の抗糖尿病及び脂質低下特性のインビボ評価である。

【図 7 a】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 7 b】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 7 c】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 7 d】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 7 e】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 7 f】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 7 g】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 7 h】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 7 i】本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価である。

【図 8 a】ラットにおける、本発明の化合物のアンジオテンシン I I アンタゴニスト特性のインビボ評価である。

【図 8 b】ラットにおける、本発明の化合物のアンジオテンシン I I アンタゴニスト特性のインビボ評価である。

【図 8 c】ラットにおける、本発明の化合物のアンジオテンシン I I アンタゴニスト特性のインビボ評価である。

【図 9】本発明の化合物の心保護的な特性のインビトロ評価である。

【図 10 a】本発明の化合物の心保護的な特性のインビトロ評価である。

【図 10 b】本発明の化合物の心保護的な特性のインビトロ評価である。

【図 10 c】本発明の化合物の心保護的な特性のインビトロ評価である。

【図 11 a】本発明の化合物の心保護的な特性のインビトロ評価である。

【図 11 b】本発明の化合物の心保護的な特性のインビトロ評価である。

【図 12】本発明の化合物により処置され、P M A により刺激された単球による M C P 1 の分泌を測定することによる、本発明の化合物の抗炎症性特性のインビトロ評価である。

【図 13 a】本発明の化合物により処置され、L P S により刺激された H U V E C (ヒト臍帯静脈内皮細胞) による M C P 1、I L 8、V C A M 及び I C A M の分泌を測定することによる、本発明の化合物の抗炎症性特性のインビトロ評価である。

【図 13 b】本発明の化合物により処置され、L P S により刺激された H U V E C (ヒト臍帯静脈内皮細胞) による M C P 1、I L 8、V C A M 及び I C A M の分泌を測定することによる、本発明の化合物の抗炎症性特性のインビトロ評価である。

【図 13 c】本発明の化合物により処置され、L P S により刺激された H U V E C (ヒト臍帯静脈内皮細胞) による M C P 1、I L 8、V C A M 及び I C A M の分泌を測定することによる、本発明の化合物の抗炎症性特性のインビトロ評価である。

【0018】

本発明の文脈において用語「アルキル」は、飽和、直鎖状、分岐鎖状または環状の炭化水素基を表し、これは置換されているか、または非置換であり、1 ~ 24 個、好ましくは 1 ~ 10 個の炭素原子を有する (例えば、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、tert - ブチル、sec - ブチル、ペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシルまたはシクロヘキシル)。

【0019】

用語「アルケニル」は、不飽和炭化水素基 (少なくとも一つの二重結合を有する) を表し、直鎖状、分岐鎖状または環状であり、置換されているか、または非置換であり、2 ~ 24 個、好ましくは 2 ~ 10 個の炭素原子を有する (例えば、エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - メチル - 3 - ブテニル)。

【0020】

10

20

30

40

50

用語「アルキニル」は、不飽和炭化水素基（少なくとも一つの三重結合を有する）を表し、直鎖状、分岐鎖状または環状であり、置換されているか、または非置換であり、2～24個、好ましくは2～10個の炭素原子を有する（例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ペンテニルまたは2-ペンテニル）。

【0021】

用語「アルキルオキシ」は、酸素原子によって分子に結合（エーテル結合）しているアルキル鎖を指す。用語「アルキル」は、上述の定義に対応する（例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、sec-ブチルオキシまたはヘキシルオキシ）。

10

【0022】

用語「アルキルチオ」は、硫黄原子によって分子に結合（チオエーテル結合）しているアルキル鎖を指す。用語「アルキル」は、上述の定義に対応する。例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、sec-ブチルチオ及びヘキシルチオを挙げることができる。

【0023】

用語「アリール」は、芳香族炭化水素基を表し、これは置換されているか、あるいは非置換であり、好ましくは6～14個の炭素原子を有する。これは場合により、具体的には、少なくとも1個のハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシル、チオール、アルキルオキシまたはアルキルチオ基あるいはニトロ官能基（ NO_2 ）によって置換され得る。好ましくは、本発明のアリール基は、フェニル、ナフチル（例えば、1-ナフチルまたは2-ナフチル）、ピフェニル（例えば、2-、3-または4-ピフェニル）、アントリルまたはフルオレニルの中から選択される。置換されているか、あるいは非置換のフェニル基が特に好ましい。

20

【0024】

用語「ヘテロアリール」は、例えば窒素、硫黄及び酸素のようなヘテロ原子を1個または複数個有する芳香族炭化水素基を表し、置換されているか、あるいは非置換である。これは場合により、具体的には、少なくとも1個のハロゲン原子、アルキル（上記に定義した通り）、ヒドロキシ、チオール、アルキルオキシ（上記に定義した通り）、アルキルチオ（上記に定義した通り）またはニトロ官能基（ NO_2 ）によって置換され得る。例えば、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、（1, 2, 3, ）-及び（1, 2, 4）-トリアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル及びオキサゾイル基等を挙げることができる。

30

【0025】

用語「アリールアルキル」は、アリール基により置換されたアルキル型の基を表す。用語「アルキル」及び「アリール」は、先に与えられた定義に対応する。場合により置換されているフェネチル基が特に好ましい。

【0026】

用語「ヘテロ環」は、単環式または多環式の、飽和、不飽和または芳香族基を表し、置換されているか、あるいは非置換であり、窒素、硫黄及び酸素のようなヘテロ原子を1個または複数個有する。有利には、これらは先に定義した少なくとも1個のアルキル、アルケニル、アリール、アルキルオキシもしくはアルキルチオ基、またはハロゲン原子により置換され得る。ピリジニル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ベンゾイミダゾール、インドリル、ベンゾフラニル、チアゾロトリアゾリル、モルホリニル、ペリジニル、ペラジニル、2-オキソ-ペリジン-1-イル及び2-オキソ-ピロリジン-1-イル基が特に好ましい。

40

【0027】

用語「シクロアルキル」は、より具体的には炭化水素環を表し、置換されているか、あるいは非置換であり、飽和または不飽和で、一般的に3～24個、好ましくは3～10個

50

の炭素原子を有する。シクロアルキルは、特にシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘプチル及びノルボルニル基を含む。

【 0 0 2 8 】

用語「環」によって、炭化水素環がより具体的に理解され、それは、置換されているか、あるいは非置換であり、場合により少なくとも 1 個のヘテロ原子（例えば、窒素、硫黄または酸素等）を有し得、飽和、不飽和または芳香族である。環は、上記に定義したように、特にシクロアルキル、アリールまたはヘテロ環基を含む。

【 0 0 2 9 】

用語「ハロゲン」は、塩素、臭素、フッ素及びヨウ素を表す。

【 0 0 3 0 】

硫黄原子は、本発明の文脈においては、酸化されていても、されていなくてもよい。

【 0 0 3 1 】

このように定義した基は、置換されていてもよく、とりわけ少なくとも 1 個のハロゲン原子、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヒドロキシル、チオール、アルキルオキシ、アルキルチオ、ヒドロキシルもしくはヘテロ環基またはニトロ（ NO_2 ）官能基により置換されている。ゆえに、アルキル基はパーハロゲノアルキル基、とりわけ $-\text{CF}_3$ のようなパーフルオロアルキルであってもよい。

【 0 0 3 2 】

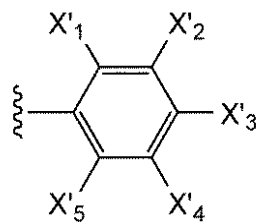
X は、その主鎖が 1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するアルキル基を表すか、あるいは X は、その主鎖が 2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するアルケニルまたはアルキニル基を表す。

【 0 0 3 3 】

本発明の特別な態様は、一般式（I）の化合物に関し、ここで、L 1 は、以下に定義される式（II）：

【 0 0 3 4 】

【化 3】



(II)

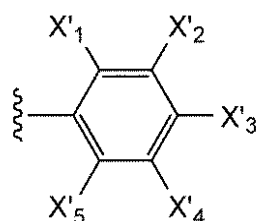
[式中、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 は、先に定義した通りである]
で示される基を表す。

【 0 0 3 5 】

好ましくは、式（I）の化合物は、以下に定義される式（II）：

【 0 0 3 6 】

【化 4】



(II)

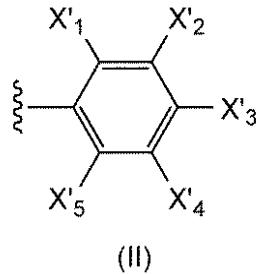
[式中、 X_1 、 X_2 、 X_4 及び X_5 は、先に定義した通りであり、そして X_3 は、 L_2 基である]
 で示される基を表す。

【 0 0 3 7 】

好ましくは、式 (I) の化合物は、以下に定義される式 (I I) :

【 0 0 3 8 】

【 化 5 】



10

[式中、 X_1 、 X_2 、 X_4 及び X_5 は、水素原子、ニトロ官能基 ($-NO_2$)、トリフルオロメチル基 ($-CF_3$)、好ましくはメトキシであるアルコキシ基、または好ましくはメチル、エチルもしくはプロピルであるアルキル基であり、そして X_3 は、 L_2 基である]
 で示される L_1 基を表す。

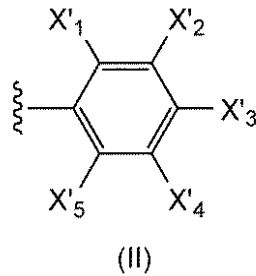
20

【 0 0 3 9 】

好ましくは、式 (I) の化合物は、以下に定義される式 (I I) :

【 0 0 4 0 】

【 化 6 】



30

【 0 0 4 1 】

[式中、 X_1 、 X_2 、 X_4 及び X_5 は、水素原子であり、 X_3 は、 L_2 基である]

で示される L_1 基を表す。

【 0 0 4 2 】

本発明の別の態様は、 L_2 が共有結合である、一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 4 3 】

本発明の好ましい態様は、 L_2 が共有結合であり、 L_1 が上記に定義される式 (I I) の基である、一般式 (I) の化合物に関する。

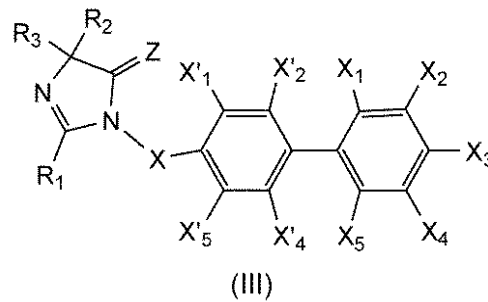
40

【 0 0 4 4 】

さらに好ましくは、 L_1 は、上記に定義される式 (I I) の基であり、 L_2 は、 X に対してパラ位にある共有結合である。ゆえに、本発明は一般式 (I I I) :

【 0 0 4 5 】

【化 7】



10

[式中、R 1、R 2、R 3、Z、X、X 1、X 2、X 3、X 4、X 5、X 1、X 2、X 4 及び X 5 は、先に定義した通りである]

で示される化合物に関する。

【 0 0 4 6 】

本発明の別の態様は、L 2 がカルボニル基 (C O) である、一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 4 7 】

好ましい態様によれば、本発明は、L 1 が上記に定義される式 (II) の基であり、L 2 がカルボニル基 (C O) である、一般式 (I) の化合物に関する。

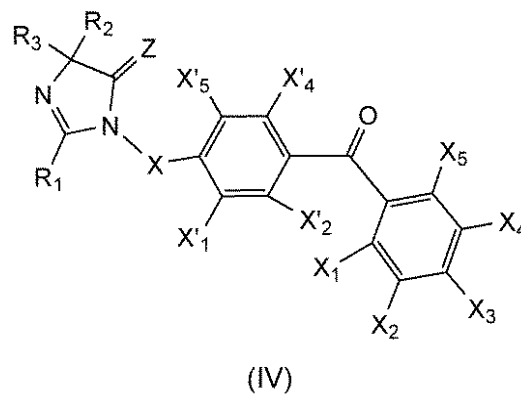
20

【 0 0 4 8 】

さらに好ましくは、L 1 は、上記に定義される式 (II) の基であり、L 2 は、X に対してパラ位にあるカルボニル基 (C O) である。ゆえに、本発明は一般式 (IV) :

【 0 0 4 9 】

【化 8】



30

[式中、R 1、R 2、R 3、Z、X、X 1、X 2、X 3、X 4、X 5、X 1、X 2、X 4 及び X 5 は先に定義した通りである]

40

で示される化合物に関する。

【 0 0 5 0 】

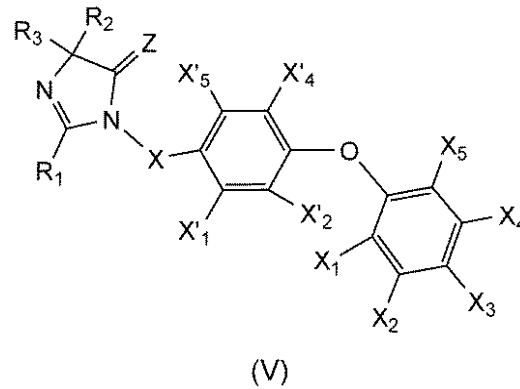
本発明の別の好ましい態様は、L 2 が酸素原子である、一般式 (I) の化合物に関する。さらに好ましくは、本発明は L 1 が上記に定義される式 (II) の基であり、L 2 が酸素原子である、一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 5 1 】

さらにいっそう好ましくは、L 1 が上記に定義される式 (II) の基であり、L 2 が X に対してパラ位にある酸素原子である。ゆえに、本発明は、一般式 (V) :

【 0 0 5 2 】

【化 9】



10

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z 、 X 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X'_1 、 X'_2 、 X'_4 及び X'_5 は先に定義した通りである]
 で示される化合物に関する。

【0053】

本発明の別の好ましい態様は、 L_2 が硫黄原子である、一般式 (I) の化合物に関する。さらに好ましくは、本発明は L_1 が上記に定義される式 (II) の基であり、 L_2 が硫黄原子 (酸化されているか、あるいはされていない) である一般式 (I) の化合物に関する。

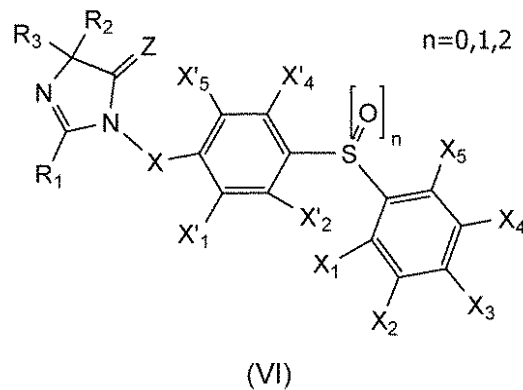
20

【0054】

さらにいっそう好ましくは、 L_1 が上記に定義される式 (II) の基であり、 L_2 が X に対してパラ位にある硫黄原子 (酸化されているか、あるいはされていない) である。ゆえに、本発明は、一般式 (VI) :

【0055】

【化 10】



30

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z 、 X 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X'_1 、 X'_2 、 X'_4 及び X'_5 は先に定義した通りである]
 で示される化合物に関する。

40

【0056】

本発明の別の好ましい態様は、 L_2 がメチレン基である、一般式 (I) の化合物に関する。さらに好ましくは、本発明は L_1 が上記に定義される式 (II) の基であり、 L_2 がメチレン基である、一般式 (I) の化合物に関する。

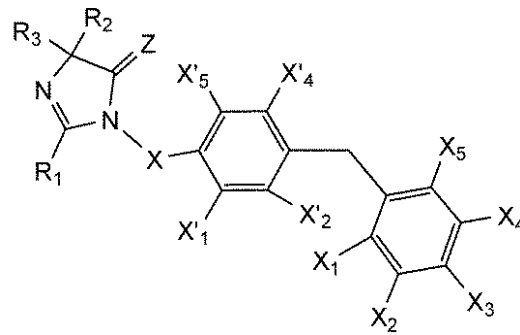
【0057】

さらにいっそう好ましくは、 L_1 が上記に定義される式 (II) の基であり、 L_2 が X に対してパラ位に置かれているメチレン基である。ゆえに、本発明は、一般式 (VII) :

50

【 0 0 5 8 】

【 化 1 1 】



(VII)

10

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z 、 X 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X'_1 、 X'_2 、 X'_3 、 X'_4 、 X'_5 は先に定義した通りである]

で示される化合物に関する。

【 0 0 5 9 】

本発明の別の典型的な態様は、 L_1 が共有結合であり、 L_2 が上記に定義した通りである、一般式 (I) の化合物に関する。

20

【 0 0 6 0 】

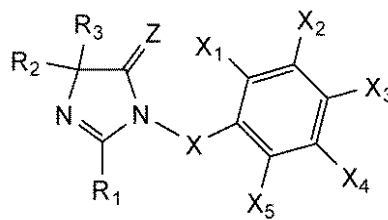
好ましくは、本発明は L_1 及び L_2 が同時に共有結合であり、 X が 1 個より多くの炭素原子を有する一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 6 1 】

ゆえに、本発明は一般式 (VII) :

【 0 0 6 2 】

【 化 1 2 】



(VIII)

30

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z 、 X 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 は先に定義した通りであり、 X は先に定義した通りであり 1 個より多くの炭素原子を有する]

で示される化合物に関する。

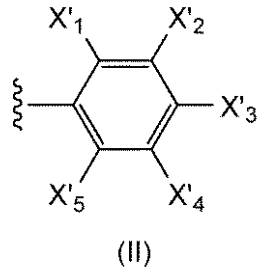
【 0 0 6 3 】

40

本発明の別の典型的な態様は、 L_1 が以下に定義される、式 (II) :

【 0 0 6 4 】

【化 1 3】



10

[式中、X₁、X₃、X₄ 及び X₅ は先に定義した通りであり、X₂ は L₂ 基である]

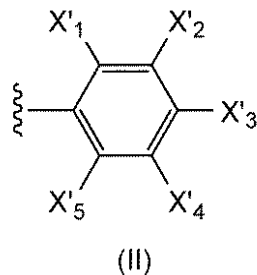
で示される基を表す式 (I) の化合物に関する。

【0065】

好ましくは、式 (I) の化合物は以下に定義される、式 (II) :

【0066】

【化 1 4】



20

[式中、X₁、X₃、X₄ 及び X₅ は水素原子であり、X₂ は L₂ 基である]
で示される L₁ 基を表す。

【0067】

本発明の別の態様は、L₂ が共有結合である、一般式 (I) の化合物に関する。

30

【0068】

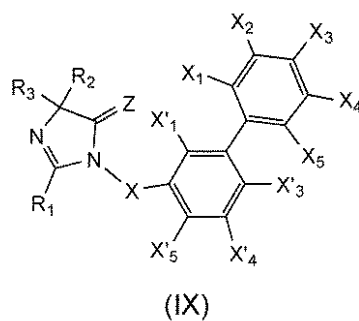
本発明の好ましい態様は、L₂ が共有結合であり、L₁ が上記に定義した式 (II) の基である、一般式 (I) の化合物に関する。

【0069】

さらにいっそう好ましくは、L₁ が上記に定義した式 (II) の基であり、L₂ が X に対してメタ位にある共有結合である。ゆえに、本発明は、一般式 (IX) :

【0070】

【化 1 5】



40

[式中、R₁、R₂、R₃、Z、X、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₁、X₃、X₄ 及び X₅ は先に定義した通りである]

50

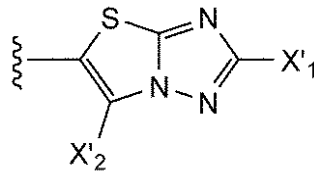
で示される化合物に関する。

【 0 0 7 1 】

本発明の別の典型的な態様は、L 1 が以下に定義される、式 (I X) :

【 0 0 7 2 】

【 化 1 6 】



(X)

10

[式中、X 1 及び X 2 は先に定義した通りである]

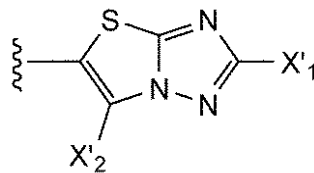
で示される基を表す一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 7 3 】

好ましくは、式 (I) の化合物は、以下に定義される、式 (X) :

【 0 0 7 4 】

【 化 1 7 】



(X)

20

[式中、X 2 は先に定義した通りであり、X 1 は L 2 基である]

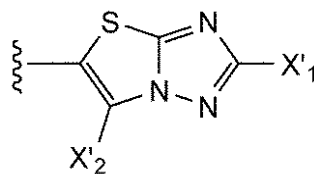
で示される L 1 の基を表す。

【 0 0 7 5 】

好ましくは、式 (I) の化合物は、以下に定義される、式 (X) :

【 0 0 7 6 】

【 化 1 8 】



(X)

30

[式中、X 2 はメチルであり、X 1 は L 2 基である]

で示される L 1 の基を表す。

【 0 0 7 7 】

本発明の別の態様は、L 2 が共有結合である、一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 7 8 】

本発明の好ましい態様は、L 2 が共有結合であり、L 1 が上記に定義した式 (X) の基である、一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 7 9 】

さらにいっそう好ましくは、L 1 は上記に定義した式 (X) の基であり、X 1 は、共

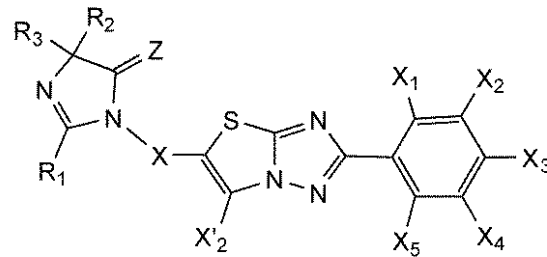
40

50

有結合である L 2 基である。ゆえに、本発明は、一般式 (X I) :

【 0 0 8 0 】

【 化 1 9 】



(XI)

[式中、R 1、R 2、R 3、Z、X、X 1、X 2、X 3、X 4、X 5、及び X 2 は先に定義した通りである]

で示される化合物に関する。

【 0 0 8 1 】

本発明の特定の主題は、一般式 (I)、好ましくは (I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(X) または (X I) の化合物に関し、ここで、R 1 はアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロ環基であり、好ましくはアルキル基である。

【 0 0 8 2 】

さらに好ましくは、R 1 はアルキル基であり、置換されているか、あるいは非置換であり、好ましくはその主鎖に 1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有する。R 1 は、場合によりヘテロ原子を有するアリールまたはシクロアルキル基で置換され得る。

R 1 は例えば、フェニル基またはチオフェニル基で置換された、ブチル、イソブチル、エチル、メチル、シクロプロピルまたはメチルである。さらにいっそう好ましくは、R 1 はブチル基である。

【 0 0 8 3 】

本発明の特定の主題は、一般式 (I)、有利には (I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(X) または (X I) の化合物に関し、ここで、R 2 及び R 3 は、同一または異なっていて、独立に、好ましくは 1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するアルキル基またはアリールアルキル基であるか、あるいは R 2 と R 3 は、これらが結合する炭素原子と一緒に環を形成し、好ましくは、環が、3 ~ 8 個の炭素原子を有する。R 2、R 3 及びこれらが結合する炭素により形成される環は、3、4、5、6、7、または 8 個の炭素原子を有し得る。

【 0 0 8 4 】

さらに好ましくは、R 2 及び R 3 は、同一または異なっていて、独立に水素原子、メチル、エチルもしくはフェニル基であるか、あるいは R 2 と R 3 は、これらが結合する炭素と一緒に環を形成し、好ましくはシクロペンチルまたはシクロヘキシルを形成する。

【 0 0 8 5 】

本発明の特定の主題は、一般式 (I)、有利には (I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X) または (X I) の化合物に関し、ここで、Z は酸素原子である。

【 0 0 8 6 】

本発明の特定の主題は、一般式 (I)、有利には (I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X) または (X I) の化合物に関し、ここで、X は、主鎖が 1 または 2 個の炭素原子を有するアルキル基であり、好ましくは非置換である

10

20

30

40

50

。

【0087】

本発明の特定の主題は、一般式(I)、有利には(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(XI)の化合物に関し、ここで、X₁、X₂、X₃、X₄及びX₅は、同一または異なっていて、独立に水素原子、好ましくは臭素またはフッ素であるハロゲン原子、好ましくはプロピル、エチル、イソブチルであるアルキル基、好ましくはメトキシであるアルキルオキシ、ニトリル(CN)、ニトロ(NO₂)または先に定義したY-E基であり、X₁、X₂、X₃、X₄及びX₅基のうち少なくとも1個が-Y-E基である。

【0088】

本発明に文脈において、-Y-E基の位置は、L₂基に対してそれ(それら)が結合している芳香環の、オルト位(X₁及び/またはX₅=Y-E)、メタ位(X₂及び/またはX₄=Y-E)及び/またはパラ位(X₃=Y-E)であることができる。

【0089】

好ましくは、X₁、X₂、X₃、X₄及びX₅基のうち1個のみが-Y-E基である。さらにいっそう好ましくは、X₂またはX₄は、Y-Eであり(その際Y-E基は、それが結合している芳香環のメタ位にある)、X₁、X₃、X₅及びX₄またはX₂は、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル、アルキルオキシ、ニトリルまたはニトロ基(NO₂)であり得る。

【0090】

本発明の特定の主題は、一般式(I)、有利には(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(XI)の化合物に関し、ここで、X₁、X₂、X₃、X₄及びX₅基のうち少なくとも3つが水素原子である。

【0091】

本発明の特定の主題は、一般式(I)、有利には(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(XI)の化合物に関し、ここで、X₁、X₂、X₃、X₄及びX₅基の少なくとも1個がハロゲン原子、好ましくは臭素またはフッ素である。

【0092】

本発明の特定の主題は、一般式(I)、有利には(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(XI)の化合物に関し、ここで、X₁、X₂、X₃、X₄及びX₅基の少なくとも1個がアルキル鎖、好ましくはエチル、プロピルまたはイソブチルである。

【0093】

本発明の特定の主題は、一般式(I)、有利には(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(XI)の化合物に関し、ここで、X₁、X₂、X₃、X₄及びX₅基の少なくとも1個がアルコキシ基、好ましくはメトキシである。

【0094】

本発明の特定の主題は、一般式(I)、有利には(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(XI)の化合物に関し、ここで、X₁、X₂、X₃、X₄及びX₅基の少なくとも1個がニトリル基である。

【0095】

本発明の特定の主題は、一般式(I)、有利には(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(XI)の化合物に関し、ここで、X₁、X₂、X₃、X₄及びX₅基の少なくとも1個がニトロ基(NO₂)である。

【0096】

本発明の特定の主題は、一般式(I)、有利には(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(XI)の化合物に関し、ここで、Yは酸素原子である。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 7 】

本発明の特定の主題は、一般式 (I)、有利には (I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X) または (X I) の化合物に関し、ここで、E はアルキル主鎖であり、これは分岐鎖状であるか、あるいは非分岐鎖状であり、好ましくは 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 個の炭素原子を有し、1 個または複数の上記に定義した W 基により置換されていて、好ましくは 1 個のみの W 基により置換されている。

【 0 0 9 8 】

本発明の特定の主題は、一般式 (I)、有利には (I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X) または (X I) の化合物に関し、ここで、W 基は、カルボン酸 (- C O O H) またはエステル (C O O R 4)、チオエステル (- C O S R 4)、アミド (- C O N R 4 R 5)、チオアミド (- C S N R 4 R 5)、ニトリル (- C N)、アシルスルホンアミド (- C O N H S O ₂ R 6)、ヒドラジド (C O N H N R 4 R 5)、またはテトラゾールであり；
R 4、R 5 及び R 6 は先に記載した通りである。

10

【 0 0 9 9 】

好ましくは、W はカルボン酸 (- C O O H) またはエステル (- C O O R 4)、ニトリル (- C N)、またはテトラゾールである。

【 0 1 0 0 】

本発明の特定の主題は、一般式 (I)、有利には (I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X) または (X I) の化合物に関し、ここで、- Y - E 基は、- O - C (C H ₃) ₂ - C O O H、- O - (C H ₂) ₃ - C (C H ₃) ₂ - C O O H、- O - C H ₂ - C N、- O - C H ₂ - C (C H ₃) ₂ - C O O H、- O - (C H ₂) ₆ - C (C H ₃) ₂ - C O O H、- O - C H ₂ - C O O H、- O - C H (C H ₃) - C O O H、- O - C H (C H ₂ C H ₃) - C O O H、- O - C H (C H (C H ₃) ₂) - C O O H、O - C H ₂ - テトラゾール、- O - C H (C H ₂ C H ₃) テトラゾール、- O - C (スピロシクロブチル) - C O O H である。

20

【 0 1 0 1 】

さらにいっそう好ましくは、本発明は、以下の条件：

R 1 が、アルキル基であり、置換されていて、あるいは非置換でもよく、その主鎖に好ましくは 1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有し；及び / または

30

R 2 及び R 3 が、同一または異なっていて、独立に、好ましくは 1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するアルキル基またはアリールアルキル基であるか、あるいは R 2 と R 3 が、これらが結合する炭素と一緒にあって 3 ~ 8 個の炭素原子を有する環を形成し；及び / または

Z が、酸素原子であり；及び / または

X が、主鎖が 1 または 2 個の炭素原子を含むアルキル基であり；及び / または

L 1 が：

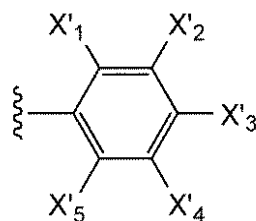
(i) 共有結合、または

(ii) 以下の式 (I I)：

40

【 0 1 0 2 】

【 化 2 0 】



(II)

50

[式中、

X₁、X₂、X₄ 及び X₅ は、同一または異なっていて、独立に水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル鎖であり；

X₃ は、L₂ であり；

あるいは X₁、X₂、X₄ 及び X₅ は、同一または異なっていて、独立に水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル鎖であり；

X₂ は L₂ である]

で定義される基であり；及び / または

L₂ が：

(i) 共有結合、または

(ii) カルボニル基 (C O)、または

(iii) 酸素もしくは硫黄原子、または

(iv) メチレン基 (C H₂) であり；

L₁ 及び L₂ が、X が炭素原子を 1 個しか有さない場合は、同時には共有結合ではなく；及び / または

X₁、X₂、X₃、X₄ 及び X₅ が、同一または異なっていて、独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル鎖、アルコキシ、ニトリル、ニトロ (- N O₂) 基、または - Y - E 基であり、

ここで、X₁、X₂、X₃、X₄ 及び X₅ 基のうち少なくとも、好ましくは 1 個のみが - Y - E 基であり；及び / または

Y が、酸素原子であり；及び / または

E が、アルキル主鎖であり、分岐鎖状であるか、またはそうではなく、好ましくは 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 個の炭素原子を有し、1 個または複数の W 基により置換されており；及び / または

W が、- C O O H カルボン酸またはエステル (- C O O R₄)、ニトリル (- C N) またはテトラゾールである }

のうちの少なくとも一つ、及び好ましくは全てを満たしている一般式 (I) の化合物、それらの純粋なもしくは混合の立体異性体 (ジアステレオ異性体、エナンチオ異性体)、またはラセミ混合物幾何異性体、互変異性体、塩、水和物、溶媒和物、固形物及びそれらの混合物に関する。

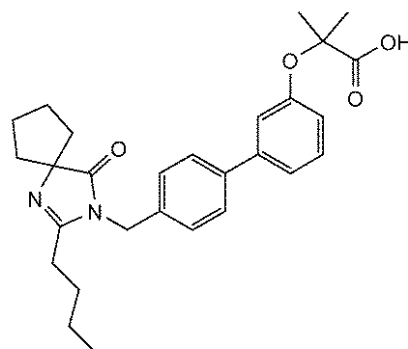
【 0 1 0 3 】

本発明の特定の実施形態に従い、好ましい化合物を以下に示す：

化合物 1：2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1，1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 0 4 】

【 化 2 1 】



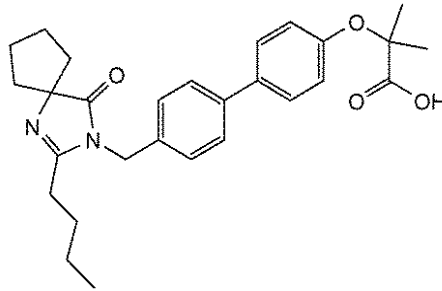
【 0 1 0 5 】

化合物 2：2 - ブチル - 1 - [(4 - ((1 - カルボキシ - 1，1 - ジメチルメチル)

オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 0 6 】

【 化 2 2 】



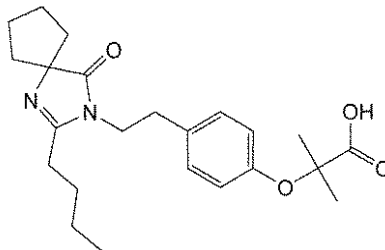
10

【 0 1 0 7 】

化合物 3 : 2 - ブチル - 1 - [2 - (4 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) エチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 0 8 】

【 化 2 3 】



20

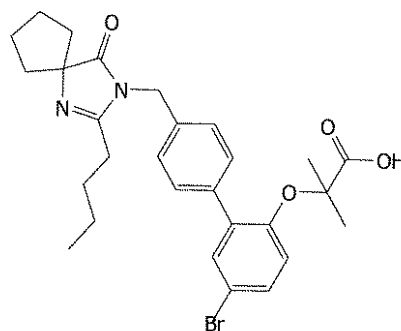
【 0 1 0 9 】

化合物 4 : 1 - [(5 - ブロモ - 2 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 0 1 1 0 】

【 化 2 4 】



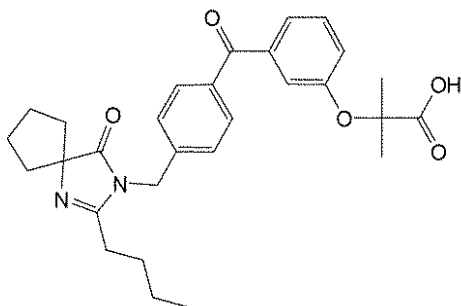
40

【 0 1 1 1 】

化合物 5 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 1 2 】

【化 2 5】



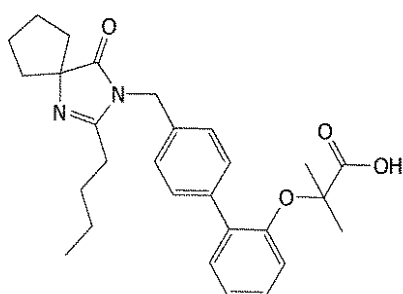
10

【0 1 1 3】

化合物 6 : 2 - ブチル - 1 - [(2 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル)
オキシ) フェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾ
ール - 5 (4 H) - オン

【0 1 1 4】

【化 2 6】



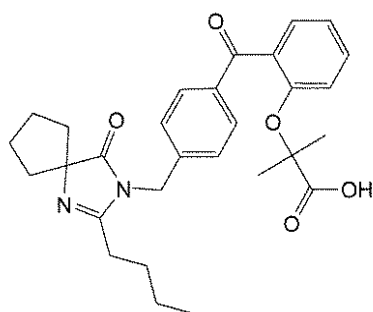
20

【0 1 1 5】

化合物 7 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(2 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメ
チル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル
- 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0 1 1 6】

【化 2 7】



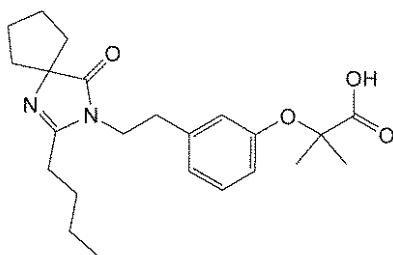
40

【0 1 1 7】

化合物 8 : 2 - ブチル - 1 - [2 - (3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル)
オキシ) フェニル) エチル] - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H
) - オン

【0 1 1 8】

【化 2 8】



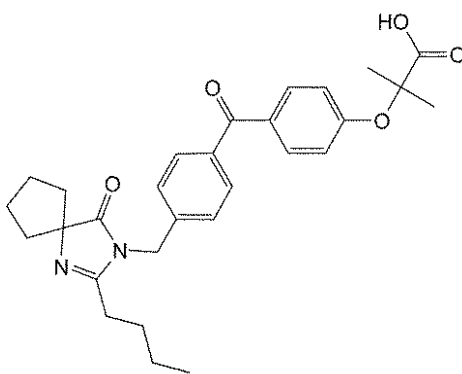
【 0 1 1 9 】

10

化合物 9 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 2 0 】

【化 2 9】



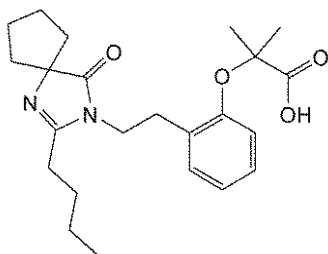
20

【 0 1 2 1 】

化合物 10 : 2 - ブチル - 1 - [2 - (2 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) エチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 2 2 】

【化 3 0】



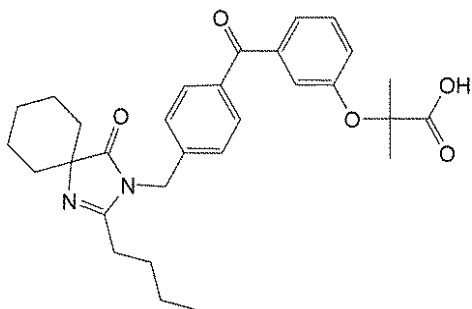
40

【 0 1 2 3 】

化合物 11 : 2-ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 2 4 】

【化 3 1】



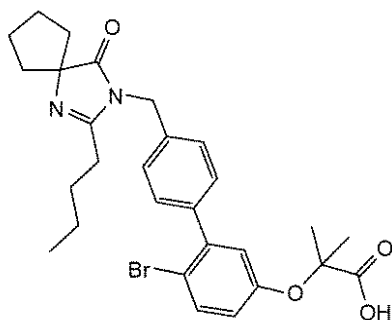
10

【0125】

化合物 12 : 1 - [(6 - ブロモ - 3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0126】

【化 3 2】



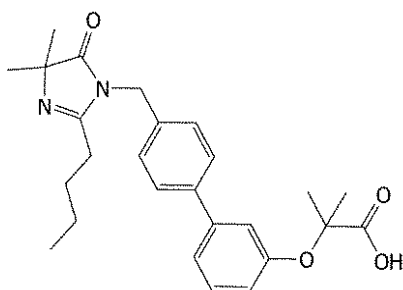
20

【0127】

化合物 13 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0128】

【化 3 3】



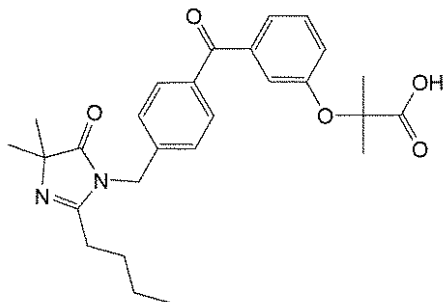
40

【0129】

化合物 14 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0130】

【化 3 4】

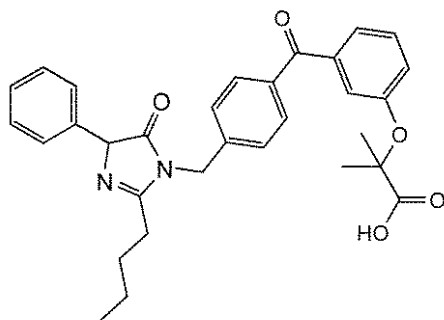


10

化合物 15 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチル
メチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - フェニル - 1 H - イ
ミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 3 1 】

【化 3 5】



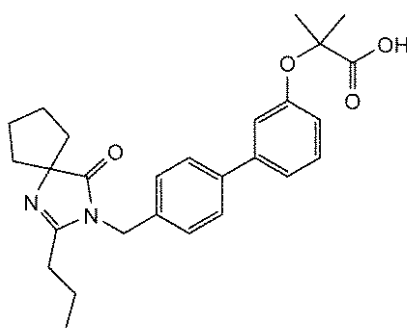
20

【 0 1 3 2 】

化合物 16 : 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピ
フェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - プロピル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミ
ダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 3 3 】

【化 3 6】



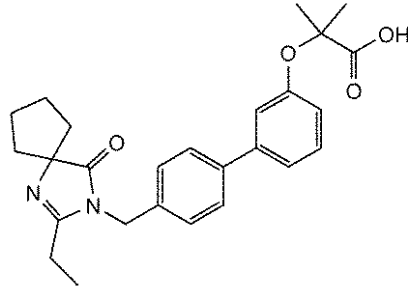
40

【 0 1 3 4 】

化合物 17 : 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピ
フェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - エチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミ
ダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 3 5 】

【化 3 7】



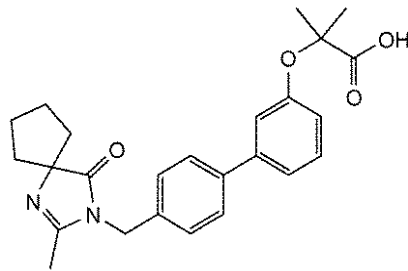
【0136】

10

化合物 18 : 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - メチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0137】

【化 3 8】



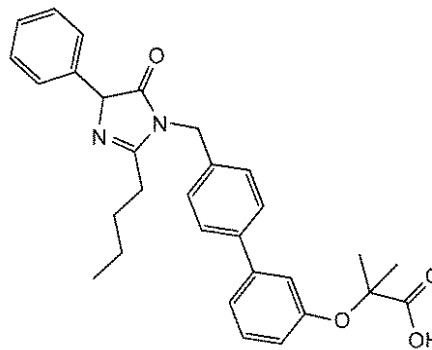
20

【0138】

化合物 19 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0139】

【化 3 9】



30

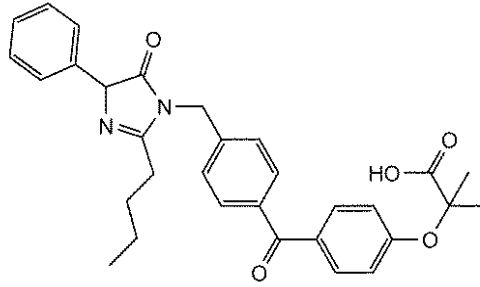
【0140】

40

化合物 20 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0141】

【化 4 0】



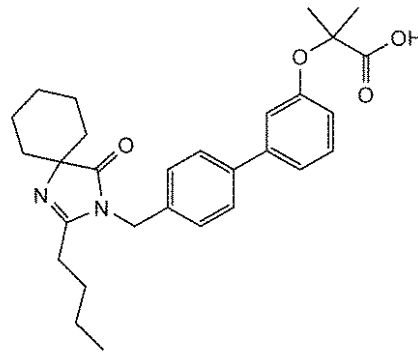
10

【 0 1 4 2】

化合物 2 1 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 4 3】

【化 4 1】



20

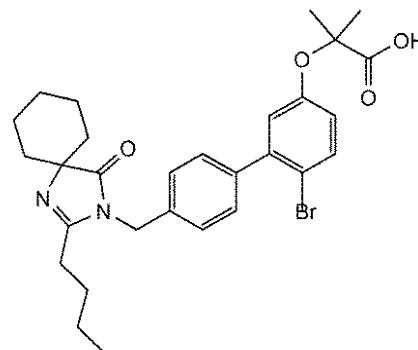
【 0 1 4 4】

化合物 2 2 : 1 - [(6 - ブロモ - 3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 0 1 4 5】

【化 4 2】



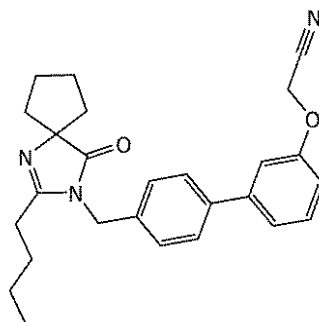
40

【 0 1 4 6】

化合物 2 3 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - (シアノメトキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 4 7】

【化 4 3】



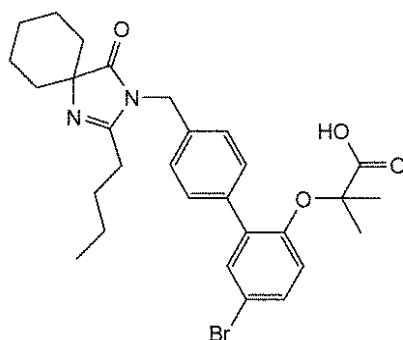
10

【0148】

化合物 24 : 1 - [(5 - ブロモ - 2 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0149】

【化 4 4】



20

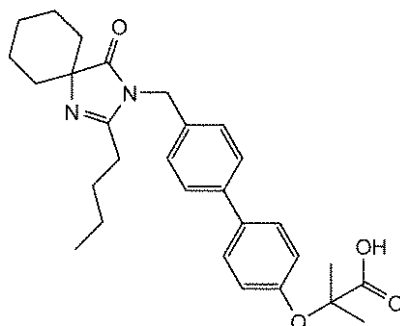
【0150】

化合物 25 : 2 - ブチル - 1 - [(4 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【0151】

【化 4 5】



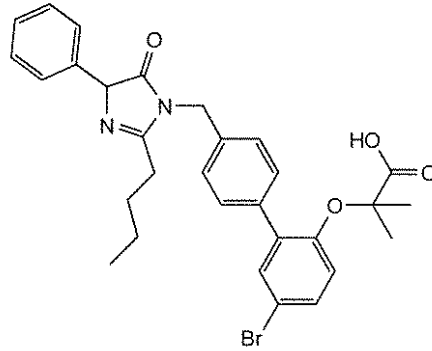
40

【0152】

化合物 26 : 1 - [(5 - ブロモ - 2 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0153】

【化 4 6】



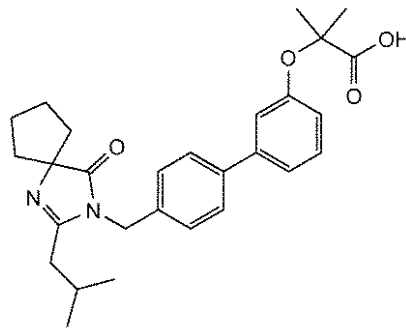
10

【0154】

化合物 27 : 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - メチル) プロピル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0155】

【化 4 7】



20

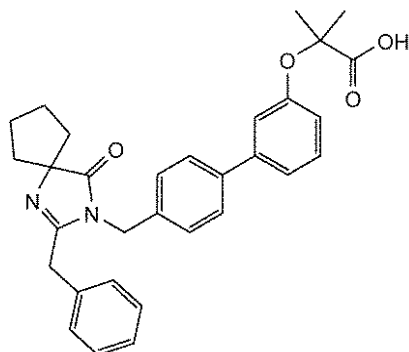
【0156】

化合物 28 : 2 - ベンジル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【0157】

【化 4 8】



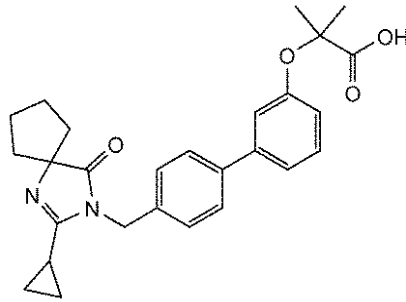
40

【0158】

化合物 29 : 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - シクロプロピル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0159】

【化 4 9】



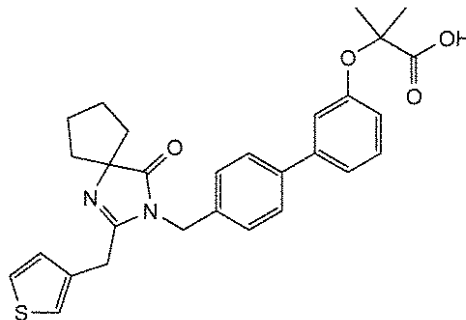
10

【0160】

化合物 30 : 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - (チオフェン - 2 - イル) メチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0161】

【化 5 0】



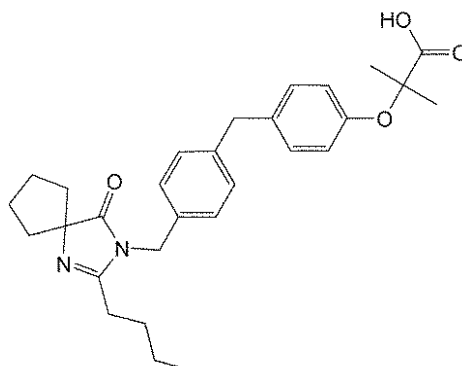
20

【0162】

化合物 31 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0163】

【化 5 1】



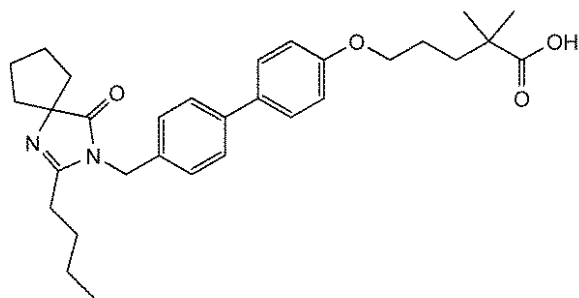
40

【0164】

化合物 32 : 2 - ブチル - 1 - [(4 - ((4 - カルボキシ - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0165】

【化 5 2】



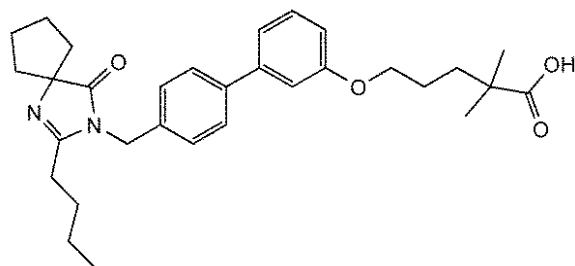
10

【0166】

化合物 33：2 - ブチル - 1 - [(3 - ((4 - カルボキシ - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0167】

【化 5 3】



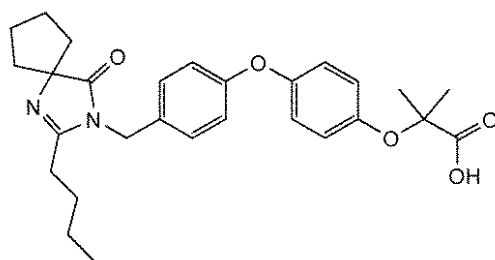
20

【0168】

化合物 34：2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) オキシ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0169】

【化 5 4】



30

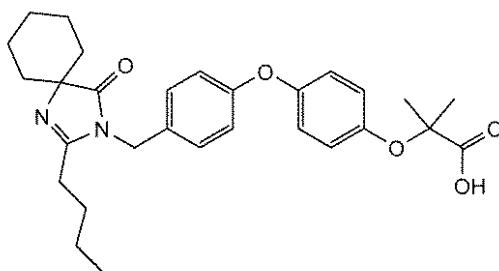
【0170】

化合物 35：2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) オキシ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0171】

40

【化 5 5】

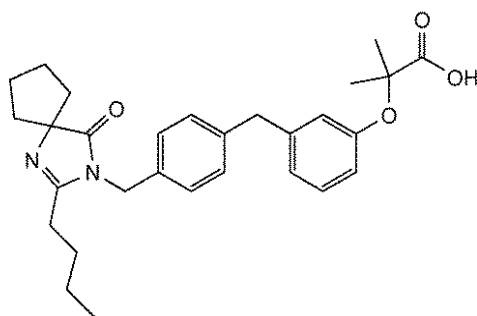


10

化合物 36 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメ
チルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H
- イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 7 2 】

【化 5 6】



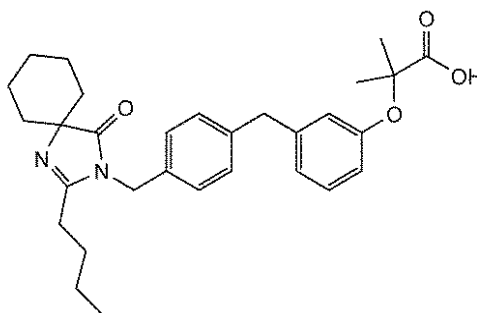
20

【 0 1 7 3 】

化合物 37 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメ
チルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H
- イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 7 4 】

【化 5 7】



30

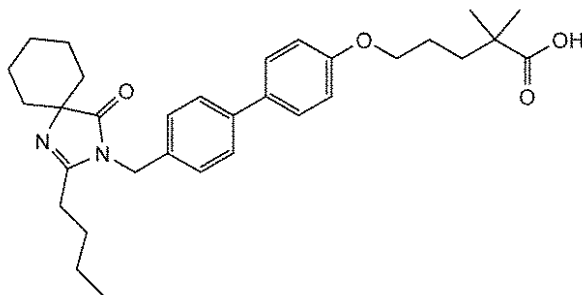
【 0 1 7 5 】

化合物 38 : 2 - ブチル - 1 - [(4 - ((4 - カルボキシ - 4 , 4 - ジメチルブタン
- 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1
H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 7 6 】

40

【化 5 8】



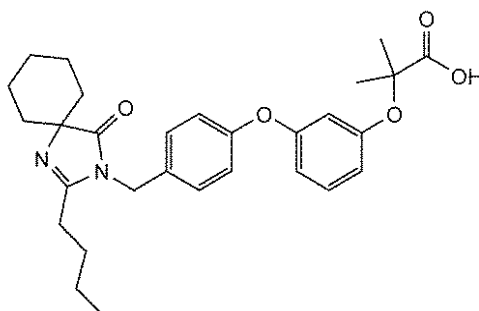
10

【 0 1 7 7】

化合物 39 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメ
チルオキシ) フェニル) オキシ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H
- イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 7 8】

【化 5 9】



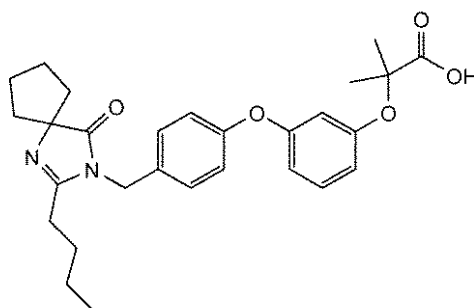
20

【 0 1 7 9】

化合物 40 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメ
チルオキシ) フェニル) オキシ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H
- イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 8 0】

【化 6 0】



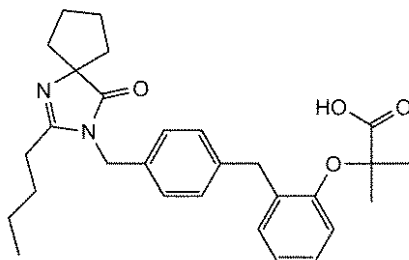
40

【 0 1 8 1】

化合物 41 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(2 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメ
チルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H
- イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 8 2】

【化 6 1】



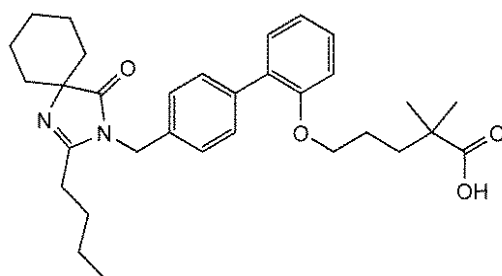
【0183】

10

化合物 42 : 2 - ブチル - 1 - [(2 - ((4 - カルボキシ - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0184】

【化 6 2】



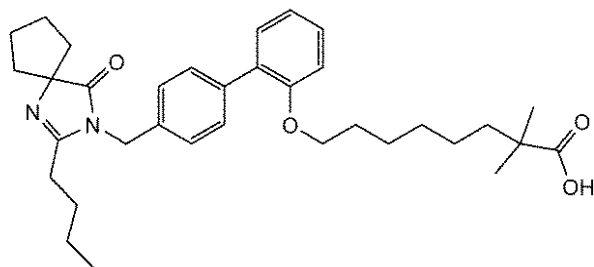
20

【0185】

化合物 43 : 2 - ブチル - 1 - [(2 - ((7 - カルボキシ - 7 , 7 - ジメチルヘプタン - 1 - イル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0186】

【化 6 3】



30

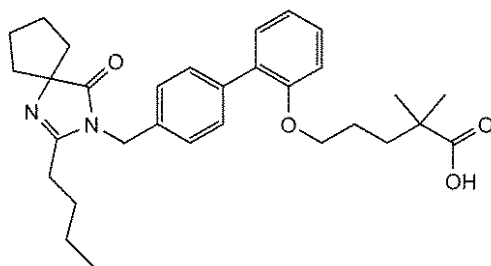
【0187】

化合物 44 : 2 - ブチル - 1 - [(2 - ((4 - カルボキシ - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

40

【0188】

【化 6 4】



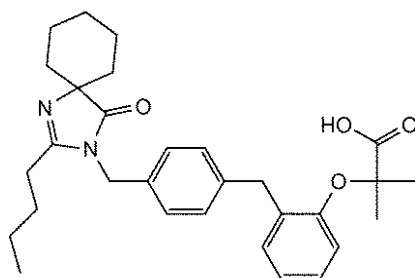
【 0 1 8 9 】

10

化合物 4 5 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(2 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメ
チルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H
- イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 9 0 】

【化 6 5】



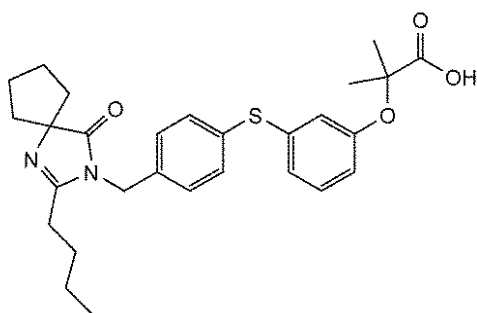
20

【 0 1 9 1 】

化合物 4 6 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメ
チルオキシ) フェニル) チオ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H -
イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 9 2 】

【化 6 6】



30

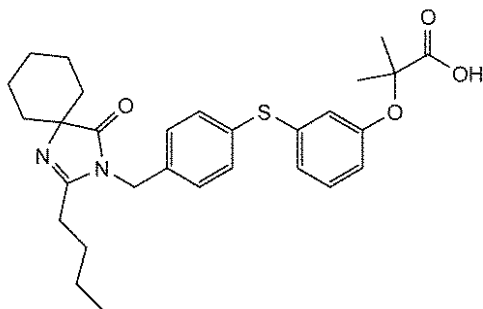
【 0 1 9 3 】

化合物 4 7 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメ
チルオキシ) フェニル) チオ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H -
イミダゾール - 5 (4 H) - オン

40

【 0 1 9 4 】

【化 6 7】



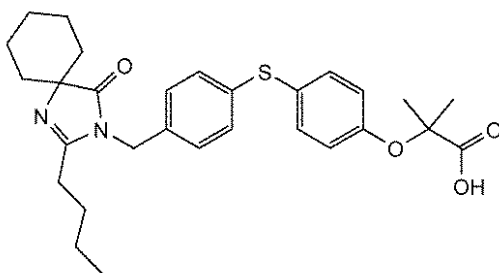
10

【 0 1 9 5】

化合物 48：2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) チオ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 9 6】

【化 6 8】



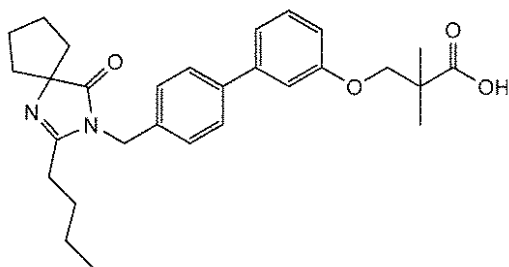
20

【 0 1 9 7】

化合物 49：2 - ブチル - 1 - [(3 - ((2 - カルボキシ - 2 , 2 - ジメチルエチル - 1 - イル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 1 9 8】

【化 6 9】



30

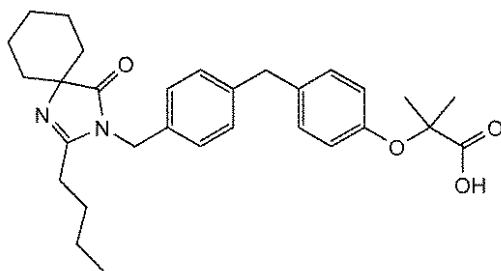
【 0 1 9 9】

化合物 50：2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

40

【 0 2 0 0】

【化 7 0】



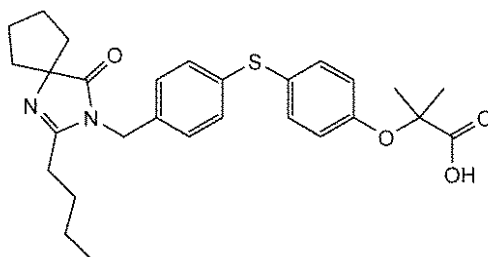
【0201】

10

化合物 51 : 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) チオ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0202】

【化 7 1】



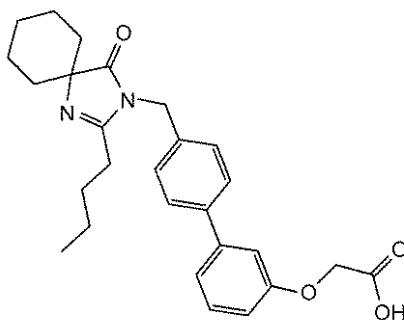
20

【0203】

化合物 52 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0204】

【化 7 2】



30

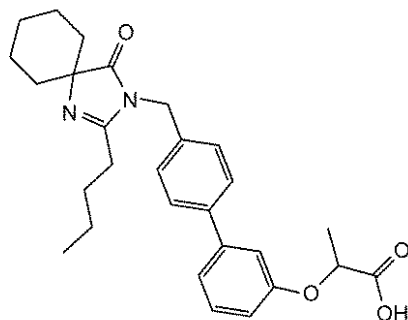
【0205】

化合物 53 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - メチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

40

【0206】

【化 7 3】



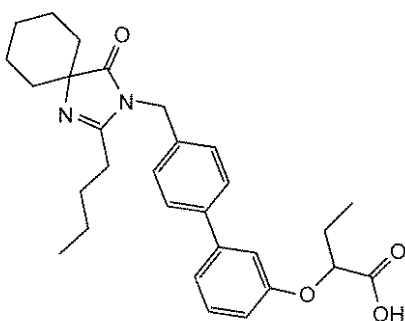
10

【0207】

化合物 54 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - エチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0208】

【化 7 4】



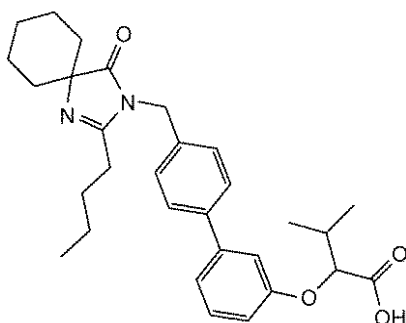
20

【0209】

化合物 55 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0210】

【化 7 5】



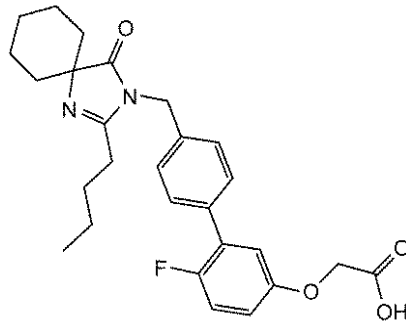
40

【0211】

化合物 56 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシメチル) オキシ) - 6 - フルオロ - ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0212】

【化 7 6】



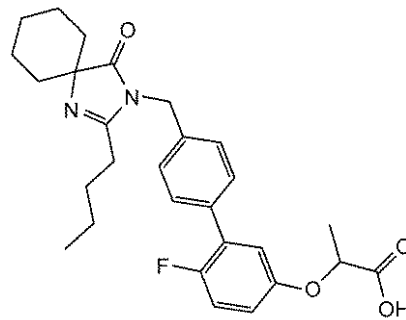
10

【0 2 1 3】

化合物 5 7 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - メチルメチル) オキシ) - 6 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0 2 1 4】

【化 7 7】



20

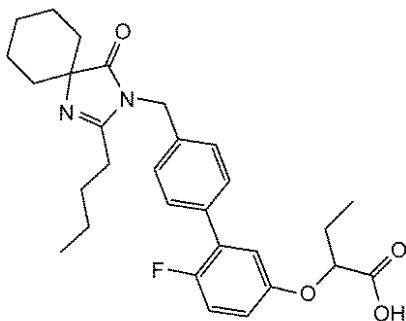
【0 2 1 5】

化合物 5 8 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - エチルメチル) オキシ) - 6 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【0 2 1 6】

【化 7 8】



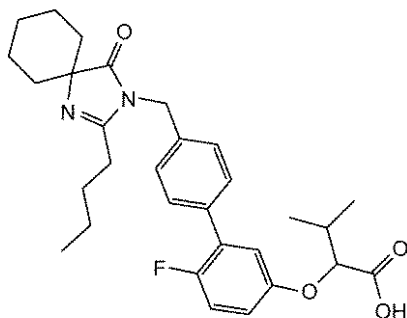
40

【0 2 1 7】

化合物 5 9 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - 6 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0 2 1 8】

【化 7 9】



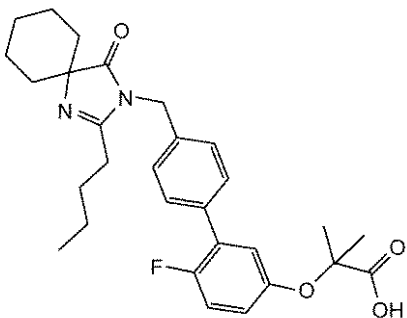
10

【 0 2 1 9 】

化合物 60 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 2 0 】

【化 8 0】



20

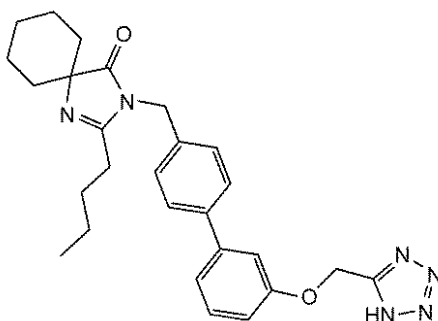
【 0 2 2 1 】

化合物 6 1 : 2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 - [(3 - ((1 - (テトラ
ゾール - 5 - イル) メチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 1 H - イミダゾ
ール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 2 2 】

30

【化 8 1】



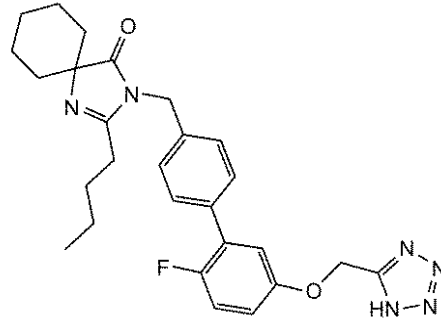
40

【 0 2 2 3 】

化合物 6 2 : 2 - ブチル - 1 - [(6 - フルオロ - 3 - ((1 - (テトラゾール - 5 -
- イル) メチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル
- 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 2 4 】

【化 8 2】



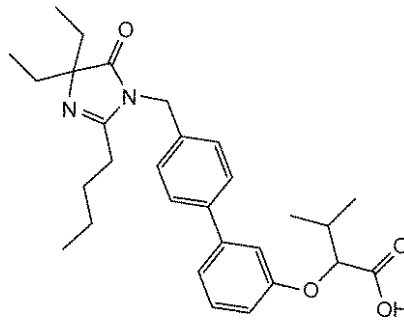
10

【 0 2 2 5】

化合物 6 3 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - (1 , 1 - ジメチル
メチル) メチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H
- イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 2 6】

【化 8 3】



20

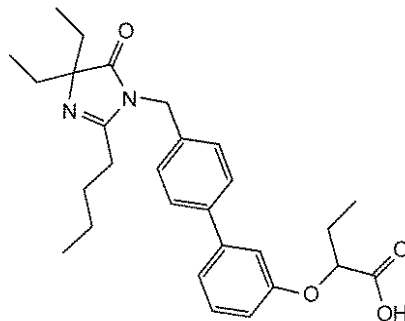
【 0 2 2 7】

化合物 6 4 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - エチルメチル) オキ
シ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4
H) オン

30

【 0 2 2 8】

【化 8 4】



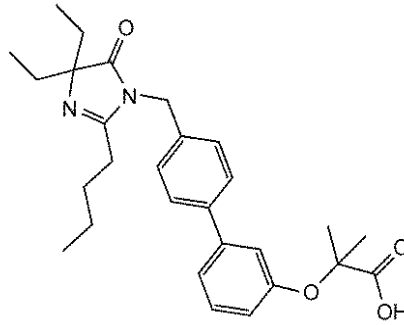
40

【 0 2 2 9】

化合物 6 5 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル
) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール -
5 (4 H) - オン

【 0 2 3 0】

【化 8 5】



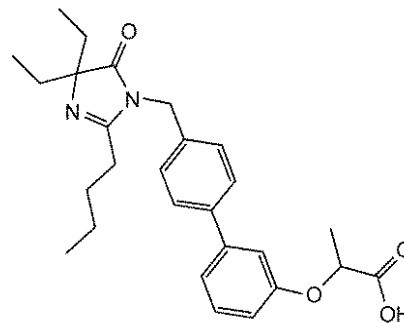
10

【0 2 3 1】

化合物 6 6 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - メチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

【0 2 3 2】

【化 8 6】



20

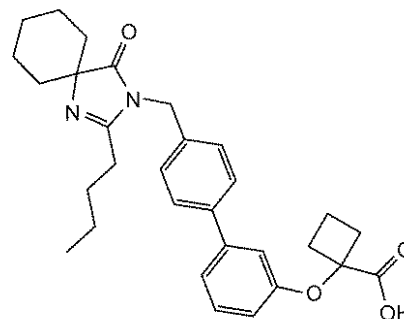
【0 2 3 3】

化合物 6 7 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - スピロシクロブチルメチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【0 2 3 4】

【化 8 7】



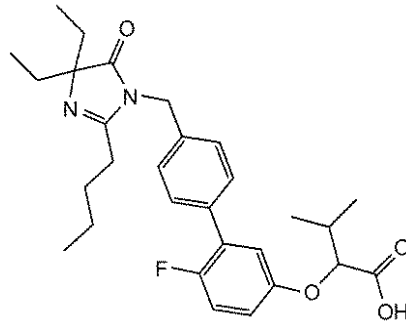
40

【0 2 3 5】

化合物 6 8 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - 6 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

【0 2 3 6】

【化 8 8】



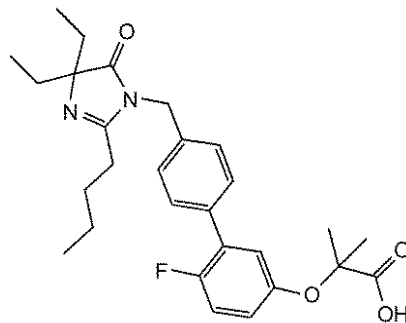
10

【 0 2 3 7】

化合物 6 9 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

【 0 2 3 8】

【化 8 9】



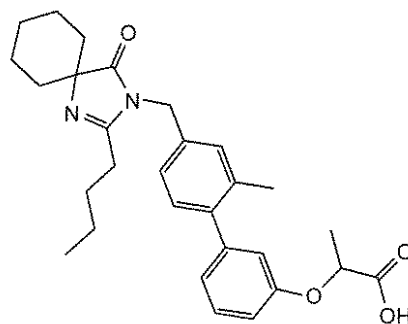
20

【 0 2 3 9】

化合物 7 0 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - メチルメチル) オキシ) - 3 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 4 0】

【化 9 0】



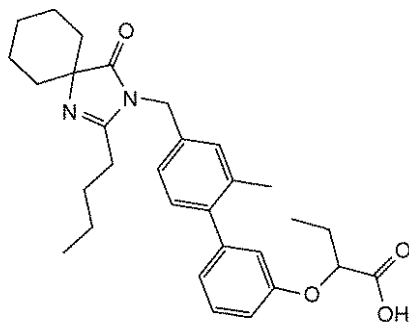
40

【 0 2 4 1】

化合物 7 1 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - エチルメチル) オキシ) - 3 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 4 2】

【化 9 1】



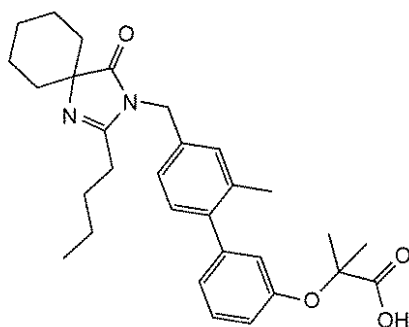
10

【0243】

化合物 72 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

【0244】

【化 9 2】



20

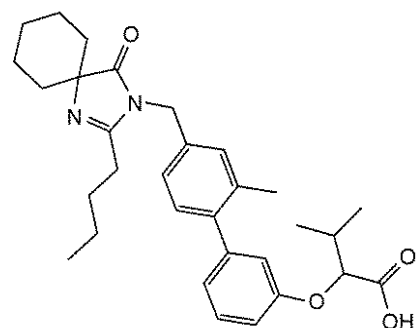
【0245】

化合物 73 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - 3 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

30

【0246】

【化 9 3】



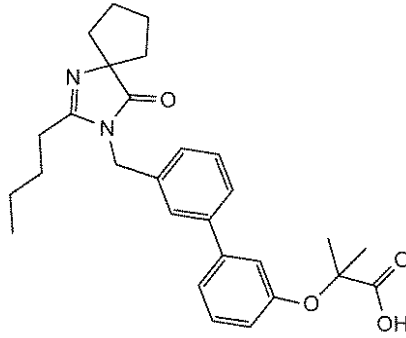
40

【0247】

化合物 74 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 3 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0248】

【化 9 4】



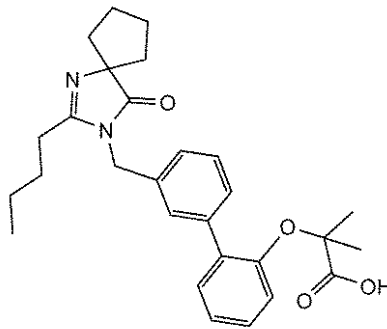
10

【 0 2 4 9】

化合物 75 : 2 - ブチル - 1 - [(2 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 3 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 5 0】

【化 9 5】



20

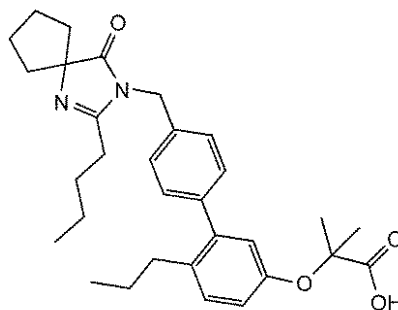
【 0 2 5 1】

化合物 76 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 - プロピル - ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 0 2 5 2】

【化 9 6】



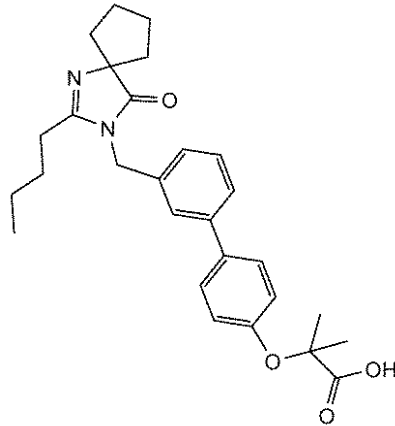
40

【 0 2 5 3】

化合物 77 : 2 - ブチル - 1 - [(4 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 3 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 5 4】

【化 9 7】



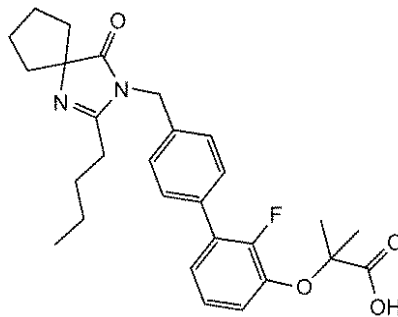
10

【 0 2 5 5】

化合物 78 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 5 6】

【化 9 8】



20

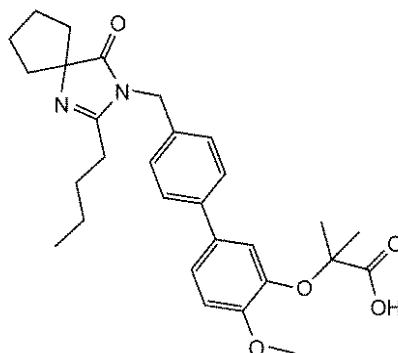
【 0 2 5 7】

化合物 79 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 0 2 5 8】

【化 9 9】



40

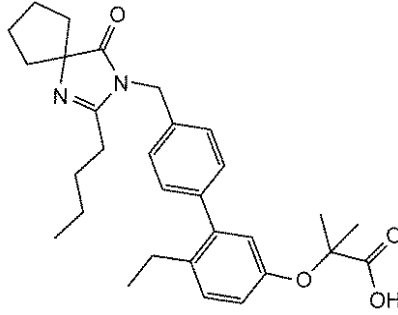
【 0 2 5 9】

化合物 80 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 - エチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 6 0】

50

【化 1 0 0】



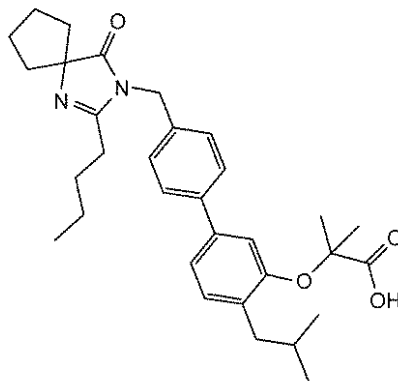
10

【 0 2 6 1】

化合物 8 1 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 - イソブチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 6 2】

【化 1 0 1】



20

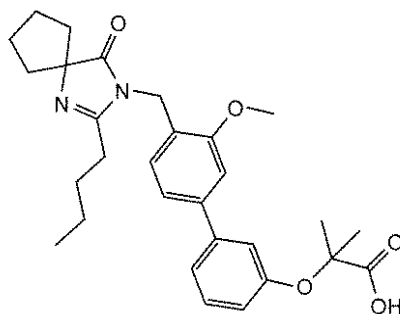
【 0 2 6 3】

化合物 8 2 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 0 2 6 4】

【化 1 0 2】



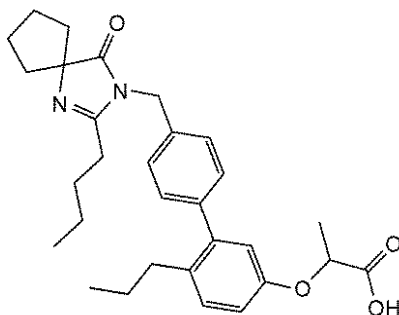
40

【 0 2 6 5】

化合物 8 3 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - メチルメチル) オキシ) - 6 - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 6 6】

【化 1 0 3】



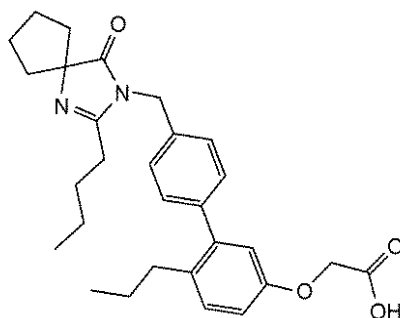
10

【 0 2 6 7】

化合物 8 4 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシメチル) オキシ) - 6 - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 6 8】

【化 1 0 4】



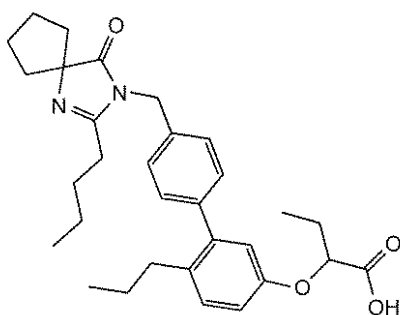
20

【 0 2 6 9】

化合物 8 5 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - エチルメチル) オキシ) - 6 - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 7 0】

【化 1 0 5】



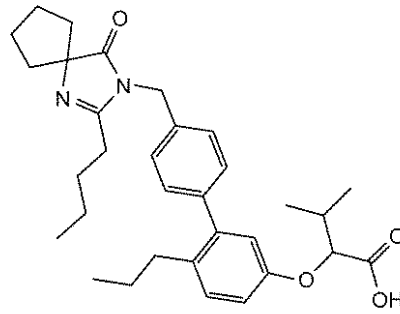
40

【 0 2 7 1】

化合物 8 6 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - 6 - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 7 2】

【化 1 0 6】



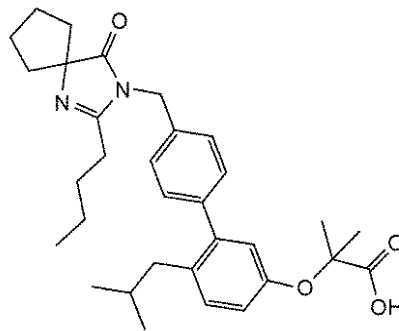
10

【 0 2 7 3】

化合物 8 7 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 - イソブチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 7 4】

【化 1 0 7】



20

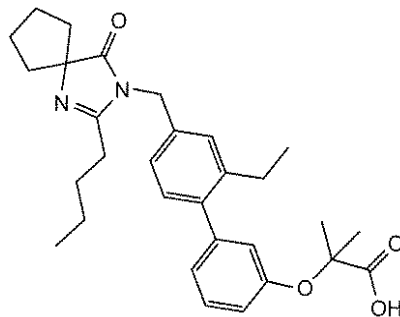
【 0 2 7 5】

化合物 8 8 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - エチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 0 2 7 6】

【化 1 0 8】



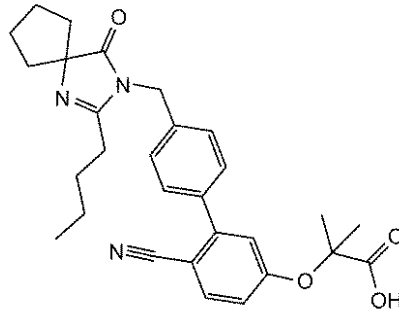
40

【 0 2 7 7】

化合物 8 9 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 - シアノ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 7 8】

【化 1 0 9】



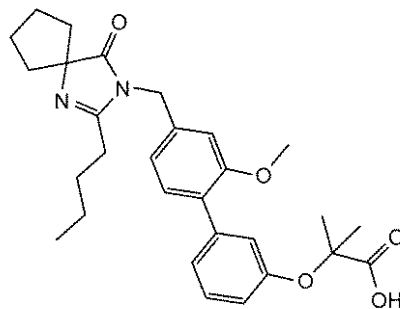
10

【 0 2 7 9】

化合物 90 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 8 0】

【化 1 1 0】



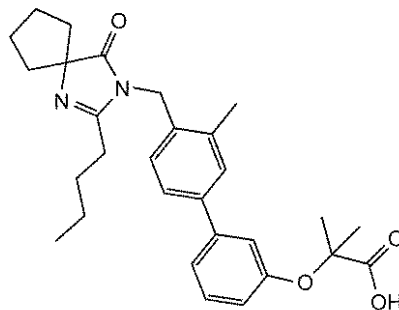
20

【 0 2 8 1】

化合物 91 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 8 2】

【化 1 1 1】



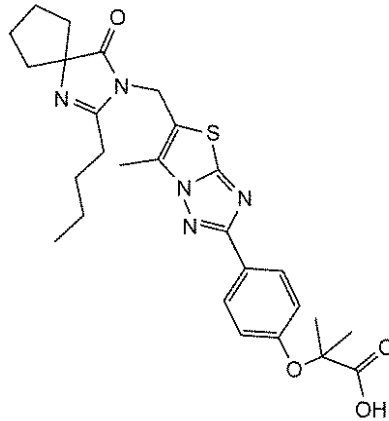
40

【 0 2 8 3】

化合物 92 : 2 - ブチル - 1 - [[2 - [(4 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル] - 6 - メチル] チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 8 4】

【化 1 1 2】



10

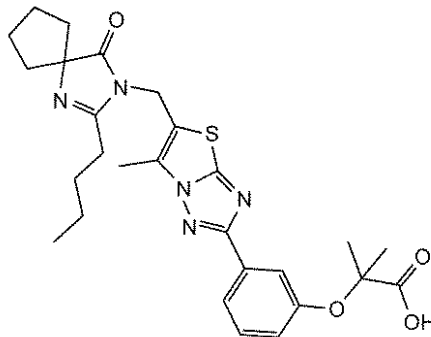
【0 2 8 5】

化合物 9 3 : 2 - ブチル - 1 - [[2 - [(3 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル] - 6 - メチル] チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0 2 8 6】

【化 1 1 3】

20



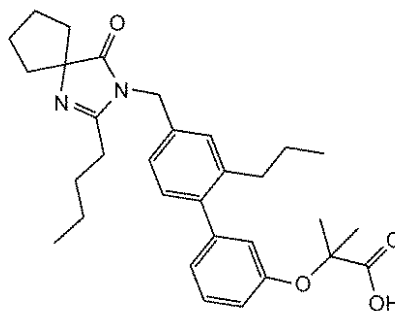
30

【0 2 8 7】

化合物 9 4 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0 2 8 8】

【化 1 1 4】



40

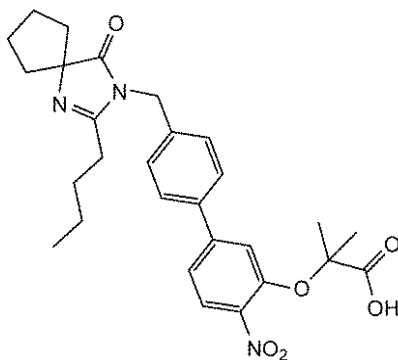
【0 2 8 9】

化合物 9 5 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 - ニトロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0 2 9 0】

50

【化 1 1 5】



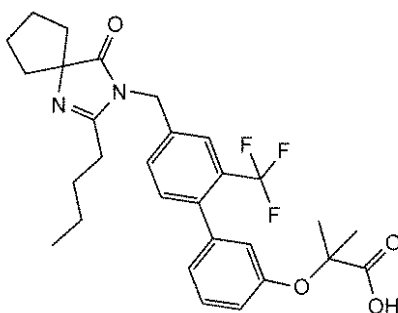
10

【 0 2 9 1 】

化合物 96 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 9 2 】

【化 1 1 6】



20

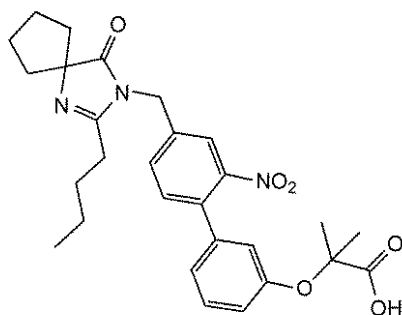
【 0 2 9 3 】

化合物 97 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - ニトロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 0 2 9 4 】

【化 1 1 7】



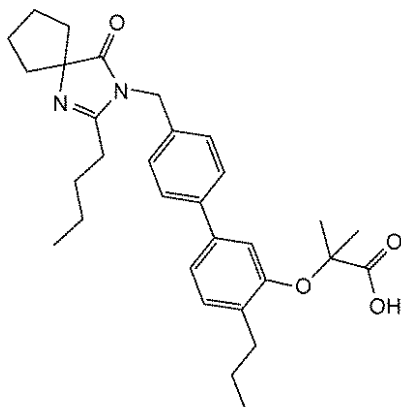
40

【 0 2 9 5 】

化合物 98 : 2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 - プロピル - ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 2 9 6 】

【化 1 1 8】



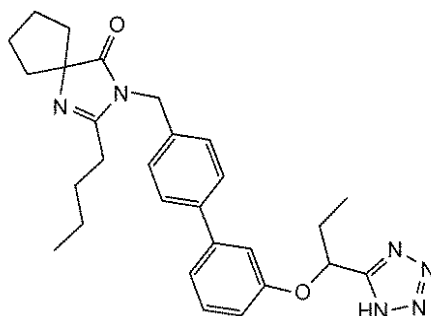
10

【0 2 9 7】

化合物 99：2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - (テトラゾール - 5 - イル) - 1 - エチルメチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0 2 9 8】

【化 1 1 9】



20

【0 2 9 9】

さらにいっそう好ましくは、本発明の化合物は以下である：

30

・化合物 1：2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン；

・化合物 12：1 - [(6 - ブロモ - 3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン；

・化合物 21：2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン；

・化合物 24：1 - [(5 - ブロモ - 2 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン；

40

・化合物 53：2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 - メチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン；

・化合物 80：2 - ブチル - 1 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 - エチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン。

【0 3 0 0】

本発明の化合物は、それらの純粋なもしくは混合の立体異性体（ジアステレオ異性体、

50

エナンチオ異性体)、またはラセミ体、幾何異性体、互変異性体、塩、水和物、溶媒和物、固形物及びそれらの混合物を含む。

【0301】

本発明の化合物は、一つ又は複数の不斉中心を含み得る。本発明は、純粋又は混合された立体異性体(ジアステレオ異性体、エナンチオ異性体)、ならびにラセミ体を含む。

【0302】

本発明はまた、本発明の化合物の幾何異性体も含む。

【0303】

光学的に純粋な(又は富化された)混合物が望ましい場合には、最終生成物もしくはキラル中間体を精製することによるか、又は当業者に既知である方法に従った不斉合成(例えば、試薬やキラル触媒を使用して)によるかのいずれかで得ることができる。本発明の幾つかの化合物は、異なる安定な互変異性型を有し得、これらの全ての型及びその混合物は本発明に含まれる。

10

【0304】

本発明はまた、本発明の化合物の薬剤学的に許容される塩にも関係している。一般に、この用語は、有機又は無機の塩基又は酸から得られる微毒性又は無毒性塩を示す。これらの塩は、本発明の化合物の最終精製工程中に得るか、又は精製された化合物に塩を組み入れることにより得られる。

【0305】

本発明の幾つかの化合物及びそれらの塩は、幾つかの固体形態において安定であることができる。本発明は、アモルファス、多型、単結晶及び多結晶の形態を含む本発明の化合物の全ての固形形態を含む。

20

【0306】

本発明の化合物は、非溶媒和又は溶媒和の形態で存在することができ、例えば水(水和物)又はエタノールのような薬剤学的に許容される溶媒と溶媒和できる。

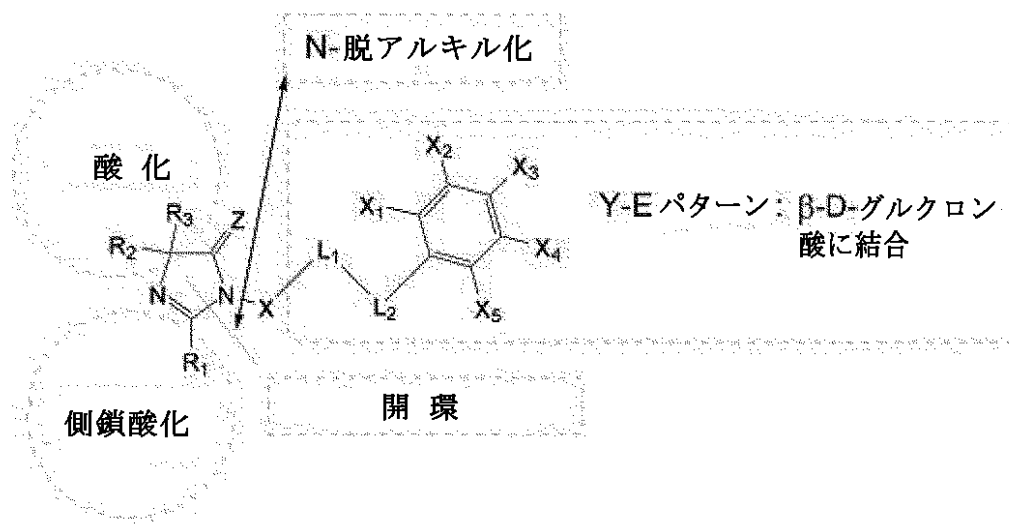
【0307】

本発明はまた、本発明の化合物のプロドラッグを含み、これは対象に投与された後、本発明において記載されたような化合物又は代謝物に変換され、本発明の化合物に匹敵する治療的効果を示す。好ましくは、期待される代謝物は、化合物の酸化から生じ、モノ-もしくはポリ-ヒドロキシル化された化合物に至る代謝物であるか、又はこれらのヒドロキシル化された代謝物の酸化の結果として生じる代謝物(ケトン、ヒドロキシ-ケトン又はカルボン酸誘導体)である。期待される代謝物はまた、グルコロン酸化から生じるもの、又はイミダゾロン環もしくは誘導体の開裂の結果として生じる別の代謝物、あるいは以下のスキームAに示されるようなN-脱アルキル化により生じる他の代謝物である:

30

【0308】

【化 1 2 0】



スキームA

【0309】

一つ又はそれ以上の同位体で標識された本発明の化合物もまた、本発明に含まれている：これらの化合物は、構造的には同一であるが、該構造の原子の少なくとも1個が同位体（放射性又は非放射性）で置き換えられているという事実において異なる。本発明の化合物の構造中に含まれ得る同位体の例は、例えばそれぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵Sである、水素、炭素、窒素、酸素及び硫黄から選択され得る。放射性同位体である³H及び¹⁴Cは、調製し易くかつ物質のインビボでのバイオアベイラビリティ調査の範囲での検出が容易であるため特に好ましい。重同位体（例えば²H）は、分析調査における内部標準としての用途に関して特に好ましい。

20

【0310】

本発明はまた、医薬として上記の化合物にも関する。

【0311】

本発明の別の主題は、薬剤学的に許容される担体中に、少なくとも一つの上記の化合物が、場合により一つ又は複数の他の治療的及び／又は化粧用の有効成分と共に含まれている医薬組成物に関連する。有利には、脂質及び糖質異常及び／又は高血圧症に関連した病態、例えばメタボリックシンドローム、糖尿病、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、肥満、高血圧症、炎症性疾患（喘息等）、インスリン抵抗性、神経変性病態、癌等に随伴する合併症の処置のための、及び／又は包括的な心血管リスクの減少のための医薬化合物である。本発明の医薬化合物は、好ましくは脂質代謝異常及び／又は高血圧症（特に、脂質代謝異常に付随しているか、もしくははしていない高血圧症、及び／又は糖尿病に付随しているか、もしくははしていない高血圧症）の処置に使用される。

30

【0312】

別の主題は、先に記載した化合物の少なくとも一つを、様々な病態、特に代謝異常及び／又は高血圧症に関連する病態（そのメタボリックシンドローム、糖尿病、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、肥満、高血圧症、炎症性疾患（特に喘息等）、インスリン抵抗性、神経変性病態、癌等に随伴する合併症を例として挙げることができる）の処置、ならびに包括的な心血管リスクの減少を意図した医薬化合物の調製のために使用することに関する。

40

【0313】

より一般的には、本発明の主題は、先に記載した化合物の少なくとも一つを、脂質代謝異常及び／又は高血圧症に関連した心血管疾患リスク因子の処置を意図し、そして次に包括的なリスクの減少を意図する、医薬組成物の調製のために使用することに関する。

【0314】

50

例えば（しかし、限定的ではない）、本発明の分子は有利には、現在市販されているか、又は開発中の他の治療的及び／又は化粧用の薬剤、例えば：

- 抗糖尿病薬：分泌促進物質（スルホニルウレア（グリベングラミド、グリメピリド、グリクラジド等）及びグリニド（レパグリニド、ナテグリニド等））、グルコシダーゼ阻害薬、PPAR アゴニスト（ロシグリタゾン、ピオグリタゾンなどのチアゾリジンジオン）、PPAR / アゴニスト混合物（テサグリタザル、ムラグリタザル）、pan-PPAR（3つのPPARアイソフォームを同時に活性化する化合物）、ビグアナイド（メトホルミン）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬（MK-431、ビルダグリプチン）、グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）アゴニスト（エクセナチド）等

- インスリン

- 脂質低下及び／又はコレステロール低下分子：フィブラート（フェノフィブラート、ゲムフィプロジル）、HMG-CoA還元酵素阻害薬又はヒドロキシメチルグルタリル補酵素A還元酵素（アトルバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンなどのスタチン）、コレステロール吸収阻害薬（エゼチミブ、植物ステロール）、CETP又はコレステリルエステル転送タンパク質阻害薬（トルセトラピブ）、ACAT、又はアシル補酵素Aコレステロールアシルトランスフェラーゼ（アバシミブ、エフルチミブ）、MTP（ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質）阻害薬、胆汁酸吸着剤（コレステラミン）、ビタミンE、多価不飽和脂肪酸、オメガ3脂肪酸、ニコチン酸型誘導体（ナイアシン）等

- 抗高血圧薬及び降圧性薬：ACE（アンジオテンシン-変換酵素）阻害薬（カプトプリル、エナラプリル、ラミプリル又はキナプリル）、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト（ロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、エボサルタン、イルベサルタン等）、ブロッカー（アテノロール、メトプロロール、ラベタロール、プロプラノロール）、チアジド及び非チアジド利尿薬（フロセミド、インダパミド、ヒドロクロロチアジド、抗アルドステロン）、血管拡張薬、カルシウムチャネルブロッカー（ニフェジピン、フェロジピン又はアムロジピン、ジルチアゼム又はベラパミル）等

- 抗血小板薬：アスピリン、チクロピジン、ジピリダモール、クロピドグレル、フルルビプロフェン等

- 抗肥満薬：シブトラミン、リパーゼ阻害薬（オルリスタット）、PPAR（ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体）アゴニスト及びアンタゴニスト、カンナビノイドCB1受容体アンタゴニスト（特にリモナバン）等

- 抗炎症薬：例えば、コルチコイド（プレドニゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン等）、インドールに由来するNSAID又は非ステロイド系抗炎症薬（インドメタシン、スリンダク）、アリアルカルボキシル基のNSAID（チアプロフェン酸、ジクロフェナク、エトドラク、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナブメトン、アルミノプロフェン）、オキシカム由来のNSAID（メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム）、フェナム酸系のNSAID、COX2選択性阻害薬（セレコキシブ、ロフェコキシブ）等

- 抗酸化薬：例えばプロブコール等

- 心不全の処置において使用される薬物：チアジド系及び非チアジド系利尿剤（フロセミド、インダパミド、ヒドロクロロチアジド、抗アルドステロン）、ACE（アンジオテンシン変換酵素）阻害薬（カプトプリル、エナラプリル、ラミプリル又はキナプリル）、ジギタリス薬（ジゴキシン、ジギトキシン）、ブロッカー（アテノロール、メトプロロール、ラベタロール、プロプラノロール）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（エノキシモン、ミルリノン）等

- 冠不全の処置において使用される薬物：ブロッカー（アテノロール、メトプロロール、ラベタロール、プロプラノロール）、カルシウムチャネルブロッカー（ニフェジピン、フェロジピン又はアムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼム又はベラパミル）、NO（一酸化窒素）ドナー（トリニトリン、硝酸イソソルビド、モルシドピン）、アミオダロン等

10

20

30

40

50

- 抗がん薬：細胞障害性薬物（DNA（デオキシリボ核酸）と相互作用する薬物、アルキル化剤、シスプラチン及び誘導体）、細胞分裂阻害薬物（GnRH（性腺刺激ホルモン放出ホルモン）類似体、ソマトスタチン類似体、プロゲステロン、抗エストロゲン薬、アロマターゼ阻害薬等）、免疫応答モジュレーター（インターフェロン、IL2等）等
- 抗喘息薬、例えば、気管支拡張薬（特に β_2 受容体アゴニスト）、コルチコイド、クロモグリク酸、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト（特にモンテルカスト）等
- 乾癬や皮膚炎などの皮膚の病態の処置において使用されるコルチコイド
- 血管拡張薬及び/又は抗虚血薬物（特にブフロメジル、イチョウエキス、ナフチドロフリル、ペントキシフィリン、ピリベジル）等と組み合わせて投与されてもよい。

【0315】

本発明はまた、対象、とりわけヒトに、上記に定義した化合物又は医薬組成物の有効量を投与することを含む、脂質代謝及び/又は高血圧症に関連した病態の処置の方法に係る。本発明の文脈において、用語「有効量」は、所望の生物学的結果を生み出すのに十分である化合物の量を指す。本発明の文脈において、用語「対象」は、哺乳類、特にヒトを意味する。

10

【0316】

用語「処置」は、治療的、対症的、又は予防的処置を表す。したがって、本発明の化合物は言明された疾患を有する対象（例えば哺乳類、とりわけヒト）に対して使用できる。本発明の化合物はまた、疾患の進行を遅らせるか鈍化させたり、あるいはさらなる進行を予防するために使用でき、したがって対象の状態を向上させる。本発明の化合物を、普通に疾患を発症するか、あるいは疾患発症の著しいリスクを有する可能性のある健康な対象に最終的には投与することができる。

20

【0317】

本発明の医薬発明は、有利には、医薬構成において許容される一つ又は複数の賦形剤又はビヒクルを含む（例えば、生理食塩水、生理的溶液、等張性溶液等の医薬上の使用と適合性があり、当業者に周知のものである）。組成物は、分散剤、溶解剤、安定剤、保存料等から選択される一つ又は複数の薬剤又は媒体を含み得る。これらの製剤に使用可能な薬剤又は媒体（溶液及び/又は注射用の及び/又は固体）は、特にメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリソルベート80、マンニトール、ゼラチン、乳糖、植物油、アカシア、リポソーム等である。組成物は、注射用懸濁液、ゲル、オイル、丸剤、坐剤、粉末、ジェルキャップ、カプセル、エアロゾル等の剤形に、最終的には持続性及び/又は徐放性を確実にするガレヌス剤形又は装置などの手段により製剤することができる。このような種類の製剤には、セルロース、カーボネート又はデンプンなどの薬剤が有利に使用できる。

30

【0318】

本発明の化合物又は組成物は、異なる方法及び異なる剤形により投与できる。したがって、例えば、これらは全身適用的に、経口、非経口、吸入、又は注射、例えば静脈内、筋肉内経路、皮下の経路、経皮の経路、動脈内の経路等により投与できる。注射には、化合物は、一般的に例えばシリンジ又は灌流を使用して注射可能な液体懸濁液の剤形に調製される。

40

【0319】

注射においてその速度及び/又は用量は、当業者により患者の状態、病態、投与の剤形等に従って適合させることができることが理解される。典型的には、化合物は投与当り $1\mu\text{g} \sim 2\text{g}$ の間で変化させた用量で投与され、好ましくは投与当り $0.1\text{mg} \sim 1\text{g}$ である。投与は、毎日もしくは一日に数回行うことができる。さらに、本発明の組成物は、これに加えて他の薬剤又は活性成分を含むことができる。

【0320】

本発明の別の主題は、本発明の多置換のイミダゾロンに由来する化合物を調製する方法に係る。

【0321】

50

本発明の化合物は、市販されている製品を使用して、当業者に周知の化学反応の組み合わせを創製して調製することができる。

【0322】

本発明の主題は、上記に開示された本発明の化合物の調製のための方法であって：

(i) ハロゲン化された誘導体、又はスルホン基、好ましくはメシルもしくはトシルを担持する誘導体を、モノ - 又は多置換されたイミダゾロンなどのヘテロ環に縮合させる工程、

あるいは、適切に置換されたアミノアミド及びオルト - エステルを環化させる工程、及び場合により工程 (i) の前及び / 又は後に

(ii) 官能基を挿入及び / 又は変換する、一つ又は複数の工程を含む方法に関する。

10

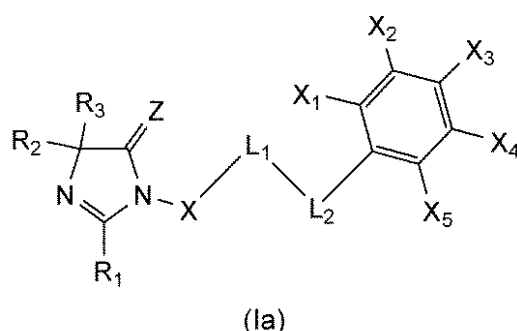
【0323】

式 (I) の化合物の調製

好ましくは、一般式 (I) の化合物は、一般式 (Ia) :

【0324】

【化121】



20

[式中、R1、R2、R3、Z、X、L1、L2、X1、X2、X3、X4 及び X5 は、先に定義した通りであり、基 X1、X2、X3、X4 及び X5 の少なくとも 1 個が - Y - E 型の基であり、ここで、E 基は、加水分解、熱分解又は水素化分解により E 基を与えるために使用できる基として定義される]

30

で示される中間体の加水分解、熱分解又は水素化分解 (A) を使用して合成される。

【0325】

この合成経路は、好ましくは E が少なくとも一つのカルボン酸官能基を有していれば適用される。その場合、E は、加水分解、熱分解又は水素化分解によりカルボン酸誘導体に変換できる化学官能基を含む基である。

【0326】

カルボン酸に加水分解できる化学官能基の幾つかの例は、酸誘導体 (エステル、チオエステル、オルトエステル等) 及びニトリル、テトラゾリル、1,3 - オキサゾール - 2 - イル、1,3 - オキサゾリン - 2 - イル等である。

40

【0327】

加水分解反応は、有利には、有機酸 (例えばトリフルオロ酢酸) 又は無機酸 (例えば塩酸) 又は塩基 (例えば水酸化ナトリウム) の存在下、水中又は水を含む溶媒の混合物中 (水 / メタノール、水 / エタノール、水 / THF (テトラヒドロフラン)、水 / ジオキサン等) で行うことができる。これらは、- 10 ~ 120 の間の温度で行われ、好ましくは 20 ~ 溶媒の還流温度の間である。

【0328】

熱分解が酸官能基を生成する化学官能基の幾つかの例は、tert - アルキルエステル、好ましくは tert - ブチルエステルである。

【0329】

50

熱分解反応は、好ましくは溶媒の非存在下（溶融ブレンド）又は不活性溶媒中、例えばジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、テトラヒドロフラン又はジオキサンなどで行われる。パラトルエンスルホン酸などの強酸を触媒量加えることは、熱分解において一般的に必要である。これらの反応は、好ましくは加熱下、有利には使用される溶媒の沸点で行われる。

【0330】

水素化分解が酸官能基を生成する化学官能基の幾つかの例は、アリアルアルキルエステル、好ましくはベンジルエステルである。

【0331】

水素化分解反応は、金属触媒（Pd/C、Pt等）の存在下、適切な溶媒中、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン（THF）、酢酸、酢酸エチル等などで行われる。これらは、0 ~ 60 の間の温度で行われ、好ましくは室温において、1 ~ 6 bar の間の水素圧下で行われる。別の経路は、ギ酸アンモニウムを用いてインサイチューで水素を生成させる。

【0332】

好ましくは、E は保護された形で酸官能基を含む。異なる置換基の官能基について、最適の保護基を選択することは、当業者に委ねられている。

【0333】

本発明の好ましい実施形態において、化合物（Ia）は化合物（I）のエステル化された形態に対応する。

【0334】

E 基中のエステル官能基の性質に従い、E 酸を再生成するには異なる方法が適用可能である：

（i）塩基性加水分解：この手法は、メチルエステル及びエチルエステルなどのアルキルエステルに適用可能である；

（ii）酸性加水分解：この手法は、tert-ブチルエステルなどのアルキルエステルに適用可能である；

（iii）水素化分解：この手法はベンジル型エステル及び類似体に適用可能である。

【0335】

E が少なくとも一つのテトラゾリル官能基を含む場合、E は、当業者に周知の方法によりテトラゾールに変換できるニトリル官能基などの化学官能基を含む基、あるいは保護基、好ましくは当業者に周知の方法で加水分解できるベンジロキシメチルエーテル又はトリチル基により保護されたテトラゾール基であり得る。

【0336】

E が少なくとも一つのアミド官能基を含む場合、E は、カルボン酸官能基などの、当業者に周知の方法によりアミドに変換できる化学官能基を含む基である。

【0337】

E が少なくとも一つのアシルスルホンアミド官能基を含む場合、E は、カルボン酸官能基などの、当業者に周知の方法によりアシルスルホンアミドに変換できる化学官能基を含む基である。

【0338】

E が少なくとも一つの水素化カルボニル官能基を含む場合、E は、カルボン酸官能基などの、当業者に周知の方法により水素化カルボニルに変換できる化学官能基を含む基である。

【0339】

Z が硫黄原子である、本発明の一般式（I）の化合物は、当業者に周知の従来の試薬、例えばローソン試薬を使用することによる反応によって、Z が酸素原子である本発明の一般式（Ia）の化合物より得られる。

【0340】

式（Ia）の化合物の調製

R1、R2、R3、Z、X、L1、L2、X1、X2、X3、X4 及び X5 が、先に定

10

20

30

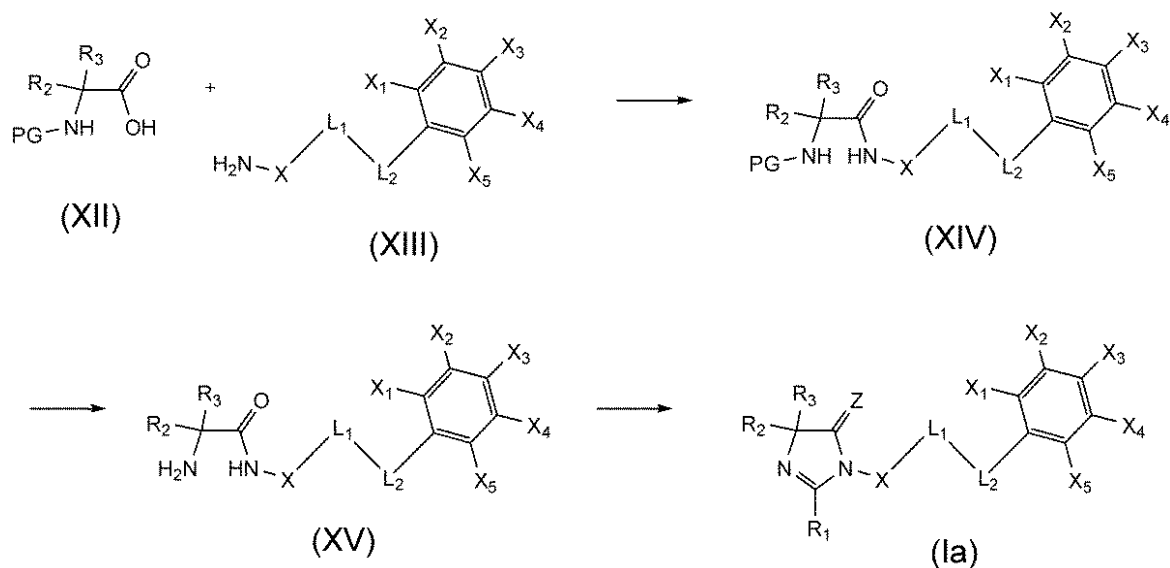
40

50

義した通りであり、基 X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 の少なくとも 1 個が、- Y - E 型の基であり、E 基が、加水分解、熱分解又は水素化分解により E 基を生成するために使用できる基として定義される、式 (I a) の化合物は、以下の方法によっても得ることができる (スキーム 1) :

【 0 3 4 1 】

【 化 1 2 2 】



スキーム 1

【 0 3 4 2 】

(a) P G が B O C (tert - ブチルオキシカルボニル) 又は C b z (ベンジルオキシカルボニル) などの保護基である、式 (X I I) のアミノ酸を、当業者に周知のカップリング試薬又は活性化剤の存在下で、式 (X I I I) の化合物と反応させて、式 (X I V) の化合物を得る ;

(b) 式 (X I V) の化合物を、当業者に周知の条件下で脱保護し、式 (X V) の化合物を得る ;

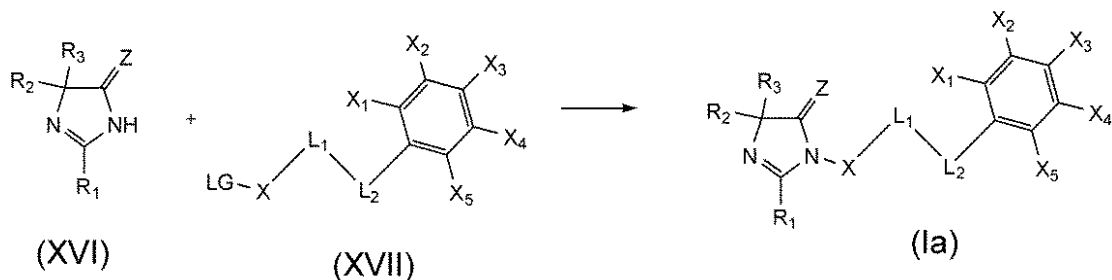
(c) 式 (X V) の化合物を、R 1 C 式 (O R 9) ₃ のオルトエステル : [式中、R 1 は、先に定義した通りであり、R 9 は、短アルキル鎖 (C 1 ~ C 4) である] と反応させる。

【 0 3 4 3 】

R 1、R 2、R 3、Z、X、L 1、L 2、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 が、先に定義した通りであり、基 X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 の少なくとも 1 個が、- Y - E 基であり、E 基が、加水分解、熱分解又は水素化分解により E 基を導く基であると定義される、式 (I a) の化合物は、好ましく、かつ有利には以下の方法によって得ることができる (スキーム 2 参照) : 一般式 (X V I) [式中、R 1、R 2、R 3 及び Z は、先に定義した通りである] で示されるヘテロ環誘導体と、一般式 (X V I I) [式中、X、L 1、L 2、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 は、先に定義した通りであり、W は、カルボキシル基又はエステル (- C O O R 4)、チオエステル (C O S R 4)、アミド (- C O N R 4 R 5)、チオアミド (- C S N R 4 R 5) もしくはアシルスルホンアミド (- C O N H S O ₂ R 6) 基などの誘導体であり、L G は、例えばハロゲン (ヨウ素、臭素、塩素) 又はメシルもしくはトシルなどの基から選択される脱離基である] で示される誘導体とを、当業者に周知の適切な活性化剤の存在下で縮合する。

【 0 3 4 4 】

【化 1 2 3】



10

スキーム 2

【 0 3 4 5】

縮合反応は、当業者に周知の多数の方法により達成できる。好ましい方法は、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル又はジメチルホルムアミドなどの溶媒で処理することからなる。そのような反応は、水素化ナトリウムや炭酸塩（炭酸カリウム又は炭酸ナトリウムとして）などの塩基の存在下で行われる。これらの反応は、 $-25 \sim 250$ の間の温度で行うことができ、好ましくは $-10 \sim$ 溶媒の沸点の間である。

【 0 3 4 6】

20

X、L1、L2、X1、X2、X3、X4及びX5が、先に定義した通りであり、基X1、X2、X3、X4又はX5の少なくとも1個が、Y-E型の基である、一般式(Ia)の化合物は、好ましく、かつ有利には以下の方法によって得ることができる（スキーム3参照）：式(LG-E)で示される化合物を、式(Ib)〔式中、X、L1、L2、X1、X2、X3、X4及びX5は、先に定義した通りであり、基X1、X2、X3、X4又はX5のうち少なくとも1個は、Y-H型の基であり、Yは、酸素原子又は硫黄原子である〕で示される化合物と反応させる（スキーム3）。Eは、加水分解、熱分解又は水素化分解によりE基の形成に導く基として定義される基である；LGは、場合により当業者に周知の活性化剤の存在下、例えばハロゲン（ヨウ素、臭素、塩素）又はメシルもしくはトシルなどのスルホン酸型の脱離基から選択される脱離基である。

30

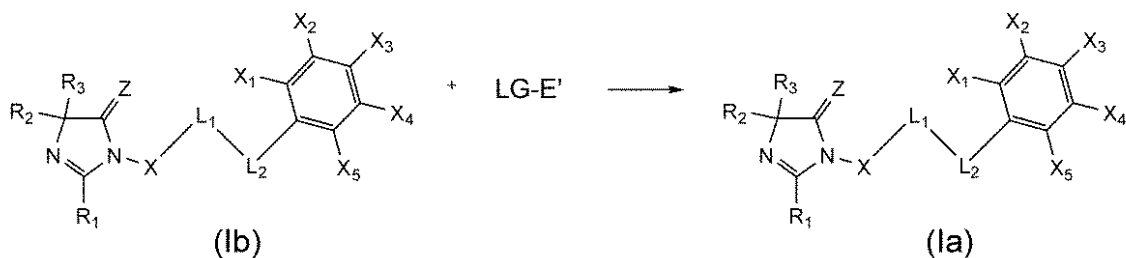
【 0 3 4 7】

LG-E基の縮合反応は、当業者に周知の多数の方法により達成できる。好ましい方法は、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル又はジメチルホルムアミドなどの溶媒で処理することからなる。そのような反応は、水素化ナトリウムや炭酸塩（例えば炭酸カリウム又は炭酸ナトリウム）などの塩基の存在下で行われる。これらの反応は、 $-25 \sim 250$ の間の温度で行うことができ、好ましくは $-10 \sim$ 溶媒の沸点の間である。

【 0 3 4 8】

【化 1 2 4】

40



スキーム 3

【 0 3 4 9】

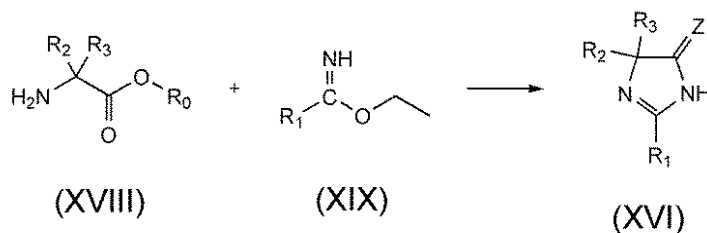
式(XVI)の化合物の調製

50

一般式 (XVI) [式中、R₁、R₂ 及び R₃ は、先に定義した通りであり、Z は、酸素原子である] で示される化合物を、一般式 (XVII) で示されるアミノ酸エステル及び一般式 (XIX) [式中、R₁、R₂ 及び R₃ は、先に定義した通りであり、R₀ は、アルキル基、好ましくはメチル又はエチルである] で示されるイミダートを使用して、Bernhart C et al., 1993により記載されている方法に従って調製する (スキーム 4)。

【0350】

【化125】



スキーム 4

10

【0351】

一般式 (XVII) の化合物は周知であり、市販されているか、あるいは当業者に周知の方法にしたがって調製できる。例えば、式 (XVII) [式中、R₂ 及び R₃ は、先に定義した通りであり、R₀ は、水素原子である] で示される化合物を使用して、フィッシャーエステル化法 (Tsang JW et al., 1984) にしたがって調製できる。これらの化合物はまた、当業者に周知の不斉合成法又はキラル精製法を使用して光学的に純粋なものとして得ることもできる。

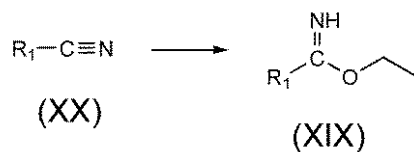
20

【0352】

一般式 (XIX) の化合物は、式 (XX) [式中、R₁ は、先に定義した通りである] で示されるニトリルを、エタノール中で塩酸などの酸の存在下で使用するにより調製する (Bernhart C et al., 2003, McElwain S and Nelson J, 1942) (スキーム 5)。

【0353】

【化126】



スキーム 5

30

【0354】

一般式 (XX) の化合物は周知であり、市販されているか、あるいは当業者に周知の方法に従って調製できる。

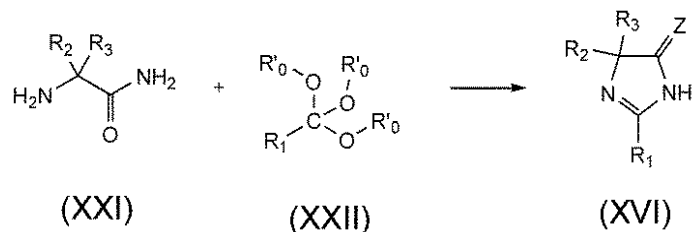
【0355】

別の合成方法によれば、一般式 (XVI) [式中、R₁、R₂ 及び R₃ は、先に定義した通りであり、Z は、酸素原子である] で示される化合物を、一般式 (XXI) で示されるアミノアミド及び一般式 (XXII) [式中、R₁、R₂ 及び R₃ は、先に定義した通りであり、R₀ は、短アルキル鎖 (C₁ ~ C₄) である] で示されるアルキルオルトエステルを使用して、酸媒体中で当業者に周知の方法で調製する (Bernhart C, Perreaut P, Ferrari B, Muneaux Y, Assens J, Clement J, Haudricourt F, Muneaux C, Taillades J, and Vignal M, 1993) (スキーム 6)。

40

【0356】

【化 1 2 7】



スキーム 6

10

一般式 (XXI) 及び一般式 (XXII) [式中、 R_0 、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、先に定義した通りである] で示される化合物は周知であり、市販されているか、あるいは当業者に周知の方法にしたがって調製できる。

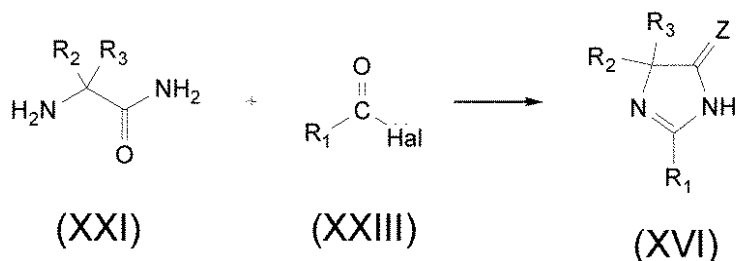
【0357】

3 番目の合成方法によれば、一般式 (XVI) [式中、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は、先に定義した通りであり、 Z は、酸素原子である] で示される化合物を、一般式 (XXIII) [式中、 R_1 は、先に定義した通りであり、 Hal は、ハロゲン、好ましくは塩素原子である] で示される酸ハライドを、一般式 (XXI) [式中、 R_2 及び R_3 は、先に定義した通りである] で示されるアミノ - アミドと反応させることにより調製する (スキーム 7)。

20

【0358】

【化 1 2 8】



スキーム 7

30

【0359】

一般式 (XXI) 及び一般式 (XXIII) [式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 が先に定義した通りである] で示される化合物は周知であり、市販されているか、あるいは当業者に周知の方法にしたがって調製できる。

【0360】

式 (XVII) の化合物の調製

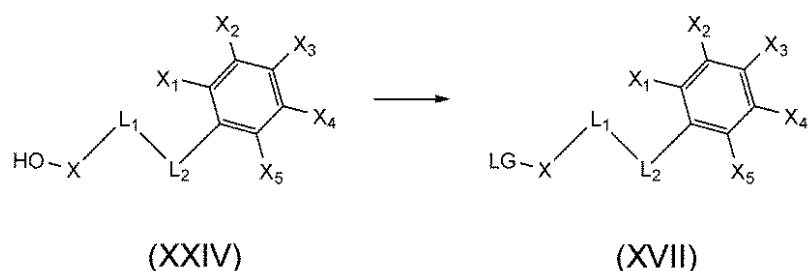
一般式 (XVII) [式中、 X 、 L_1 、 L_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び X_5 は、先に定義した通りであり、基 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 又は X_5 の少なくとも一つは、 $\text{Y}-\text{E}$ 型の基であり、ここで、 LG は、脱離基、例えば、ハロゲン、有利には酸素原子もしくは塩素原子、又はスルホン酸、有利にはメシラートもしくはトシラートである] で示される化合物を、当業者に周知の従来の条件下で、一般式 (XIV) [式中、 X 、 L_1 、 L_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び X_5 は、先に定義した通りであり、基 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 又は、 X_5 の少なくとも一つが $\text{Y}-\text{E}$ 型の基である] で示される化合物を使用して調製する (スキーム 8)。 X がメチレン基であり、そして L_1 がヘテロ環もしくは先に定義した通りの環である具体的なケースにおいては、一般式 (XVII) [式中、 LG は、ハロゲン原子、好ましくは酸素原子である] で示される化合物の合成は、有利には当業者に周知の条件下でのフリーラジカルハロゲン化により行うことができる。

40

50

【 0 3 6 1 】

【 化 1 2 9 】



スキーム 8

10

【 0 3 6 2 】

一般式 (X X I V) [式中、X、L 1、L 2、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 は、先に定義した通りであり、基 X 1、X 2、X 3、X 4 又は X 5 の少なくとも一つは、Y - E 型の基である] で示される化合物は、式 (L G - E) の化合物を、式 (X X I V a) [式中、X、L 1、L 2、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 が先に定義した通りであり、基 X 1、X 2、X 3、X 4 又は X 5 の少なくとも一つは、Y - H 型の基であり、Y は酸素原子もしくは硫黄原子である] で示される化合物と反応させることで得られる (スキーム 9)。E 基は、加水分解、熱分解又は水素化分解により E 基の形成に導く基として定義され；L G は、場合により当業者に周知の活性化剤の存在下、例えばハロゲン (ヨウ素、臭素、塩素を含む) 又はメシラートもしくはトシラートなどのスルホン酸型の基から選択される脱離基である。

20

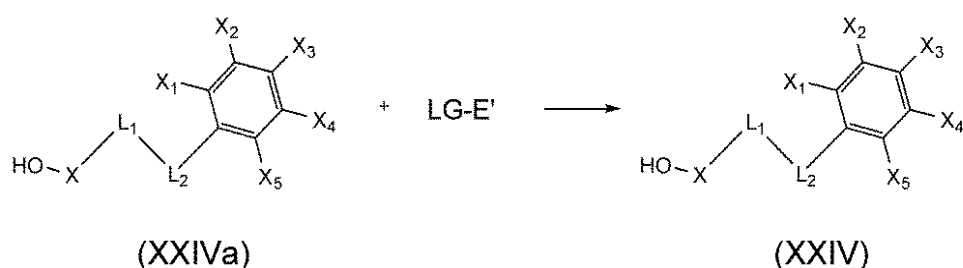
【 0 3 6 3 】

L G - E 基の縮合反応は、当業者に周知の多数の方法により達成できる。好ましい方法は、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル又はジメチルホルムアミドなどの溶媒で処理することからなる。そのような反応は、水素化ナトリウムや炭酸塩 (例えば炭酸カリウム又は炭酸ナトリウム) などの塩基の存在下で行われる。これらの反応は、- 2 5 ~ 2 5 0 の間の温度で行うことができ、好ましくは - 1 0 ~ 溶媒の沸点の間である。

30

【 0 3 6 4 】

【 化 1 3 0 】



スキーム 9

40

【 0 3 6 5 】

式 (X X I V a) [式中、X、L 1、L 2、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 は先に定義した通りであり、基 X 1、X 2、X 3、X 4 又は X 5 の少なくとも一つは、Y - H 型の基であり、Y は、酸素もしくは硫黄原子である] で示される化合物は、周知であり、市販されているか、あるいは当業者に周知の方法にしたがって調製できる。

【 0 3 6 6 】

幾つかの合成ルートが、式 (X V I I) の化合物の合成のためには好ましい：

- 該ルートは特に、一般式 (X V I I) [式中、L 2 は、共有結合であり、L 1 は、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 が、先に定義した通りである式 (I I) の基である] で示される化合物については、スズキ反応 (Zou Y et al., 2004) を適用すること

50

を含む；

- 該ルートは特に、式 (X V I I) : [式中、L 2 は、酸素原子もしくは硫黄原子であり、L 1 は、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 が先に定義した通りである式 (I I) の基である] で示される化合物については、芳香族求核置換反応 (Sawyer JS et al., 1998) を適用することを含む；

- 該ルートは特に、フリーデルクラフツ反応を、式 (X V I I) [式中、L 2 は、カルボニル基であり、L 1 は、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 が先に定義した通りである式 (I I) の基である] で示される化合物を得るために適用することを含む。

【 0 3 6 7 】

合成のために好ましいルートは特に、式 (X V I I) [式中、L 2 は、カルボニル基であり、L 1 は、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 が先に定義した通りである式 (I I) の基である] で示される化合物に選択的還元反応を適用して、式 (X V I I) [式中、L 2 は、メチレン基であり、L 1 は、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 が先に定義した通りである式 (I I) の基である] で示される化合物を得ることを含む。

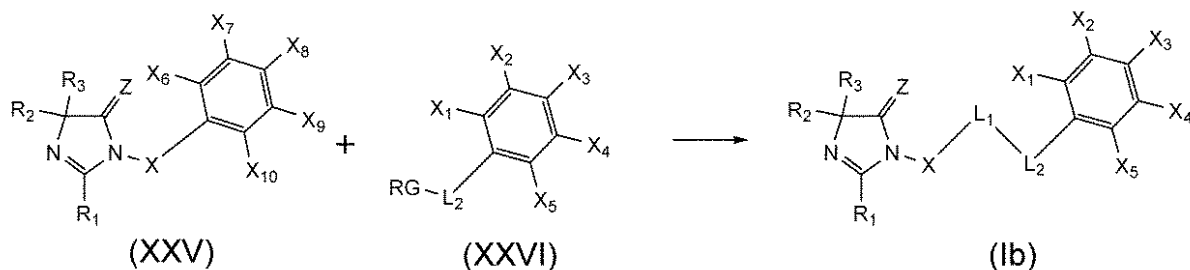
【 0 3 6 8 】

式 (I b) の化合物の調製

一般式 (I b) [式中、X、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 は、先に定義した通りであり、基 X 1、X 2、X 3、X 4 又は X 5 の少なくとも 1 個は、OR 4 基、有利にはヒドロキシもしくはメトキシ基であり、L 2 は、共有結合であり、そして L 1 は、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 が先に定義した通りである式 (I I) の基である] で示される化合物は、好ましくは、そして有利には以下の方法により得られる (スキーム 10 参照) : パラジウムを用いて触媒されるスズキ型カップリング反応を、一般式 (X X V) [式中、X 6、X 7、X 8、X 9 及び X 10 は、同一又は異なって、独立に水素もしくはハロゲン原子、酸もしくはボロン酸エステル基、NO₂、ニトリル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、-OR 4、-SR 4、-NR 4R 5、-SOR 6、-SO₂R 6 基又はヘテロ環であり、ここで、X 6、X 7、X 8、X 9 及び X 10 の一つは、ハロゲン、ボロン酸又はボロン酸エステルなどの RG 反応基である] で示される誘導体と、一般式 (X X V I) [式中、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 は、先に定義した通りであり、L 2 は、共有結合であり、RG は、ハロゲン又はボロン酸などの反応基である] で示される芳香族誘導体に対して、当業者に周知の金属触媒の存在下で、使用する。

【 0 3 6 9 】

【 化 1 3 1 】



スキーム 10

【 0 3 7 0 】

一般式 (I b) [式中、L 1、L 2、X、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 は、先に定義した通りであり、基 X 1、X 2、X 3、X 4 又は X 5 の少なくとも一つは、ヒドロキシ型 OR 4 基である] で示される化合物は、好ましくは、そして有利には、一般式 (I b) [式中、L 1、L 2、X、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 は、先に定義した通りであり、基 X 1、X 2、X 3、X 4 又は X 5 の少なくとも 1 個は、メトキシ型の OR 4 である] で示される化合物の脱メチル化反応を、当業者に周知の条件下、例えば三臭化ホウ素の存在下で行うことで得ることができる。

【 0 3 7 1 】

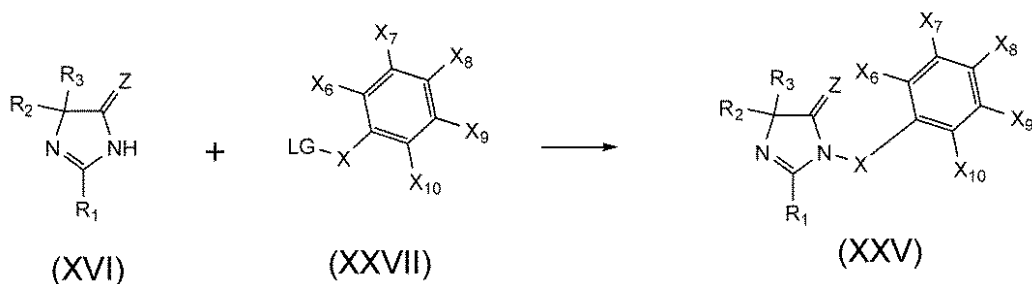
式 (X X V) の化合物の調製

一般式 (X X V) [式中、X 6、X 7、X 8、X 9 及び X 1 0 は、同一又は異なって、独立に水素もしくはハロゲン原子、酸もしくはボロン酸エステル基、N O₂、ニトリル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、- O R 4、- S R 4、- N R 4 R 5、- S O R 6、- S O₂ R 6 基又はヘテロ環であり、ここで、X 6、X 7、X 8、X 9 及び X 1 0 の 1 個は、ハロゲン型、ボロン酸型又はボロン酸エステル型の反応基である] で示される化合物は、好ましくは、そして有利には以下の方法にしたがって得られる (スキーム 1 1 参照) : 一般式 (X V I) [式中、R 1、R 2、R 3 及び Z は、先に定義した通りである] で示されるヘテロ環誘導体と、一般式 (X X V I I) [式中、X、X 6、X 7、X 8、X 9 及び X 1 0 は、先に定義した通りであり、L G は、例えばハロゲン (ヨウ素、臭素、塩素) 又はメシルもしくはトシルのようなスルホン酸基から選択される脱離基である] で示される誘導体とを、場合により当業者に周知の活性化剤の存在下で縮合する。

10

【 0 3 7 2 】

【 化 1 3 2 】



20

スキーム 1 1

【 0 3 7 3 】

縮合反応は、これらは当業者に周知の多数の方法により達成できる。好ましい方法は、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル又はジメチルホルムアミドなどの溶媒で処理することからなる。そのような反応は、水素化ナトリウムや炭酸塩 (炭酸カリウム又は炭酸ナトリウムとして) のような塩基の存在下で行われる。これらの反応は、- 2 5 ~ 2 5 0 の間の温度で行うことができ、好ましくは - 1 0 ~ 溶媒の沸点の間である。

30

【 0 3 7 4 】

一般式 (X X V I) 及び (X X V I I) [式中、L 2、X、X 1、X 2、X 3、X 4 及び X 5 は、先に定義した通りであり、X 6、X 7、X 8、X 9 及び X 1 0 は、同一又は異なって、独立に水素もしくはハロゲン原子、酸もしくはボロン酸エステル基、N O₂、ニトリル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、- O R 4、- S R 4、- N R 4 R 5、- S O R 6、- S O₂ R 6 基又はヘテロ環であり、ここで、X 6、X 7、X 8、X 9 及び X 1 0 の 1 個は、ハロゲン、ボロン酸又はボロン酸エステルなどの R G 反応基である] で示される化合物は、周知の化合物あり、市販されているか、あるいは当業者に周知の方法にしたがって調製できる。

40

【 0 3 7 5 】

図の説明

略語 :

- C p d = 化合物
- C t r l = 対照
- A n g . I I = アンジオテンシン I I
- P = 動脈圧
- mpk = mg / kg / 日

50

- L D L - コレステロール = 低密度リボタンパク質コレステロール
- H D L - コレステロール = 高密度リボタンパク質コレステロール
- V L D L - コレステロール = 超低密度リボタンパク質コレステロール

【 0 3 7 6 】

図 1 : 本発明の化合物の P P A R 活性化特性のインビトロ評価

サル腎臓線維芽細胞株 (C O S - 7) を用いて、酵母の G a l 4 転写因子の D N A 結合ドメインと、異なる P P A R のリガンドへの結合ドメインとから構成されるキメラの転写活性を測定することにより、インビトロで P P A R の活性化を評価した。

【 0 3 7 7 】

G a l 4 - P P A R 、 及び キメラに対し、 0 . 0 1 ~ 1 0 0 μ M の間の用量において化合物を試験した。誘発倍数、すなわち化合物により誘発される発光と、対照により誘発される発光との比を、各条件において測定する。誘発倍数が高いほど、化合物は P P A R 活性化特性を有する。

【 0 3 7 8 】

- 図 1 a : G a l 4 - P P A R 及び G a l 4 - P P A R キメラに対し、 0 . 0 1 ~ 1 0 0 μ M の間の用量において本発明の化合物を試験した。
- 図 1 b : 本発明の化合物の P P A R 及び P P A R (ヒトアイソフォーム) 活性化特性に対する E C 5 0 (μ M) 。 E C 5 0 は、最大効果の 5 0 % が得られる化合物濃度に対応する。 E C 5 0 が低いほど、受容体に対する本発明の化合物の親和性が高い。

【 0 3 7 9 】

図 2 : 本発明の化合物とヒトアンジオテンシン I I A T 1 受容体との間の結合のインビトロ評価

開示されている結果は、本発明の化合物のヒトアンジオテンシン I I A T 1 受容体への特異的結合を反映する。特異的結合は、過剰の非標識対照リガンド (サララシン) の存在下で決定された全結合と非特異的結合との間の違いに対応する。放射能標識された分子の置換を、本発明の化合物の各用量について測定した。 I C 5 0 は、対照分子 (サララシン) の結合の 5 0 % を阻害するのに必要な化合物濃度を表す。 I C 5 0 が低ければ低いほど、化合物の A T 1 受容体への親和性がより強い。

【 0 3 8 0 】

図 3 a 及び 3 b : アンジオテンシン I I A T 1 受容体に対する本発明の化合物のアンタゴニスト効果のエキソビボ評価

パーセント表示にて開示されている結果は、ヒトアンジオテンシン I I A T 1 受容体のアゴニスト又はアンタゴニストとして試験した本発明の化合物 1 、 2 1 、 5 3 及び 8 0 を、ウサギ胸部大動脈に対する効果を示す。測定したパラメーターは、各濃度の化合物により誘発された張力の最大変化であった。結果は、アンジオテンシン I I に対する対照応答の百分率として表示した。

- 図 3 a : 0 . 3 、 3 及び 3 0 μ M における本発明の化合物のアゴニスト活性
- 図 3 b : 0 . 3 、 3 及び 3 0 μ M における本発明の化合物のアンタゴニスト活性

【 0 3 8 1 】

図 4 a ~ 4 f : 本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価

本発明の化合物の効果を、アポリポタンパク質 E の E 2 アイソフォームを有するヒト化マウス (E 2 / E 2 マウス) においてインビボ評価した。

【 0 3 8 2 】

血漿総コレステロール及びトリグリセリドのレベルを、本発明の化合物で 7 日間経口処置した後の脂質異常症 (dyslipidemie) の E 2 / E 2 マウスにおいて測定した。これらのパラメーターを、対照動物 (本発明の化合物により処置されていない動物) において得られたものと比較した：測定された差は、本発明の化合物の脂質低下効果と同様に、体重に対する本発明の化合物の効果を示す。

- 図 4 a : 化合物 1 を、 2 5 、 5 0 、 1 0 0 及び 2 0 0 mpk で投与する 7 日間の処置後の血漿コレステロールレベル

10

20

30

40

50

- 図 4 b : 化合物 1 を、25、50、100 及び 200 mpk で投与する 8 日間の処置後の血漿トリグリセリドレベル

【0383】

本発明の化合物の効率を、肝臓及び精巣上体組織中での脂質及び / 又は糖質代謝に関与する遺伝子の発現を測定することによっても評価した。各遺伝子に対する発現レベルを、対照遺伝子 (肝臓組織については 36B4、そして精巣上体組織については 18S) の発現レベルに関して標準化した。誘発倍数、すなわち相対的シグナル (本発明の化合物により誘発された) と対照群において得られた相対値の平均との比を、次に算出した。誘発倍数が高いほど、化合物はより多く肝臓遺伝子発現を促進する。最終的な結果は、各実験群において得られた誘発値の平均として表示される。

10

- 図 4 c : 化合物 1 を 4 用量 (25、50、100 及び 200 mpk) で投与する処置を 7 日間行った後の E2 / E2 マウスの肝臓組織中の PDK4 (ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼのアイソフォーム 4) の発現

- 図 4 d : 化合物 1 を 4 用量 (25、50、100 及び 200 mpk) で投与する処置を 7 日間行った後の E2 / E2 マウスの肝臓組織中の ACO (アシル CoA オキシダーゼ) の発現

- 図 4 e : 化合物 1 を 4 用量 (25、50、100 及び 200 mpk) で投与する処置を 7 日間行った後の E2 / E2 マウスの肝臓組織中の ApoCIII (アポリポタンパク質 C3) の発現

20

- 図 4 f : 化合物 1 を 4 用量 (25、50、100 及び 200 mpk) で投与する処置を 7 日間行った後の E2 / E2 マウスの肝臓組織中の PECK (ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ) の発現

【0384】

図 5 a ~ 5 e : ApoE2 / E2 マウスにおける、本発明の化合物の脂質低下特性のインビボ評価

本発明の化合物の効果を、アポリポタンパク質 E の E2 アイソフォームを有するヒト化マウス (E2 / E2 マウス) においてインビボ評価した。

【0385】

血漿総コレステロール及びトリグリセリドのレベルを、本発明の化合物で 7 日間経口処置した後の脂質異常症の E2 / E2 マウスにおいて測定した。これらのパラメーターを、対照動物 (本発明の化合物により処置されていない動物) において得られたものと比較した: 測定された差は、本発明の化合物の脂質低下効果と同様に、体重に対する本発明の化合物の効果を示す。

30

- 図 5 a : 化合物 21 を、10、30 及び 100 mpk で投与する 7 日間の処置後の血漿コレステロールレベル

- 図 5 b : 化合物 21 を、10、30 及び 100 mpk で投与する 7 日間の処置後の、異なる血漿リポタンパク質画分でのコレステロールの分布

- 図 5 c : 化合物 21 を、10、30 及び 100 mpk で投与する 7 日間の処置後の血漿トリグリセリドレベル

【0386】

40

本発明の化合物の効率を、肝臓組織中で脂質及び / 又は糖質代謝、エネルギー消失及び抗炎症性応答に関与する遺伝子の発現を測定することによっても評価した。各遺伝子に対する発現レベルを、参照 36B4 遺伝子の発現レベルに関して標準化した。誘発倍数、すなわち相対的シグナル (本発明の化合物により誘発された) と対照群において得られた相対値の平均との比を、次に算出した。誘発倍数が高いほど、化合物はより多く遺伝子発現を促進する。最終的な結果は、各実験群において得られた誘発値の平均として表示される。

- 図 5 d : 化合物 21 を 10、30 及び 100 mpk で投与する処置を 7 日間行った後の E2 / E2 マウスの肝臓組織中の PDK4 (ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼのアイソフォーム 4) の発現

50

- 図 5 e : 化合物 2 1 を 1 0、3 0 及び 1 0 0 mpk で投与する処置を 7 日間行った後の E 2 / E 2 マウスの肝臓組織中の A C O (アシル C o A オキシダーゼ) の発現
【 0 3 8 7 】

図 6 a ~ 6 h : d b / d b マウスにおける、本発明の化合物の抗糖尿病及び脂質低下特性のインビボ評価

本発明の化合物の効果を、総コレステロール、トリグリセリド及び血漿グルコース及びインスリンのレベルを、本発明の化合物で 2 8 日間経口処置した後に測定して、インビボ評価を行った。これらのパラメーターを、対照動物 (本発明の化合物により処置されていない動物) において得られたものと比較した : 測定された差は、本発明の化合物のインスリン抵抗性に対する効果と同様に、本発明の化合物の脂質低下効果を示す。

- 図 6 a : 化合物 1 を、1 0、3 0 及び 1 0 0 mpk で投与する 2 8 日間の処置後の血漿トリグリセリドレベル

- 図 6 b : 化合物 1 を、1 0、3 0 及び 1 0 0 mpk で投与する 2 8 日間の処置後の血漿脂質レベル

- 図 6 c : 化合物 1 を、1 0、3 0 及び 1 0 0 mpk で投与する 2 8 日間の処置後の糖血症

- 図 6 d : 化合物 1 を、1 0、3 0 及び 1 0 0 mpk で投与する 2 8 日間の処置後のインスリン血症

【 0 3 8 8 】

本発明の化合物の効率を、肝臓組織中で脂質及び / 又は糖質代謝、エネルギー消失及び抗炎症性応答に関する遺伝子の発現を測定することによっても評価した。各遺伝子に対する発現レベルを、参照 3 6 B 4 遺伝子の発現レベルに関して標準化した。誘発倍数、すなわち相対的シグナル (本発明の化合物により誘発された) と対照群において得られた相対値の平均との比を、次に算出した。誘発倍数が高いほど、化合物はより多く遺伝子発現を促進する。最終的な結果は、各実験群において得られた誘発値の平均として表示される。

- 図 6 e : 化合物 1 を 1 0、3 0 及び 1 0 0 mpk で投与する処置を 2 8 日間行った後の d b / d b マウスの肝臓組織中の P D K 4 (ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼのアイソフォーム 4) の発現

- 図 6 f : 化合物 1 を 1 0、3 0 及び 1 0 0 mpk で投与する処置を 2 8 日間行った後の d b / d b マウスの肝臓組織中の C P T 1 b (カルニチンバルミトイルトランスフェラーゼ 1 b) の発現

- 図 6 g : 化合物 1 を 1 0、3 0 及び 1 0 0 mpk で投与する処置を 2 8 日間行った後の d b / d b マウスの肝臓組織中の A p o C I I I (アポリポタンパク質 C 3) の発現

- 図 6 h : 化合物 1 を 1 0、3 0 及び 1 0 0 mpk で投与する処置を 2 8 日間行った後の d b / d b マウスの肝臓組織中の F G b (フィブリノーゲン 鎖) の発現

【 0 3 8 9 】

図 7 a ~ 7 i : 本発明の化合物の脂質低下特性のインビトロ評価

本発明の化合物の効果を、血漿コレステロール、トリグリセリド及び血漿グルコース及びインスリンのレベルを、本発明の化合物で 2 8 日間経口処置した後に測定して、d b / d b マウスにおいてインビボ評価を行った。これらのパラメーターを、対照動物 (本発明の化合物により処置されていない動物) において得られたものと比較した : 測定された差は、本発明の化合物の脂質低下効果及びそれらのインスリン抵抗性に対する効果を示す。

- 図 7 a : 化合物 2 1 を 1 0 0 mpk で投与する 2 8 日間の処置後の血漿トリグリセリドレベル

- 図 7 b : 化合物 2 1 を 1 0 0 mpk で投与する 2 8 日間の処置後の血漿脂質レベル

- 図 7 c : 化合物 2 1 を 1 0 0 mpk で投与する 2 8 日間の処置後の糖血症

- 図 7 d : 化合物 2 1 を 1 0 0 mpk で投与する 2 8 日間の処置後のインスリン血症

【 0 3 9 0 】

本発明の化合物の効率を肝臓及び精巣上体脂肪組織中での糖質及び / 又は脂質代謝、エ

10

20

30

40

50

エネルギー消失及び抗炎症性応答に關与する遺伝子の発現を測定することによっても評価した。各遺伝子に対する発現レベルを、対照遺伝子（肝臓組織については36B4、そして精巢上体組織については18S）の発現レベルに關して標準化した。誘発倍数、すなわち相対的シグナル（本発明の化合物により誘発された）と対照群において得られた相対値の平均との比を、次に算出した。誘発倍数が高いほど、化合物はより多く肝臓遺伝子発現を促進する。最終的な結果は、各実験群において得られた誘発値の平均として表示される。

- 図7e：化合物21を100mpkで投与する処置を28日間行った後のdb/dbマウスの肝臓組織中のPDK4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼのアイソフォーム4）の発現

- 図7f：化合物21を100mpkで投与する処置を28日間行った後のdb/dbマウスの肝臓組織中のCPT1b（カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1b）の発現

- 図7g：化合物21を100mpkで投与する処置を28日間行った後のdb/dbマウスの肝臓組織中のApocIII（アポリポタンパク質C3）の発現

- 図7h：化合物21を100mpkで投与する処置を28日間行った後のdb/dbマウスの肝臓組織中のFGb（フィブリノーゲン鎖）の発現

- 図7i：化合物21を100mpkで投与する処置を28日間行った後のdb/dbマウスの精巢上体脂肪組織中のPEPCK（ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ）の発現

【0391】

図8a～8b：ラットにおける、本発明の化合物のアンジオテンシンIIアンタゴニスト特性のインビボ評価

- 図8a：アンジオテンシンIIの灌流下にあり、化合物1（1、3、10及び30mpk）により静脈内へ処置されたウィスターラットの動脈圧（P）の測定

mmHgで表示される結果は、本発明の化合物を規定の用量で投与した後に測定した動脈圧を表す。

- 図8b：アンジオテンシンIIの灌流下にあり、化合物21（1、3、10及び30mpk）により静脈内へ処置されたウィスターラットの動脈圧（P）の測定

mmHgで表示される結果は、本発明の化合物を規定の用量で投与した後に測定した動脈圧を表す。

- 図8c：アンジオテンシンII（50、100及び200ng/kg）の反復投与下にあり、化合物1（20mpk）により静脈内へ処置されたウィスターラットにおける動脈圧の差（P）の測定

【0392】

mmHgで表示される結果は、基底圧と、アンジオテンシンIIの静脈内投与の後（一時的な高血圧）であり、かつ本発明の化合物を20mpkで静脈内投与した後に測定された圧力との、測定された動脈圧の差を表す。

【0393】

図9、10及び11：本発明の化合物の心保護的な特性のインビトロ評価

- 図9：化合物1を150mpkで投与する14日間の処置後の血漿トリグリセリドレベル

測定されたレベルを、対照動物（本発明の化合物により処置されていない動物）において得られたものと比較した：測定された差は、本発明の化合物の脂質低下効果を示す。

- 図10a：アンジオテンシンIIの反復投与（50ng/kg）の前に、化合物1（150mpk）で14日間処置したSHRラットの動脈圧（P）の測定

mmHgで表示される結果は、14日間の処置の後に測定した動脈圧である。

- 図10b：アンジオテンシンII（50ng/kg）を3回続けて静脈内投与した後に、化合物1（150mpk）で14日間処置したSHRラットの動脈圧の差（P）の測定

mmHgで表示される結果は、基底圧と、アンジオテンシンIIの投与の後（一時的な高血圧）に測定された圧力との、測定された動脈圧の差を表す。

- 図 1 0 c : アンジオテンシン I I (5 0 ng/kg) を 3 回 続 け て 静 脈 内 投 与 し た 後 に、
化合物 1 (1 5 0 mpk) で 1 4 日 間 処 置 し た S H R ラ ッ ト の 動 脈 圧 の 差 (P) の 測 定
【 0 3 9 4 】

mmHg で 表 示 さ れ る 結 果 は、基 底 圧 と、ア ン ジ オ テ ン シ ン I I の 投 与 の 後 (一 時 的 高 血 圧) に 測 定 さ れ た 圧 力 と の、測 定 さ れ た 動 脈 圧 の 差 を 表 す。

- 図 1 1 a : 化 合 物 1 を 1 5 0 mpk で 投 与 す る 処 置 を 1 4 日 間 行 っ た 後 の S H R ラ ッ ト
中 の 肝 臓 組 織 に お け る A C O の 発 現
- 図 1 1 b : 化 合 物 1 を 1 5 0 mpk で 投 与 す る 処 置 を 1 4 日 間 行 っ た 後 の S H R ラ ッ ト
中 の 肝 臓 組 織 に お け る P D K 4 の 発 現
【 0 3 9 5 】

各 遺 伝 子 の 発 現 レ ベ ル を 決 定 し、次 に 対 照 3 6 B 4 遺 伝 子 の 発 現 レ ベ ル に 関 し て 標 準 化
す る。

【 0 3 9 6 】

誘 発 倍 数、す な わ ち 相 対 的 シ グ ナ ル (本 発 明 の 化 合 物 に よ り 誘 発 さ れ た) と 対 照 群 に お
い て 得 ら れ た 相 対 値 の 平 均 と の 比 を、次 に 算 出 し た。誘 発 倍 数 が 高 い ほ ど、化 合 物 は よ り
多 く 遺 伝 子 発 現 を 促 進 す る。最 終 的 な 結 果 は、各 実 験 群 に お い て 得 ら れ た 誘 発 値 の 平 均 と
し て 表 示 さ れ る。

【 0 3 9 7 】

図 1 2 : 本 発 明 の 化 合 物 に よ り 処 置 さ れ、P M A に よ り 刺 激 さ れ た 単 球 に よ る M C P 1 の
分 泌 を 測 定 す る こ と に よ る、本 発 明 の 化 合 物 の 抗 炎 症 性 特 性 の イ ン ビ ト ロ 評 価

本 発 明 の 化 合 物 に 関 連 し た 抗 炎 症 性 効 果 を、2 4 時 間 本 発 明 の 化 合 物 に よ り 処 置 し、同
時 に P M A (ホ ル ボ ー ル 1 2 - ミ リ ス タ ー ト 1 3 - ト ア セ タ ー ト、こ れ は 細 胞 の 炎 症 反 応
及 び そ の マ ク ロ フ ァ ー ジ へ の 分 化 を 誘 導 す る) で 刺 激 し た T H P 1 単 球 に よ る M C P 1 (単
球 走 化 性 タ ン プ ク 質 - 1) 分 泌 を 測 定 す る こ と に よ り 評 価 し た。M C P - 1 の 発 現 が 減
少 す る ほ ど、本 発 明 の 化 合 物 は 炎 症 性 反 応 を 阻 害 す る。

- 図 1 2 : 本 発 明 の 化 合 物 1 0 μ M で 2 4 時 間 処 置 し た 後 の、T H P - 1 単 球 中 の M C
P 1 (単 球 走 化 性 タ ン プ ク 質 - 1) 分 泌

【 0 3 9 8 】

図 1 3 : 本 発 明 の 化 合 物 に よ り 処 置 さ れ、L P S に よ り 刺 激 さ れ た H U V E C (ヒ ト 臍 帯
静 脈 内 皮 細 胞) に よ る M C P 1、I L 8、V C A M 及 び I C A M の 分 泌 を 測 定 す る こ と に
よ る、本 発 明 の 化 合 物 の 抗 炎 症 性 特 性 の イ ン ビ ト ロ 評 価

本 発 明 の 化 合 物 に 関 連 し た 抗 炎 症 性 効 果 を、2 4 時 間 L P S 1 μ g / μ l (リ ボ 多 糖
類) 刺 激 し た H U V E C (ヒ ト 臍 帯 静 脈 内 皮 細 胞) に よ る M C P 1 (単 球 走 化 性 タ ン プ ク
質 - 1)、I L 8 (イ ン タ ー ロ イ キ ン 8)、V C A M (血 管 細 胞 接 着 分 子) の 分 泌 を 測 定
す る こ と に よ り 評 価 し た。炎 症 性 マ ー カ ー の 分 泌 が 減 少 す る ほ ど、本 発 明 の 化 合 物 は 炎 症
性 反 応 を 阻 害 す る。

- 図 1 3 a : 本 発 明 の 化 合 物 1 0 μ M で 2 4 時 間 処 置 し た 後 の、H U V E C 中 の M C P
1 分 泌
- 図 1 3 b : 本 発 明 の 化 合 物 1 0 及 び 5 0 μ M で 2 4 時 間 処 置 し た 後 の、H U V E C 中
の I L 8 分 泌
- 図 1 3 c : 本 発 明 の 化 合 物 1 0 及 び 5 0 μ M で 2 4 時 間 処 置 し た 後 の、H U V E C 中
の V C A M 分 泌
- 図 1 3 d : 本 発 明 の 化 合 物 1 0 及 び 5 0 μ M で 2 4 時 間 処 置 し た 後 の、H U V E C 中
の I C A M 分 泌

【 0 3 9 9 】

統 計 分 析

一 変 量 分 散 分 析 (A N O V A) を 用 い て 異 な る 薬 理 学 試 験 の 統 計 的 研 究 を 行 っ た。結 果
を、パ ラ メ ー タ ー p の 値 : p < 0 . 0 5 (* で 示 す) ; p < 0 . 0 1 (* * で 示 す) ; p
< 0 . 0 0 1 (* * * で 示 す) に し た が っ て 対 照 群 に よ り 表 示 す る。

【 実 施 例 】

10

20

30

40

50

【 0 4 0 0 】

以下の実施例は、本発明を限定することなく説明する。これらの実施例において、特定された化合物の異なる分析を行った。融点 (MP) は摂氏で与えられ、他にことわりの無い限り、これらは化合物を再結晶せずに測定した。生成物の純度は、薄層クロマトグラフィー (TLC) 及び / 又は HPLC (高速液体クロマトグラフィー) により管理した。赤外スペクトル (IR) は、不活性な担体 (ゲルマニウム結晶) 上で行った。質量分析は、ESI-MS (エレクトロスプレーイオン化 - 質量分析) 又は MALDI-TOF (マトリックス支援レーザー脱離イオン化 - 飛行時間型) で行った。NMR スペクトルは、各分析のために調整された重水素化溶媒中、200 又は 300 MHz で記録した: DMSO- d_6 、CDCl $_3$ 又はメタノール- d_4 。以下の略語が、スペクトルの説明に用いられた: 1 重線に対し s、2 重線に対して d、2 重 2 重線に対して dd、に対して ddd、3 重線に対して t、2 重 3 重線に対して td、4 重線に対して q、5 重線に対して quint、6 重線に対して sext、多重線又は多数に対して m。

10

【 0 4 0 1 】

実施例 1 . イミダートの調製に関する一般手順

方法 1 A : 適切なニトリル (1 当量) を、気体塩酸で飽和している無水エタノール溶液に 0 で加えた。反応混合物を 0 で 96 時間撹拌した。次に混合物を無水ジエチルエーテルに溶解し、-80 の温度で冷却した。イミド酸エチル塩酸塩の沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで 20 にて洗浄した。結晶を P $_2$ O $_5$ の存在下、デシケーター中で乾燥させた。

20

【 0 4 0 2 】

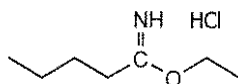
方法 1 B : 適切なニトリル (1 当量) を、気体塩酸 (6 . 3 当量) で飽和している無水エタノール溶液に 0 で加えた。反応混合物を室温で 96 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、デシケーター中で乾燥させた。

【 0 4 0 3 】

実施例 1 . 1 . ペンタンイミド酸エチル塩酸塩

【 0 4 0 4 】

【 化 1 3 3 】



30

【 0 4 0 5 】

前記の一般手順 (方法 1 A) に従って、パレロニトリルを使用して白色の粉末として調製した。

収率 : 76 %

IR : C = N : 1650 cm $^{-1}$

NMR ^1H (DMSO- d_6): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23-1.35 (m, 5H); 1.56 (quint, 2H, J=7.3Hz); 2.62 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.42 (q, 2H, J=7Hz); 11.17 (sl, 1H); 12.11 (sl, 1H)。

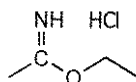
40

【 0 4 0 6 】

実施例 1 . 2 . アセトイミド酸エチル塩酸塩

【 0 4 0 7 】

【 化 1 3 4 】



【 0 4 0 8 】

前記の一般手順 (方法 1 A) に従って、アセトニトリルを使用して白色の粉末として調製した。

50

収率：27%

融点：112 ~ 114

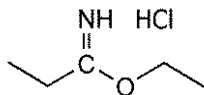
NMR ^1H (DMSO- d_6): 1.15 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 2.38 (s, 3H); 4.42 (q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$); 11.10 (sl, 1H); 12.12 (sl, 1H)。

【0409】

実施例 1.3. プロパンイミド酸エチル塩酸塩

【0410】

【化135】



10

【0411】

前記の一般手順(方法1A)に従って、プロピオニトリルを使用して白色の粉末として調製した。

収率：29%

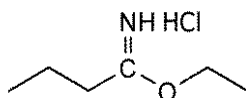
NMR ^1H (DMSO- d_6): 1.18 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.27 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$); 2.62 (q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$); 4.21 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 11.20 (sl, 1H); 12.02 (sl, 1H)。

【0412】

実施例 1.4. ブタンイミド酸エチル塩酸塩

【0413】

【化136】



20

【0414】

前記の一般手順(方法1A)に従って、ブチロニトリルを使用して白色の粉末として調製した。

収率：31%

融点：74 ~ 79

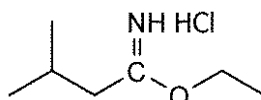
NMR ^1H (DMSO- d_6): 0.87 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.27 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$); 1.62 (sext, 2H, $J=7.3\text{Hz}$); 2.60 (t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$); 4.42 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 11.19 (sl, 1H); 12.11 (sl, 1H)。

【0415】

実施例 1.5. 3-メチルブタンイミド酸エチル塩酸塩

【0416】

【化137】



40

【0417】

前記の一般手順(方法1B)に従って、3-メチルブチロニトリルを使用して白色の粉末として調製した。

収率：99%

NMR ^1H (DMSO- d_6): 0.92 (d, 6H, $J=7.6\text{Hz}$); 1.18 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$); 2.04 (m, 1H); 2.51 (d, 2H, $J=5\text{Hz}$); 4.42 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 11.42 (sl, 2H)。

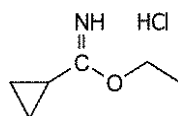
【0418】

実施例 1.6. シクロプロピルカルボキシイミド酸エチル塩酸塩

50

【 0 4 1 9 】

【 化 1 3 8 】



【 0 4 2 0 】

前記の一般手順（方法 1 B）に従って、シクロプロパンカルボニトリルを使用して白色の粉末として調製した。

収率：83%

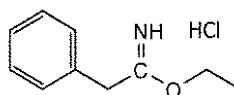
NMR ^1H (DMSO- d_6): 1.10-1.21 (m, 4H); 1.23 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$); 2.22 (m, 1H); 4.39 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 11.10 (sl, 1H); 12.18 (sl, 1H)。

【 0 4 2 1 】

実施例 1 . 7 . 2 - フェニルアセトイミド酸エチル塩酸塩

【 0 4 2 2 】

【 化 1 3 9 】



【 0 4 2 3 】

前記の一般手順（方法 1 B）に従って、2 - フェニルアセトニトリルを使用して白色の粉末として調製した。

収率：96%

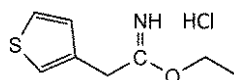
NMR ^1H (DMSO- d_6): 1.30 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$); 4.02 (s, 2H); 4.40 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 7.24-7.42 (m, 5H); 11.82 (sl, 2H)。

【 0 4 2 4 】

実施例 1 . 8 . 2 - (チオフエン - 3 - イル) アセトイミド酸エチル塩酸塩

【 0 4 2 5 】

【 化 1 4 0 】



【 0 4 2 6 】

前記の一般手順（方法 1 B）に従って、2 - (チオフエン - 3 - イル) アセトニトリルを使用して白色の粉末として調製した。

収率：99%

NMR ^1H (DMSO- d_6): 1.26 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$); 4.02 (s, 2H); 4.42 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 7.12 (dd, 1H, $J=4\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$); 7.20-7.50 (m, 2H); 7.52 (d, 1H, $J=1\text{Hz}$); 7.59 (q, 1H, $J=3\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$)。

【 0 4 2 7 】

実施例 2 . アミノ酸エステルの調製に関する一般手順

アミノカルボン酸（1当量）を、適切なアルコール（メタノール又はエタノール）に0で加え、混合物を無水塩酸で飽和した。次に塩化チオニルを一滴ずつ加えた。反応混合物を還流下で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルを粗残留物に加えた。得られた粉末を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。

【 0 4 2 8 】

実施例 2 . 1 . 1 - アミノシクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩

【 0 4 2 9 】

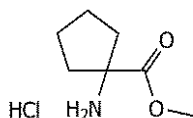
10

20

30

40

【化 1 4 1】



【 0 4 3 0】

前記の一般手順に従って、シクロロイシン及びメタノールを使用して白色の粉末として調製した。

収率：91%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 9/1)：0.5

融点：157～159 I R： C O：1742 cm⁻¹

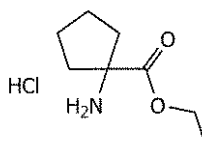
NMR ¹H (DMSO-d₆)：1.68-1.84 (m, 6H)；2.04 (m, 2H)；3.71 (s, 3H)。

【 0 4 3 1】

実施例 2.2. 1 - アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル塩酸塩

【 0 4 3 2】

【化 1 4 2】



【 0 4 3 3】

前記の一般手順に従って、シクロロイシン及びエタノールを使用して白色の粉末として調製した。

収率：82%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 9/1)：0.5

I R： C O：1736 cm⁻¹

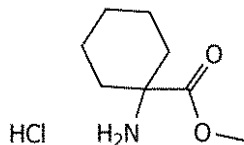
NMR ¹H (DMSO-d₆)：1.22 (t, 3H, 7 Hz)；1.70-2.13 (m, 8H)；4.17 (q, 2H, 7Hz)；8.83 (s, 3H)。

【 0 4 3 4】

実施例 2.3. 1 - アミノシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル塩酸塩

【 0 4 3 5】

【化 1 4 3】



【 0 4 3 6】

前記の一般手順に従って、1 - アミノシクロヘキサンカルボン酸及びメタノールを使用して白色の粉末として調製した。

収率：69%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 9/1)：0.5

融点：210

I R： C O：1741 cm⁻¹

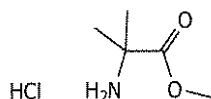
NMR ¹H (DMSO-d₆)：1.38-1.97 (m, 10H)；3.73 (s, 3H)；8.82 (s, 3H)。

【 0 4 3 7】

実施例 2.4. 1 - アミノイソ酪酸メチルエステル塩酸塩

【 0 4 3 8】

【化 1 4 4】



【0 4 3 9】

前記の一般手順に従って、1 - アミノイソ酪酸及びメタノールを使用して粘性の油状物として調製した。

収率：81%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 9/1)：0.5

10

IR：CO：1746 cm⁻¹

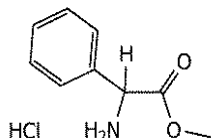
NMR ¹H (CDCl₃): 1.70 (s, 6H); 3.80 (s, 3H)。

【0 4 4 0】

実施例 2.5. DL - 2 - フェニルグリシンメチルエステル塩酸塩

【0 4 4 1】

【化 1 4 5】



20

【0 4 4 2】

前記の一般手順に従って、DL - 2 - フェニルグリシン及びメタノールを使用して調製した。

収率：67%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 9/1)：0.5

融点：207 ~ 209

IR：CO：1742 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO-d₆): 3.69 (s, 3H); 5.23 (s, 1H); 7.43-7.55 (m, 5H); 9.17 (s, 3H)。

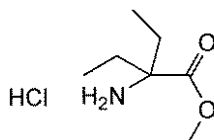
【0 4 4 3】

30

実施例 2.6. 2 - アミノ - 2 - エチルブタン酸メチル塩酸塩

【0 4 4 4】

【化 1 4 6】



【0 4 4 5】

前記の一般手順に従って、2 - アミノ - 2 - エチルブタン酸及びメタノールを使用して調製した

40

収率：47.5%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 9/1)：0.5

NMR ¹H (DMSO-d₆): 1.01 (t, 6H, J=7.6Hz); 1.97 (q, 4H, J=7.6Hz); 3.80 (s, 3H)。

【0 4 4 6】

実施例 3. イミダゾロンの調製に関する一般手順

イミド酸塩酸塩及びアミノ酸エステルを、炭酸ナトリウム溶液で前洗浄することにより個別に中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで個別に乾燥させ、減圧下で蒸発させた。キシレン及び酢酸(0.06当量)中のエステル(1当量)の溶液に、イミダート(1当量)を加えた。反応混合物を還流下で6時間撹拌した。混合物を

50

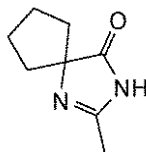
減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【 0 4 4 7 】

実施例 3 . 1 . 2 - メチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 4 4 8 】

【 化 1 4 7 】



10

【 0 4 4 9 】

1 - アミノシクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩 (実施例 2 . 1) 及びアセトイミド酸エチル塩酸塩 (実施例 1 . 2) を使用して、前記の一般手順に従って調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2、次に 9 7 / 3、次に 9 6 / 4) に付して、生成物を黄色の油状物として得た。

収率 : 2 0 %

NMR ^1H (CDCl_3): 1.60-2.15 (m, 8H); 2.16 (s, 3H)。

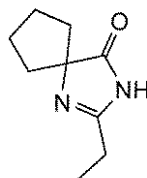
【 0 4 5 0 】

実施例 3 . 2 . 2 - エチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

20

【 0 4 5 1 】

【 化 1 4 8 】



【 0 4 5 2 】

30

1 - アミノシクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩 (実施例 2 . 1) 及びプロパンイミド酸エチル塩酸塩 (実施例 1 . 3) を使用して、前記の一般手順に従って調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2、次に 9 5 / 5、次に 9 0 / 1 0) に付して、生成物を油状物として得た。

収率 : 2 0 %

NMR ^1H (CDCl_3): 1.34 (t, 3H, J=7Hz); 1.75-2.04 (m, 8H); 2.50 (q, 2H, J=7Hz)。

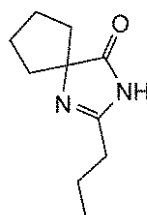
【 0 4 5 3 】

実施例 3 . 3 . 2 - プロピル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 4 5 4 】

40

【 化 1 4 9 】



【 0 4 5 5 】

1 - アミノシクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩 (実施例 2 . 1) 及びブタ

50

ンイミド酸エチル塩酸塩（実施例 1 . 4）を使用して、前記の一般手順に従って調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／メタノール 98 / 2、次に 97 / 3、次に 96 / 4）に付した。生成物を油状物として得た。

収率：32%

NMR ^1H (CDCl_3): 1.05 (t, 3H, J=7Hz); 1.75 (sext, 2H, J=7Hz); 1.80-2.02 (m, 8H); 2.49 (t, 2H, J=7Hz)。

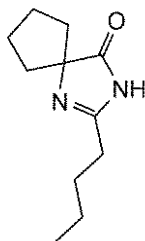
【0456】

実施例 3 . 4 . 2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0457】

10

【化150】



【0458】

20

前記の一般手順に従って、1 - アミノシクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩（実施例 2 . 1）及びペンタンイミド酸エチル塩酸塩（実施例 1 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／メタノール 95 / 5）に付した。生成物を油状物として得た。

収率：88%

R_f（ジクロロメタン／メタノール 95 / 5）：0.25

I R : C O : 1725 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.95 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.4 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.66 (quint, 2H, J=7.9Hz); 1.80-1.94 (m, 8H); 2.46 (t, 2H, J=7.6Hz); 9.38 (s, 1H)。

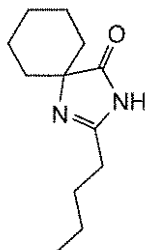
【0459】

30

実施例 3 . 5 . 2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0460】

【化151】



40

【0461】

前記の一般手順に従って、メチル 1 - アミノシクロヘキサニルカルボン酸メチルエステル塩酸塩（実施例 2 . 3）及びペンタンイミド酸エチル塩酸塩（実施例 1 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／メタノール 95 / 5）に付して、白色の粉末として得た。

収率：49%

R_f（ジクロロメタン／メタノール 95 / 5）：0.25

融点：123 ~ 125 I R : C O : 1732 cm^{-1}

50

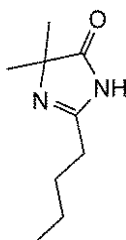
NMR ^1H (CDCl_3): 0.95 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.39 (sext, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 1.40-1.73 (m, 1 2H); 2.48 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 9.32 (s, 1H)。

【 0 4 6 2 】

実施例 3 . 6 . 2 - ブチル - 4 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 4 6 3 】

【 化 1 5 2 】



10

【 0 4 6 4 】

前記の一般手順に従って、1 - アミノイソ酪酸メチルエステル塩酸塩（実施例 2 . 4）及びペンタンイミド酸エチル塩酸塩（実施例 1 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 95 / 5）に付した。生成物を油状物として得た。

収率：28%

20

R_f（ジクロロメタン / メタノール 95 / 5）：0.25

I R : C O : 1733 cm^{-1}

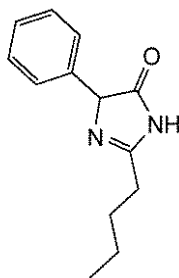
NMR ^1H (CDCl_3): 0.94 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.32 (s, 6H); 1.39 (quint, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 1.65 (sext, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 2.46 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 9.64 (s, 1H)。

【 0 4 6 5 】

実施例 3 . 7 . 2 - ブチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 4 6 6 】

【 化 1 5 3 】



30

【 0 4 6 7 】

前記の一般手順に従って、DL - 2 - フェニルグリシンメチルエステル塩酸塩（実施例 2 . 5）及びペンタンイミド酸エチル塩酸塩（実施例 1 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 95 / 5）に付した。生成物を白色の粉末として得た。

40

収率：5%

R_f（ジクロロメタン / メタノール 95 / 5）：0.25

融点：211 ~ 220 I R : C O : 1732 cm^{-1}

NMR ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 0.92 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.33 (sext, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 1.65 (quint, 2H, $J=7.9\text{Hz}$); 2.57 (t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$); 5.13 (s, 1H); 7.20-7.70 (m, 5H); 8.66 (s, 1H)。

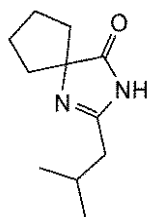
【 0 4 6 8 】

実施例 3 . 8 . 2 - イソブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

50

【 0 4 6 9 】

【 化 1 5 4 】



【 0 4 7 0 】

10

前記の一般手順に従って、1 - アミノシクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩（実施例 2 . 1）及び 3 - メチルブタンイミド酸エチル塩酸塩（実施例 1 . 5）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 98 / 2、次に 97 / 3、次に 96 / 4）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：39%

NMR ^1H (CDCl_3): 1.32 (d, 6H, $J=7.6\text{Hz}$); 1.61 (m, 2H); 1.71-1.96 (m, 8H); 2.10 (m, 1H)。

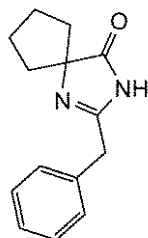
【 0 4 7 1 】

実施例 3 . 9 . 2 - ベンジル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

20

【 0 4 7 2 】

【 化 1 5 5 】



30

【 0 4 7 3 】

前記の一般手順に従って、1 - アミノシクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩（実施例 2 . 1）及び 2 - フェニルアセトイミド酸エチル塩酸塩（実施例 1 . 7）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 99 / 1、次に 97 / 3）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：28%

NMR ^1H (CDCl_3): 1.74-2.07 (m, 8H); 3.75 (s, 2H); 7.22-7.41 (m, 5H)。

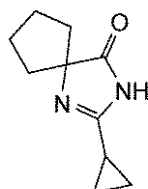
【 0 4 7 4 】

実施例 3 . 10 . 2 - シクロプロピル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

40

【 0 4 7 5 】

【 化 1 5 6 】



【 0 4 7 6 】

50

前記の一般手順に従って、1 - アミノシクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩（実施例 2 . 1）及びシクロプロピルカルボキシイミド酸エチル塩酸塩（実施例 1 . 6）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン/メタノール 95 / 5）に付した。生成物を油状物として得た。

収率：31%

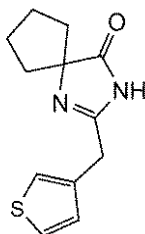
NMR ^1H (DMSO- d_6): 0.95 (m, 4H); 1.50-1.84 (m, 8H); 2.12 (m, 1H)。

【0477】

実施例 3 . 11 . 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0478】

【化157】



【0479】

前記の一般手順に従って、1 - アミノシクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩（実施例 2 . 1）及び 2 - (チオフェン - 3 - イル)アセトイミド酸エチル塩酸塩（実施例 1 . 8）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン/メタノール 99 / 1、次に 97 / 3）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：21%

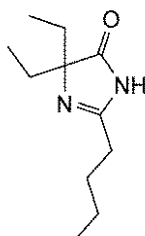
NMR ^1H (CDCl_3): 1.78-2.05 (m, 8H); 3.85 (s, 2H); 7.02 (dd, 1H, $J=4\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$); 7.20 (d, 1H, $J=1\text{Hz}$); 7.38 (q, 1H, $J=3\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$)。

【0480】

実施例 3 . 12 . 2 - ブチル - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0481】

【化158】



【0482】

2 - アミノ - 2 - エチルブタン酸メチル塩酸塩（実施例 2 . 6）及びペンタンイミド酸エチル塩酸塩（実施例 1 . 1）を使用して、前記の一般手順に従って調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤の勾配：ジクロロメタン/メタノール 100 / 0 ~ 98 / 2）に付した。生成物を油状物として得た。

収率：43.3%

NMR ^1H (CDCl_3): 0.76 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$); 0.93 (m, 6H); 1.4 (m, 2H); 1.74 (m, 6H); 2.25 (t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$); 2.52 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$)。

【0483】

実施例 4 . ヨウ化アルキルエステルの調製に関する一般手順

ブチルリチウム及びジイソプロピルアミンの存在下で、2-メチルプロパン酸メチルと適切なアルキルニヨウ化物とを下記の方法に従って反応させて、アルキルエステルヨウ化物を調製した：

不活性雰囲気下、N,N-ジイソプロピルアミン（1.1当量）をテトラヒドロフラン（10当量）に溶解した。0℃に冷却した溶液に、n-ブチルリチウム（1.1当量）を一滴ずつ加えた。次に溶液を-70℃に冷却し、その後2-メチルプロパン酸（1当量）を加えた。混合物を-70℃で15分間撹拌した。適切なジヨード化誘導体（2当量）を、-70℃で一滴ずつ加え、次に反応混合物を徐々に室温に温め、20時間撹拌した。次に溶液を、2N HClを加えることにより加水分解して、酸性のpHにした。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

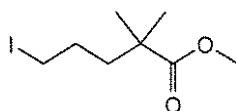
10

【0484】

実施例4.1. 2,2-ジメチル-5-ヨード-ペンタン酸メチル

【0485】

【化159】



【0486】

20

前記の一般手順に従って、2-メチルプロパン酸メチル及び1,3-ジヨードプロパンを使用して調製した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン）に付した。生成物を淡黄色の油状物として得た。

収率：79%

R_f（シクロヘキサン/酢酸エチル 98/2）：0.32

NMR ¹H (CDCl₃): 1.20 (s, 6H); 1.62 (m, 2H); 1.78 (m, 2H); 3.15 (t, 2H, J=7Hz); 3.69 (s, 2H)。

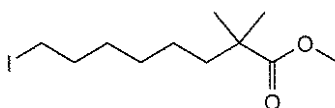
【0487】

実施例4.2. 2,2-ジメチル-8-ヨード-オクタン酸メチル

【0488】

30

【化160】



【0489】

前記の一般手順に従って、2-メチルプロパン酸メチル及び1,6-ジヨードヘキサンを使用して調製した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：82%

40

R_f（シクロヘキサン/酢酸エチル 98/2）：0.43

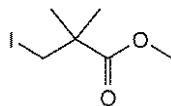
NMR ¹H (CDCl₃): 1.15 (s, 6H); 1.10-1.60 (m, 8H); 1.8 (m, 2H); 3.19 (m, 2H); 3.65 (s, 3H)。

【0490】

実施例4.3. 2,2-ジメチル-3-ヨード-プロパン酸メチル

【0491】

【化 1 6 1】



【0 4 9 2】

前記の一般手順に従って、2 - メチルプロパン酸メチル及びジヨードメタンを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン、次にシクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1）に付した。生成物を橙色の油状物として得た。

収率：5 1 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 8 / 2）：0 . 4 5

NMR ^1H (CDCl_3): 1.35 (s, 6H); 3.35 (s, 2H); 3.72 (s, 3H)。

【0 4 9 3】

実施例 5 . 臭化フェネチルの調製に関する一般手順

臭化フェネチルを、適切な 2 - (ヒドロキシフェニル) エタノールを使用して 2 工程で調製した：フェノール官能基をアルキル化し、次にアルキル鎖のヒドロキシル官能基を臭素化した。

【0 4 9 4】

フェノール官能基の置換

アセトニトリル中の適切なフェノール（1 当量）及び適切な臭素化誘導体（1 当量）の溶液に、炭酸カリウムの懸濁液を加えた。反応混合物を還流下で 1 2 時間撹拌した。混合物を室温に冷まし、1 N 塩酸溶液で酸性化し、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【0 4 9 5】

臭素化

予め調製した生成物（1 当量）及びトリフェニルホスフィン（1 . 2 当量）を、ジクロロメタンに溶解した。反応混合物を 0 に冷却し、その後臭素（1 . 2 当量）を加えた。反応混合物を室温で 5 時間撹拌し、次に減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

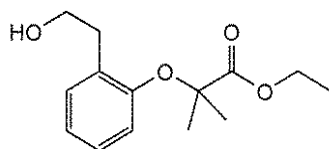
【0 4 9 6】

実施例 5 . 1 . 2 - (2 - (2 - ブロモエチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

5 . 1 . 1 2 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

【0 4 9 7】

【化 1 6 2】



【0 4 9 8】

前記の一般的な置換手順に従って、2 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノール及び 2 - ブロモイソ酪酸エチルから調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：6 8 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3）：0 . 3 0

I R : C O : 1 7 3 3 cm^{-1}

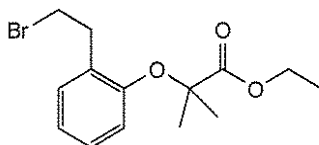
NMR ^1H (CDCl_3): 1.23 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); 1.65 (s, 6H); 2.93 (t, 2H, $J=6.2\text{Hz}$); 3.85 (t, 2H, $J=6.2\text{Hz}$); 4.21 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 6.68 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$); 6.93 (t, 1H, $J=6.4\text{Hz}$); 7.05-7.19 (m, 2H)。

【0499】

5.1.2 2 - (2 - (2 - ブロモエチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

【0500】

【化163】



10

【0501】

前記の一般的な臭素化手順に従って、2 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (実施例 5.1.1) から調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 95 / 5) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率 : 33%

Rf (シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) : 0.40

IR : CO : 1736 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 1.22 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); 1.65 (s, 6H); 3.19 (t, 2H, $J=7.9\text{Hz}$); 3.62 (t, 2H, $J=7.9\text{Hz}$); 4.22 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 6.66 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$); 6.92 (t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$); 7.15 (m, 2H)。

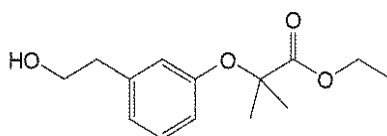
【0502】

実施例 5.2. 2 - (3 - (2 - ブロモエチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

5.2.1 2 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

【0503】

【化164】



30

【0504】

前記の一般的な置換手順に従って、3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノール及び 2 - ブロモイソ酪酸エチルから調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率 : 71%

Rf (シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 / 4) : 0.45

IR : CO : 1732 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 1.22 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); 1.57 (s, 6H); 2.75 (t, 2H, $J=6.7\text{Hz}$); 3.81 (t, 2H, $J=6.7\text{Hz}$); 4.24 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 6.65 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$); 6.71 (s, 1H); 6.81 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$); 7.13 (t, 1H, $J=7.9\text{Hz}$)。

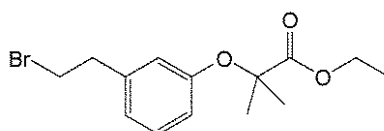
【0505】

5.2.2 2 - (3 - (2 - ブロモエチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

50

【 0 5 0 6 】

【 化 1 6 5 】



【 0 5 0 7 】

前記の一般的な臭素化手順に従って、2-(3-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチル(実施例5.2.1)から調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 98/2、次にシクロヘキサン/酢酸エチル 95/5)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

10

収率: 29%

R_f(シクロヘキサン/酢酸エチル 98/2): 0.3IR: CO: 1734 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.63 (s, 6H); 3.10 (t, 2H, J=7.6Hz); 3.53 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.24 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.72 (m, 2H); 6.83 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.18 (t, 1H, J=7.6Hz)。

【 0 5 0 8 】

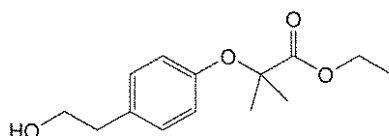
実施例5.3. 2-(4-(2-ブロモエチル)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチル

20

5.3.1 2-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチル

【 0 5 0 9 】

【 化 1 6 6 】



【 0 5 1 0 】

30

前記の一般的な置換手順に従って、4-(2-ヒドロキシエチル)フェノール及び2-プロモイソ酪酸エチルから調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 70/30)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 97%

R_f(シクロヘキサン/酢酸エチル 7/3): 0.2IR: CO: 1732 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 1.26 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.59 (s, 6H); 2.8 (t, 2H, J=6.7Hz); 3.81 (m, 2H); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 6.80 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.1 (d, 2H, J=8.5Hz)。

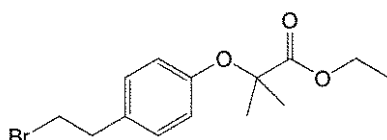
【 0 5 1 1 】

40

5.3.2 2-(4-(2-ブロモエチル)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチル

【 0 5 1 2 】

【 化 1 6 7 】



【 0 5 1 3 】

50

前記の一般的な臭素化手順に従って、2 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (実施例 5 . 3 . 1) から調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 5 / 5) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率 : 8 8 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 5 / 5) : 0 . 3 0

I R : C O : 1 7 3 3 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3) : 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.60 (s, 6H); 3.10 (t, 2H, J=7.6Hz); 3.53 (t 2H, J=7.9Hz); 4.24 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.80 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.08 (d, 2H, J=8.5 Hz)。

10

【 0 5 1 4 】

実施例 6 . ビアリアル臭化メチルの調製に関する一般手順

ビアリアル臭化メチルを、下記の方法に従っていくつかの工程で調製した :

【 0 5 1 5 】

方法 6 A : アルキル化フェノール官能基を有する適切なプロモフェノールを使用した。O - アルキル化に続いてスズキ反応を行った。次に芳香族メチルをフリーラジカル臭素化した。

【 0 5 1 6 】

プロモフェノール置換

アセトニトリル中の適切なプロモフェノール (1 当量) 及び適切なハロゲン化誘導体 (1 当量) の溶液に、炭酸カリウム (3 当量) の懸濁液を加えた。反応混合物を還流下で 1 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷まし、1 N 塩酸溶液で酸性化し、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

20

【 0 5 1 7 】

スズキ反応

テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ($\text{Pd} [\text{P} (\text{Ph}) _3] _4$) 誘導体 (0 . 0 1 当量) 及び予め調製した O - アルキル化生成物 (1 当量) を、褐色の色になるまで、テトラブチルアンモニウムブロミド (3 . 7 当量) と一緒に 1 2 0 に加熱した。次に炭酸カリウム溶液 (2 N) (1 当量) 及び適切なボロン酸 (1 . 1 5 当量) を加えた。反応混合物を 1 2 0 で 3 0 分間攪拌した。次に温度を 6 0 に下げ、ジエチルエーテルを注意しながら加えた。混合物を数分間激しく攪拌し、室温に冷ました。有機層を分離した。水層をエーテルで数回洗浄した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

30

【 0 5 1 8 】

メチル臭素化

N - プロモスクシンイミド (1 . 2 当量) 、ベンゾイルペルオキシド (0 . 0 8 当量) 及び予め調製したビフェニルメチル誘導体 (1 当量) を、クロロホルムに溶解した。反応混合物を、光源 (5 0 0 W) 下に還流下で攪拌した。還流下で 1 5 分間攪拌した後、混合物は褐色に変わり、徐々に退色した。混合物を室温に冷まし、水で洗浄した。水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。精製した生成物の分析は、芳香族環に臭素原子も有する誘導体の一部の存在を示すことができる。

40

【 0 5 1 9 】

方法 6 B : 適切なプロモフェノールを使用した。スズキ反応に続いて、O - アルキル化を行った。次に芳香族メチルをフリーラジカル臭素化した。

スズキ反応

1 . 2 - ジメトキシエタン (1 0 0 当量) 中の適切なボロン酸 (1 . 2 5 当量) 及び適切なプロモフェノール (1 当量) の溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ($\text{Pd} [\text{P} (\text{Ph}) _3] _4$) 誘導体 (0 . 0 3 4 当量) を窒素雰囲気下で加えた。

50

反応混合物を還流下で12時間撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【0520】

フェノール置換

ジメチルホルムアミド中の予め調製したフェニルフェノール(1当量)の溶液に、適切な臭素化誘導体(4当量)を80 で加え、その後炭酸カリウム(3当量)を加えた。反応混合物を、80 で12時間撹拌し、その後臭素化誘導体(4当量)及び炭酸カリウム(4当量)を再び加えた。反応混合物を80 で更に20時間撹拌した。ジメチルホルムアミドを減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチルと水に分配した。水層を酢酸エチルで洗淨した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

10

【0521】

メチル臭素化

四塩化炭素(80当量)中の予め調製したビフェニルメチル誘導体(1当量)の溶液に、N-プロモスクシンイミド(1.2当量)及び2,2'-アゾ-ビス-イソブチロニトリル(AIBN)(0.015当量)を加えた。反応混合物を80 で15分間撹拌し、次にAIBN(0.016)を加えた。混合物を還流下で12時間撹拌した。反応混合物を室温に冷ました。得られた沈殿物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物をジクロロメタンに取り、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で、次にブラインで洗淨した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

20

【0522】

方法6C:適切なヒドロキシフェニルボロン酸を使用した。スズキ反応に続いてO-アルキル化を行った。次に芳香族メチルをフリーラジカル臭素化した。

【0523】

スズキ反応

ジオキサン(30当量)中のプロモトルエン(1当量)の溶液に、適切なヒドロキシフェニルボロン酸(1.1当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($Pd[P(Ph)_3]_4$)誘導体(0.03当量)及び炭酸カリウム(3当量)を加えた。反応混合物を100 で16時間撹拌した。冷却した後、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチルに取り、ブラインで洗淨した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

30

【0524】

フェノール置換

ジメチルホルムアミド中の予め調製した4'-メチルビフェノール(1当量)の溶液に、炭酸カリウム(4当量)を加えた。懸濁液を80 で撹拌した。次にハロゲン化誘導体を一滴ずつ加え、反応混合物を80 で48時間撹拌した。炭酸カリウムを濾過し、ジメチルホルムアミドを減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチルに取り、ブラインで洗淨した。水層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

40

【0525】

メチル臭素化

四塩化炭素(80当量)中の予め調製したビフェニルメチル誘導体(1当量)の溶液に、N-プロモスクシンイミド(0.95当量)及び2,2'-アゾ-ビス-イソブチロニトリル(AIBN)(0.5当量)を加えた。反応混合物を80 で6時間撹拌した。反応混合物を室温に冷ました。得られた沈殿物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物をジクロロメタンに取り、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗淨した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

50

【0526】

方法6D：適切な1, 2, 4-トリアゾール-3-チオールを使用した。エステル官能基を有するチアゾロトリアゾール(thiazolotriale)を調製した。環化に続いて、エステル官能基の還元を行った。次にヒドロキシル基をN-ブロモスクシンイミド及びトリフェニルホスフィンで臭素化した。

【0527】

チアゾロトリアゾール中での1, 2, 4-トリアゾール-3-チオールの環化

無水エタノール中の1, 2, 4-トリアゾール-3-チオール(1当量)の溶液に、2-クロロアセト酢酸エチルを室温で一滴ずつ加えた。反応混合物を還流下で12時間撹拌した。得られた沈殿物を濾過し、エタノールで洗浄して、デシケーターで乾燥させた。

10

【0528】

エステル還元

予め調製したエステルを、無水THFに溶解した。溶液を氷浴で冷却した。テトラヒドリドアルミン酸リチウムを少量ずつ加えた。反応混合物を2時間撹拌した。水、2N水酸化ナトリウム溶液、次に水を加えた後、反応混合物を15分間撹拌し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。残留物をアセトニトリル中で再結晶化した。

【0529】

臭素化誘導体の調製

アセトニトリル中の予め調製したアルコール(1当量)の懸濁液に、トリフェニルホスフィン(3当量)を0で少量ずつ加えた。5分間撹拌した後、N-ブロモスクシンイミド(3当量)を0で少量ずつ加えた。反応混合物を室温で12時間撹拌し、次に減圧下で蒸発させた。残留物を最少量のジクロロメタンに取り、シリカゲルの濾過により精製した。

20

【0530】

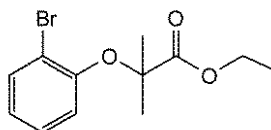
実施例6.1. 2-((4'-プロモメチルビフェニル-2-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸エチル及び2-((5-プロモ-4'-プロモメチルビフェニル-2-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸エチル

6.1.1 2-(2-プロモフェニルオキシ)-2-メチルプロパン酸エチル

【0531】

【化168】

30



【0532】

前記の一般的な置換手順(方法6A)に従って、2-ブロモフェノール及び2-プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤：シクロヘキサン/酢酸エチル 95/5)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

40

収率：47%

Rf(シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1)：0.55

IR：CO：1734 cm⁻¹

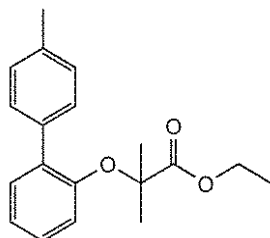
NMR ¹H (CDCl₃): 1.27 (t, 3H, J=7Hz); 1.63 (s, 6H); 4.26 (q, 2H, J=7Hz); 6.84-6.89 (m, 2H); 7.17 (td, 1H, J=6.7Hz, J=1.5Hz); 7.54 (dd, 1H, J=6.7Hz, J=1.5Hz)。

【0533】

6.1.2 2-((4'-メチルビフェニル-2-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸エチル

【0534】

【化 1 6 9】



【 0 5 3 5】

前記のスズキ反応（方法 6 A）に従って、2 - （2 - ブロモフェニルオキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチル（実施例 6 . 1 . 1）及び 4 - トリルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / ジクロロメタン 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

10

収率：58%

R_f（シクロヘキサン / ジクロロメタン 7 / 3）：0.30

I R：C O：1735 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 1.27 (t, 3H, J=7Hz); 1.44 (s, 6H); 2.41 (s, 3H); 4.25 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.89 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.08 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.23 (m, 3H); 7.35 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.5Hz); 7.49 (d, 2H, J=8.2Hz)。

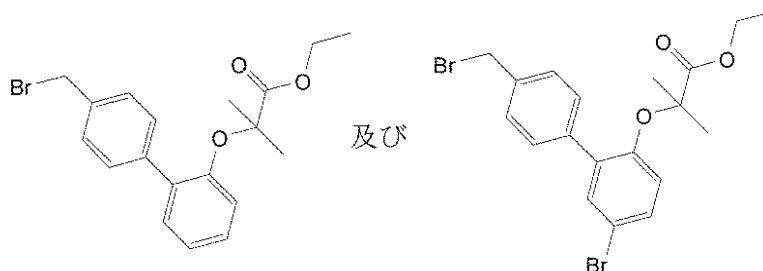
【 0 5 3 6】

20

6 . 1 . 3 2 - （（4' - ブロモメチルビフェニル - 2 - イル）オキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチル及び 2 - （（5 - ブロモ - 4' - ブロモメチルビフェニル - 2 - イル）オキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチル

【 0 5 3 7】

【化 1 7 0】



30

【 0 5 3 8】

前記の臭素化反応（方法 6 A）に従って、2 - （（4' - メチルビフェニル - 2 - イル）オキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチル（実施例 6 . 1 . 2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 95 / 5）に付した。生成物を無色の油状物（2つの化合物の混合物）として得た。

総収率：61%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2）：0.70

40

I R：C O：1733 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃)（芳香族環の非臭素化誘導体）：1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.65 (s, 6H); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 4.56 (s, 2H); 6.87 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.08 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.15-7.25 (m, 2H); 7.33 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.8Hz); 7.55 (d, 2H, J=7.6Hz)。

NMR ¹H (CDCl₃)（芳香族環の臭素化誘導体）：1.29 (t, 3H, J=7Hz); 1.65 (s, 6H); 4.29 (q, 2H, J=7Hz); 4.57 (s, 2H); 6.78 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2.9Hz); 6.88 (d, 1H, J=2.9Hz); 7.17 (d, 2H, J=8Hz); 7.33 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.50 (d, 1H, J=7.6Hz)。

【 0 5 3 9】

実施例 6 . 2 . 2 - （（4' - ブロモメチルビフェニル - 3 - イル）オキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチル及び 2 - （（6 - ブロモ - 4' - ブロモメチルビフェニル - 3 - イ

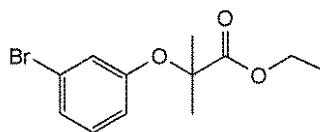
50

ル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

6.2.1 2 - (3 - ブロモフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

【0540】

【化171】



【0541】

10

前記の一般的な置換手順(方法6A)に従って、3 - ブロモフェノール及び2 - ブロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤: シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 85%

R_f (シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1): 0.50

IR: C=O: 1736 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 1.26 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.61 (s, 6H); 4.25 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.77 (d, 1H, J=7Hz); 7.03 (s, 1H); 7.08 (m, 2H)。

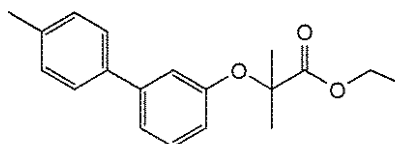
【0542】

6.2.2 2 - ((4' - メチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

20

【0543】

【化172】



【0544】

30

前記のスズキ反応(方法6A)に従って、2 - (3 - ブロモフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル(実施例6.2.1)及び4 - トリルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤: シクロヘキサン/ジクロロメタン 8/2、次にトルエン/シクロヘキサン 7/3)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 41%

R_f (シクロヘキサン/ジクロロメタン 7/3): 0.30

IR: C=O: 1733 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 1.28 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.66 (s, 6H); 2.42 (s, 3H); 4.27 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.81 (m, 1H); 7.13 (m, 1H); 7.22-7.33 (m, 4H); 7.48 (d, 2H, J=8.2Hz)。

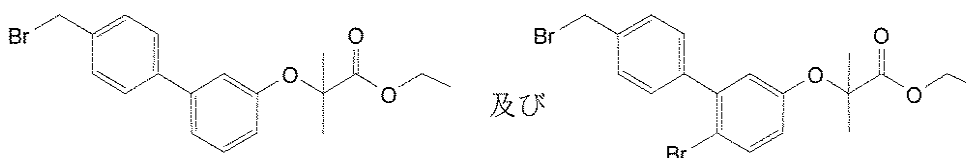
【0545】

40

6.2.3 2 - ((4' - ブロモメチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル及び2 - ((6 - ブロモ - 4' - ブロモメチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル

【0546】

【化173】



50

【 0 5 4 7 】

前記の臭素化反応（方法 6 A）に従って、2 - （（4' - メチルビフェニル - 3 - イル）オキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチル（実施例 6 . 2 . 2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / アセトン 9 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物（2 つの化合物の混合物）として得た。

全収率：5 7 %

R f（シクロヘキサン / アセトン 9 7 / 3）：0 . 2 5

I R： C O：1 7 3 2 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3)（芳香族環の非臭素化誘導体）：1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.66 (s, 6H); 4.27 (q, 2H, J=7Hz); 4.56 (s, 2H); 6.81-6.86 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2.6Hz); 7.12 (t, 1H, J=1.7Hz); 7.21-7.26 (td, 1H, J=6.5Hz, J=1.4Hz); 7.30-7.35 (m, 1H); 7.46 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.55 (d, 2H, J=8.2Hz)。

NMR ^1H (CDCl_3)（芳香族環の臭素化誘導体）：1.29 (t, 3H, J=7Hz); 1.62 (s, 6H); 4.21-4.30 (m, 4H); 6.67-6.73 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.9Hz); 6.86 (d, 1H, J=2.9Hz); 7.10-7.14 (d, 1H, J=7Hz); 7.26-7.32 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.48-7.53 (d, 2H, J=8.8Hz)。

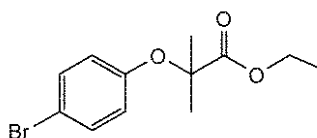
【 0 5 4 8 】

実施例 6 . 3 . 2 - （（4' - ブロモメチルビフェニル - 4 - イル）オキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチル

6 . 3 . 1 2 - （4 - ブロモフェニルオキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチル

【 0 5 4 9 】

【 化 1 7 4 】



【 0 5 5 0 】

前記の一般的な置換手順（方法 6 A）に従って、4 - ブロモフェノール及び 2 - ブロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 5 / 5）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：6 0 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1）：0 . 5 5

I R： C O：1 7 3 4 cm^{-1}

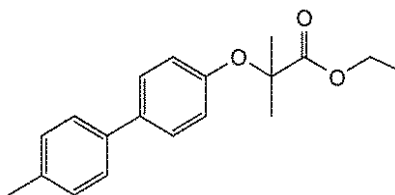
NMR ^1H (CDCl_3)：1.24 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.58 (s, 6H); 4.19-4.26 (q, 2H, J=7.5Hz); 6.73 (d, 2H, J=9.1Hz); 7.33 (d, 2H, J=9.1Hz)。

【 0 5 5 1 】

6 . 3 . 2 2 - （（4' - メチルビフェニル - 4 - イル）オキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチル

【 0 5 5 2 】

【 化 1 7 5 】



【 0 5 5 3 】

前記のスズキ反応（方法 6 A）に従って、2 - （4 - ブロモフェニルオキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチル（実施例 6 . 3 . 1）及び 4 - トリルボロン酸を使用して調製した

。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / ジクロロメタン 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：61%

R_f（シクロヘキサン / ジクロロメタン 6 / 4）：0.30

IR：CO：1722 cm⁻¹

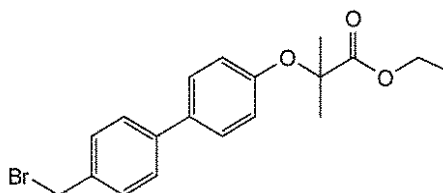
NMR ¹H (CDCl₃): 1.27 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.67 (s, 6H); 2.41 (s, 3H); 4.25-4.32 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.93-6.96 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.24-7.26 (d, 2H, J=7.7Hz); 7.45-7.49 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.48-7.53 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【0554】

6.3.3 2 - ((4' - ブロモメチルビフェニル - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチル
プロパン酸エチル

【0555】

【化176】



【0556】

前記の臭素化反応（方法6A）に従って、2 - ((4' - メチルビフェニル - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル（実施例6.3.2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 95 / 5）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：58%

R_f（シクロヘキサン / ジクロロメタン 6 / 4）：0.35

IR：CO：1730 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.66 (s, 6H); 4.26-4.33 (q, 2H, J=7Hz); 4.56 (s, 2H); 6.93-6.96 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.24-7.26 (d, 2H, J=7.7Hz); 7.45-7.49 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.48-7.53 (d, 2H, J=8.2Hz)。

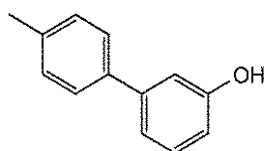
【0557】

実施例6.4. 2 - ((4' - ブロモメチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸tert-ブチル

6.4.1 4' - メチルビフェニル - 3 - オール

【0558】

【化177】



【0559】

前記のスズキ縮合方法（方法6B）に従って、3 - ブロモフェノール及び4 - トリルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン、次にシクロヘキサン / 酢酸エチル 95 / 5、次に9 / 1）に付した。生成物を褐色の油状物として得た。

収率：77%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1）：0.30

NMR ¹H (CDCl₃): 2.44 (s, 3H); 6.82 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.08 (s, 1H); 7.18 (d, 1H, J=8Hz); 7.27 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.31 (t, 1H, J=8Hz); 7.50 (d, 2H, J=8.2Hz)。

10

20

30

40

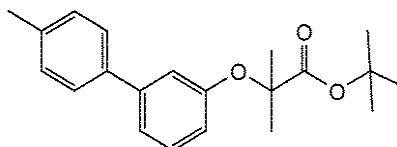
50

【 0 5 6 0 】

6 . 4 . 2 2 - ((4 ' - メチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸tert - ブチル

【 0 5 6 1 】

【 化 1 7 8 】



10

【 0 5 6 2 】

前記のアルキル化反応（方法 6 B）に従って、4' - メチルビフェニル - 3 - オール（実施例 6 . 4 . 1）及び 2 - プロモイソ酪酸tert - ブチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン、次にシクロヘキサン / 酢酸エチル 98 / 2、次に 99 / 1）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：40%

NMR ^1H (CDCl_3): 1.51 (s, 9H); 1.66 (s, 6H); 2.44 (s, 3H); 6.88 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$); 7.17 (s, 1H); 7.21-7.38 (m, 4H); 7.52 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$).

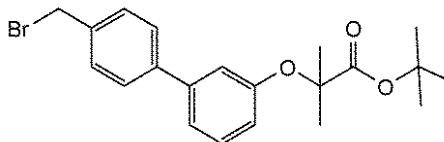
【 0 5 6 3 】

6 . 4 . 3 2 - ((4 ' - ブロモメチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸tert - ブチル

20

【 0 5 6 4 】

【 化 1 7 9 】



【 0 5 6 5 】

前記の臭素化反応（方法 6 B）に従って、2 - ((4 ' - メチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸tert - ブチル（実施例 6 . 4 . 2）を使用して調製した。抽出した後、無色の油状物として得られた生成物を、更にいかなる精製もしないで使用した。

30

収率：90%

NMR ^1H (CDCl_3): 1.45 (s, 9H); 1.62 (s, 6H); 4.56 (s, 2H); 6.88 (dd, 1H, $J=8.2\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$); 7.14 (s, 1H); 7.21-7.26 (d, 1H, $J=6.5\text{Hz}$); 7.30-7.35 (t, 1H, $J=7\text{Hz}$); 7.48 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$); 7.56 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$).

【 0 5 6 6 】

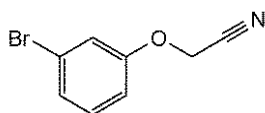
実施例 6 . 5 . 2 - ((4 ' - ブロモメチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) アセトニトリル

40

6 . 5 . 1 2 - (3 - ブロモフェノキシ) アセトニトリル

【 0 5 6 7 】

【 化 1 8 0 】



【 0 5 6 8 】

前記の一般的な置換手順（方法 6 A）に従って、3 - ブロモフェノール及び 2 - クロロアセトニトリルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤

50

：シクロヘキサン / ジクロロメタン 5 / 5) に付した。生成物を無色の油状物として得た。収率：93%

R_f (ジクロロメタン / 酢酸エチル 98 / 2) : 0.70

IR : C C : 1589 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃) : 4.76 (s, 2H); 6.92-6.95 (m, 1H); 7.16 (s, 1H); 7.22-7.24 (m, 2H)

。

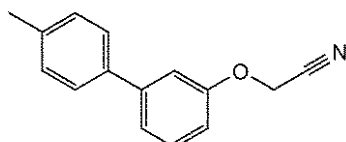
【0569】

6.5.2 2 - ((4' - メチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) アセトニトリル

【0570】

【化181】

10



【0571】

前記のスズキ反応 (方法6A) に従って、2 - (3 - ブロモフェニルオキシ) アセトニトリル (実施例6.5.1) 及び4 - トリルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 85 / 15) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

20

収率：70%

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2) : 0.50

IR : C C : 1588 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃) : 2.43 (s, 3H); 4.83 (s, 2H); 6.90-7.00 (m, 1H); 7.17 (d, 1H, J=1.8Hz); 7.24-7.36 (m, 3H); 7.40-7.45 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.50 (d, 2H, J=7.9Hz)。

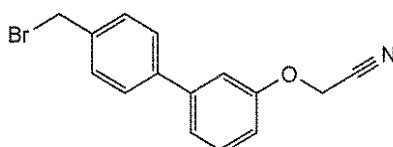
【0572】

6.5.3 2 - ((4' - ブロモメチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) アセトニトリル

【0573】

【化182】

30



【0574】

前記の臭素化反応 (方法6A) に従って、2 - ((4' - メチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) アセトニトリル (実施例6.5.2) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) に付した。生成物を白色の固体として得た。

40

収率：16%

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2) : 0.80

IR : C C : 1588 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃) : 4.57 (s, 2H); 4.85 (s, 2H); 6.98-7.03 (ddd, 1H, J=8.2Hz, J=2.6Hz, J=0.9Hz); 7.15-7.21 (dd, 1H, J=9.1Hz, J=2.6Hz); 7.30-7.36 (dd, 1H, J=6.4Hz, J=1.2Hz); 7.42-7.47 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.47-7.52 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.55-7.60 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【0575】

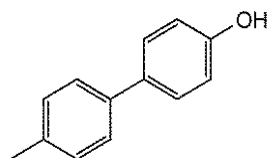
実施例6.6. 5 - ((4' - ブロモメチルビフェニル - 4 - イル) オキシ) - 2, 2 - ジメチル - ペンタン酸メチル

50

6.6.1 4'-メチルビフェニル-4-オール

【0576】

【化183】



【0577】

前記のスズキ反応（方法6C）に従って、4-ブロモトルエン及び4-ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1）に付した。生成物を淡黄色の固体として得た。

収率：49%

Rf（シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2）：0.37

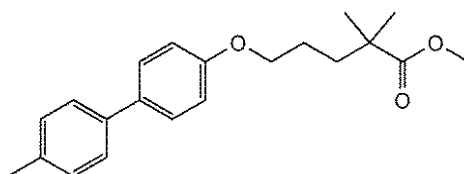
NMR ^1H (CDCl_3): 2.44 (s, 3H); 4.83 (s, 1H); 6.94 (d, 2H, J=8Hz); 7.30 (d, 2H, J=8Hz); 7.50 (t, 4H, J=8Hz)

【0578】

6.6.2 2,2-ジメチル-5-((4'-メチルビフェニル-4-イル)オキシ)ペンタン酸メチル

【0579】

【化184】



【0580】

前記の一般的な置換手順（方法6C）に従って、4'-メチルビフェニル-4-オール（実施例6.6.1）及び2,2-ジメチル-5-ヨード-ペンタン酸メチル（実施例4.1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：82%

Rf（シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2）：0.56

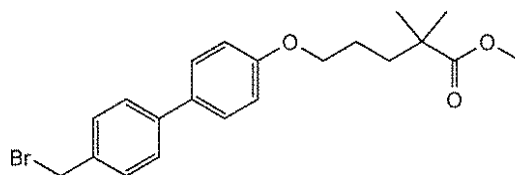
NMR ^1H (CDCl_3): 1.30 (s, 6H); 1.79 (m, 4H); 2.43 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 4.02 (t, 2H, J=6Hz); 6.99 (d, 2H, J=8Hz); 7.29 (t, 2H, J=8Hz); 7.50 (d, 2H, J=8Hz); 7.55 (d, 2H, J=8Hz)。

【0581】

6.6.3 5-((4'-ブロモメチルビフェニル-4-イル)オキシ)-2,2-ジメチル-ペンタン酸メチル

【0582】

【化185】



【0583】

前記の臭素化反応（方法6C）に従って、2,2-ジメチル-5-((4'-メチルビ

10

20

30

40

50

フェニル - 4 - イル) オキシ) ペンタン酸メチル (実施例 6 . 6 . 2) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率: 61%

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2): 0.45

NMR ¹H (CDCl₃): 1.25 (s, 6H); 1.76 (m, 4H); 3.70 (s, 3H); 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 4.56 (s, 2H); 6.98 (d, 2H, J=8Hz); 7.46 (d, 2H, J=8Hz); 7.53 (t, 4H, J=8Hz)。

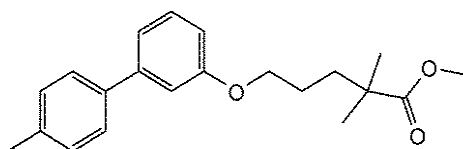
【0584】

実施例 6 . 7 . 5 - ((4' - ブロモメチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) - 2, 2 - ジメチル - ペンタン酸メチル

6 . 7 . 1 2, 2 - ジメチル - 5 - ((4' - メチル - ビフェニル - 3 - イル) オキシ) ペンタン酸メチル

【0585】

【化186】



【0586】

前記の一般的な置換手順 (方法 6 C) に従って、4' - メチルビフェニル - 3 - オール (実施例 6 . 4 . 1) 及び 2, 2 - ジメチル - 5 - ヨード - ペンタン酸メチル (実施例 4 . 1) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: シクロヘキサン / 酢酸エチル 98 / 2) に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率: 82%

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2): 0.57

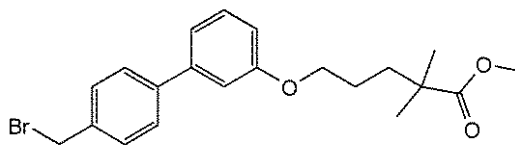
NMR ¹H (CDCl₃): 1.30 (s, 6H); 1.72 (m, 4H); 2.40 (s, 3H); 3.68 (s, 3H); 3.99 (t, 2H, J=6Hz); 6.85 (dd, 1H, J=8.5Hz; J=2Hz); 7.10 (t, 1H, J=2Hz); 7.20-7.38 (m, 4H); 7.49 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【0587】

6 . 7 . 2 5 - ((4' - ブロモメチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) - 2, 2 - ジメチル - ペンタン酸メチル

【0588】

【化187】



【0589】

前記の臭素化反応 (方法 6 C) に従って、2, 2 - ジメチル - 5 - ((4' - メチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) ペンタン酸メチル (実施例 6 . 7 . 1) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: シクロヘキサン、次にシクロヘキサン / 酢酸エチル 99 / 1、次に 98 / 2) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 50%

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2): 0.44

NMR ¹H (CDCl₃): 1.25 (s, 6H); 1.40-1.55 (m, 2H); 1.65-1.80 (m, 2H); 3.65 (s, 3H); 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 4.53 (s, 2H); 6.88 (dd, 1H, J=8.5Hz; J=2Hz); 7.10 (t, 1H, J=2Hz); 7.20-7.38 (m, 4H); 7.49 (d, 2H, J=8.2Hz)。

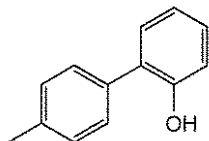
【 0 5 9 0 】

実施例 6 . 8 . 5 - ((4 ' - ブロモメチルピフェニル - 2 - イル) オキシ) - 2 , 2 - ジメチル - ペンタン酸メチル

6 . 8 . 1 4 ' - メチルピフェニル - 2 - オール

【 0 5 9 1 】

【 化 1 8 8 】



10

【 0 5 9 2 】

前記のスズキ反応（方法 6 C）に従って、4 - ブロモトルエン及び 2 - ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン、次にシクロヘキサン / 酢酸エチル 9 5 / 5、次に 9 / 1）に付した。生成物を油状物として得た。

収率：8 6 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2）：0 . 5 5

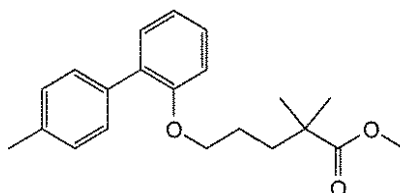
NMR ^1H (CDCl_3): 2.40 (s, 3H); 5.25 (s, 1H); 6.99 (m, 2H); 7.18-7.50 (m, 6H)。

【 0 5 9 3 】

6 . 8 . 2 2 , 2 - ジメチル - 5 - ((4 ' - メチルピフェニル - 2 - イル) オキシ) ペンタン酸メチル

【 0 5 9 4 】

【 化 1 8 9 】



30

【 0 5 9 5 】

前記の一般的な置換手順（方法 6 C）に従って、4' - メチルピフェニル - 2 - オール（実施例 6 . 8 . 1）及び 2 , 2 - ジメチル - 5 - ヨード - ペンタン酸メチル（実施例 4 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 8 / 2、次に 9 5 / 5）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：6 9 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2）：0 . 5 5

NMR ^1H (CDCl_3): 1.15 (s, 6H); 1.63 (m, 4H); 2.40 (s, 3H); 3.65 (s, 3H); 3.92 (t, 2H, J=6Hz); 6.99 (m, 2H); 7.15-7.38 (m, 4H); 7.45 (d, 2H, J=8Hz)。

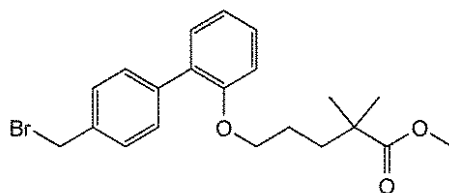
40

【 0 5 9 6 】

6 . 8 . 3 5 - ((4 ' - ブロモメチルピフェニル - 2 - イル) オキシ) - 2 , 2 - ジメチル - ペンタン酸メチル

【 0 5 9 7 】

【化 1 9 0】



【 0 5 9 8】

前記の臭素化反応（方法 6 C）に従って、2,2-ジメチル-5-((4'-メチルビフェニル-2-イル)オキシ)ペンタン酸メチル（実施例 6.8.2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 100 / 0 ~ 96 / 4）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：49%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2）：0.45

NMR ¹H (CDCl₃): 1.15 (s, 6H); 1.62 (m, 4H); 3.60 (s, 3H); 3.95 (t, 2H, J=6Hz); 4.54 (s, 2H); 6.99 (m, 2H); 7.20-7.45 (m, 4H); 7.55 (m, 2H)。

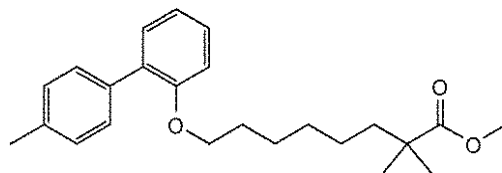
【 0 5 9 9】

実施例 6.9. 8-((4'-プロモメチルビフェニル-2-イル)オキシ)-2,2-ジメチル-オクタン酸メチル

2,2-ジメチル-8-((4'-メチルビフェニル-2-イル)オキシ)オクタン酸メチル

【 0 6 0 0】

【化 1 9 1】



【 0 6 0 1】

前記の一般的な置換手順（方法 6 C）に従って、4'-メチルビフェニル-2-オール（実施例 6.8.1）及び 2,2-ジメチル-8-ヨード-オクタン酸メチル（実施例 4.2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 98 / 2、次に 95 / 5）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：85%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2）：0.55

NMR ¹H (CDCl₃): 1.15 (s, 6H); 1.20-1.30 (m, 2H); 1.42-1.55 (m, 6H); 1.70 (t, 2H, J=7Hz); 2.39 (s, 3H); 3.65 (s, 3H); 3.95 (t, 2H, J=6Hz); 6.99 (m, 2H); 7.15-7.38 (m, 4H); 7.44 (d, 2H, J=8Hz)。

【 0 6 0 2】

6.9.2 8-((4'-プロモメチルビフェニル-2-イル)オキシ)-2,2-ジメチル-オクタン酸メチル

【 0 6 0 3】

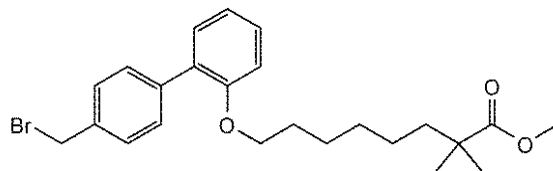
10

20

30

40

【化 1 9 2】



【 0 6 0 4】

前記の臭素化反応（方法 6 C）に従って、2,2-ジメチル-8-((4'-メチルビフェニル-2-イル)オキシ)オクタン酸メチル（実施例 6.9.1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン、次にシクロヘキサン/酢酸エチル 98/2、次に 96/4）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：48%

R_f（シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2）：0.45

NMR ¹H (CDCl₃): 1.15 (s, 6H); 1.18-1.59 (m, 8H); 1.70 (quint, 2H, J=7Hz); 3.64 (s, 3H); 3.95 (t, 2H, J=6Hz); 4.55 (s, 2H); 6.99 (m, 2H); 7.15-7.38 (m, 4H); 7.44 (d, 2H, J=8Hz)。

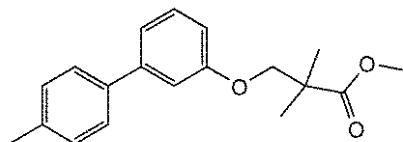
【 0 6 0 5】

実施例 6.10. 3-((4'-プロモメチルビフェニル-3-イル)オキシ)-2,2-ジメチル-プロパン酸メチル

6.10.1 2,2-ジメチル-3-((4'-メチルビフェニル-3-イル)オキシ)プロパン酸メチル

【 0 6 0 6】

【化 1 9 3】



30

【 0 6 0 7】

前記の一般的な置換手順（方法 6 C）に従って、4'-メチルビフェニル-3-オール（実施例 6.4.1）及び 2,2-ジメチル-3-ヨード-プロパン酸メチル（実施例 4.3）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン/酢酸エチル 98/2）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：70%

R_f（シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2）：0.50

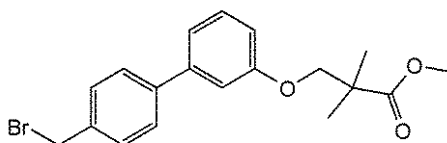
NMR ¹H (CDCl₃): 1.20 (s, 6H); 2.38 (s, 3H); 3.53 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 6.95 (m, 2H); 7.10-7.50 (m, 6H)。

【 0 6 0 8】

6.10.2 3-((4'-プロモメチルビフェニル-3-イル)オキシ)-2,2-ジメチル-プロパン酸メチル

【 0 6 0 9】

【化 1 9 4】



50

【 0 6 1 0】

前記の臭素化反応（方法 6 C）に従って、2, 2 - ジメチル - 3 - ((4' - メチルピフェニル - 3 - イル) オキシ) プロパン酸メチル（実施例 6 . 1 0 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 8 / 2、次に 9 5 / 5）に付した。生成物を黄色を帯びた油状物として得た。

収率：74%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2）：0.46

NMR ¹H (CDCl₃): 1.15 (s, 6H); 3.55 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 4.58 (s, 2H); 7.00 (m, 2H); 7.20-7.50 (m, 6H)。

【0611】

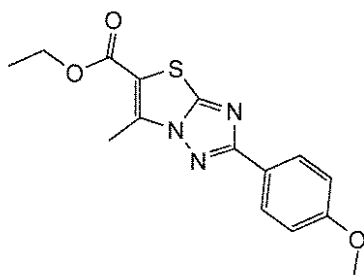
実施例 6 . 1 1 . 5 - プロモメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール

10

6 . 1 1 . 1 5 - エトキシカルボニル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール

【0612】

【化195】



20

【0613】

前記の環化反応（方法 6 D）に従って、5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - チオール及びクロロアセト酢酸エチルを使用して調製した。化合物を白色の固体として得た。

収率：52%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）：0.6

I R : C O : 1 7 0 6 cm⁻¹

30

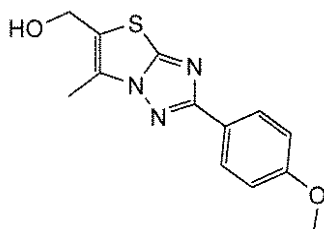
NMR ¹H (DMSO): 1.33 (t, 3H, J=7.3Hz); 2.84 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 4.35 (q, 2H, J=7.3Hz); 7.05 (d, 2H, J=8.8Hz); 8.02 (d, 2H, J=8.8Hz)。

【0614】

6 . 1 1 . 2 5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール

【0615】

【化196】



40

【0616】

前記の還元反応（方法 6 D）に従って、5 - エトキシカルボニル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール（実施例 6 . 1 1 . 1）を使用して調製した。生成物をアセトニトリル中で再結晶化することにより精製した。生成物を白色の固体として得た。

収率：34%

50

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40) : 0.2

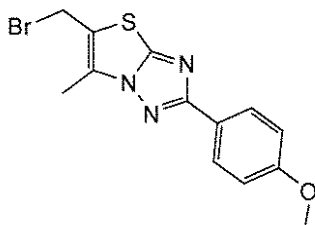
NMR ¹H (メタノール-d₄): 2.55 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.76 (s, 2H); 7.01 (d, 2H, J=8.8Hz); 8.03 (d, 2H, J=8.8Hz)。

【0617】

6.11.3 5 - ブロモメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3, 2 - b] [1, 2, 4] トリアゾール

【0618】

【化197】



10

【0619】

前記の臭素化反応 (方法 6D) に従って、5 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3, 2 - b] [1, 2, 4] トリアゾール (実施例 6.11.2) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30) に付した。生成物を黄色を帯びた固体として得た。

20

収率 : 35%

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30) : 0.4

NMR ¹H (DMSO): 2.53 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 5.15 (s, 2H); 7.05 (d, 2H, J=8.8Hz); 8.00 (d, 2H, J=8.8Hz)。

【0620】

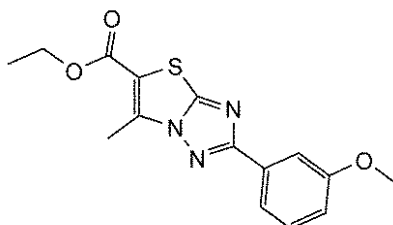
実施例 6.12. 5 - ブロモメチル - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3, 2 - b] [1, 2, 4] トリアゾール

6.12.1 5 - エトキシカルボニル - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3, 2 - b] [1, 2, 4] トリアゾール

30

【0621】

【化198】



40

【0622】

前記の環化反応 (方法 6D) に従って、5 - (3 - メトキシフェニル) - 2H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - チオール及びクロロアセト酢酸エチルを使用して調製した。化合物を白色の固体として得た。

収率 : 33.3%

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30) : 0.5

IR : C=O : 1694 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO): 1.43 (t, 3H, J=7.2Hz); 2.95 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 4.41 (q, 2H, J=7.2Hz); 7.01 (m, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.80 (d, 2H, J=7.6Hz)。

【0623】

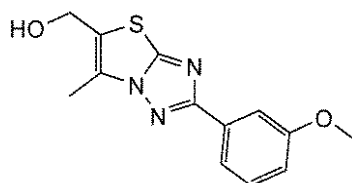
6.12.2 5 - ヒドロキシメチル - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - チ

50

アゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール

【 0 6 2 4 】

【 化 1 9 9 】



【 0 6 2 5 】

10

前記の還元反応（方法 6 D）に従って、5 - エトキシカルボニル - 2 - （3 - メトキシフェニル） - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール（実施例 6 . 1 2 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：55.4%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30）：0.15

NMR ¹H (CDCl₃): 2.53 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 4.78 (s, 2H); 6.98 (m, 1H); 7.37 (m, 1H); 7.27 (m, 1H); 7.78 (m, 1H)。

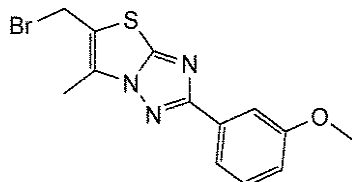
【 0 6 2 6 】

6 . 1 2 . 3 5 - ブロモメチル - 2 - （3 - メトキシフェニル） - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール

20

【 0 6 2 7 】

【 化 2 0 0 】



【 0 6 2 8 】

30

前記の環化反応（方法 6 D）に従って、5 - ヒドロキシメチル - 2 - （3 - メトキシフェニル） - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール（実施例 6 . 1 2 . 2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30）に付した。生成物を黄色を帯びた固体として得た。

収率：31%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30）：0.5

NMR ¹H (CDCl₃): 2.60 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 4.67 (s, 2H); 7.00 (m, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.78 (m, 1H)。

【 0 6 2 9 】

40

実施例 7 . ベンゾイル臭化ベンジルの調製に関する一般手順

ベンゾイル臭化ベンジルを、トルエン及び適切なメトキシベンゾイルクロリドを使用して、3又は4工程で調製した。フリーデルクラフツァシル化に続いて、メトキシ官能基の脱メチル化、次にO - アルキル化を行った。次に芳香族メチルをフリーラジカル臭素化した。

【 0 6 3 0 】

フリーデルクラフツァシル化

トルエン（10当量）中の塩化アルミニウム（1.1当量）の溶液に、適切な塩化アシル（1当量）を0で一滴ずつ加えた。反応混合物を12時間室温に撹拌した。次に反応混合物を、水を加えることによりゆっくり加水分解し、次に酢酸エチルで抽出した。合わ

50

せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【0631】

脱メチル化

クロロホルム中の予め調製したメトキシ誘導体の溶液に、三臭化ホウ素（2当量）を0で一滴ずつ加えた。反応混合物を室温で24～48時間撹拌した。次に混合物を水とジクロロメタンに分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【0632】

フェノール O - アルキル化

アセトニトリル中の予め調製したフェノール（1当量）及び適切な臭素化誘導体（2当量）の溶液に、炭酸カリウム（3当量）の懸濁液を加えた。反応混合物を還流下で12時間撹拌した。混合物を室温に冷まし、1N 塩酸溶液により酸性化し、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【0633】

メチル臭素化

クロロホルム中の N - プロモスクシンイミド（1.2当量）、過酸化ベンゾイル（0.08当量）及び予め調製したフェニルトリルメタノン誘導体（1当量）の溶液を、光源（500W）下、還流下にて撹拌した。還流下で15分間撹拌した後、混合物が褐色になり、徐々に退色した。混合物を室温に冷まし、水で洗浄した。水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

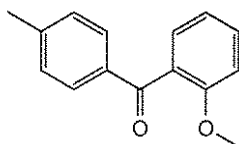
【0634】

実施例 7.1. (2 - ((1 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) (4 - (プロモメチル) フェニル) メタノン

7.1.1 (2 - メトキシフェニル) (p - トリル) メタノン

【0635】

【化201】



【0636】

前記のフリーデルクラフツ反応に従って、トルエン及び2 - メトキシベンゾイルクロリドを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 95 / 5）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：28%

R_f（シクロヘキサン / ジクロロメタン 9 / 1）：0.32

IR：C=O：1661 cm⁻¹

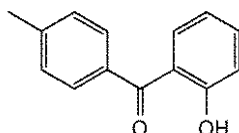
NMR ¹H (CDCl₃): 2.50 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 6.97-7.09 (m, 2H); 7.22-7.26 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.32-7.38 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.4Hz); 7.42-7.52 (td, 1H, J=8.5Hz, J=1.4Hz); 7.71-7.78 (d, 2H, J=7.9Hz)。

【0637】

7.1.2 (2 - ヒドロキシフェニル) (p - トリル) メタノン

【0638】

【化 2 0 2】



【 0 6 3 9】

前記の脱メチル化方法に従って、(2-メトキシフェニル)(p-トリル)メタノン(実施例 7.1.1)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 95/5)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

10

【 0 6 4 0】

本化合物はまた、前記のフリーデルクラフツ反応(実施例 6.1.1)の副生成物として生成した。

収率: 30%

R_f(シクロヘキサン/ジクロロメタン 9/1): 0.32

I R: C O: 1627 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 2.52 (s, 3H); 6.85-6.93 (t, 2H, J=7.9Hz); 7.05-7.11 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.22-7.35 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.45-7.52 (t, 1H, J=8.2Hz); 7.55-7.69 (d, 2H, J=7.9Hz); 12.09 (s, 1H)。

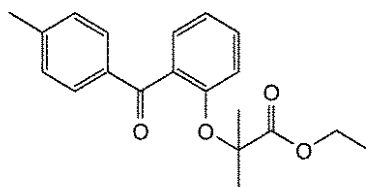
20

【 0 6 4 1】

7.1.3 (2-((1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル)(p-トリル)メタノン

【 0 6 4 2】

【化 2 0 3】



30

【 0 6 4 3】

前記のO-アルキル化方法に従って、(2-ヒドロキシフェニル)(p-トリル)メタノン(実施例 7.1.2)及び2-プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 95/5)に付した。生成物を白色の粉末として得た。

収率: 40%

R_f(シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2): 0.35

融点: 40~45 I R: C O: 1732 cm⁻¹; 1659 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 1.24 (t, 3H, J=7.3 Hz); 1.36 (s, 6H); 2.42 (s, 3H); 4.21 (q, 2H, J=7Hz); 6.77 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.07 (t, 1H, J=7.6Hz); 7.23 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.33-7.43 (m, 2H); 7.73 (d, 2H, J=8.2Hz)。

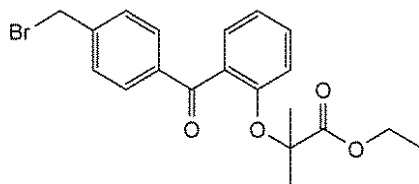
40

【 0 6 4 4】

7.1.4 2-((1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル)-(4-(プロモメチル)フェニル)メタノン

【 0 6 4 5】

【化 2 0 4】



【 0 6 4 6】

前記の臭素化方法に従って、(2-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル)(p-トリル)メタノン(実施例7.1.3)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 60%

R_f(シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2): 0.70

IR: C=O: 1734 cm⁻¹; 1663 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.33 (s, 6H); 4.21 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.52 (s, 2H); 6.75 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.09 (t, 1H, J=7Hz); 7.39 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.44-7.48 (m, 3H); 7.80 (d, 2H, J=8.2Hz)。

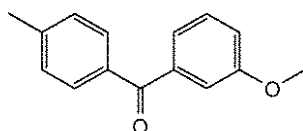
【 0 6 4 7】

実施例7.2. (3-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル)(4-(ブロモメチル)フェニル)メタノン

7.2.1 (3-メトキシフェニル)(p-トリル)メタノン

【 0 6 4 8】

【化 2 0 5】



【 0 6 4 9】

前記のフリーデルクラフツ反応に従って、トルエン及び3-メトキシベンゾイルクロリドを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 72%

R_f(シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1): 0.32

IR: C=O: 1657 cm⁻¹

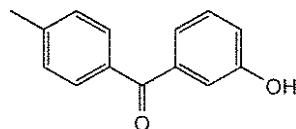
NMR ¹H (CDCl₃): 2.45 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 7.13 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.8Hz); 7.27-7.30 (d, 2H, J=7.3Hz); 7.32-7.41 (m, 3H); 7.75 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【 0 6 5 0】

7.2.2 (3-ヒドロキシフェニル)(p-トリル)メタノン

【 0 6 5 1】

【化 2 0 6】



【 0 6 5 2】

前記の脱メチル化方法に従って、(3-メトキシフェニル)(p-トリル)メタノン(実施例7.2.1)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶

離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2) に付した。生成物を橙色の粉末として得た。

収率：60%

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) : 0.20

融点：113 ~ 115 I R : C O : 1638 cm⁻¹

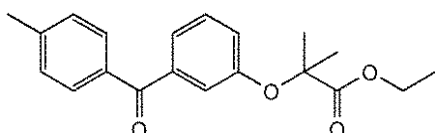
NMR ¹H (CDCl₃): 2.42 (s, 3H); 7.12 (m, 1H); 7.22-7.31 (m, 4H); 7.40 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.72 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【0653】

7.2.3 (3 - ((1 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) (p - トリル) メタノン

【0654】

【化207】



【0655】

前記のO - アルキル化方法に従って、(3 - ヒドロキシフェニル) (p - トリル) メタノン (実施例 7.2.2) 及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) に付した。生成物を黄色を帯びた油状物として得た。

収率：87%

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2) : 0.35

I R : C O : 1737 cm⁻¹; 1657 cm⁻¹

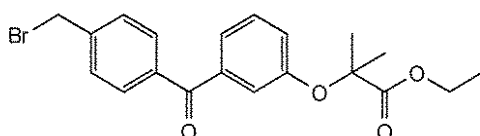
NMR ¹H (CDCl₃): 1.24 (t, 3H, J=6.9Hz); 1.62 (s, 6H); 2.43 (s, 3H); 4.22 (q, 2H, J=7.3Hz); 7.07 (d, 1H, J=7Hz); 7.25-7.42 (m, 5H); 7.70 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【0656】

7.2.4 (3 - ((1 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) (4 - (プロモメチル) フェニル) メタノン

【0657】

【化208】



【0658】

前記の臭素化方法に従って、(3 - ((1 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) (p - トリル) メタノン (実施例 7.2.3) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：16%

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2) : 0.30

I R : C O : 1735 cm⁻¹; 1660 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.63 (s, 6H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.54 (s, 2H); 7.07-7.11 (ddd, 1H, J=7.9Hz, J=2.6Hz, J=1.2Hz); 7.26 (d, 1H, J=1.5Hz); 7.36 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.44 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.2Hz); 7.51 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.77 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【0659】

10

20

30

40

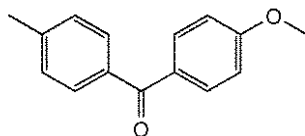
50

実施例 7.3. (4 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) (4 - (ブロモメチル) フェニル) メタノン

7.3.1 (4 - メトキシフェニル) (p - トリル) メタノン

【0660】

【化209】



10

【0661】

前記のフリーデルクラフツ反応に従って、トルエン及び4 - メトキシベンゾイルクロリドを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率 : 75 %

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) : 0.32

融点 : 77 ~ 79 I R : C O : 1644 cm⁻¹

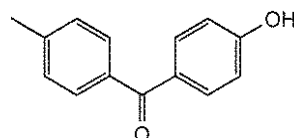
NMR ¹H (CDCl₃) : 2.46 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 6.97 (d, 2H, J=9.1Hz); 7.29 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.70 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.83 (d, 2H, J=8.8Hz)。

【0662】

7.3.2 (4 - ヒドロキシフェニル) (p - トリル) メタノン

【0663】

【化210】



20

【0664】

前記の脱メチル化方法に従って、(4 - メトキシフェニル) (p - トリル) メタノン (実施例 7.3.1) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3) に付した。生成物を白色の粉末として得た。

30

収率 : 86 %

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2) : 0.17

融点 : 148 ~ 150 I R : C O : 1642 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃) : 2.46 (s, 3H); 6.66 (s, 1H); 6.93 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.29 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.70 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.78 (d, 2H, J=8.5Hz)。

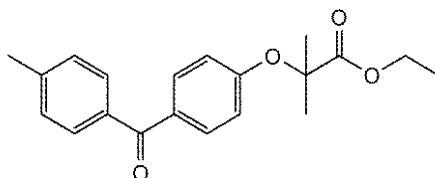
【0665】

7.3.3 (4 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) (p - トリル) メタノン

40

【0666】

【化211】



【0667】

50

前記の O - アルキル化方法に従って、(4 - ヒドロキシフェニル) (p - トリル) メタノン (実施例 7 . 3 . 2) 及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率 : 79 %

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) : 0 . 28

融点 : 82 ~ 84 I R : C O : 1737 cm⁻¹ ; 1648 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃) : 1.25 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.68 (s, 6H); 2.45 (s, 3H); 4.25 (q, 2H, J=7Hz); 6.87 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.28 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.69 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.75 (d, 2H, J=8.8Hz)。

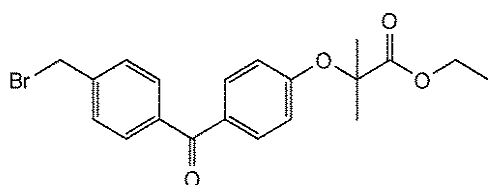
10

【 0668 】

7 . 3 . 4 (4 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - フェニル) (4 - (プロモメチル) フェニル) メタノン

【 0669 】

【 化 212 】



20

【 0670 】

前記の臭素化方法に従って、(4 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) (p - トリル) メタノン (実施例 7 . 3 . 3) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率 : 63 %

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) : 0 . 25

I R : C O : 1734 cm⁻¹ ; 1653 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃) : 1.19 (t, 3H, J=7Hz); 1.38 (s, 6H); 4.20 (q, 2H, J=7Hz); 4.48 (s, 2H); 6.83 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.45 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.61-7.70 (m, 4H)。

30

【 0671 】

実施例 8 . (フェニルメチル) 臭化ベンジルの調製に関する一般手順

(フェニルメチル) 臭化ベンジルを、対応する (プロモメチル) (フェニル) メタノンを還元することにより 1 工程で調製した。

【 0672 】

トリフルオロ酢酸 (30 当量) 中の予め調製したベンゾイル臭化ベンジル (実施例 6) (1 当量) の溶液に、トリエチルシラン (2 . 6 当量) を室温で一滴ずつ加えた。次に反応混合物を 50 で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷まし、その後水を加えた。有機層を水と酢酸エチルに分配した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

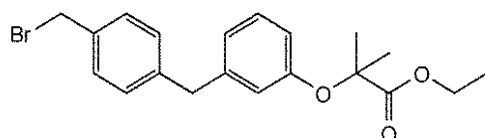
40

【 0673 】

実施例 8 . 1 . 2 - [3 - [(4 - プロモメチル) ベンジル] フェニルオキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル

【 0674 】

【化 2 1 3】



【0 6 7 5】

前記の還元方法に従って、(3-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル)-(4-(プロモメチル)フェニル)-メタノン(実施例7.2.4)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 95/5、次に9/1)に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率: 84%

Rf(シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2): 0.35

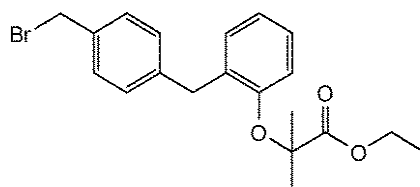
NMR ^1H (CDCl_3): 1.19 (t, 3H, J=7Hz); 1.58 (s, 6H); 3.90 (s, 2H); 4.13 (q, 2H, J=7Hz); 4.48 (s, 2H); 6.62 (m, 2H); 6.80 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.01-7.21 (m, 3H); 7.30 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【0 6 7 6】

実施例8.2. 2-[2-[(4-プロモメチル)ベンジル]フェニルオキシ]-2-メチルプロパン酸エチル

【0 6 7 7】

【化 2 1 4】



【0 6 7 8】

前記の還元方法に従って、(2-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル)-(4-(プロモメチル)フェニル)-メタノン(実施例7.1.4)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル 10/0~9/1)に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率: 49%

Rf(シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2): 0.34

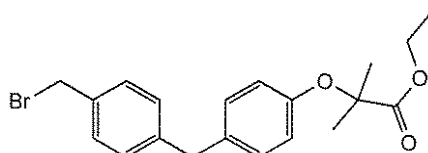
NMR ^1H (CDCl_3): 1.22 (t, 3H, J=7Hz); 1.49 (s, 6H); 3.98 (s, 2H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.50 (s, 2H); 6.62 (d, 1H, J=8Hz); 6.90 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.00-7.31 (m, 6H)。

【0 6 7 9】

実施例8.3. 2-[4-[(4-プロモメチル)ベンジル]フェニルオキシ]-2-メチルプロパン酸エチル

【0 6 8 0】

【化 2 1 5】



10

20

30

40

50

【0681】

前記の還元方法に従って、(4-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)-フェニル)-(4-(プロモメチル)フェニル)-メタノン(実施例7.3.4)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 95/5)に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率:49%

R_f(シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2):0.35

NMR ¹H (CDCl₃): 1.21 (t, 3H, J=7Hz); 1.58 (s, 6H); 3.90 (s, 2H); 4.21 (q, 2H, J=7Hz); 4.50 (s, 2H); 6.78 (d, 2H, J=8Hz); 6.90-7.40 (m, 6H)。

【0682】

実施例9. フェニルオキシ臭化ベンジル及びフェニルチオ臭化ベンジルの調製に関する一般手順

方法9A: フェニルオキシ臭化ベンジルを、適切なメチルフェノール及び適切なヨードアニソールを使用して、4工程で調製した。フェノール官能基を脱メチル化し、次にアルキル化した。O-アルキル化に続いて、芳香族メチルのフリーラジカル臭素化を行った。

【0683】

エーテル化

不活性雰囲気下、ジオキサン中の適切なヨードアニソール(1当量)の溶液に、適切なメチルフェノール(1.4当量)、ヨウ化銅(I)(0.11当量)、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩(0.32当量)及び炭酸セシウム(2.1当量)を連続して加えた。反応混合物を110で24時間撹拌した。冷却した後、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水酸化ナトリウム溶液(2N)で、次にブラインで洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【0684】

脱メチル化

不活性雰囲気下、予め調製したメトキシエーテル誘導体をジクロロメタンに溶解した。反応混合物を0に冷却し、その後ジクロロメタン(2当量)中の三臭化ホウ素の1モル溶液を一滴ずつ加えた。反応混合物を0で30分間、次に室温で3時間撹拌した。次に混合物を水とジクロロメタンに分配した。有機層を2N水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。水層をpH1に酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧下で蒸発させた。

【0685】

フェノール O-アルキル化

ジメチルホルムアミド中の予め調製したフェノール(1当量)の溶液に、カリウム(4当量)を加えた。懸濁液を80で撹拌し、臭素化誘導体(4当量)を一滴ずつ加えた。反応混合物を80で20時間撹拌した。炭酸カリウムを濾過し、ジメチルホルムアミドを減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチルとブラインに分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【0686】

メチル臭素化

四塩化炭素中の予め調製したアルキル化生成物(1当量)の溶液に、N-プロモスクシンイミド(0.95当量)及び2,2'-アゾ-ビス-イソブチロニトリル(0.5当量)を加えた。反応混合物を80で1時間撹拌した。冷却した後、反応混合物を濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物をジクロロメタンに取り、チオ硫酸ナトリウム水溶液で、次にブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【0687】

方法9B: 適切なメチルチオフェノール及び適切なヨードアニソールを使用して、フェニ

10

20

30

40

50

ルチオ臭化ベンジルを4工程で調製した。フェノール官能基を脱メチル化し、次にアルキル化した。O-アルキル化に続いて、芳香族メチルのフリーラジカル臭素化を行った。

【0688】

チオエーテル化

不活性雰囲気下、ジオキサン中の適切なヨードアニソール(1当量)の溶液に、適切なメチルチオフェノール(1.4当量)、ヨウ化銅(I)(0.11当量)、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩(0.32当量)及び炭酸セシウム(2.1当量)を連続して加えた。反応混合物を110で48時間撹拌した。冷却した後、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水酸化ナトリウム溶液(2N)で、次にブラインで洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

10

【0689】

脱メチル化

不活性雰囲気下、予め調製したメトキシチオエーテル誘導体(1当量)を、ジクロロメタンに溶解した。反応混合物を0に冷却し、その後ジクロロメタン(2当量)中の三臭化ホウ素の1モル溶液を一滴ずつ加えた。反応混合物を0で30分間撹拌し、次に室温で6時間撹拌した。次に混合物を水とジクロロメタンに分配した。有機層を2N水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。水層をpH1に酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧下で蒸発させた。

20

【0690】

フェノール O-アルキル化

ジメチルホルムアミド中の予め調製したフェノール(1当量)の溶液に、炭酸カリウム(4当量)を加えた。懸濁液を80で撹拌し、臭素化誘導体(4当量)を一滴ずつ加えた。反応混合物を80で20時間撹拌した。炭酸カリウムを濾過し、ジメチルホルムアミドを減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチルとブラインに分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【0691】

メチル臭素化

四塩化炭素中の予め調製したアルキル化生成物(1当量)の溶液に、N-プロモスクシンイミド(0.95当量)及び2,2'-アゾ-ビス-イソブチロニトリル(0.5当量)を加えた。反応混合物を80で1時間撹拌した。冷却した後、反応混合物を濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物をジクロロメタンに取り、チオ硫酸ナトリウム水溶液で、次にブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

30

【0692】

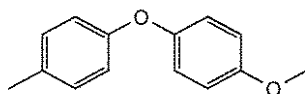
実施例 9.1. 2-[4-(4-プロモメチルフェニル)オキシ]フェニルオキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル

9.1.1 1-メトキシ-4-(p-トリルオキシ)ベンゼン

【0693】

40

【化216】



【0694】

前記のエーテル化手順(方法9A)に従って、4-メチルフェノール及び4-ヨードアニソールを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 95/5)に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率: 85%

50

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) : 0 . 5 5

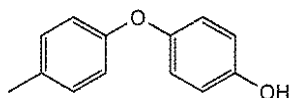
NMR ^1H (CDCl_3): 2.33 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 6.79-67.02 (m, 6H); 7.10 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【 0 6 9 5 】

9 . 1 . 2 4 - (p - トリルオキシ) フェノール

【 0 6 9 6 】

【 化 2 1 7 】



10

【 0 6 9 7 】

前記の脱メチル化方法 (方法 9 A) に従って、1 - メトキシ - 4 - (p - トリルオキシ) ベンゼン (実施例 9 . 1 . 1) を使用して調製した。生成物をベージュ色の固体として得た。

収率 : 9 5 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2) : 0 . 3 2

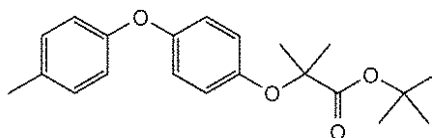
NMR ^1H (CDCl_3): 2.30 (s, 3H); 4.86 (s, 1H); 6.72-6.95 (m, 6H); 7.10 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【 0 6 9 8 】

9 . 1 . 3 2 - メチル - 2 - ((4 - (p - トリルオキシ) フェニル) オキシ) プロパン酸 tert - ブチル

【 0 6 9 9 】

【 化 2 1 8 】



20

【 0 7 0 0 】

前記のアルキル化反応 (方法 9 A) に従って、4 - (p - トリルオキシ) フェノール (実施例 9 . 1 . 2) 及び 2 - プロモイソ酪酸 tert - ブチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) に付した。生成物を黄色を帯びた油状物として得た。

収率 : 7 1 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2) : 0 . 6 5

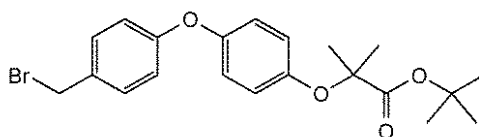
NMR ^1H (CDCl_3): 1.46 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.32 (s, 3H); 6.81-6.95 (m, 6H); 7.11 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【 0 7 0 1 】

9 . 1 . 4 2 - [4 - ((4 - ブロモメチル) フェニルオキシ) フェニルオキシ] - 2 - メチルプロパン酸 tert - ブチル

【 0 7 0 2 】

【 化 2 1 9 】



30

40

【 0 7 0 3 】

前記の臭素化方法 (方法 9 A) に従って、2 - メチル - 2 - (4 - (p - トリルオキシ)

50

）フェニルオキシ）プロパン酸tert-ブチル（実施例9.1.3）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン/酢酸エチル 95/5）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：67%

Rf（シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1）：0.45

NMR ^1H (CDCl_3): 1.47 (s, 9H); 1.58 (s, 6H); 4.50 (s, 2H); 6.81-6.98 (m, 6H); 7.32 (d, 2H, J=8.2Hz)。

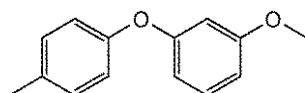
【0704】

実施例9.2. 2-[3-((4-ブromoメチル)フェニルオキシ)フェニルオキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル

9.2.1 1-メトキシ-3-(p-トリルオキシ)ベンゼン

【0705】

【化220】



10

【0706】

前記のエーテル化手順（方法9A）に従って、4-メチルフェノール及び3-ヨードアニソールを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

20

収率：93%

Rf（シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1）：0.55

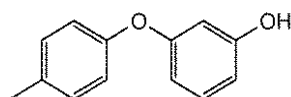
NMR ^1H (CDCl_3): 2.33 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 6.42-6.70 (m, 3H); 6.92 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.08-7.25 (m, 3H)。

【0707】

9.2.2 3-(p-トリルオキシ)フェノール

【0708】

【化221】



30

【0709】

前記の脱メチル化方法（方法9A）に従って、1-メトキシ-3-(p-トリルオキシ)ベンゼン（実施例9.2.1）を使用して調製した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：98%

Rf（シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2）：0.32

NMR ^1H (CDCl_3): 2.32 (s, 3H); 5.19 (s, 1H); 6.45 (s, 1H); 6.55 (d, 2H, J=8Hz); 6.92 (d, 2H, J=8Hz); 7.05-7.20 (m, 3H)。

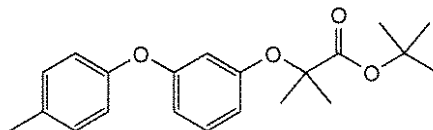
40

【0710】

9.2.3 2-メチル-2-(3-(p-トリルオキシ)フェニルオキシ)プロパン酸tert-ブチル

【0711】

【化 2 2 2】



【0 7 1 2】

前記のアルキル化反応（方法 9 A）に従って、3 - （p - トリルオキシ）フェノール（実施例 9 . 2 . 2）及び 2 - プロモイソ酪酸 tert - ブチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 5 / 5）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：6 3 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2）：0 . 6 5

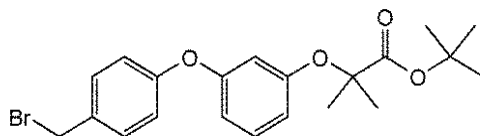
NMR ^1H (CDCl_3): 1.41 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.32 (s, 3H); 6.45-6.65 (m, 3H); 6.9 0 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.08-7.20 (m, 3H)。

【0 7 1 3】

9 . 2 . 4 2 - [3 - （（4 - プロモメチル）フェニルオキシ）フェニルオキシ] - 2 - メチルプロパン酸 tert - ブチル

【0 7 1 4】

【化 2 2 3】



【0 7 1 5】

前記の臭素化方法（方法 9 A）に従って、2 - メチル - 2 - （3 - （p - トリルオキシ）フェニルオキシ）プロパン酸 tert - ブチル（実施例 9 . 2 . 3）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 5 / 5）に付した。生成物を橙色の油状物として得た。

収率：6 6 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1）：0 . 4 5

NMR ^1H (CDCl_3): 1.42 (s, 9H); 1.57 (s, 6H); 4.50 (s, 2H); 6.45-6.70 (m, 3H); 6.9 5 (d, 2H, J=8Hz); 7.05-7.25 (m, 1H); 7.35 (d, 2H, J=8Hz)。

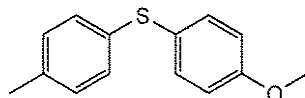
【0 7 1 6】

実施例 9 . 3 . 2 - [4 - （（4 - プロモメチル）フェニルチオ）フェニルオキシ] - 2 - メチルプロパン酸 tert - ブチル

9 . 3 . 1 1 - メトキシ - 4 - （p - トリルチオ）ベンゼン

【0 7 1 7】

【化 2 2 4】



【0 7 1 8】

前記のチオエーテル化方法（方法 9 B）に従って、4 - メチルベンゼンチオール及び 4 - ヨードアニソールを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：7 5 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) : 0 . 4 5

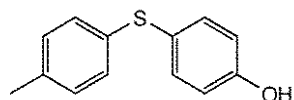
NMR ^1H (CDCl_3): 2.28 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 6.85 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.04 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.12 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.37 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【 0 7 1 9 】

9 . 3 . 2 4 - (p - トリルチオ) フェノール

【 0 7 2 0 】

【 化 2 2 5 】



10

【 0 7 2 1 】

前記の脱メチル化方法 (方法 9 B) に従って、1 - メトキシ - 4 - (p - トリルチオ) ベンゼン (実施例 9 . 2 . 1) を使用して調製した。生成物をベージュ色の固体として得た。

収率 : 6 9 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2) : 0 . 3 4

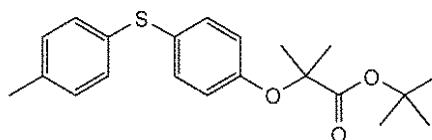
NMR ^1H (CDCl_3): 2.30 (s, 3H); 5.64 (s, 1H); 6.81 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.01-7.21 (m, 4H); 7.30 (d, 2H, J=8.2Hz)

【 0 7 2 2 】

9 . 3 . 3 2 - メチル - 2 - (4 - p - トリルチオ) フェニルオキシ) プロパン酸 tert - ブチル

【 0 7 2 3 】

【 化 2 2 6 】



20

【 0 7 2 4 】

前記のアルキル化反応 (方法 9 B) に従って、4 - (p - トリルチオ) フェノール (実施例 9 . 1 . 2) 及び 2 - プロモイソ酪酸 tert - ブチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 8 / 2) に付した。生成物を黄色を帯びた油状物として得た。

収率 : 8 6 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 5 / 5) : 0 . 6 5

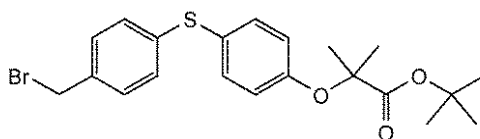
NMR ^1H (CDCl_3): 1.42 (s, 9H); 1.59 (s, 6H); 2.30 (s, 3H); 6.80 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.08 (d, 2H, J=8Hz); 7.15 (d, 2H, J=8Hz); 7.28 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【 0 7 2 5 】

9 . 3 . 4 2 - [4 - ((4 - ブロモメチル) フェニルチオ) フェニルオキシ] - 2 - メチルプロパン酸 tert - ブチル

【 0 7 2 6 】

【 化 2 2 7 】



30

40

【 0 7 2 7 】

前記の臭素化方法 (方法 9 B) に従って、2 - メチル - 2 - (4 - p - (トリルチオ)

50

フェニルオキシ)プロパン酸tert-ブチル(実施例9.3.3)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 95/5)に付した。生成物を橙色の油状物として得た。

収率:36%

Rf(シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1):0.45

NMR ^1H (CDCl_3): 1.45 (s, 9H); 1.60 (s, 6H); 4.45 (s, 2H); 6.83 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.10 (d, 2H, J=8Hz); 7.25 (d, 2H, J=8Hz); 7.35 (d, 2H, J=8.2Hz)。

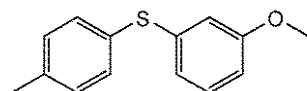
【0728】

実施例9.4. 2-[3-(4-ブロモメチル)フェニルチオ)フェニルオキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル

9.4.1 1-メトキシ-3-(p-トリルチオ)ベンゼン

【0729】

【化228】



【0730】

前記のチオエーテル化方法(方法9B)に従って、4-メチルベンゼンチオール及び3-ヨードアニソールを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 95/5)に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率:33%

Rf(シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1):0.45

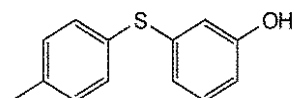
NMR ^1H (CDCl_3): 2.36 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 6.65-6.95 (m, 3H); 7.02-7.25 (m, 3H); 7.30 (d, 2H, J=8Hz)。

【0731】

9.4.2 3-(p-トリルチオ)フェノール

【0732】

【化229】



【0733】

前記の脱メチル化方法(方法9B)に従って、1-メトキシ-3-(p-トリルチオ)ベンゼン(実施例9.4.1)を使用して調製した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率:72%

Rf(シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2):0.34

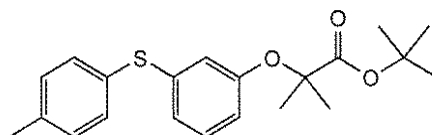
NMR ^1H (CDCl_3): 2.35 (s, 3H); 4.90 (s, 1H); 6.61 (d, 1H, J=8Hz); 6.65 (s, 1H); 6.81 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 7.02-7.23 (m, 3H); 7.35 (d, 2H, J=8Hz)。

【0734】

9.4.3 2-メチル-2-(3-(p-トリルオキシ)フェニルチオ)プロパン酸tert-ブチル

【0735】

【化 2 3 0】



【 0 7 3 6】

前記のアルキル化反応（方法 9 B）に従って、3 - （p - トリルオキシ）フェノール（実施例 9 . 4 . 2）及び 2 - プロモイソ酪酸 tert - ブチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 8 / 2）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

10

収率：74%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2）：0 . 6 8

NMR ¹H (CDCl₃): 1.39 (s, 9H); 1.51 (s, 6H); 2.35 (s, 3H); 6.68 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 6.76 (t, 1H, J=2Hz); 6.83 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 7.05-7.19 (m, 3H); 7.29 (d, 2H, J=8Hz)。

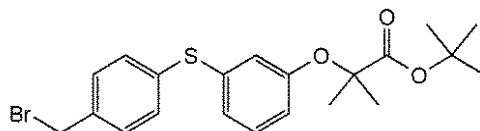
【 0 7 3 7】

9 . 4 . 4 2 - [3 - ((4 - プロモメチル) フェニルチオ) フェニルオキシ] - 2 - メチルプロパン酸 tert - ブチル

【 0 7 3 8】

20

【化 2 3 1】



【 0 7 3 9】

前記の臭素化方法（方法 9 B）に従って、2 - メチル - 2 - (3 - (p - トリルチオ) フェニルオキシ) プロパン酸 tert - ブチル（実施例 9 . 4 . 3）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 5 / 5）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

30

収率：64%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1）：0 . 4 8

NMR ¹H (CDCl₃): 1.40 (s, 9H); 1.53 (s, 6H); 4.45 (s, 2H); 6.68 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 6.76 (t, 1H, J=2Hz); 6.83 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 7.05-7.19 (m, 3H); 7.29 (d, 2H, J=8Hz)。

【 0 7 4 0】

実施例 1 0 . プロモベンゼンの調製に関する一般手順

方法 1 0 A：適切なプロモベンゼンのアシル化に続いて、カルボニル官能基の還元を行った。

40

フリーデルクラフツ反応

不活性雰囲気下、0 で冷却したジクロロメタン中の三塩化アルミニウム（1 . 2 5 当量）の溶液に、適切なプロモベンゼン（1 当量）を一滴ずつ 1 0 分の間に加えた。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次にジクロロメタン中の塩化アシル（1 . 0 5 当量）を一滴ずつ加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、次に氷に注いだ。相を分離した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【 0 7 4 1】

カルボニル官能基の還元

不活性雰囲気下、0 で冷却したジクロロメタン中の予め調製したケトン（1 当量）の

50

溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（2当量）を加え、次にトリエチルシラン（3当量）を一滴ずつ加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌し、次に水を加えた。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【0742】

方法10B：プロモフェノールを、適切なフルオロプロモベンゼンをメタンスルホニルエタノールと一緒に使用して調製した。

不活性雰囲気下、ジメチルホルムアミド中のフッ素化誘導体の溶液に、メチルスルホニルエタノール（1.5当量）を加えた。混合物を0で攪拌し、その後水素化ナトリウム（5当量）を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、次に1M塩酸溶液でpH2に酸性化し、次に酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

10

【0743】

方法10C：適切なベンジルアルコールの臭素化

トルエン中のベンジルアルコール（1当量）の溶液に、三臭化ホウ素（1当量）を0で加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応物を氷に注ぎ、次にトルエンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。臭素化誘導体を、更にいかなる精製もしないで使用した。

【0744】

方法10D：適切な安息香酸メチルを使用した。

20

メチルベンゼンのフリーラジカル臭素化

ジクロロメタン中のメチルベンゼン（1当量）、N-プロモスクシンイミド（1.1当量）及び過酸化ベンゾイル（0.01当量）の溶液を、75Wランプの照射下、還流下にて24時間攪拌した。反応混合物を水で、次にブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。生成物を再結晶化により精製した。

【0745】

有機マグネシウム誘導体を用いたアルキル化

予め調製したプロモメチルベンゼン（1当量）及びヨウ化銅（0.1当量）を、アルゴン雰囲気下でテトラヒドロフランに溶解した。溶液を-40（ドライアイス/アセトニトリル浴）で15分間攪拌し、次にメチルマグネシウムブロミド（1.1当量）を加えた。反応混合物を0にゆっくり温め、2時間攪拌し、その後2.5M塩化アンモニウム溶液を加えた。混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

30

【0746】

エステル還元

予め調製したエステル（1当量）を、無水THFに溶解した。反応混合物を、塩化ナトリウムを含む氷浴で冷却した。次にテトラヒドリドアルミン酸リチウム（1当量）を少量ずつ加えた。反応混合物を室温にゆっくり温め、室温で12時間攪拌した。次に水、次に2N水酸化ナトリウム溶液、次に水を加え、混合物を15分間攪拌した。沈殿物を濾別した。濾液を蒸発させ、残留物を更にいかなる精製もしないで使用した。アルコール臭素化。前記の方法（方法10C）に従った

40

【0747】

方法10E：適切なベンジルアルコールを使用した。

ベンジルアルコールの芳香族臭素化

ベンジルアルコールを、等容積のアセトニトリル/水の混合物に溶解した。臭化カリウム、次に亜硫酸水素ナトリウムを加え、反応混合物を室温で1時間30分攪拌した。10%硫酸水素ナトリウム溶液を加え、混合物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

50

【 0 7 4 8 】

アルコール臭素化

前記の方法（方法 1 0 C）に従った。

【 0 7 4 9 】

方法 1 0 F：適切なベンジル酸の使用。

酸の還元

無水テトラヒドロフラン中の酸（1 当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下でテトラヒドロフラン中の 2 M 亜硫酸ジメチルホウ素溶液を一滴ずつ加えた。反応混合物を室温で 4 8 時間攪拌した。テトラヒドロフランを蒸発させ、残留物を水に取り、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。生成物を更にいかなる精製もしないで使用した。

10

【 0 7 5 0 】

アルコール臭素化

前記の方法（方法 1 0 C）に従った。

【 0 7 5 1 】

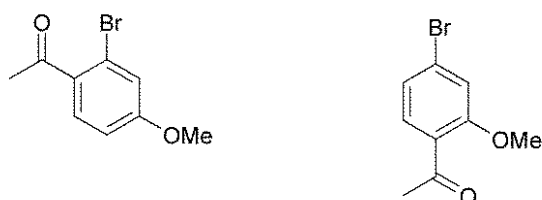
実施例 1 0 . 1 . 3 - プロモ - 4 - エチルアニソール及び 3 - プロモ - 6 - エチルアニソール

1 0 . 1 . 1 1 - (2 - プロモ - 4 - メトキシフェニル) エタノン及び 1 - (4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル) エタノン

【 0 7 5 2 】

20

【 化 2 3 2 】



【 0 7 5 3 】

前記のフリーデルクラフツ方法（方法 1 0 A）に従って、3 - プロモアニソール及び塩化アセチルクロリドを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 9 8 / 2 ~ 9 0 / 1 0）に付した。1 - (2 - プロモ - 4 - メトキシフェニル) エタノンを無色の油状物として得て、1 - (4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル) エタノンを白色の固体として得た。

30

収率：5 5 %（1 - (2 - プロモ - 4 - メトキシフェニル) エタノン）及び 1 8 %（1 - (4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル) エタノン）

R_f（石油エーテル / 酢酸エチル 9 5 / 5）：0 . 3 3（1 - (2 - プロモ - 4 - メトキシフェニル) エタノン）及び 0 . 5（1 - (4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル) エタノン）

NMR ¹H (CDCl₃)（1 - (2 - プロモ - 4 - メトキシフェニル) エタノン）：2.60 (s, 3H) ; 3.82 (s, 3H) ; 6.85 (d, 1H, J=1.9Hz) ; 7.13 (s, 1H) ; 7.58 (d, 1H, J=5.0Hz)。

40

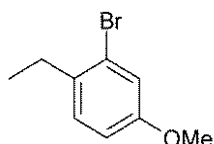
NMR ¹H (CDCl₃)（1 - (4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル) エタノン）：2.61 (s, 3H) ; 3.94 (s, 3H) ; 7.15 (m, 2H) ; 7.64 (d, 1H, J=8.3Hz)。

【 0 7 5 4 】

1 0 . 1 . 2 3 - プロモ - 4 - エチルアニソール

【 0 7 5 5 】

【化 2 3 3】



【0 7 5 6】

前記の還元方法（方法 1 0 A）に従って、（1 - （2 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル）エタノン）（実施例 1 0 . 1 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 9 8 / 2）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：9 3 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 9 5 / 5）：0 . 5

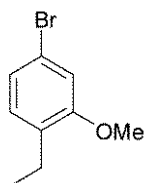
NMR ^1H (DMSO): 1.10 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 2.67 (q, 2H); 3.71 (s, 3H); 6.80 (dd, 1H, $J=8.3\text{Hz}$ and $J=2.8\text{Hz}$); 6.93 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$); 7.05 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$).

【0 7 5 7】

1 0 . 1 . 3 3 - ブロモ - 6 - エチルアニソール

【0 7 5 8】

【化 2 3 4】



【0 7 5 9】

前記の還元方法（方法 1 0 A）に従って、（1 - （4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル）エタノン）（実施例 1 0 . 1 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 9 8 / 2）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：8 2 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 9 5 / 5）：0 . 8

NMR ^1H (CDCl_3): 1.14 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 2.54 (q, 2H); 3.74 (s, 3H); 6.92 (d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$); 6.96-7.02 (m, 2H).

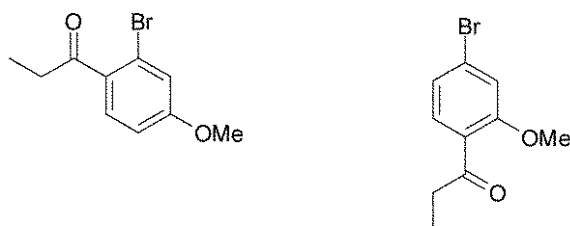
【0 7 6 0】

実施例 1 0 . 2 . 3 - ブロモ - 4 - プロピルアニソール及び 3 - ブロモ - 6 - プロピルアニソール

1 0 . 2 . 1 1 - （2 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル）プロパン - 1 - オン及び 1 - （4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル）プロパン - 1 - オン

【0 7 6 1】

【化 2 3 5】



【0 7 6 2】

前記のフリーデルクラフツ方法（方法 1 0 A）に従って、3 - ブロモアニソール及び塩

化プロピオニルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル／酢酸エチル 99／1～95／5）に付した。1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - オンを淡黄色の固体として得て、1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - オンを白色の固体として得た。

収率：33% (1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - オン) 及び 23% (1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - オン)

R_f (石油エーテル／酢酸エチル 95／5)：0.15 (1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - オン) 及び 0.33 (1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - オン)

NMR ¹H (CDCl₃) (1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - オン)：1.18 (t, 3H, J=7.3Hz); 2.91 (q, 2H, J=7.3Hz); 3.81 (s, 3H); 6.85 (dd, 1H, J=8.6Hz and J=2.5Hz); 7.11 (d, 1H, J=2.5Hz); 7.47 (d, 1H, J=8.6Hz)。

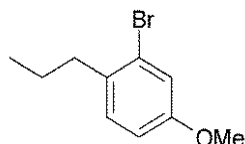
NMR ¹H (CDCl₃) (1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - オン)：1.24 (t, 3H, J=7.2Hz); 3.00 (q, 2H, J=7.2Hz); 7.03 (dd, 1H, J=8.6Hz and J=1.9Hz); 7.18 (d, 1H, J=1.9Hz); 7.61 (d, 1H, J=8.6Hz); 12.44 (s, 1H)。

【0763】

10.2.2 3 - ブロモ - 4 - プロピルアニソール

【0764】

【化236】



【0765】

前記の還元方法（方法10A）に従って、1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - オン（実施例10.2.1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル／酢酸エチル 98／2）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：77%

R_f (石油エーテル／酢酸エチル 95／5)：0.4

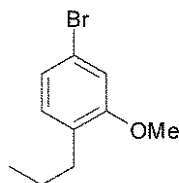
NMR ¹H (CDCl₃)：0.95 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.53-1.68 (m, 2H); 2.60-2.66 (m, 2H); 3.76 (s, 3H); 6.78 (dd, 1H, J=8.6Hz J=2.6Hz); 7.07-7.11 (m, 2H)。

【0766】

10.2.3 3 - ブロモ - 6 - プロピルアニソール

【0767】

【化237】



【0768】

前記の還元方法（方法10A）に従って、1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - オン（実施例10.2.1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル／酢酸エチル 98／2）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：82%

R_f (石油エーテル／酢酸エチル 95／5)：0.4

NMR ^1H (CDCl_3): 0.91 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.48-1.62 (m, 2H); 2.48-2.54 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 6.93-6.98 (m, 3H)。

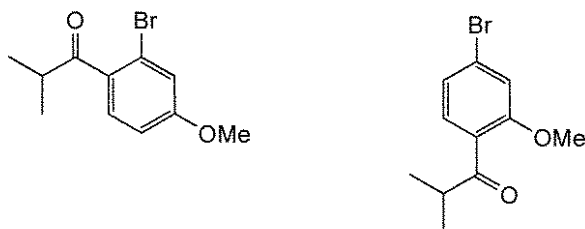
【 0 7 6 9 】

実施例 10 . 3 . 3 - ブロモ - 4 - イソブチルアニソール及び 3 - ブロモ - 6 - イソブチルアニソール

10 . 3 . 1 1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン及び 1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン

【 0 7 7 0 】

【 化 2 3 8 】



10

【 0 7 7 1 】

前記のフリーデルクラフツ方法 (方法 10 A) に従って、3 - ブロモアニソール及び塩化イソブチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配: 石油エーテル / 酢酸エチル 99 / 1 ~ 98 / 2) に付した。生成物を淡黄色の油状物として得た。

20

収率: 10 % (1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン) 及び 16 % (1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン)

Rf (石油エーテル / 酢酸エチル 90 / 50): 0.3 (1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン) 及び 0.4 (1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン)

NMR ^1H (CDCl_3) (1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン): 1.15 (d, 6H, $J=6.9\text{Hz}$); 3.28-3.45 (m, 1H); 3.80 (s, 3H); 6.85 (dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$ $J=2.4\text{Hz}$); 7.11 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$); 7.33 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$)。

30

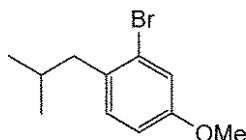
NMR ^1H (CDCl_3) (1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン): 1.12 (d, 6H, $J=6.9\text{Hz}$); 3.35-3.52 (m, 1H); 3.87 (s, 3H); 7.10-7.14 (m, 2H); 7.40 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)。

【 0 7 7 2 】

10 . 3 . 2 3 - ブロモ - 4 - イソブチルアニソール

【 0 7 7 3 】

【 化 2 3 9 】



40

【 0 7 7 4 】

前記の還元方法 (方法 10 A) に従って、1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (実施例 10 . 3 . 1) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: 石油エーテル / 酢酸エチル 98 / 2) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 82 %

Rf (石油エーテル / 酢酸エチル 90 / 50): 0.7

NMR ^1H (CDCl_3): 0.90 (d, 6H, $J=6.7\text{Hz}$); 1.92 (hept, 1H, $J=6.7\text{Hz}$); 2.54 (d, 2H, $J=$

50

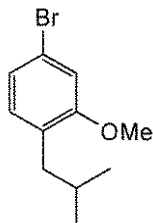
7.2Hz); 3.71 (s, 3H); 6.73 (dd, 1H, J=8.5Hz J=2.7Hz); 7.02 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.07 (d, 1H, J=2.7Hz)。

【 0 7 7 5 】

1 0 . 3 . 3 4 - ブロモ - 6 - イソブチルアニソール

【 0 7 7 6 】

【 化 2 4 0 】



10

【 0 7 7 7 】

前記の還元方法（方法 1 0 A）に従って、1 - （4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル） - 2 - メチルプロパン - 1 - オン（実施例 1 0 . 3 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 9 8 / 2）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：8 9 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 9 0 / 5 0）：0 . 7 5

20

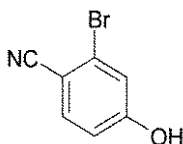
NMR ^1H (CDCl_3): 0.87 (d, 6H, J=6.6Hz); 1.78-1.94 (m, 1H); 2.41 (d, 2H, J=7.1Hz); 3.79 (s, 3H); 6.91-7.02 (m, 3H)。

【 0 7 7 8 】

実施例 1 0 . 4 . 2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシベンゾニトリル

【 0 7 7 9 】

【 化 2 4 1 】



30

【 0 7 8 0 】

前記の方法（方法 1 0 B）に従って、2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾニトリルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 9 0 / 1 0 ~ 8 0 / 2 0）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：9 5 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）：0 . 2 5

NMR ^1H (CDCl_3): 5.95 (s, 1H); 6.87 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.4Hz); 7.17 (d, 1H, J=2.4Hz); 7.54 (d, 1H, J=8.5Hz)。

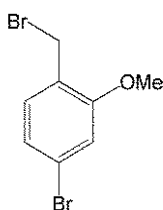
【 0 7 8 1 】

40

実施例 1 0 . 5 . 4 - ブロモ - 1 - （ブロモメチル） - 2 - メトキシベンゼン

【 0 7 8 2 】

【 化 2 4 2 】



50

【 0 7 8 3 】

前記の臭素化方法（方法 1 0 C）に従って、4 - ブロモ - 1 - （ヒドロキシメチル） - 2 - メトキシベンゼンを使用して調製した。生成物を白色の固体として得た。

収率：6 9 %

R f（石油エーテル）：0 . 7 5

NMR ^1H (CDCl_3): 3.92 (s, 3H); 4.53 (s, 2H); 7.05 (s, 1H); 7.10 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.22 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$)。

【 0 7 8 4 】

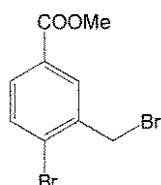
実施例 1 0 . 6 . 4 - ブロモ - 1 - （ブロモメチル） - 2 - エチルベンゼン

1 0 . 6 . 1 4 - ブロモ - 3 - （ブロモメチル）安息香酸メチル

10

【 0 7 8 5 】

【 化 2 4 3 】



【 0 7 8 6 】

前記のフリーラジカル臭素化方法（方法 1 0 D）に従って、4 - ブロモ - 3 - メチル安息香酸メチルを使用して調製した。生成物をヘプタン中で再結晶化することにより精製した。生成物を白色の固体として得た。

20

収率：7 6 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 9 0 / 5 0）：0 . 4 5

NMR ^1H (CDCl_3): 3.95 (s, 3H); 4.64 (s, 2H); 7.68 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.83 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 8.13 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$)。

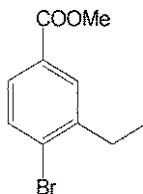
【 0 7 8 7 】

1 0 . 6 . 2 4 - ブロモ - 3 - エチル安息香酸メチル

【 0 7 8 8 】

【 化 2 4 4 】

30



【 0 7 8 9 】

前記の有機マグネシウム誘導体方法を用いたアルキル化（方法 1 0 D）に従って、4 - ブロモ - 3 - （ブロモメチル）安息香酸メチル（実施例 1 0 . 6 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 9 8 / 2）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

40

収率：5 4 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 9 0 / 1 0）：0 . 5 3

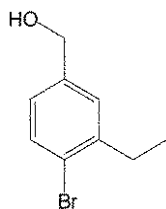
NMR ^1H (CDCl_3): 1.28 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 2.83 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 3.93 (s, 3H); 7.62 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.72 (dd, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$); 7.92 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$)。

【 0 7 9 0 】

1 0 . 6 . 3 （4 - ブロモ - 3 - エチルフェニル）メタノール

【 0 7 9 1 】

【化 2 4 5】



【 0 7 9 2 】

前記の還元方法（方法 1 0 D）に従って、4 - ブロモ - 3 - エチル安息香酸メチル（実施例 1 0 . 6 . 2）を使用して調製した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：75%

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 9 0 / 1 0）：0 . 2 8

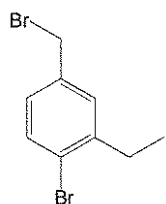
NMR ^1H (CDCl_3): 1.26 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 2.04 (s, 1H); 2.84 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 4.64 (s, 2H); 7.07 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.25 (s, 1H); 7.53 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$).

【 0 7 9 3 】

1 0 . 6 . 4 4 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 2 - エチルベンゼン

【 0 7 9 4 】

【化 2 4 6】



【 0 7 9 5 】

前記の臭素化方法（方法 1 0 C）に従って、(4 - ブロモ - 3 - エチルフェニル)メタノール（実施例 1 0 . 6 . 3）を使用して調製した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：79%

R f（石油エーテル）：0 . 3 6

NMR ^1H (CDCl_3): 1.28 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 2.80 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 4.47 (s, 2H); 7.12 (dd, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$); 7.29 (s, 1H); 7.54 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$).

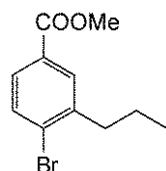
【 0 7 9 6 】

実施例 1 0 . 7 . 1 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) - 2 - プロピルベンゼン

1 0 . 7 . 1 4 - ブロモ - 3 - プロピル安息香酸メチル

【 0 7 9 7 】

【化 2 4 7】



【 0 7 9 8 】

前記のメチルマグネシウムブロミドを用いたアルキル化方法（方法 1 0 D）に従って、4 - ブロモ - 3 - (ブロモメチル) メチルベンゾアート（実施例 1 0 . 6 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 9 8 / 2）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：33%

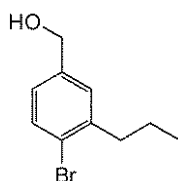
R f（石油エーテル）：0 . 4 5 NMR ^1H (CDCl_3): 1.01 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 1.62-1.77 (m, 2H); 2.77 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 3.93 (s, 3H); 7.62 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.72 (dd, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$); 7.90 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$).

【 0 7 9 9 】

1 0 . 7 . 2 (4 - ブロモ - 3 - プロピルフェニル) メタノール

【 0 8 0 0 】

【 化 2 4 8 】



10

【 0 8 0 1 】

前記の還元方法（方法 1 0 D）に従って、4 - ブロモ - 3 - プロピル安息香酸メチル（実施例 1 0 . 7 . 1）を使用して調製した。生成物を黄色の固体として得た。

収率：73%

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 9 0 / 1 0）：0 . 7 3

NMR ^1H (CDCl_3): 1.02 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 1.60-1.75 (m, 2H); 1.90 (s, 1H); 2.73 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 4.65 (s, 2H); 7.06 (dd, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$); 7.23 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$); 7.53 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$).

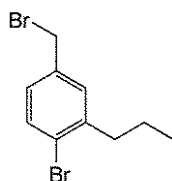
【 0 8 0 2 】

1 0 . 7 . 3 4 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 2 - プロピルベンゼン

20

【 0 8 0 3 】

【 化 2 4 9 】



【 0 8 0 4 】

前記の臭素化方法（方法 1 0 C）に従って、(4 - ブロモ - 3 - プロピルフェニル) メタノール（実施例 1 0 . 7 . 2）を使用して調製した。生成物を無色の油状物として得た。

30

収率：96%

R f（石油エーテル）：0 . 5

NMR ^1H (CDCl_3): 1.03 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 1.61-1.76 (m, 2H); 2.73 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 4.46 (s, 2H); 7.11 (dd, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$); 7.27 (d, 1H); 7.53 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$).

【 0 8 0 5 】

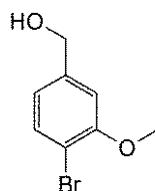
実施例 1 0 . 8 . 1 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) - 2 - メトキシベンゼン

40

1 0 . 8 . 1 (4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル) メタノール

【 0 8 0 6 】

【 化 2 5 0 】



【 0 8 0 7 】

前記の芳香族臭素化方法（方法 1 0 E）に従って、(3 - メトキシフェニル) メタノール

50

ルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル／酢酸エチル 95 / 5）に付した。生成物をベージュ色の固体として得た。

収率：86%

R_f（石油エーテル／酢酸エチル 90 / 10）：0.57

NMR ¹H (CDCl₃): 3.66 (s, 1H); 3.73 (s, 3H); 4.61 (s, 2H); 6.64 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.01 (d, 1H, J=2.5Hz); 7.34 (d, 1H, J=7.5Hz)。

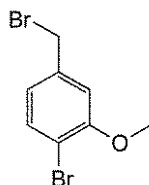
【0808】

10.8.2 1 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) - 2 - メトキシベンゼン

【0809】

【化251】

10



【0810】

前記の臭素化方法（方法10C）に従って、（4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル）メタノール（実施例10.8.1）を使用して調製した。生成物を無色の油状物として得た。

20

収率：88%

R_f（石油エーテル）：0.7

NMR ¹H (CDCl₃): 3.82 (s, 3H); 4.58 (s, 2H); 6.76 (dd, 1H, J=7.5Hz and J=2.5Hz); 7.02 (d, 1H, J=2.5Hz); 7.48 (d, 1H, J=7.5Hz)。

【0811】

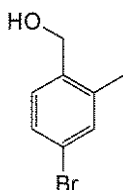
実施例10.9. 1 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) - 3 - メチルベンゼン

10.9.1 (4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル)メタノール

【0812】

【化252】

30



【0813】

前記のエステル還元方法（方法10F）に従って、4 - ブロモ - 3 - メチル安息香酸を使用して調製した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：75%

R_f（石油エーテル／酢酸エチル 90 / 10）：0.75

40

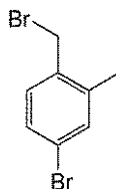
NMR ¹H (CDCl₃): 1.95 (s, 1H); 2.33 (s, 3H); 4.63 (s, 2H); 7.22-7.36 (m, 3H)。

【0814】

10.9.2 1 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) - 3 - メチルベンゼン

【0815】

【化 2 5 3】



【 0 8 1 6 】

前記の臭素化方法（方法 1 0 C）に従って、（4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル）メタノール（実施例 1 0 . 9 . 1）を使用して調製した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：9 8 %

R f（石油エーテル）：0 . 5

NMR ^1H (CDCl_3): 2.42 (s, 3H); 4.48 (s, 2H); 7.20 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.33 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$); 7.38 (s, 1H, $J=7.5\text{Hz}$).

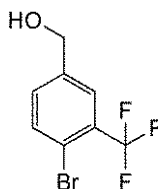
【 0 8 1 7 】

実施例 1 0 . 1 0 . 1 - ブロモ - 4 - （ブロモメチル） - 2 - トリフルオロメチルベンゼン

1 0 . 1 0 . 1 （4 - ブロモ - 3 - （トリフルオロメチル）フェニル）メタノール

【 0 8 1 8 】

【化 2 5 4】



【 0 8 1 9 】

前記の酸の還元方法（方法 1 0 F）に従って、4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチル安息香酸を使用して調製した。生成物を白色の固体として得た。

収率：9 3 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 9 0 / 1 0）：0 . 3

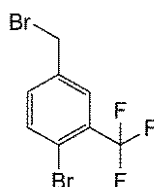
NMR ^1H (CDCl_3): 4.69 (s, 2H); 7.36 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.66-7.68 (m, 2H).

【 0 8 2 0 】

1 0 . 1 0 . 2 1 - ブロモ - 4 - （ブロモメチル） - 2 - トリフルオロメチルベンゼン

【 0 8 2 1 】

【化 2 5 5】



【 0 8 2 2 】

前記の臭素化方法（方法 1 0 C）に従って、（4 - ブロモ - 3 - （トリフルオロメチル）フェニル）メタノール（実施例 1 0 . 1 0 . 1）を使用して調製した。生成物を白色の固体として得た。

収率：9 2 %

R f（石油エーテル）：0 . 5 7

NMR ^1H (CDCl_3): 4.45 (s, 2H); 7.42 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.69 (m, 2H).

【 0 8 2 3 】

10

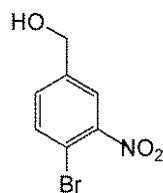
20

30

40

50

実施例 10 . 11 . 1 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) - 2 - ニトロベンゼン
 10 . 11 . 1 (4 - ブロモ - 3 - ニトロフェニル) メタノール
 【 0 8 2 4 】
 【 化 2 5 6 】



10

【 0 8 2 5 】

前記の酸の還元方法（方法 10 F）に従って、4 - ブロモ - 2 - ニトロ安息香酸を使用して調製した。生成物を黄色の固体として得た。

収率：95%

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 70 / 30）：0 . 48

NMR ^1H (CDCl_3): 2.52 (t, 1H, J=5Hz); 4.75 (d, 2H, J=5Hz); 7.42 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.71 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.84 (s, 1H)。

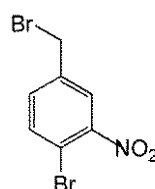
【 0 8 2 6 】

10 . 11 . 2 1 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) - 2 - ニトロベンゼン

【 0 8 2 7 】

【 化 2 5 7 】

20



【 0 8 2 8 】

前記の臭素化方法（方法 10 C）に従って、(4 - ブロモ - 3 - ニトロフェニル) メタノール（実施例 10 . 11 . 1）を使用して調製した。生成物を黄色の固体として得た。

30

収率：90%

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 95 / 5）：0 . 34

NMR ^1H (CDCl_3): 4.48 (s, 2H); 7.49 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.0Hz); 7.71 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.90 (d, 1H, J=2.0Hz)。

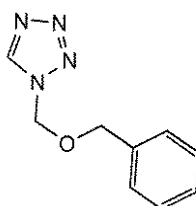
【 0 8 2 9 】

実施例 11 . 保護テトラゾリル誘導体の調製に関する一般手順

実施例 11 . 1 (1 - (ベンジルオキシメチル) - 1 H - テトラゾール

【 0 8 3 0 】

【 化 2 5 8 】



40

【 0 8 3 1 】

テトラヒドロフラン中のテトラゾール（1当量）及び2M ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド溶液（1当量）を、無水テトラヒドロフランにアルゴン雰囲気下で溶解した。反応混合物を0 で30分間攪拌し、次にベンジルクロロメチルエーテル（1当量）を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。次に混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層

50

を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル／酢酸エチル 80／20）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：43%

R_f（石油エーテル／酢酸エチル 70／30）：0.48

NMR ¹H (CDCl₃): 4.67 (s, 2H); 5.96 (s, 2H); 7.29-7.40 (m, 5H); 8.61 (s, 1H)。

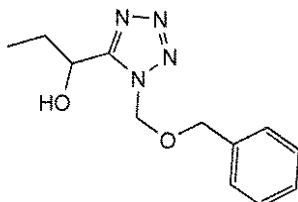
【0832】

実施例 11.2. 1 - (1 - (ベンジルオキシメチル) - 1H - テトラゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール

【0833】

【化259】

10



【0834】

(1 - (ベンジルオキシメチル) - 1H - テトラゾール (1当量、実施例 11.1)) を、無水テトラヒドロフランにアルゴン雰囲気下で溶解し、次に -78 に冷却した。n - ブチルリチウム (1当量、ヘキサン中 1M) をゆっくり加え、次に反応混合物を -78 で 15 分間撹拌した。次にプロピオンアルデヒドを加え、反応混合物を -78 で 15 分間撹拌し、次に周囲温度で 45 分間撹拌した。塩化アンモニウム飽和溶液を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル／酢酸エチル 80／20）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

20

収率：75%

R_f（石油エーテル／酢酸エチル 70／30）：0.48

NMR ¹H (CDCl₃): 1.04 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.97-2.12 (m, 2H); 3.04 (d, 1H, J=5Hz); 4.69 (s, 2H); 5.02 (q, 1H, J=5Hz); 5.92 (s, 2H); 7.35-7.38 (m, 5H)。

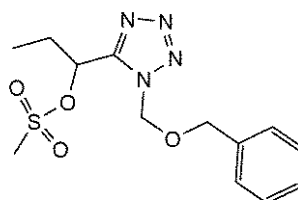
30

【0835】

実施例 11.3. 1 - (1 - (ベンジルオキシメチル) - 1H - テトラゾール - 5 - イル) プロピルメタンスルホナート

【0836】

【化260】



40

【0837】

1 - (1 - (ベンジルオキシメチル) - 1H - テトラゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オール (1当量、実施例 11.2) 及び塩化メシル (1.2当量) を、無水ジクロロメタンにアルゴン雰囲気下で溶解した。溶液を -10 に冷却し、次にトリエチルアミン (1.5当量) を一滴ずつ加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。生成物を無色の油状物として得た。

50

収率：99%

NMR ^1H (CDCl_3): 1.10 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 2.28 (m, 2H); 3.08 (s, 3H); 4.71 (s, 2H); 5.87 (t, 1H, $J=6.8\text{Hz}$); 5.96 (s, 2H); 7.29-7.36 (m, 5H)。

【0838】

実施例12. イミダゾールの置換に関する一般手順。

方法12A: 無水アセトニトリル中の適切なイミダゾール(1当量)の溶液に、炭酸カリウム(2当量)を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌し、次に臭素化誘導体を加え、反応混合物を90で12時間攪拌した。混合物を室温に冷まし、塩酸溶液で酸性化し、次に酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

10

【0839】

方法12B: N, N-ジメチルホルムアミド中の適切なイミダゾール(1当量)及び臭素化誘導体(1.5当量)の溶液に、炭酸カリウム(2当量)を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を酢酸エチル/水の混合物に取った。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【0840】

方法12C: トルエン中の臭素化誘導体(1当量)及びテトラブチルアンモニウム 硫酸水素(0.125当量)の溶液を、90で攪拌した。次に予め40分間攪拌した水中のイミダゾール(1.15当量)及び水酸化カリウムの溶液を加えた。二相性混合物を90で1時間激しく攪拌した。次に反応混合物を室温で1時間攪拌した。水を加えた後、層を分離し、水層をトルエンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

20

【0841】

方法12D: アセトニトリル中のイミダゾール(1当量)の溶液に、水素化ナトリウム(3当量)を窒素雰囲気下、0で少量ずつ加えた。混合物を20分間攪拌し、次にアセトニトリル中の臭素化誘導体の溶液を非常にゆっくりと加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。次に水を加え、アセトニトリルを蒸発させた。混合物を水/ジクロロメタン混合物に取った。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

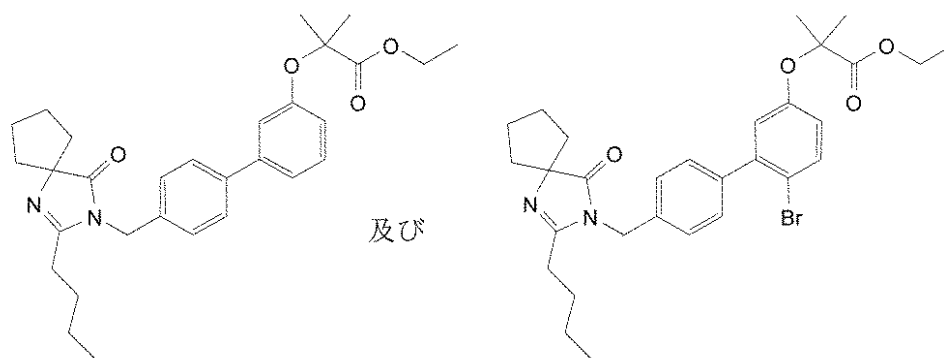
30

【0842】

実施例12.1. 2-ブチル-1-[(3'-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン及び1-[(6'-ブromo-3'-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0843】

【化261】



40

【0844】

前記の一般手順(方法12A)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1

50

H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 3 . 4) 及び 2 - ((4 ' - プロモメチル
 ビフェニル - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチルと 2 - ((6 - プロモ -
 4 ' - プロモメチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチルの混
 合物 (実施例 6 . 2) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (
 溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2 、次にシクロヘキサン / アセトン 8 5 /
 1 5) に付した。生成物を無色の油状物 (2 つの化合物の混合物) として得た。

収率 : 6 9 %

R f (ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2) : 0 . 3 4

I R : C O : 1 7 3 2 cm^{-1} ; 1 6 3 3 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3) (芳香族環の非臭素化誘導体) : 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.57 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.64 (s, 6H); 1.82-2.05 (m, 8H); 2.34 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.26 (q, 2H, J=6.7Hz); 4.72 (s, 2H); 6.82 (ddd, 1H, J=8.2Hz, J=2.3Hz, J=1.2Hz); 7.09 (t, 1H, J=2.1Hz); 7.19-7.23 (m, 3H); 7.31 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz)。

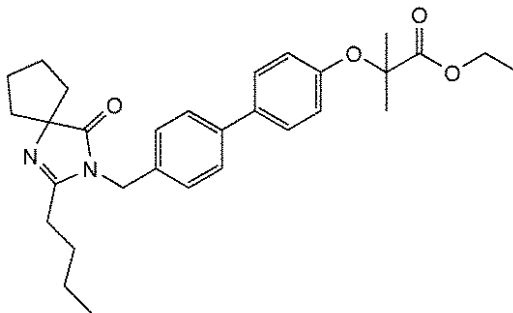
NMR ^1H (CDCl_3) (芳香族環の臭素化誘導体) : 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7.3 Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.57 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.64 (s, 6H); 1.82-2.05 (m, 8H); 2.34 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.26 (q, 2H, J=6.7Hz); 4.74 (s, 2H); 6.70 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.9Hz); 7.09 (t, 1H, J=2.1Hz); 7.19-7.23 (m, 2H); 7.36 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.50 (d, 2H, J=7Hz)。

【 0 8 4 5 】

実施例 1 2 . 2 . 2 - ブチル - 1 - [(4 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 8 4 6 】

【 化 2 6 2 】



【 0 8 4 7 】

前記の一般手順 (方法 1 2 A) に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 3 . 4) 及び 2 - ((4 ' - プロモメチル
 ビフェニル - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (実施例 6 . 3) を使用
 して、調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーに (溶離剤 : シクロヘキサン
 / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 6 / 4) 付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率 : 3 5 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 5 / 5) : 0 . 7 0

I R : C O : 1 7 3 0 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3) : 0.86 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.27 (t, 3H, J=6.9Hz); 1.25-1.40 (m, 2H); 1.52-1.65 (m, 2H); 1.64 (s, 6H); 1.75-1.90 (m, 2H); 1.90-2.10 (m, 6H); 2.34 (t, 2H, J=7.2Hz); 4.22-4.29 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.71 (s, 2H); 6.91 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.20 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.45 (d, 2H, J=8.9Hz); 7.51 (d, 2H, J=8.2Hz)。

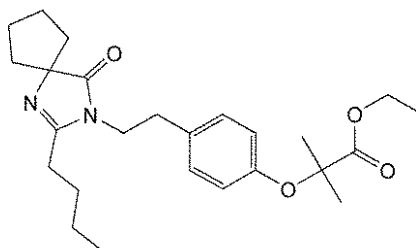
【 0 8 4 8 】

実施例 1 2 . 3 . 2 - ブチル - 1 - [2 - (4 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) エチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イ

ミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 8 4 9 】

【 化 2 6 3 】



10

【 0 8 5 0 】

前記の一般手順 (方法 1 2 A) に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 3 . 4) 及び 2 - (4 - (2 - プロモエチル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (実施例 5 . 3) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール 7 / 3) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率 : 9 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 / 4) : 0 . 3 0

I R : C O : 1 7 3 0 cm^{-1} ; 1 6 2 9 cm^{-1}

20

NMR ^1H (CDCl_3): 0.91 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.27 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.34 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.45-1.64 (m, 2H); 1.59 (s, 6H); 1.65-1.83 (m, 2H); 1.83-2.00 (m, 6H); 2.07 (t, 2H, J=7.9Hz); 2.83 (t, 2H, J=7Hz); 3.63 (t, 2H, J=7Hz); 4.25 (q, 2H, J=7 Hz); 6.78 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.00 (d, 2H, J=8.5Hz)。

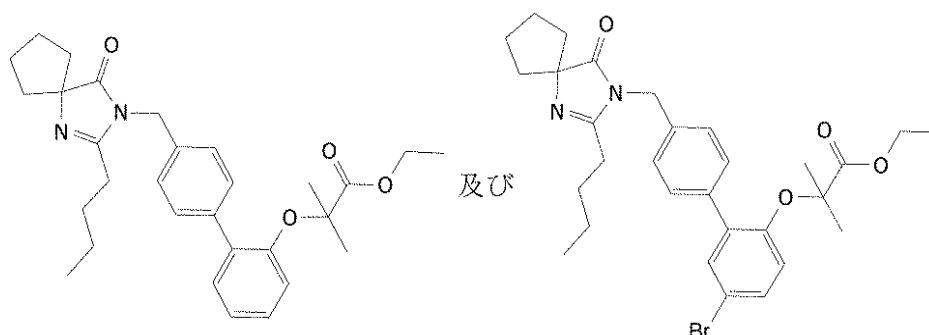
【 0 8 5 1 】

実施例 1 2 . 4 . 2 - ブチル - 1 - [(2 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン及び 1 - [(5 ' - プロモ - 2 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 0 8 5 2 】

【 化 2 6 4 】



40

【 0 8 5 3 】

前記の一般手順 (方法 1 2 A) に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 3 . 4) 及び 2 - ((4 ' - プロモメチル ビフェニル - 2 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチルと 2 - ((5 - プロモ - 4 ' - プロモメチル ビフェニル - 2 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチルの混合物 (実施例 6 . 1) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / 酢酸エチル 9 / 1) に付した。生成物を無色の油状物 (2 つの化合物の混合物) として得た。

50

全収率：48%

R_f (ジクロロメタン/酢酸エチル 9/1)：0.30

IR：CO：1737 cm⁻¹；1633 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃) (芳香族環の非臭素化誘導体)：0.85 (t, 3H, J=7.3Hz)；1.23 (t, 3H, J=7Hz)；1.33 (sext, 2H, J=7.3Hz)；1.40 (s, 6H)；1.57 (quint, 2H, J=7Hz)；1.81-2.03 (m, 8H)；2.34 (t, 2H, J=7.9Hz)；4.23 (q, 2H, J=7Hz)；4.74 (s, 2H)；6.87 (d, 1H, J=8.2Hz)；7.07 (t, 1H, J=7.3Hz)；7.15-7.21 (d, 2H, J=7.9Hz)；7.20-7.26 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.8Hz)；7.29-7.34 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.8Hz)；7.52 (d, 2H, J=8.2Hz)。

NMR ¹H (CDCl₃) (芳香族環の臭素化誘導体)：0.90 (t, 3H, J=7.3Hz)；1.23 (t, 3H, J=7 Hz)；1.30-1.43 (m, 2H)；1.40 (s, 6H)；1.60-1.72 (quint, 2H, J=7.9Hz)；1.81-2.03 (m, 8H)；2.43 (t, 2H, J=7.9Hz)；4.23 (q, 2H, J=7Hz)；4.88 (s, 2H)；6.95 (d, 1H, J=8.2Hz)；7.07 (d, 2H, J=7.9Hz)；7.38 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.6Hz)；7.45 (d, 1H, J=2.6Hz)；7.57 (d, 2H, J=8.2Hz)。

10

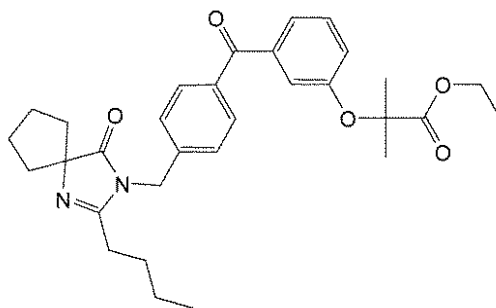
【0854】

実施例 12.5. 2-ブチル-1-[[4-[(3-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル)カルボニル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0855】

【化265】

20



【0856】

30

前記の一般手順(方法12A)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.4)及び(3-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル(4-(プロモメチル)フェニル)メタノン(実施例7.2)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤：ジクロロメタン/酢酸エチル 8/2)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：14%

R_f (ジクロロメタン/酢酸エチル 8/2)：0.30

IR：CO：1729 cm⁻¹；1659 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃)：0.88 (t, 3H, J=7.3Hz)；1.25 (t, 3H, J=7.3Hz)；1.34 (sext, 2H, J=7.6Hz)；1.50-1.68 (quint, 2H, J=7.9Hz)；1.63 (s, 6H)；1.70-2.05 (m, 8H)；2.32 (t, 2H, J=7.3Hz)；4.23 (q, 2H, J=7Hz)；4.77 (s, 2H)；7.08 (d, 1H, J=7.6Hz)；7.25-7.42 (m, 5H)；7.78 (d, 2H, J=7.9Hz)。

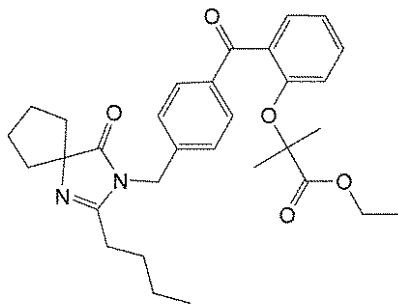
40

【0857】

実施例 12.6. 2-ブチル-1-[[4-[(2-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル)カルボニル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0858】

【化 2 6 6】



10

【 0 8 5 9】

前記の一般手順（方法 1 2 A）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 4）及び（2 - （（1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル）オキシ）フェニル）（4 - （プロモメチル）フェニル）メタノン（実施例 7 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：8 1 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2）：0 . 3 0

I R : C O : 1 7 2 9 cm^{-1} ; 1 6 5 3 cm^{-1} ; 1 6 3 3 cm^{-1}

20

NMR ^1H (CDCl_3): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7Hz); 1.28-1.40 (m, 2H); 1.31 (s, 6H); 1.58 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.80-2.01 (m, 8H); 2.27 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.20 (q, 2H, J=7Hz); 4.74 (s, 2H); 6.75 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.08 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.21 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.37 (td, 1H, J=8.7Hz, J=1.7Hz); 7.44 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.7Hz); 7.81 (d, 2H, J=8.2Hz)。

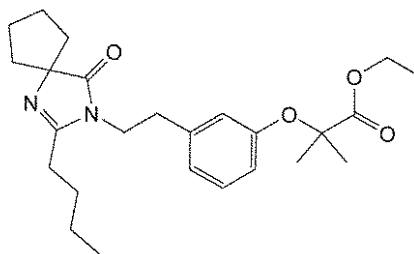
【 0 8 6 0】

実施例 1 2 . 7 . 2 - ブチル - 1 - [2 - （3 - （（1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル）オキシ）フェニル）エチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 0 8 6 1】

30

【化 2 6 7】



【 0 8 6 2】

40

前記の一般手順（方法 1 2 A）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 4）及び 2 - （3 - （2 - プロモエチル）フェノキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチル（実施例 5 . 2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / 酢酸エチル 5 / 5、次にジクロロメタン / メタノール 9 / 1）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：1 8 %

R f（ジクロロメタン / 酢酸エチル 5 / 5）：0 . 4 5

I R : C O : 1 7 2 6 cm^{-1} ; 1 6 3 0 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.91 (t, 3H, J=7.3 Hz); 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.25-1.39 (sext, 2H

50

, J=7.6Hz); 1.50-1.61 (m, 8H); 1.65-1.85 (m, 2H); 1.85-2.02 (m, 6H); 2.08 (t, 2H, J=7.3Hz); 2.82 (t, 2H, J=7.3Hz); 3.64 (t, 2H, J=7Hz); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 6.67-6.69 (d, 1H, J=6.4Hz); 6.69 (s, 1H); 6.75 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.16 (t, 1H, J=7.6Hz)

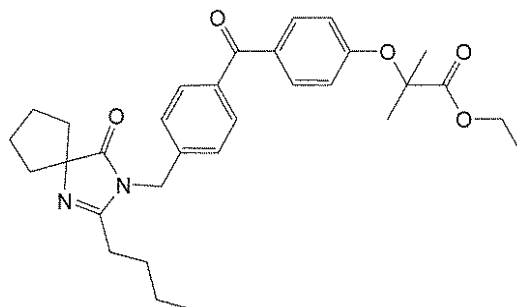
【 0 8 6 3 】

実施例 12.8. 2-ブチル-1-[[4-[(4-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル)カルボニル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【 0 8 6 4 】

【 化 2 6 8 】

10



【 0 8 6 5 】

20

前記の一般手順(方法12A)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.4)及び(4-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル(4-(プロモメチル)フェニル)メタノン(実施例7.3)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール 98/2)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 79%

Rf(ジクロロメタン/メタノール 98/2): 0.30

IR: CO: 1729 cm⁻¹; 1653 cm⁻¹; 1633 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7Hz); 1.23-1.40 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.50-1.66 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.67 (s, 6H); 1.75-2.06 (m, 8H); 2.32 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.76 (s, 2H); 6.85 (d, 2H, J=9Hz); 7.25 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.75 (d, 4H, J=7.2Hz)。

30

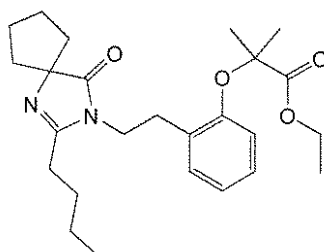
【 0 8 6 6 】

実施例 12.9. 2-ブチル-1-[2-(2-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル]エチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【 0 8 6 7 】

【 化 2 6 9 】

40



【 0 8 6 8 】

前記の一般手順(方法12A)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.4)及び2-(2-(2-プロモエチ

50

ル)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチル(実施例5.1)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール 97/3)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率:20%

R_f(ジクロロメタン/メタノール 97/3):0.30

IR: CO: 1733 cm⁻¹; 1624 cm⁻¹

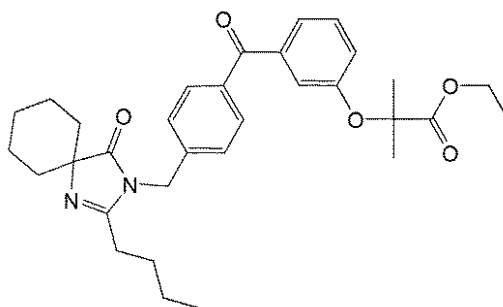
NMR ¹H (CDCl₃): 0.91 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.58 (quint, 2H, J=8.2Hz); 1.67 (s, 6H); 1.73-1.94 (m, 8H); 2.21 (t, 2H, J=7.3Hz); 2.91 (t, 2H, J=7.3Hz); 3.69 (t, 2H, J=7Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 6.64 (d, 1H, J=7.9Hz); 6.87 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.03 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.4 Hz); 7.11 (td, 1H, J=8.5Hz, J=1.7 Hz)。

【0869】

実施例12.10. 2-ブチル-1-[[4-[(3-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル)カルボニル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0870】

【化270】



【0871】

前記の一般手順(方法12A)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.5)及び(3-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル(4-(プロモメチル)フェニル)メタノン(実施例7.2)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール 98/2)に付した。生成物を黄色を帯びた油状物として得た。

収率:78%

R_f(ジクロロメタン/メタノール 98/2):0.30

IR: CO: 1728 cm⁻¹; 1660 cm⁻¹; 1636 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.36 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.52-1.80 (m, 12H); 1.62 (s, 6H); 2.33 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.75 (s, 2H); 7.08 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.24-7.28 (m, 3H); 7.33-7.40 (m, 2H); 7.78 (d, 2H, J=8.5Hz)。

【0872】

実施例12.11. 2-ブチル-4,4-ジメチル-1-[(3'-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ピフェニル-4-イル]メチル]-1H-イミダゾール-5(4H)-オン及び1-[(6'-プロモ-3'-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ピフェニル-4-イル]メチル]-2-ブチル-4,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0873】

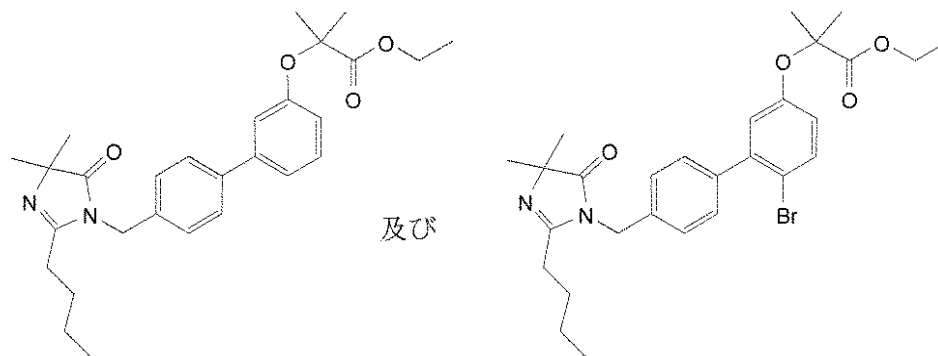
10

20

30

40

【化 2 7 1】



10

【 0 8 7 4】

前記の一般手順（方法 1 2 A）に従って、2 - ブチル - 4 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 6）及び 2 -（（4' - プロモメチルビフェニル - 3 - イル）オキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチルと 2 -（（6 - プロモ - 4' - プロモメチルビフェニル - 3 - イル）オキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチルの混合物（実施例 6 . 2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2）に付した。生成物を黄色を帯びた油状物（2 つの化合物の混合物）として得た。

収率：5 7 %

20

R_f（ジクロロメタン / 酢酸エチル 5 / 5）：0 . 6 0

I R：C O：1 7 2 8 cm⁻¹；1 6 3 5 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃)（芳香族環の非臭素化誘導体）：0.88 (t, 3H, J=7.3Hz)；1.25 (t, 3H, J=7Hz)；1.35 (sext, 2H, J=7Hz)；1.39 (s, 6H)；1.61-1.68 (m, 2H)；1.64 (s, 6H)；2.34 (t, 2H, J=7.6Hz)；4.26 (q, 2H, J=6.7Hz)；4.71 (s, 2H)；6.82 (d, 1H, J=8.2Hz)；7.09 (s, 1H)；7.19-7.37 (m, 4H)；7.53 (d, 2H, J=8.2Hz)。

NMR ¹H (CDCl₃)（芳香族環の臭素化誘導体）：0.88 (t, 3H, J=7.3Hz)；1.25 (t, 3H, J=7 Hz)；1.35 (sext, 2H, J=7Hz)；1.39 (s, 6H)；1.61-1.68 (m, 2H)；1.64 (s, 6H)；2.34 (t, 2H, J=7.6Hz)；4.26 (q, 2H, J=6.7Hz)；4.73 (s, 2H)；6.70 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2.8Hz)；7.09 (s, 1H)；7.19-7.37 (m, 3H)；7.53 (d, 2H, J=8.2Hz)。

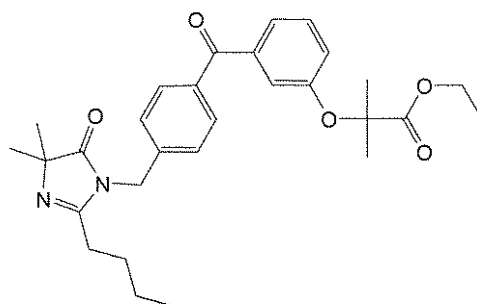
30

【 0 8 7 5】

実施例 1 2 . 1 2 . 2 - ブチル - 4 , 4 - ジメチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 0 8 7 6】

【化 2 7 2】



40

【 0 8 7 7】

前記の一般手順（方法 1 2 A）に従って、2 - ブチル - 4 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 6）及び（3 -（（1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル）オキシ）フェニル）（4 -（プロモメチル）フェニル）メタノン（実施例 7 . 2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶

50

離剤：ジクロロメタン／メタノール 98／2) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：34%

R_f (ジクロロメタン／メタノール 98／2)：0.25

I R： C O：1731 cm⁻¹；1686 cm⁻¹；1636 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃)：0.80 (t, 3H, J=7.3Hz)；1.16 (t, 3H, J=7Hz)；1.25 (sext, 2H, J=7.9Hz)；1.31 (s, 6H)；1.51-1.61 (m, 2H)；1.54 (s, 6H)；2.26 (t, 2H, J=7.3Hz)；4.14 (q, 2H, J=7Hz)；4.70 (s, 2H)；7.01 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=2.1Hz)；7.20-7.33 (m, 5H)；7.71 (d, 2H, J=8.2Hz)。

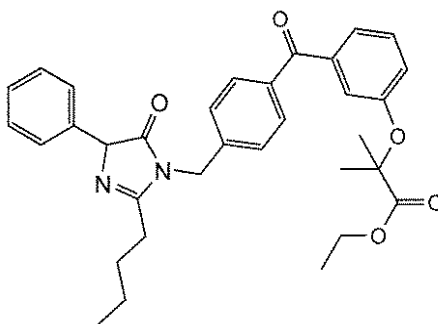
【0878】

10

実施例 12.13. 2-ブチル-1-[[4-[(3-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル)カルボニル]フェニル]メチル]-4-フェニル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0879】

【化273】



20

【0880】

前記の一般手順(方法12A)に従って、2-ブチル-4-フェニル-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.7)及び(3-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル(4-(プロモメチル)フェニル)メタノン(実施例7.2)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤：ジクロロメタン／メタノール 98／2)に付した。生成物を褐色の油状物として得た。

30

収率：83%

R_f (ジクロロメタン／メタノール 98／2)：0.34

I R： C O：1734 cm⁻¹；1657 cm⁻¹；1666 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃)：0.84 (t, 3H, J=7.3Hz)；1.15-1.29 (m, 5H)；1.46 (quint, 2H, J=7.3Hz)；1.57 (s, 6H)；2.28 (t, 2H, J=7.6Hz)；3.25-3.55 (m, 2H)；4.26 (q, 2H, J=6.7Hz)；5.29 (s, 1H)；7.01-7.11 (m, 2H)；7.27-7.45 (m, 7H)；7.60-7.82 (m, 4H)。

【0881】

実施例 12.14. 1-[(3'-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ビフェニル-4-イル]メチル]-2-プロピル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

40

【0882】

NMR ^1H (CDCl_3): 0.82 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.10-1.22 (sext, 2H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.23 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); 1.40-1.51 (quint, 2H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.64 (s, 6H); 2.34 (m, 2H); 3.33-3.52 (m, 2H); 4.26 (q, 2H, $J=6.7\text{Hz}$); 5.32 (s, 1H); 6.77-6.81 (dd, 1H, $J=8.2\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$); 7.09 (s, 1H); 7.15-7.45 (m, 9H); 7.75 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$).

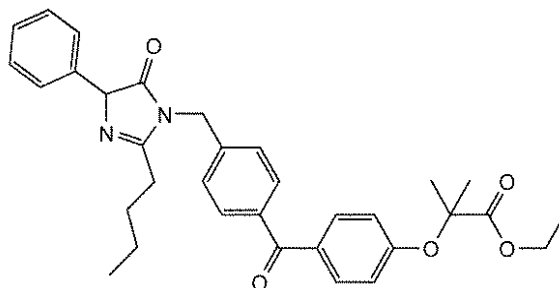
【0893】

実施例 12 . 18 . 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0894】

【化278】

10



【0895】

20

前記の一般手順（方法 12 A）に従って、2 - ブチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 3 . 7）及び（4 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) (4 - (プロモメチル) フェニル) メタノン（実施例 7 . 3）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 98 / 2）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：17%

R_f（ジクロロメタン / メタノール 98 / 2）：0.25

IR：CO：1735 cm^{-1} ；1647 cm^{-1} ；1599 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.82 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); 1.17 (sext, 2H, $J=7.9\text{Hz}$); 1.23 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.43 (quint, 2H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.66 (s, 6H); 2.27-2.33 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 3.33-3.53 (m, 2H); 4.23 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 5.33 (s, 1H); 6.83 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$); 7.25-7.41 (m, 5H); 7.60 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$); 7.70 (d, 4H, $J=8.8\text{Hz}$).

30

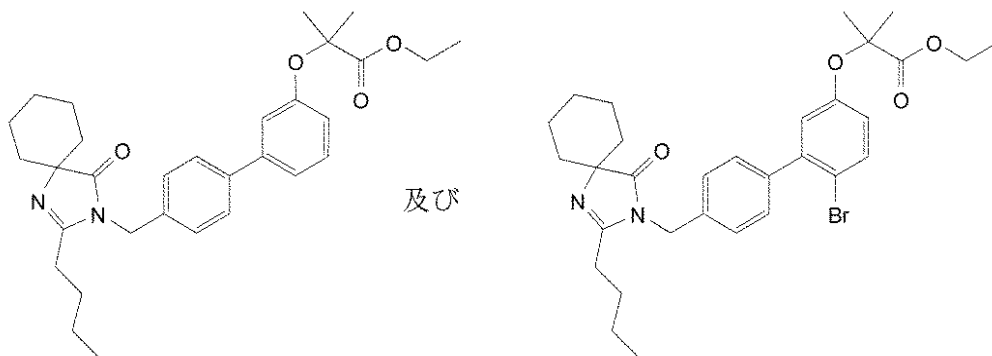
【0896】

実施例 12 . 19 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン及び 1 - [(6 ' - プロモ - 3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0897】

40

【化 2 7 9】



10

【 0 8 9 8】

前記の一般手順（方法 1 2 A）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 5）及び 2 -（（4' - プロモメチルピフェニル - 3 - イル）オキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチルと 2 -（（6 - プロモ - 4' - プロモメチル - ピフェニル - 3 - イル）オキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチルの混合物（実施例 6 . 2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2）に付した。生成物を黄色を帯びた油状物（2 つの化合物の混合物）として得た。

収率：8 3 %

20

R_f（ジクロロメタン / 酢酸エチル 5 / 5）：0 . 6 0

I R：C O：1 7 2 7 cm⁻¹；1 6 3 4 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃)（芳香族環の非臭素化誘導体）：0.87 (t, 3H, J=7.3Hz)；1.25 (t, 3H, J=7.3 Hz)；1.26-1.38 (sext, 2H, J=7.6Hz)；1.42-1.88 (m, 12H)；1.64 (s, 6H)；2.33-2.40 (t, 2H, J=8.2Hz)；4.25 (q, 2H, J=6.7Hz)；4.71 (s, 2H)；6.81 (ddd, 1H, J=9.1 Hz, J=2.9Hz, J=1.5Hz)；7.08 (t, 1H, J=2.1Hz)；7.17-7.24 (m, 3H)；7.31 (t, 1H, J=7.9Hz)；7.52 (d, 2H, J=8.2Hz)。

NMR ¹H (CDCl₃)（芳香族環の臭素化誘導体）：0.87 (t, 3H, J=7.3Hz)；1.24 (t, 3H, J=7.3 Hz)；1.26-1.38 (sext, 2H, J=7.6Hz)；1.42-1.88 (m, 12H)；1.62 (s, 6H)；2.33-2.40 (t, 2H, J=8.2Hz)；4.25 (q, 2H, J=6.7Hz)；4.73 (s, 2H)；6.68-6.72 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.9Hz)；7.09 (t, 1H, J=2.1Hz)；7.17-7.24 (m, 2H)；7.36 (d, 1H, J=8.5Hz)；7.50 (d, 2H, J=7Hz)。

30

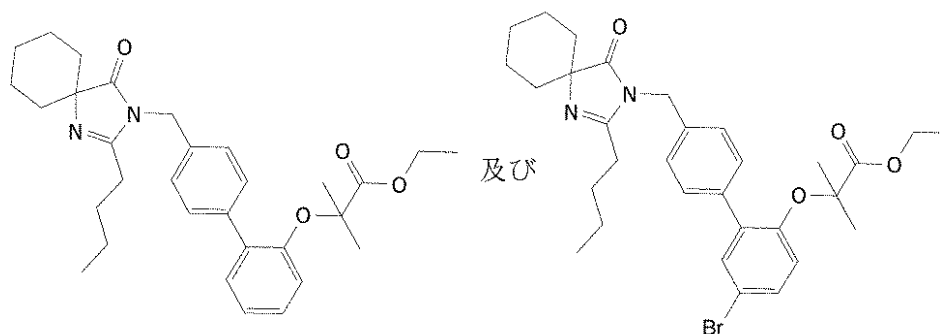
【 0 8 9 9】

実施例 1 2 . 2 0 . 1 - [（5' - プロモ - 2' -（（1 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチルメチル）オキシ）ピフェニル - 4 - イル）メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン及び 2 - ブチル - 1 - [（2' -（（1 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチルメチル）オキシ）ピフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 0 9 0 0】

【化 2 8 0】

40



50

【 0 9 0 1 】

前記の一般手順（方法 1 2 A）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 5）及び 2 -（（4' - プロモメチルピフェニル - 2 - イル）オキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチルと 2 -（（5 - プロモ - 4' - プロモメチル - ピフェニル - 2 - イル）オキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチルの混合物（実施例 6 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を無色の油状物（2 つの化合物の混合物）として得た。

全収率：4 8 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2）：0 . 2 5

I R： C O：1 7 2 8 cm⁻¹；1 6 3 5 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃)（芳香族環の非臭素化誘導体）：0.88 (t, 3H, J=7.3Hz)；1.28 (t, 3H, J=7Hz)；1.34 (sext, 2H, J=7.6Hz)；1.42 (s, 6H)；1.45-1.81 (m, 12H)；2.36 (m, 2H)；4.24 (q, 2H, J=7.3Hz)；4.73 (s, 2H)；6.88 (dd, 1H, J=8.2 Hz, J=0.9Hz)；7.07 (td, 1H, J=7.3Hz, J=0.9 Hz)；7.18 (d, 2H, J=7.9Hz)；7.22 (m, 1H)；7.31 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.5Hz)；7.53 (d, 2H, J=8.2Hz)。

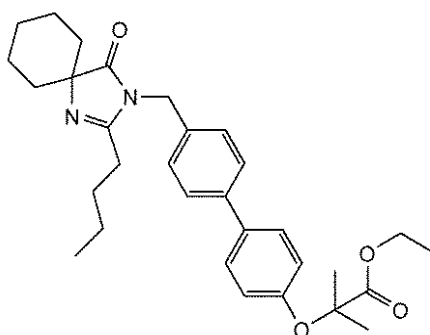
NMR ¹H (CDCl₃)（芳香族環の臭素化誘導体）：0.88 (t, 3H, J=7.3Hz)；1.28 (t, 3H, J=7 Hz)；1.34 (sext, 2H, J=7.6Hz)；1.42 (s, 6H)；1.45-1.81 (m, 12H)；2.36 (m, 2H)；4 .24 (q, 2H, J=7.3Hz)；4.73 (s, 2H)；6.76 (d, 1H, J=8.2 Hz)；7.18 (d, 2H, J=7.9Hz)；7.22 (m, 1H)；7.43 (m, 1H)；7.53 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【 0 9 0 2 】

実施例 1 2 . 2 1 . 2 - ブチル - 1 - [（4' -（（1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル）オキシ）ピフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 0 9 0 3 】

【 化 2 8 1 】



【 0 9 0 4 】

前記の一般手順（方法 1 2 A）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 5）及び 2 -（（4' - プロモメチルピフェニル - 4 - イル）オキシ） - 2 - メチルプロパン酸エチル（実施例 6 . 3）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサノール / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 6 / 4）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：2 8 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2）：0 . 2 5

I R： C O：1 7 2 6 cm⁻¹；1 6 3 5 cm⁻¹

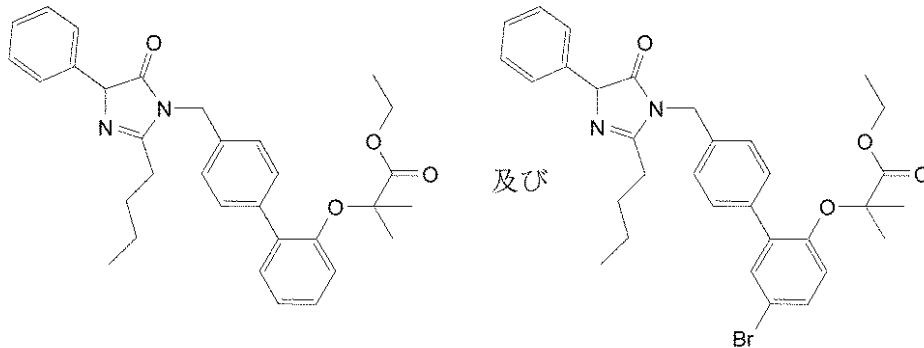
NMR ¹H (CDCl₃)：0.85 (t, 3H, J=7.3Hz)；1.25 (t, 3H, J=7Hz)；1.33 (sext, 2H, J=7.6Hz)；1.46-1.78 (m, 12H)；1.62 (s, 6H)；2.33 (t, 2H, J=7.3Hz)；4.24 (q, 2H, J=7Hz)；4.68 (s, 2H)；6.89 (d, 2H, J=8.5Hz)；7.18 (d, 2H, J=8.2Hz)；7.43 (d, 2H, J=8.5Hz)；7.49 (d, 2H, J=7.9Hz)。

【 0 9 0 5 】

実施例 12.22. 1 - [(5' - ブロモ - 2' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) - オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン及び 1 - [(- 2' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H)

【 0 9 0 6 】

【 化 2 8 2 】



10

【 0 9 0 7 】

本化合物を、前記の一般手順 (方法 12A) に従って、2 - ブチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 3 . 7) 及び 2 - ((4' - ブロモメチル - 2 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチルと 2 - ((5 - ブロモ - 4' - ブロモメチル - ビフェニル - 2 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチルの混合物 (実施例 6 . 1) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール 95 / 5) に付した。生成物を黄色を帯びた油状物 (2 つの化合物の混合物) として得た。

20

全収率 : 48 %

R_f (ジクロロメタン / メタノール 98 / 2) : 0.25

I R : C O : 1732 cm⁻¹ ; 1645 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃) (芳香族環の非臭素化誘導体) : 0.86 (t , 3H , J=7.3Hz) ; 1.20-1.42 (m , 11H) ; 1.42-1.60 (quint , 2H , J=7.3Hz) ; 2.31 (t , 2H , J=7.6Hz) ; 3.3-3.5 (m , 2H) ; 4.24 (q , 2H , J=7.3Hz) ; 5.32 (s , 1H) ; 6.90 (d , 1H , J=8.2 Hz) ; 7.08 (t , 1H , J=7.3Hz) ; 7.17-7.45 (m , 9H) ; 7.76 (d , 2H , J=8.2Hz) 。

30

NMR ¹H (CDCl₃) (芳香族環の臭素化誘導体) : 0.98 (t , 3H , J=7.3Hz) ; 1.20-1.42 (m , 11H) ; 1.80-1.95 (quint , 2H , J=7.3Hz) ; 2.79 (t , 2H , J=7.6Hz) ; 3.3-3.5 (m , 2H) ; 4.22 (q , 2H , J=7.3Hz) ; 5.32 (s , 1H) ; 6.79 (d , 1H , J=8.2 Hz) ; 7.17-7.45 (m , 9H) ; 7.82 (d , 2H , J=8.2Hz) 。

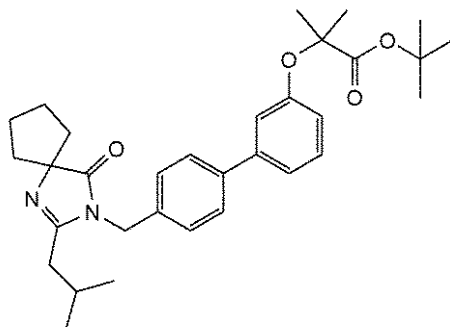
【 0 9 0 8 】

実施例 12.23. 1 - [(3' - ((1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - メチル) プロピル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

40

【 0 9 0 9 】

【化 2 8 3】



10

【0 9 1 0】

2 - イソブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 3 . 8) 及び 2 - ((4 ' - プロモメチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 tert - ブチル (実施例 6 . 4) を使用して、前記の一般手順 (方法 1 2 B) に従って調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 7 / 3) に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率 : 4 7 % .

NMR ^1H (CDCl_3): 0.96 (d, 6H, J=6.7Hz); 1.45 (s, 9H); 1.71 (s, 6H); 1.90-2.20 (m, 10H); 2.50 (m, 1H); 4.89 (s, 2H); 7.02 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.21 (s, 1H); 7.25 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.31 (m, 1H); 7.42 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.60 (d, 2H, J=8.2Hz)。

20

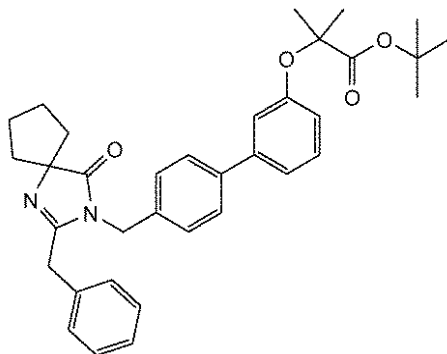
HPLC : 純度 : 98%。

【0 9 1 1】

実施例 1 2 . 2 4 . 2 - ベンジル - 1 - [(3 ' - ((1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【0 9 1 2】

【化 2 8 4】



30

【0 9 1 3】

前記の一般手順 (方法 1 2 B) に従って、2 - ベンジル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 3 . 9) 及び 2 - ((4 ' - プロモメチルビフェニル - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロパン酸 tert - ブチル (実施例 6 . 4) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

40

収率 : 7 %

NMR ^1H (CDCl_3): 1.45 (s, 9H); 1.65 (s, 6H); 1.90-2.19 (m, 8H); 3.72 (s, 2H); 4.49 (s, 2H); 6.88 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2Hz); 7.12 (m, 1H); 7.21 (m, 2H); 7.28-7.40 (m, 2H); 7.52 (d, 2H, J=8Hz)。

【0 9 1 4】

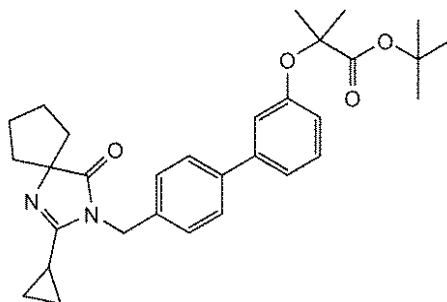
実施例 1 2 . 2 5 . 1 - [(3 ' - ((1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1 , 1 -

50

ジメチルメチル)オキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-2-シクロプロピル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0915】

【化285】



10

【0916】

前記の一般手順(方法12B)に従って、2-シクロプロピル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.10)及び2-(4'-プロモメチルピフェニル-3-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(実施例6.4)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 95/5)に付した。生成物を油状物として得た。

収率: 30%

20

NMR ^1H (CDCl_3): 0.85 (m, 2H); 0.88 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 1.52 (m, 1H); 1.61 (s, 6H); 1.78 (m, 2H); 1.88-2.05 (m, 6H); 4.85 (s, 2H); 6.85 (dd, 1H, $J=8.2\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$); 7.11 (s, 1H); 7.19 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$); 7.22-7.33 (m, 3H); 7.53 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$)

。

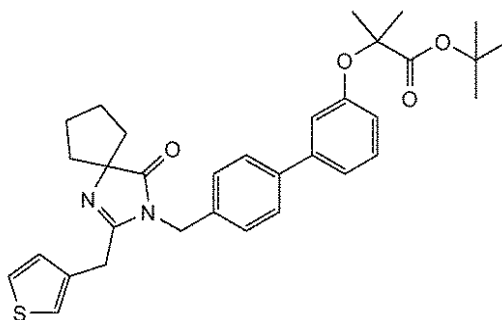
【0917】

実施例12.26. 1-[(3'-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-2-(チオフェン-2-イル)メチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0918】

【化286】

30



【0919】

40

前記の一般手順(方法12B)に従って、2-(チオフェン-2-イル)-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.11)及び2-(4'-プロモメチルピフェニル-3-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(実施例6.4)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 5/9、次に95/5、次に9/1)に付した。生成物を油状物として得た。

収率: 20%

NMR ^1H (CDCl_3): 1.50 (s, 9H); 1.68 (s, 6H); 1.89-2.20 (m, 8H); 3.75 (s, 2H); 4.59 (s, 2H); 6.90 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$); 6.99 (d, 1H, $J=4\text{Hz}$); 7.08 (s, 1H); 7.12-7.19 (m, 3H); 7.22 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$); 7.31-7.40 (m, 2H); 7.55 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$)。

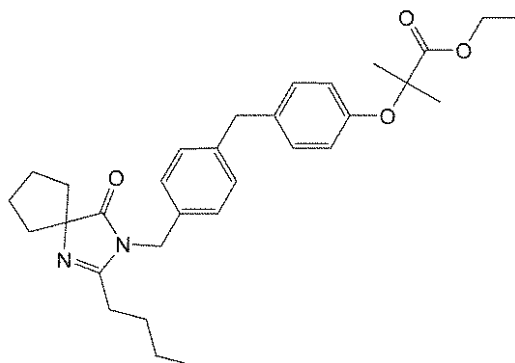
50

【 0 9 2 0 】

実施例 12 . 27 . 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 9 2 1 】

【 化 2 8 7 】



10

【 0 9 2 2 】

前記の一般手順 (方法 12 B) に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 3 . 4) 及び 2 - [4 - [4 - プロモメチルベンジル) フェニルオキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル (実施例 8 . 3) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 7 / 3、次に 9 / 1) に付した。生成物を白色の油状物として得た。

20

収率 : 30 %

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3) : 0 . 25

NMR ¹H (CDCl₃): 0.84 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.40-1.55 (m, 6H); 1.57 (s, 6H); 1.50-2.10 (m, 6H); 2.31 (t, 2H, J=8Hz); 3.88 (s, 2H); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 4.64 (s, 2H); 6.75 (d, 2H, J=8Hz); 6.94-7.12 (m, 6H)。

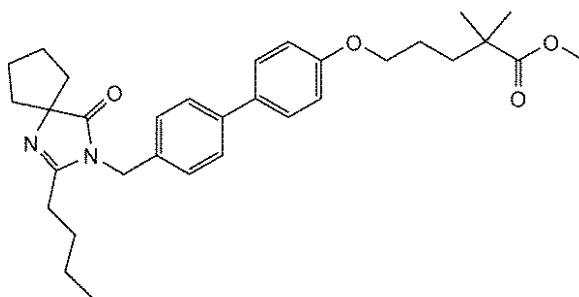
【 0 9 2 3 】

実施例 12 . 28 . 2 - ブチル - 1 - [(4 ' - ((4 - メチルオキシカルボニル - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 0 9 2 4 】

【 化 2 8 8 】



40

【 0 9 2 5 】

前記の一般手順 (方法 12 B) に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 3 . 4) 及び 5 - (4 ' - プロモメチル - ビフェニル - 4 - イルオキシ) - 2 , 2 - ジメチル - ペンタン酸メチル (実施例 6 . 6) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーに (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3、次に溶離勾配 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2 ~ 7 / 3) 付した。生成物を無色の油状物として得た。

50

収率：45%

R_f (酢酸エチル/シクロヘキサン 6/4)：0.30

NMR ¹H (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.24 (s, 6H); 1.27 (m, 2H); 1.36 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.59 (quint, 2H, J=8.4Hz); 1.75 (m, 2H); 1.90-2.10 (m, 8H); 2.34 (t, 2H, J=8Hz); 3.68 (s, 3H); 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 4.72 (s, 2H); 6.96 (d, 2H, J=9.2Hz); 7.21 (d, 2H, J=8Hz); 7.50 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.52 (d, 2H, J=8.4Hz)。

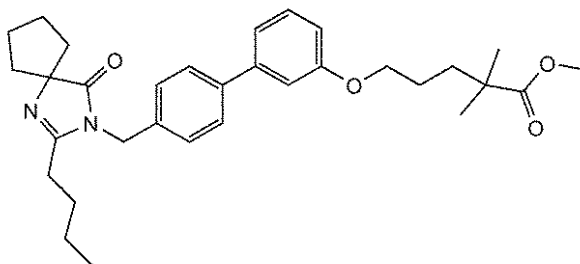
【0926】

実施例 12.29. 2-ブチル-1-[(3'-(4-メトキシカルボニル-4,4-ジメチルブタン-1-イル)オキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

10

【0927】

【化289】



20

【0928】

前記の一般手順(方法12B)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.4)及び5-(4'-プロモメチル-ピフェニル-3-イルオキシ)-2,2-ジメチル-ペンタン酸メチル(実施例6.7)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤：シクロヘキサン/酢酸エチル 7/3)に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：40%

R_f (シクロヘキサン/酢酸エチル 7/3)：0.25

NMR ¹H (CDCl₃): 0.85 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.12 (s, 6H); 1.20-1.40 (m, 2H); 1.45-1.68 (m, 8H); 1.75-2.05 (m, 6H); 2.32 (t, 2H, J=8Hz); 3.60 (s, 3H); 3.90 (t, 2H, J=6Hz); 4.69 (s, 2H); 6.96 (m, 2H); 7.15 (d, 2H, J=8Hz); 7.20-7.30 (m, 2H); 7.50 (d, 2H, J=8.4Hz)。

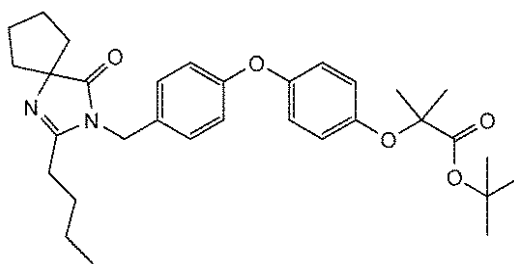
30

【0929】

実施例 12.30. 2-ブチル-1-[[4-[(4-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)オキシ]フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0930】

【化290】



40

【0931】

前記の一般手順(方法12B)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.4)及び2-[4-(4-プロモメチルフェニルオキシ)フェニルオキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(実施例9.5)

50

1) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3) に付した。生成物を粘性で白色の油状物として得た。

収率 : 11 %

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3) : 0.30

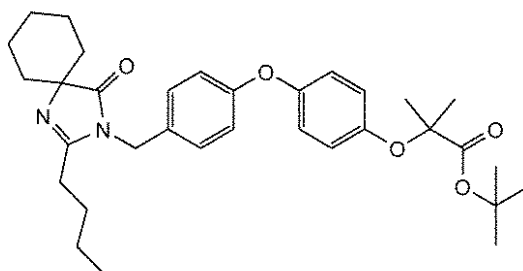
NMR ¹H (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7Hz); 1.48 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 1.50-1.65 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.87-2.08 (m, 6H); 2.32 (t, 2H, J=8Hz); 4.65 (s, 2H); 6.85-7.00 (m, 6H); 7.10 (d, 2H, J=8Hz)。

【0932】

実施例 12.31. 2-ブチル-1-[[4-[(4-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)オキシ]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0933】

【化291】



20

【0934】

前記の一般手順 (方法 12B) に従って、2-ブチル-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン (実施例 3.5) 及び 2-[4-(4-ブromoメチルフェニルオキシ)フェニルオキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル (実施例 9.1) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2) に付した。生成物を無色で粘性の油状物として得た。

収率 : 18 %

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3) : 0.30

NMR ¹H (CDCl₃): 0.89 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.34 (sext, 2H, J=7Hz); 1.40-1.50 (m, 2H); 1.48 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 1.50-1.90 (m, 10H); 2.32 (t, 2H, J=8Hz); 4.62 (s, 2H); 6.80-6.98 (m, 6H); 7.10 (d, 2H, J=8Hz)。

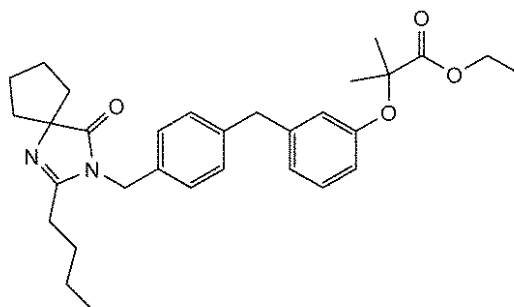
30

【0935】

実施例 12.32. 2-ブチル-1-[[4-[(3-((1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)メチル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0936】

【化292】



40

【0937】

前記の一般手順 (方法 12B) に従って 2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン (実施例 3.4) 及び 2-[3-[4-ブromoメチル

50

ベンジル)フェニルオキシ]-2-メチルプロパン酸エチル(実施例8.1)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2、次に7/3及び6/4)に付した。生成物を油状物として得た。

収率:20%

R_f(シクロヘキサン/酢酸エチル 7/3):0.25

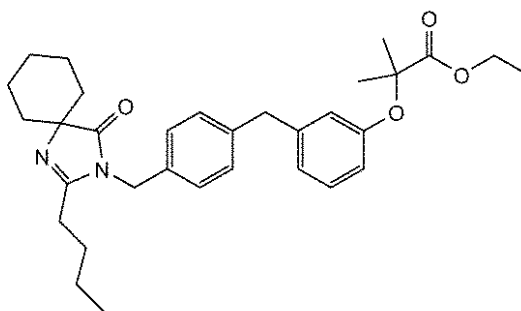
NMR ¹H (CDCl₃): 0.85 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20 (t, 3H, J=7Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7Hz); 1.45-1.70 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.72-2.10 (m, 8H); 2.29 (t, 2H, J=8Hz); 3.90 (s, 2H); 4.17 (q, 2H, J=7Hz); 4.65 (s, 2H); 6.60-6.70 (m, 2H); 6.79 (d, 1H, J=8Hz); 7.02-7.20 (m, 5H)。

【0938】

実施例12.33. 2-ブチル-1-[[4-[(3-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)メチル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0939】

【化293】



10

20

【0940】

前記の一般手順(方法12B)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.5)及び2-[[3-[[4-プロモメチルベンジル)フェニルオキシ]-2-メチルプロパン酸エチル(実施例8.1)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2~6/4、次に9/1)に付した。生成物を油状物として得た。

収率:16%

R_f(シクロヘキサン/酢酸エチル 7/3):0.25

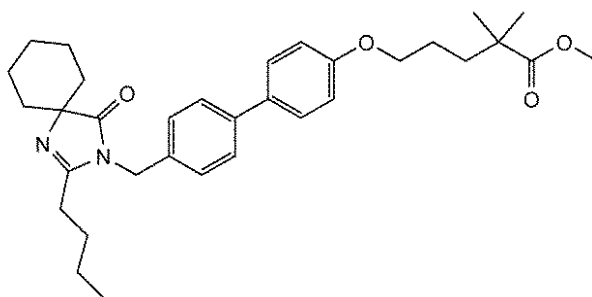
NMR ¹H (CDCl₃): 0.86 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20 (t, 3H, J=7Hz); 1.28 (sext, 2H, J=7Hz); 1.48-1.60 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.60-2.05 (m, 10H); 2.30 (t, 2H, J=8Hz); 3.89 (s, 2H); 4.18 (q, 2H, J=7Hz); 4.62 (s, 2H); 6.60-6.70 (m, 2H); 6.79 (d, 1H, J=8Hz); 7.00-7.20 (m, 5H)。

【0941】

実施例12.34. 2-ブチル-1-[(4'-(4-(4-メトキシカルボニル-4,4-ジメチルブタン-1-イル)オキシ)ビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0942】

【化294】



30

40

50

【 0 9 4 3 】

前記の一般手順（方法 1 2 B）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 5）及び 5 -（4' - プロモメチル - ビフェニル - 4 - イルオキシ） - 2 , 2 - ジメチル - ペンタン酸メチル（実施例 6 . 6）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 8 / 2、次に 9 / 1 及び 8 / 2）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：16%

R f（酢酸エチル / シクロヘキサン 6 / 4）：0 . 3 0

NMR ¹H (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.22 (s, 6H); 1.27 (t, 2H, J=7.2 Hz); 1.35 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.45-1.63 (m, 4H); 1.65-1.88 (m, 10H); 2.36 (t, 2H, J=8Hz); 3.67 (s, 3H); 3.97 (t, 2H, J=6Hz); 4.69 (s, 2H); 6.94 (d, 2H, J=9.2Hz); 7.18 (d, 2H, J=8Hz); 7.47 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.50 (d, 2H, J=8.4Hz)。

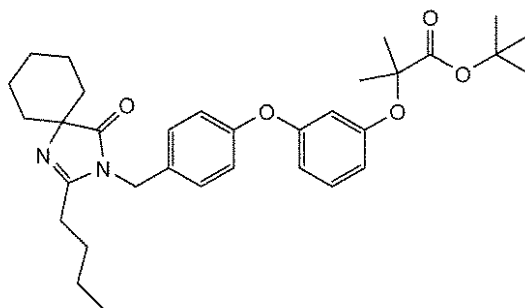
10

【 0 9 4 4 】

実施例 1 2 . 3 5 . 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - (1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) オキシ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 0 9 4 5 】

【 化 2 9 5 】



20

【 0 9 4 6 】

前記の一般手順（方法 1 2 B）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 5）及び 2 - [3 -（4 - プロモメチルフェニルオキシ）フェニルオキシ] - 2 - メチルプロパン酸 tert - ブチル（実施例 9 . 2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

30

収率：19%

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3）：0 . 3 0

NMR ¹H (CDCl₃): 0.89 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.30-1.85 (m, 14H); 1.40 (s, 9H) 1.55 (s, 6H); 2.32 (t, 2H, J=8Hz); 4.65 (s, 2H); 6.51 (s, 1H); 6.60 (d, 2H, J=8Hz); 6.95 (d, 2H, J=8Hz); 7.10 (d, 2H, J=8Hz); 7.17 (t, 1H, J=8Hz)。

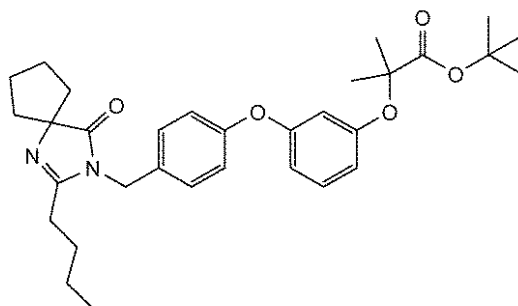
40

【 0 9 4 7 】

実施例 1 2 . 3 6 . 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - (1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) オキシ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 0 9 4 8 】

【化 2 9 6】



10

【 0 9 4 9 】

前記の一般手順（方法 1 2 B）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 4）及び 2 - [3 - （4 - プロモメチルフェニルオキシ）フェニルオキシ] - 2 - メチルプロパン酸 tert - ブチル（実施例 9 . 2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

收率：51%

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3) : 0 . 3 0

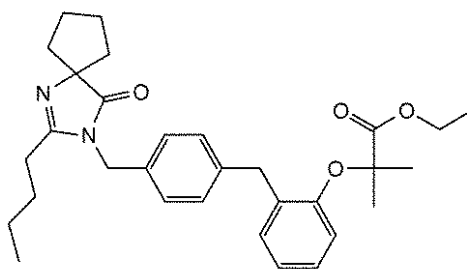
NMR ^1H (CDCl_3): 0.88 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$); 1.32 (sext, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1.42 (s, 9H); 1.50-1.68 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.70-2.08 (m, 8H); 2.32 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$); 4.65 (s, 2H); 6.52 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$); 6.61 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 6.98 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.13 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.15 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$).

【 0 9 5 0 】

実施例 12.37. 2-ブチル-1-[[4-[(2-((1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)メチル)フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【 0 9 5 1 】

【化 2 9 7】



30

【 0 9 5 2 】

前記の一般手順（方法 1 2 B）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 4）及び 2 - [2 - [4 - プロモメチルベンジル）フェニルオキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル（実施例 8 . 2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 10 / 0 ~ 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

收率：34%

R f (酢酸エチル / シクロヘキサン 6 / 4) : 0 . 4 5

NMR ^1H (CDCl_3): 0.85 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); 1.23 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); 1.11-1.38 (m, 2H); 1.40-1.52 (m, 2H); 1.45 (s, 6H); 1.70-2.10 (m, 8H); 2.29 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$); 3.96 (s, 2H); 4.21 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 4.64 (s, 2H); 6.60 (dd, 1H, $J=9.2\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$); 6.88 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$); 7.00-7.30 (m, 6H)。

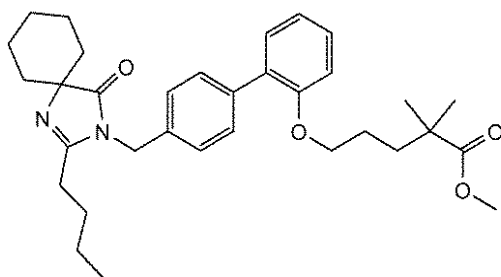
【 0 9 5 3 】

実施例 12, 38, 2 - ブチル - 1 - 「 (2 ' - ((4 - メトキシカルボニル - 4 , 4

- ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 9 5 4 】

【 化 2 9 8 】



10

【 0 9 5 5 】

前記の一般手順 (方法 1 2 B) に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 3 . 5) 及び 5 - (4 ' - プロモメチル - ビフェニル - 2 - イルオキシ) - 2 , 2 - ジメチル - ペンタン酸メチル (実施例 6 . 8) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 8 / 2 、次に 9 / 1 及び 8 / 2) に付した。生成物を油状物として得た。

収率 : 1 2 %

20

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3) : 0 . 2 8

NMR ¹H (CDCl₃) : 0.87 (t , 3H , J=7Hz) ; 1.14 (s , 6H) ; 1.33 (sext , 2H , J=7.2Hz) ; 1.45-1.90 (m , 16H) ; 2.36 (t , 2H , J=8Hz) ; 3.62 (s , 3H) ; 3.93 (t , 2H , J=6Hz) ; 4.71 (s , 2H) ; 6.93 (d , 1H , J=8Hz) ; 7.02 (t , 1H , J=8Hz) ; 7.17 (d , 2H , J=8Hz) ; 7.29 (d , 2H , J=8Hz) ; 7.52 (d , 2H , J=8Hz) 。

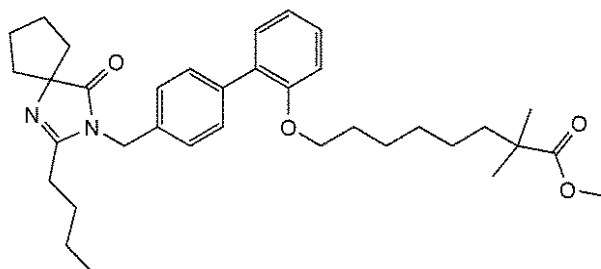
【 0 9 5 6 】

実施例 1 2 . 3 9 . 2 - ブチル - 1 - [(2 ' - ((7 - メトキシカルボニル - 7 , 7 - ジメチルヘプタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 9 5 7 】

30

【 化 2 9 9 】



【 0 9 5 8 】

40

前記の一般手順 (方法 1 2 B) に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 3 . 4) 及び 8 - (4 ' - プロモメチル - ビフェニル - 2 - イルオキシ) - 2 , 2 - ジメチル - オクタン酸メチル (実施例 6 . 9) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1) に付した。生成物を黄色を帯びた油状物として得た。

収率 : 6 0 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3) : 0 . 2 6

NMR ¹H (CDCl₃) : 0.87 (t , 3H , J=7Hz) ; 1.16 (s , 6H) ; 1.17-1.43 (m , 8H) ; 1.50 (m , 2H) ; 1.60 (m , 2H) ; 1.71 (m , 2H) ; 1.82 (m , 2H) ; 1.90-2.10 (m , 6H) ; 2.35 (t , 2H , J=8Hz) ; 3.63 (s , 3H) ; 3.95 (t , 2H , J=6Hz) ; 4.70 (s , 2H) ; 6.93 (d , 1H , J=8Hz) ; 7.01

50

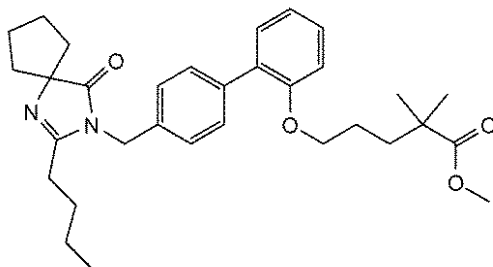
(t, 1H, J=8Hz); 7.15 (d, 2H, J=8Hz); 7.30 (d, 2H, J=8Hz); 7.51 (d, 2H, J=8Hz)。

【 0 9 5 9 】

実施例 12.40. 2-ブチル-1-[(2'-(4-メトキシカルボニル-4,4-ジメチルブタン-1-イル)オキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【 0 9 6 0 】

【 化 3 0 0 】



10

【 0 9 6 1 】

前記の一般手順(方法12B)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.4)及び5-(4'-プロモメチル-ビフェニル-2-イルオキシ)-2,2-ジメチル-ペンタン酸メチル(実施例6.8)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 98/2、次に9/1及び8/2)に付した。生成物を油状物として得た。

20

収率: 41%

R_f(シクロヘキサン/酢酸エチル 7/3): 0.26

NMR ¹H (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J=7Hz); 1.14 (s, 6H); 1.33 (sext, 2H, J=7.2Hz); 1.52-1.73 (m, 8H); 1.90-2.10 (m, 6H); 2.35 (t, 2H, J=8Hz); 3.63 (s, 3H); 3.93 (t, 2H, J=6Hz); 4.72 (s, 2H); 6.93 (d, 1H, J=8Hz); 7.01 (t, 1H, J=8Hz); 7.18 (d, 2H, J=8Hz); 7.29 (d, 2H, J=8Hz); 7.52 (d, 2H, J=8Hz)。

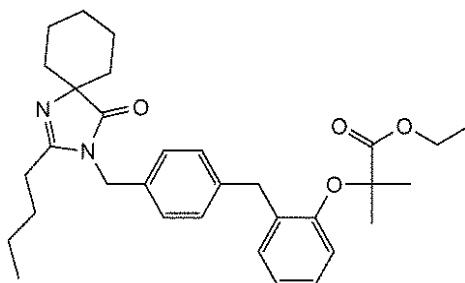
【 0 9 6 2 】

実施例 12.41. 2-ブチル-1-[[4-[(2-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)メチル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

30

【 0 9 6 3 】

【 化 3 0 1 】



40

【 0 9 6 4 】

前記の一般手順(方法12B)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.5)及び2-[2-[4-プロモメチルベンジル]フェニルオキシ]-2-メチルプロパン酸エチル(実施例8.2)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 7/3)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 16%

R_f(酢酸エチル/シクロヘキサン 6/4): 0.45

50

NMR ^1H (CDCl_3): 0.85 (t, 3H, J=7Hz); 1.21 (t, 3H, J=7Hz); 1.21-1.40 (m, 2H); 1.40-1.60 (m, 4H); 1.42 (s, 6H); 1.61-1.88 (m, 8H); 2.30 (t, 2H, J=8Hz); 3.95 (s, 2H); 4.21 (q, 2H, J=7Hz); 4.62 (s, 2H); 6.61 (d, 1H, J=9Hz); 6.89 (t, 1H, J=8Hz); 6.99-7.22 (m, 6H)。

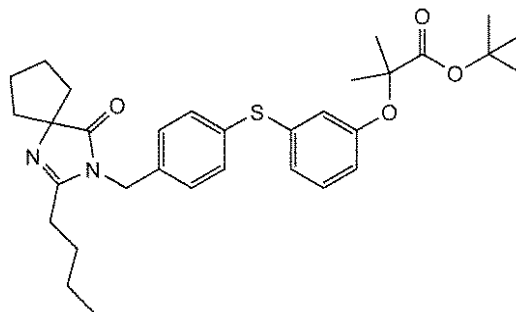
【0965】

実施例 12.42. 2-ブチル-1-[[4-[(3-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)チオ]フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0966】

【化302】

10



【0967】

20

前記の一般手順(方法12B)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.4)及び2-[3-(4-ブロモメチルフェニルチオ)フェニルオキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(実施例9.4)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 35%

R_f(シクロヘキサン/酢酸エチル 7/3): 0.30

NMR ^1H (CDCl_3): 0.85 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.50-1.80 (m, 2H); 1.53 (s, 6H); 1.85-2.10 (m, 8H); 2.30 (t, 2H, J=8Hz); 4.64 (s, 2H); 6.73 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 6.84 (t, 1H, J=2Hz); 6.92 (d, 1H, J=8Hz); 7.10 (d, 2H, J=8Hz); 7.19 (t, 1H, J=8Hz); 7.28 (d, 2H, J=8Hz)。

30

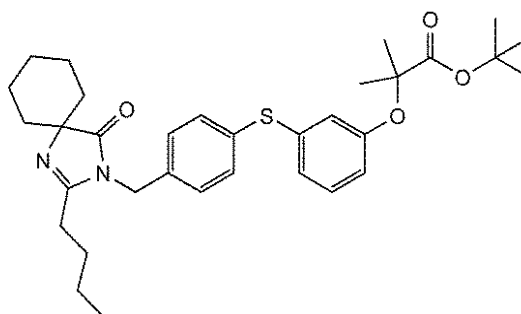
【0968】

実施例 12.43. 2-ブチル-1-[[4-[(3-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)チオ]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0969】

【化303】

40



【0970】

前記の一般手順(方法12B)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.5)及び2-[3-(4-ブロモメチルフェニルチオ)フェニルオキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(実施例9.4

50

）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン／酢酸エチル 9 / 1）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：21%

R_f（シクロヘキサン／酢酸エチル 7 / 3）：0.30

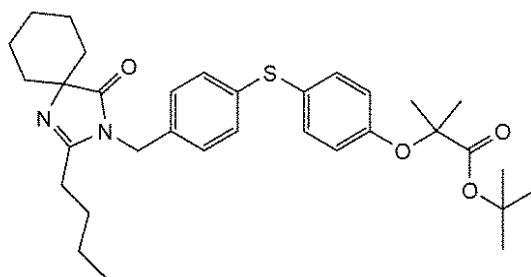
NMR ¹H (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.10-1.45 (m, 2H); 1.39 (s, 9H); 1.52 (s, 6H); 1.55-1.90 (m, 12H); 2.31 (t, 2H, J=8Hz); 4.62 (s, 2H); 6.73 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 6.82 (d, 1H, J=2Hz); 6.93 (d, 1H, J=8Hz); 7.08 (d, 2H, J=8Hz); 7.19 (t, 1H, J=8Hz); 7.28 (d, 2H, J=8Hz)。

【0971】

実施例 12.44. 2-ブチル-1-[[4-[(4-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)チオ]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0972】

【化304】



20

【0973】

前記の一般手順（方法12B）に従って、2-ブチル-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン（実施例3.5）及び2-[4-(4-ブromoメチルフェニルチオ)フェニルオキシ]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル（実施例9.3）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン／酢酸エチル 95 / 5）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：12%

R_f（シクロヘキサン／酢酸エチル 7 / 3）：0.30

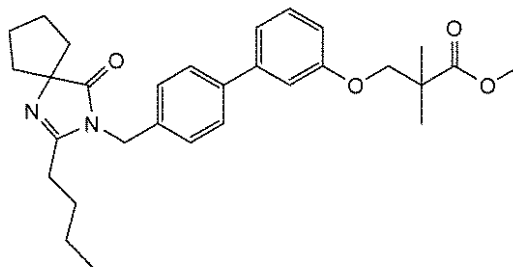
NMR ¹H (CDCl₃): 0.86 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20-1.38 (m, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.60 (s, 6H); 1.50-1.85 (m, 12H); 2.29 (t, 2H, J=8Hz); 4.60 (s, 2H); 6.82 (d, 2H, J=8Hz); 7.00 (d, 2H, J=2Hz); 7.10 (d, 2H, J=8Hz); 7.30 (d, 2H, J=8Hz)。

【0974】

実施例 12.45. 2-ブチル-1-[(3'-(2-メトキシカルボニル-2,2-ジメチルエチル-1-イル)オキシ)ピフェニル-4-イル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0975】

【化305】



40

【0976】

前記の一般手順（方法12B）に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1

50

H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 3 . 4) 及び 3 - (4 ' - プロモメチル - ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸メチル (実施例 6 . 1 0) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 8 / 2 、次に 9 / 1 及び 8 / 2) に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率 : 3 4 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3) : 0 . 2 5

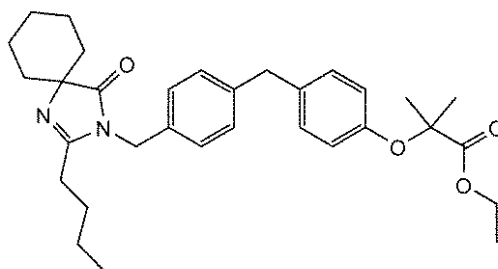
NMR ^1H (CDCl_3): 0.87 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.18 (s, 6H); 1.32 (sext, 2H, J=7Hz); 1.48-1.70 (m, 2H); 1.75-2.10 (m, 8H); 2.33 (t, 2H, J=8Hz); 3.57 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 4.72 (s, 2H); 7.00 (m, 2H); 7.14 (d, 2H, J=8Hz); 7.21-7.35 (m, 4H); 7.44 (d, 2H, J=8.4Hz)。

【 0 9 7 7 】

実施例 1 2 . 4 6 . 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 9 7 8 】

【 化 3 0 6 】



【 0 9 7 9 】

前記の一般手順 (方法 1 2 B) に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 3 . 5) 及び 2 - [4 - [4 - プロモメチルベンジル) フェニルオキシ] - 2 - メチルプロパン酸エチル (実施例 8 . 3) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 、次に 8 / 2) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率 : 6 0 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3) : 0 . 2 5

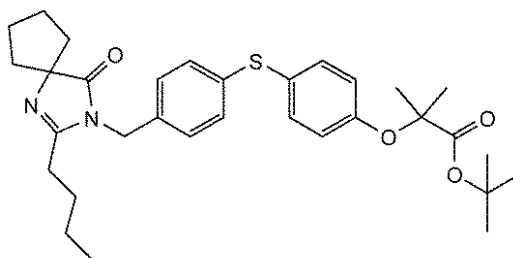
NMR ^1H (CDCl_3): 0.84 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.30-1.59 (m, 6H); 1.57 (s, 6H); 1.60-1.90 (m, 8H); 2.30 (t, 2H, J=8Hz); 3.88 (s, 2H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.62 (s, 2H); 6.75 (d, 2H, J=8Hz); 6.90-7.15 (m, 6H)。

【 0 9 8 0 】

実施例 1 2 . 4 7 . 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - (1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) チオ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 0 9 8 1 】

【 化 3 0 7 】



10

20

30

40

50

【 0 9 8 2 】

前記の一般手順（方法 1 2 B）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 4）及び 2 - [4 -（4 - プロモメチルフェニルチオ）フェニルオキシ] - 2 - メチルプロパン酸tert - ブチル（実施例 9 . 3）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1、次に 8 / 2）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：21%

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3）：0 . 3 0

NMR ¹H (CDCl₃): 0.85 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.18-1.35 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 1.60 (s, 6H); 1.50-1.85 (m, 10H); 2.28 (t, 2H, J=8Hz); 4.60 (s, 2H); 6.82 (d, 2H, J=8Hz); 7.00 (d, 2H, J=2Hz); 7.09 (d, 2H, J=8Hz); 7.31 (d, 2H, J=8Hz)。

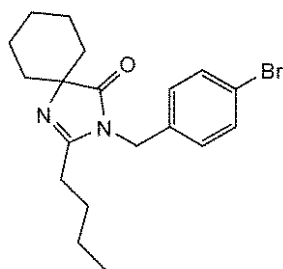
10

【 0 9 8 3 】

実施例 1 2 . 4 8 . 2 - ブチル - 1 - [（4 - プロモフェニル）メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 0 9 8 4 】

【 化 3 0 8 】



20

【 0 9 8 5 】

前記の一般手順（方法 1 2 C）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 5）及び 1 - プロモ - 4 -（プロモメチル）ベンゼンを使用して調製した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：70%

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 / 4）：0 . 6 0

NMR ¹H (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 2H); 1.54 (m, 4H); 1.74 (m, 8H); 2.31 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.62 (s, 2H); 7.04 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.47 (d, 2H, J=8.5Hz)。

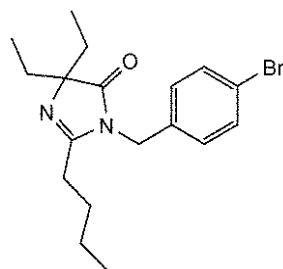
30

【 0 9 8 6 】

実施例 1 2 . 4 9 . 2 - ブチル - 1 - [（4 - プロモフェニル）メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 0 9 8 7 】

【 化 3 0 9 】



40

【 0 9 8 8 】

前記の一般手順（方法 1 2 C）に従って、2 - ブチル - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 1 2）及び 1 - プロモ - 4 -（プロモメチル）ベンゼンを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シク

50

ロヘキサン / 酢酸エチル 80 / 20) に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：40.2%

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 / 4) : 0.5

NMR ¹H (CDCl₃): 0.65 (t, 6H, J=7.3Hz); 0.84 (t, 3H, J=7.6Hz); 1.31 (m, 2H); 1.59 (m, 2H); 1.76 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.32 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.57 (s, 2H); 7.06 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.42 (d, 2H, J=8.2Hz)。

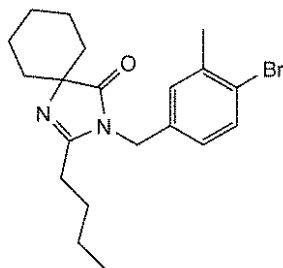
【0989】

実施例 12.50. 2-ブチル-1-[(4-ブロモ-3-メチルフェニル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0990】

10

【化310】



【0991】

20

前記の一般手順(方法12C)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.5)及び1-ブロモ-4-(プロモメチル)-2-メチルベンゼンを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 80/20)に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：81.4%

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3) : 0.5

NMR ¹H (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.33 (m, 2H); 1.44-1.79 (m, 12H); 2.3 (t, 2H, J=7.9Hz); 2.37 (s, 3H); 4.59 (s, 2H); 6.82 (m, 1H); 7.01 (m, 1H); 7.47 (d, 1H, J=8.2Hz)。

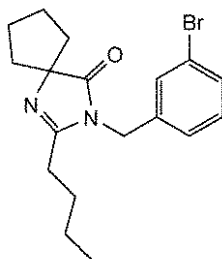
30

【0992】

実施例 12.51. 2-ブチル-1-[(3-ブロモフェニル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0993】

【化311】



40

【0994】

前記の一般手順(方法12C)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.4)及び1-ブロモ-3-(プロモメチル)ベンゼンを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離勾配:石油エーテル/酢酸エチル 100/0~70/30)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：75%

50

R_f (ジクロロメタン/メタノール 95/5) : 0.13

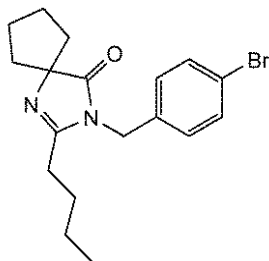
NMR ¹H (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.32 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.80-2.02 (m, 8H); 2.29 (t, 2H, J=7.5Hz); 4.65 (s, 2H); 7.09 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.21 (t, 1H, J=7.7Hz); 7.30 (s, 1H); 7.42 (d, 1H, J=7.9Hz)。

【0995】

実施例 12.52. 2-ブチル-1-[(4-ブロモフェニル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【0996】

【化312】



10

【0997】

前記の一般手順(方法12C)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.4)及び1-ブロモ-4-(ブロモメチル)ベンゼンを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル 70/30)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

20

収率: 45.4%

R_f (シクロヘキサン/酢酸エチル 7/3) : 0.25

NMR ¹H (CDCl₃): 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.31 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.96 (m, 6H); 2.27 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.61 (s, 2H); 7.02 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.45 (d, 2H, J=8.5Hz)。

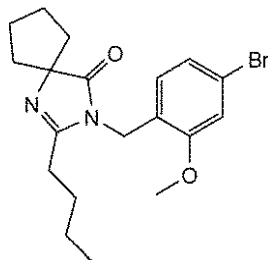
【0998】

実施例 12.53. 2-ブチル-1-[(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

30

【0999】

【化313】



40

【1000】

前記の一般手順(方法12C)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.4)及び4-ブロモ-1-(ブロモメチル)-2-メトキシベンゼン(実施例10.5)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離勾配:石油エーテル/酢酸エチル 100/0~70/30)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 69%

R_f (石油エーテル/酢酸エチル 60/40) : 0.38

NMR ¹H (CDCl₃): 0.90 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.33-1.39 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.8

50

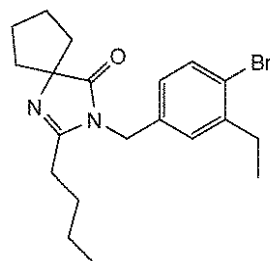
0-2.00 (m, 8H); 2.29-2.35 (m, 2H); 3.87 (s, 3H); 4.65 (s, 2H); 6.86 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.03 (d, 1H, J=2.5Hz); 7.07 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz)。

【 1 0 0 1 】

実施例 1 2 . 5 4 . 2 - ブチル - 1 - [(4 - ブロモ - 3 - エチルフェニル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 0 0 2 】

【 化 3 1 4 】



10

【 1 0 0 3 】

前記の一般手順（方法 1 2 C）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 3 . 4）及び 4 - ブロモ - 1 - (プロモメチル) - 3 - エチルベンゼン（実施例 1 0 . 6）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

20

収率：7 0 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）：0 . 3 5

NMR ^1H (CDCl_3): 0.88 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.21 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.29-1.41 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.81-2.06 (m, 8H); 2.27-2.33 (m, 2H); 2.75 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.63 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.03 (d, 1H, J=2.5Hz); 7.50 (d, 1H, J=7.5Hz)。

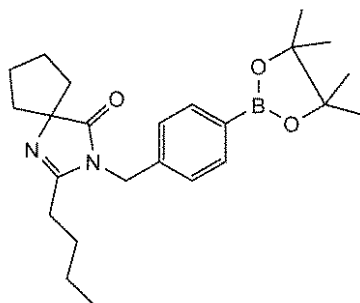
【 1 0 0 4 】

実施例 1 2 . 5 5 . 2 - ブチル - 1 - [(4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 1 0 0 5 】

【 化 3 1 5 】



40

【 1 0 0 6 】

前記の一般手順（方法 1 2 B）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 3 . 4）及び 2 - (4 - (プロモメチル) フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを使用して調製した。生成物を褐色の油状物として得て、更にいかなる精製もしないで使用した。

NMR ^1H (CDCl_3): 0.83 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.32-1.41 (m, 14H); 1.49-1.55 (m, 2H); 1.77-1.96 (m, 8H); 2.39-2.45 (m, 2H); 4.68 (s, 2H); 7.13 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.76 (d, 2H, J=8.1Hz)。

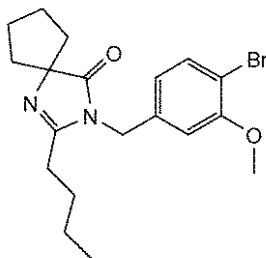
50

【 1 0 0 7 】

実施例 1 2 . 5 6 . 2 - ブチル - 1 - [(4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 0 0 8 】

【 化 3 1 6 】



10

【 1 0 0 9 】

前記の一般手順（方法 1 2 C）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 3 . 4）及び 1 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) - 2 - メトキシベンゼン（実施例 1 0 . 8）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 1 0 0 / 0 ~ 7 0 / 3 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：7 0 %

20

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 4 1

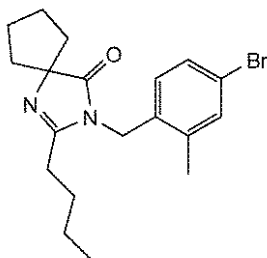
NMR ^1H (CDCl_3): 0.88 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.31-1.39 (m, 2H); 1.56-1.62 (m, 2H); 1.84-2.05 (m, 8H); 2.27-2.33 (m, 2H); 3.73 (s, 3H); 4.75 (s, 2H); 6.46 (d, 1H, J=2.5Hz); 6.72 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.46 (d, 1H, J=7.5Hz)。

【 1 0 1 0 】

実施例 1 2 . 5 7 . 2 - ブチル - 1 - [(4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 0 1 1 】

【 化 3 1 7 】



30

【 1 0 1 2 】

前記の一般手順（方法 1 2 C）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 3 . 4）及び 1 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) - 3 - メチルベンゼン（実施例 1 0 . 9）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0）に付した。生成物を白色の固体として得た。

40

収率：6 9 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）：0 . 3 7

NMR ^1H (CDCl_3): 0.86 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.23-1.38 (m, 2H); 1.49-1.1.61 (m, 2H); 1.82-2.02 (m, 8H); 2.20-2.26 (m, 2H); 2.29 (s, 3H); 4.60 (s, 2H); 6.73 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.29 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.34 (s, 1H)。

【 1 0 1 3 】

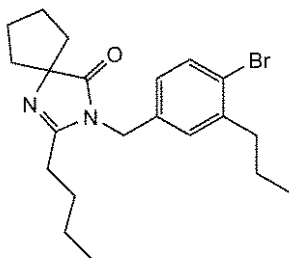
実施例 1 2 . 5 8 . 2 - ブチル - 1 - [(4 - ブロモ - 3 - プロピルフェニル) メチル]

50

]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1014】

【化318】



10

【1015】

前記の一般手順（方法12C）に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン（実施例3.4）及び1-ブロモ-4-(プロモメチル)-2-プロピルベンゼン（実施例10.7）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル 80/20）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：70%

Rf（石油エーテル/酢酸エチル 70/30）：0.40

NMR ^1H (CDCl_3): 0.86 (t, 3H, J=7.5Hz); 0.93 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.29-1.34 (m, 2H); 1.51-1.1.56 (m, 4H); 1.58-1.63 (m, 2H); 1.76-1.79 (m, 6H); 2.26-2.30 (m, 2H); 2.67 (t, 2H, J=7.5Hz); 4.60 (s, 2H); 6.84 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 6.99 (d, 1H, J=2.5Hz); 7.47 (d, 1H, J=7.5Hz)。

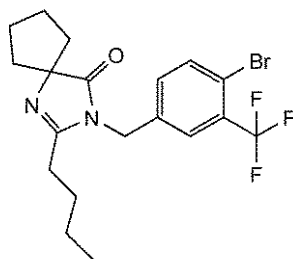
20

【1016】

実施例12.59. 2-ブチル-1-[(4-ブロモ-3-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1017】

【化319】



30

【1018】

前記の一般手順（方法12C）に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン（実施例3.4）及び1-ブロモ-4-(プロモメチル)-2-トリフルオロメチルベンゼン（実施例10.10）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル 70/30）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

40

収率：81%

Rf（石油エーテル/酢酸エチル 60/40）：0.46

NMR ^1H (CDCl_3): 0.85 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.24-1.39 (m, 2H); 1.50-1.62 (m, 2H); 1.78-1.95 (m, 8H); 2.24-2.30 (m, 2H); 4.65 (s, 2H); 7.17 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.45 (s, 1H); 7.67 (d, 1H, J=7.5Hz)。

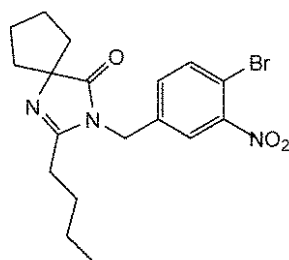
【1019】

実施例12.60. 2-ブチル-1-[(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

50

【 1 0 2 0 】

【 化 3 2 0 】



10

【 1 0 2 1 】

前記の一般手順（方法 1 2 C）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 4）及び 1 - ブロモ - 4 -（プロモメチル） - 2 - ニトロベンゼン（実施例 1 0 . 1 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：8 7 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 3 3

NMR ^1H (CDCl_3): 0.90 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.32-1.43 (m, 2H); 1.57-1.67 (m, 2H); 1.81-2.05 (m, 8H); 2.29-2.35 (m, 2H); 4.70 (s, 2H); 7.26 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.67 (s, 1H); 7.74 (d, 1H, J=7.5Hz)。

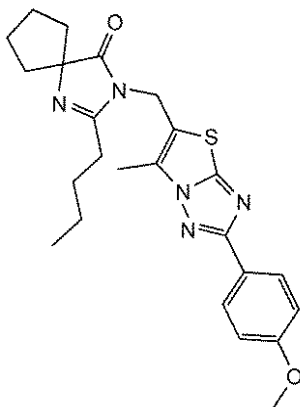
20

【 1 0 2 2 】

実施例 1 2 . 6 1 . 2 - ブチル - 1 - [[2 - [(4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 1 0 2 3 】

【 化 3 2 1 】



30

【 1 0 2 4 】

前記の一般手順（方法 1 2 D）に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 3 . 4）及び 5 - プロモメチル - 2 - [(4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール（実施例 6 . 1 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 5 0 / 5 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：6 4 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 5 0 / 5 0）：0 . 2 5

NMR ^1H (CDCl_3): 0.95 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.43 (m, 2H); 1.71 (m, 4H); 1.94 (m, 6H); 2.46 (t, 2H, J=7.3Hz); 2.64 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.76 (s, 2H); 6.97 (d, 2H, J

40

50

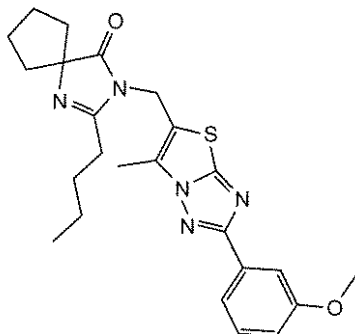
=8.8Hz); 8.09 (d, 2H, J=8.8Hz)。

【 1 0 2 5 】

実施例 1 2 . 6 2 . 2 - ブチル - 1 - [[2 - [(3 - メトキシフェニル] - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 0 2 6 】

【 化 3 2 2 】



10

【 1 0 2 7 】

前記の一般手順 (方法 1 2 D) に従って、2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 3 . 4) 及び 5 - ブロモメチル - 2 - [(3 - メトキシフェニル] - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール (実施例 6 . 1 2) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配: シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 5 0 / 5 0) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

20

収率: 6 4 . 2 %

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 5 0 / 5 0): 0 . 2

NMR ¹H (CDCl₃): 0.90 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.39 (m, 2H); 1.69 (m, 4H); 1.90 (m, 6H); 2.40 (t, 2H, J=7.9Hz); 2.58 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 4.68 (s, 2H); 6.92 (dd, 1H, J=1.8Hz, J=7.2Hz); 7.31 (t, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.71 (d, 1H, J=7.6Hz)。

【 1 0 2 8 】

30

実施例 1 3 . フェノールの調製に関する一般手順

方法 1 3 A: 適切な臭素化誘導体及び適切なヒドロキシフェニル硼酸を使用。

市販のもの又は前記の方法 (実施例 1 0) に従って調製した対応するブロモベンゼンを使用する市販されていない硼酸の調製

ブロモベンゼン (1 当量) を、テトラヒドロフランに不活性雰囲気下、溶解した。反応混合物を - 7 8 °C に冷却し、次に n - ブチルリチウム (1 . 1 当量) を一滴ずつ加えた。混合物を 7 8 °C で 1 時間撹拌した。ホウ酸トリイソプロピルを加え、次に反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。ポラートを水で加水分解し、次にテトラヒドロフランを減圧下、室温で部分的に蒸発させた。残留物を水に取り、混合物を 1 M 塩酸溶液を用いて 0 °C で酸性化して pH 2 にし、次に酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下、室温で蒸発させた。残留物を石油エーテルに取り、混合物を - 1 8 °C で一晩冷却した。得られた沈殿物を濾過し、更にいかなる精製もしないで使用した。

40

【 1 0 2 9 】

スズキ反応

硼酸 (1 当量、市販のものか又は前記の方法に従って調製した)、次に臭素化誘導体 (1 ~ 1 . 5 当量)、テトラキスパラジウム (0 . 0 3 当量)、次に 1 M 炭酸カリウム水溶液 (1 当量 ~ 3 当量) を 1 , 4 - ジオキサンに連続して注いだ。反応混合物を還流下、一晩撹拌した。1 , 4 - ジオキサンを減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチルに取り、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

50

【 1 0 3 0 】

方法 1 3 B : 適切な臭素化誘導体及びアルキル化ヒドロキシル官能基を有するフェニルボロン酸を用いた。スズキ反応に続いてアルキル化ヒドロキシルの脱保護を行った

【 1 0 3 1 】

スズキ反応

ボロン酸 (1 当量、市販のものか又は前記の方法 1 3 A に従って調製した)、次に臭素化誘導体 (1 当量)、テトラキスパラジウム (0 . 0 3 当量)、次に 1 M 炭酸カリウム水溶液 (1 当量) を、 1 , 4 - ジオキサンに連続して注いだ。反応混合物を還流下で一晩撹拌した。 1 , 4 - ジオキサンを減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチルに取り、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

10

【 1 0 3 2 】

脱メチル化反応

予め調製したメトキシ化誘導体 (1 当量) をクロロホルムに溶解した。混合物を 0 で冷却し、次に三臭化ホウ素 (2 ~ 9 当量) を一滴ずつ加えた。反応混合物を室温にゆっくり温め、次に室温で 8 時間撹拌した。混合物を氷に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

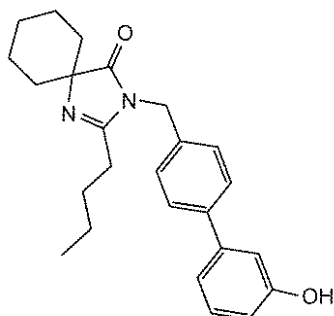
【 1 0 3 3 】

実施例 1 3 . 1 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

20

【 1 0 3 4 】

【 化 3 2 3 】



30

【 1 0 3 5 】

前記のスズキ反応 (方法 1 3 A) に従って、 2 - ブチル - 1 - [(4 - プロモフェニル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 2 . 4 8) 及び 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2 ~ 7 / 3) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率 : 4 1 . 4 %

40

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 0 / 4 0) : 0 . 4

I R : C O 1 7 1 2 c m ⁻¹

NMR ¹H (C D C l ₃) : 0.77 (t , 3 H , J = 7.3 Hz) ; 1.25 (m , 2 H) ; 1.67 (m , 12 H) ; 2.38 (t , 2 H , J = 7.9 Hz) ; 4.74 (s , 2 H , J = 1.7 . 7.9 Hz) ; 6.86 (dd , 1 H , J = 8.2 Hz) ; 7.05 (m , 1 H) ; 7.1 (m , 1 H) ; 7.19 (d , 2 H , J = 8.2 Hz) ; 7.32 (t , 1 H , J = 7.2 Hz) ; 7.5 (m , 2 H , J = 8.2 Hz) 。

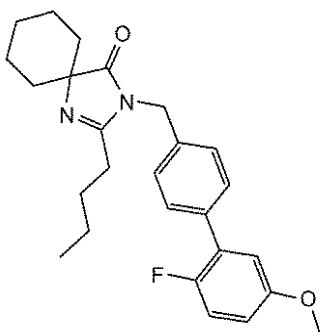
【 1 0 3 6 】

実施例 1 3 . 2 . 2 - ブチル - 1 - [(6 ' - フルオロ - 3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

1 3 . 2 . 1 2 - ブチル - 1 - [(6 ' - フルオロ - 3 ' - メトキシビフェニル - 4 -

50

イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン
 【1037】
 【化324】



10

【1038】

前記のスズキ反応(方法13B)に従って、2-ブチル-1-[(4-ブロモフェニル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例12.48)及び6-フルオロ-3-メトキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2~7/3)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 66.6%

20

R_f(シクロヘキサン/酢酸エチル 70/30): 0.3

IR: C=O 1721 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 2H); 1.67 (m, 12H); 2.37 (t, 2H, J=7.9Hz); 3.83 (s, 3H); 4.73 (s, 2H); 6.84 (m, 1H); 6.92 (m, 1H); 7.08 (t, 1H, J=9.1Hz); 7.23 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.52 (d, 2H, J=7.9Hz)。

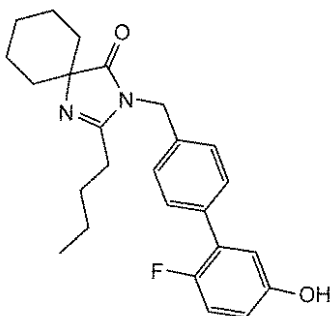
【1039】

13.2.2 2-ブチル-1-[(6'-フルオロ-3'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1040】

【化325】

30



【1041】

40

前記の脱メチル化反応(方法13B)に従って、2-ブチル-1-[(6'-フルオロ-3'-メトキシビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例0)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離勾配:ジクロロメタン/メタノール 100/0~95/5)に付した。生成物を黄色の粉末として得た。

収率: 84.7%

R_f(ジクロロメタン/メタノール 95/5): 0.3

IR: C=O 1728 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.27 (m, 2H); 1.67 (m, 12H); 2.39 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.74 (s, 2H); 6.8 (m, 1H); 6.86 (m, 1H); 7.02 (t, 1H, J=8.8Hz); 7.19

50

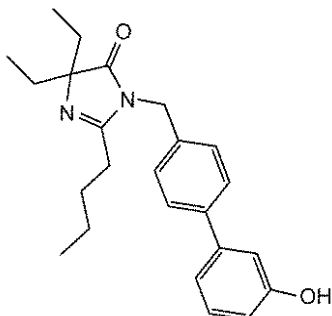
(d, 2H, J=8.2Hz); 7.47 (d, 2H, J=7Hz); 7.73 (s, 1H)。

【 1 0 4 2 】

実施例 13 . 3 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 0 4 3 】

【 化 3 2 6 】



10

【 1 0 4 4 】

前記のスズキ反応 (方法 1 3 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(4 - プロモフェニル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 2 . 4 9) 及び 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2 ~ 7 / 3) に付した。生成物を白色の固体として得た。

20

収率 : 4 5 . 9 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 0 / 4 0) : 0 . 2 2

I R : C O 1 7 2 0 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.76 (m, 9H); 1.32 (m, 2H); 1.58 (m, 2H); 1.9 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.45 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.74 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H, J=1.7, J=7.9Hz); 7.05 (m, 1H); 7.09 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.31 (m, 3H); 7.51 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.65 (s, 1H)。

【 1 0 4 5 】

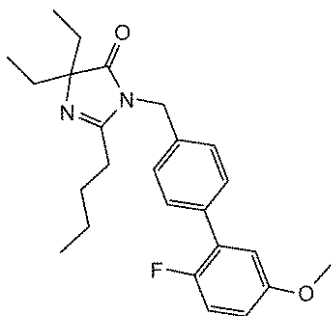
実施例 13 . 4 . 2 - ブチル - 1 - [(6 ' - フルオロ - 3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

13 . 4 . 1 2 - ブチル - 1 - [(6 ' - フルオロ - 3 ' - メトキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 0 4 6 】

【 化 3 2 7 】



40

【 1 0 4 7 】

前記のスズキ反応 (方法 1 3 B) に従って、2 - ブチル - 1 - [(4 - プロモフェニル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 2 . 4 9) 及び 6 - フルオロ - 3 - メトキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2 ~ 7 / 3) に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率 : 5 0 %

50

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40) : 0.45

IR : CO 1721 cm⁻¹

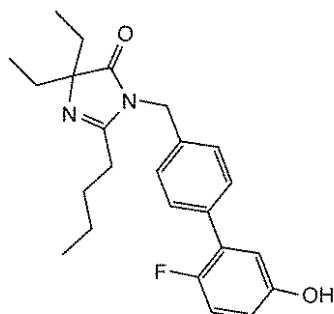
NMR ¹H (CDCl₃): 0.74 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.89 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.37 (m, 2H); 1.65 (m, 2H); 1.83 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.42 (t, 2H, J=7.2Hz); 3.82 (s, 3H); 4.72 (s, 2H); 6.84 (m, 1H); 6.91 (m, 1H); 7.07 (m, 1H); 7.29 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.52 (d, 2H, J=7.3Hz)。

【1048】

13.4.2 2-ブチル-1-[(6'-フルオロ-3'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)メチル]-4,4-ジエチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1049】

【化328】



10

20

【1050】

前記の脱メチル化反応(方法13B)に従って、2-ブチル-1-[(6'-フルオロ-3'-メトキシビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例13.4.1)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル 8/2~7/3)に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率: 41.9%

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40) : 0.2

IR : CO 1738 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.74 (m, 9H); 1.27 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.89 (q, 4H, J=7.6Hz); 2.45 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.73 (s, 2H); 6.83 (m, 2H); 7.02 (t, 1H, J=9.3Hz); 7.27 (m, 2H); 7.47 (d, 2H, J=7.6Hz); 8.1 (s, 1H)。

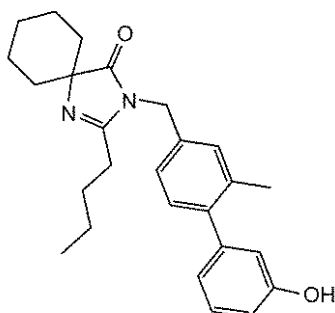
30

【1051】

実施例13.5 2-ブチル-1-[(3'-ヒドロキシ-2-メチルビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1052】

【化329】



40

【1053】

前記のスズキ反応(方法13A)に従って、2-ブチル-1-[(4-ブロモ-3-メチルフェニル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例12.50)及び3-ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。

50

生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2 ~ 7 / 3）に付した。生成物を黄色の固体として得た。

収率：75%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40）：0.4

IR：C=O 1727 cm⁻¹

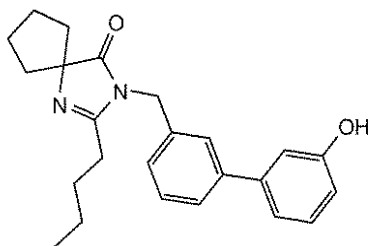
NMR ¹H (CDCl₃): 0.8 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.29 (m, 2H); 1.69 (m, 12H); 2.23 (s, 3H); 2.42 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.69 (s, 2H); 6.83 (m, 3H); 7.02 (m, 2H); 7.16 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.28 (m, 1H)。

【1054】

実施例 13.6. 2-ブチル-1-[(3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1055】

【化330】



20

【1056】

前記のスズキ反応（方法 13A）に従って、2-ブチル-1-[(3-ブロモフェニル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン（実施例 12.51）及び 3-ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：76%

R_f（石油エーテル / 酢酸エチル 60 / 40）：0.36

IR：C=O 1722 cm⁻¹

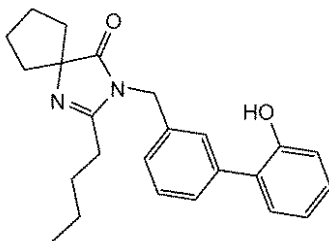
NMR ¹H (CDCl₃): 0.77 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.85-2.07 (m, 8H); 2.35 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.75 (s, 2H); 6.84 (ddd, 1H, J=8Hz, J=2.4Hz, J=0.8Hz); 7.03 (d, 1H, J=1.4Hz); 7.04 (m, 1H); 7.09 (d, 1H, J=7.8Hz); 7.23 (d, 1H, J=8.0Hz); 7.33 (m, 1H); 7.36 (t, 1H, J=7.8Hz); 7.45 (dt, 1H, J=7.6Hz, J=1.7Hz); 8.11 (s, 1H)。

【1057】

実施例 13.7. 2-ブチル-1-[(2'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1058】

【化331】



40

【1059】

前記のスズキ反応（方法 13A）に従って、2-ブチル-1-[(3-ブロモフェニル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン（実施

50

例 1 2 . 5 1) 及び 2 - ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 0 / 3 0) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率 : 7 1 %

R f (石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0) : 0 . 4 3

I R : C O 1 7 2 4 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.78 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.25 (m, 2H, J=7.5Hz); 1.55 (m, 2H, J=7.5Hz); 1.80-2.04 (m, 8H); 2.34 (t, 2H, J=7.5Hz); 4.73 (s, 2H); 6.94 (m, 2H); 7.10-7.25 (m, 3H); 7.35-7.45 (m, 3H); 7.63 (s, 1H)。

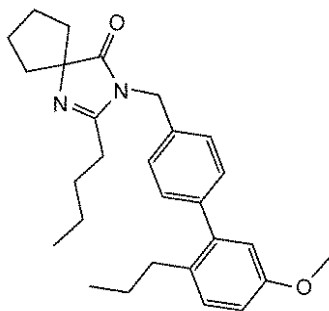
【 1 0 6 0 】

実施例 1 3 . 8 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 6 ' - プロピルピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

1 3 . 8 . 1 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - メトキシ - 6 ' - プロピルピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 0 6 1 】

【 化 3 3 2 】



【 1 0 6 2 】

前記のスズキ反応 (方法 1 3 B) に従って、2 - ブチル - 1 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 2 . 5 2) 及び 3 - メトキシ - 6 - プロピルフェニルボロン酸 (前記の方法 (方法 1 3 A) に従って 3 - ブロモ - 4 - プロピルアニソール (実施例 1 0 . 2 . 2) を使用して調製した) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配 : 石油エーテル / 酢酸エチル 8 / 2 ~ 6 / 4) に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率 : 6 0 %

R f (石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0) : 0 . 5

I R : C O 1 7 1 9 cm^{-1}

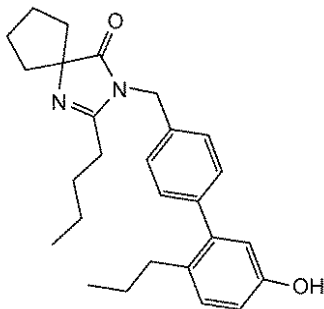
NMR ^1H (CDCl_3): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.28-1.47 (m, 4H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.81-2.04 (m, 8H); 2.31-2.38 (m, 2H); 2.41-2.48 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 4.73 (s, 2H); 6.71 (d, 1H, J=2.8Hz); 6.85 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=2.8Hz); 7.16-7.20 (m, 3H); 7.28 (d, 2H, J=8.4Hz)。

【 1 0 6 3 】

1 3 . 8 . 2 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 6 ' - プロピルピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 0 6 4 】

【化 3 3 3】



10

【1 0 6 5】

前記の脱メチル化反応（方法 1 3 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - メトキシ - 6 ' - プロピルビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 8 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：ジクロロメタン / メタノール 1 0 0 / 0 ~ 9 5 / 5）に付した。生成物をベージュ色の粉末として得た。

収率：9 6 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0）：0 . 5 5

I R： C O 1 7 2 6 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.71-0.80 (m, 6H); 1.16-1.54 (m, 6H); 1.82-2.03 (m, 8H); 2.33-2.44 (m, 4H); 4.72 (s, 2H); 6.65 (d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$); 6.79 (dd, 1H, $J=8.3\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$); 7.11-7.26 (m, 5H)。

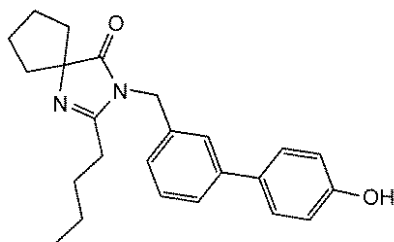
20

【1 0 6 6】

実施例 1 3 . 9 . 2 - ブチル - 1 - [(4 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1 0 6 7】

【化 3 3 4】



30

【1 0 6 8】

前記のスズキ反応（方法 1 3 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 - プロモフェニル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 5 1）及び 4 - ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 7 0 / 3 0）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

40

収率：8 2 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）：0 . 5

I R： C O 1 7 2 5 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.83 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.23-1.34 (m, 2H); 1.51-1.63 (m, 2H); 1.82-2.06 (m, 8H); 2.32-2.38 (m, 2H); 4.76 (s, 2H); 6.61 (s, 1H); 6.9 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$); 7.09 (d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$); 7.34-7.47 (m, 4H)。

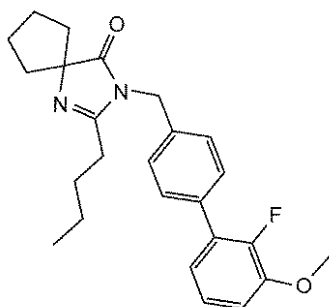
【1 0 6 9】

実施例 1 3 . 1 0 . 2 - ブチル - 1 - [(2 ' - フルオロ - 3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H)

50

- オン

13.10.1 2-ブチル-1-[(2'-フルオロ-3'-メトキシビフェニル-4-
-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン
【1070】
【化335】



10

【1071】

前記のスズキ反応(方法13B)に従って、2-ブチル-1-[(4-ブロモフェニル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例12.52)及び2-フルオロ-3-メトキシビフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離勾配:石油エーテル/酢酸エチル 80/20~40/60)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

20

収率: 67%

R_f (石油エーテル/酢酸エチル 40/60): 0.5

IR: C=O 1721 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.26-1.41 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.81-2.05 (m, 8H); 2.31-2.37 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.72 (s, 2H); 6.92-7.00 (m, 2H); 7.10 (dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz); 7.23 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.52 (dd, 2H, J=8.2Hz, J=1.5Hz)。

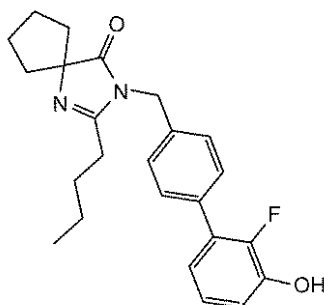
【1072】

13.10.2 2-ブチル-1-[(2'-フルオロ-3'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

30

【1073】

【化336】



40

【1074】

前記の脱メチル化反応(方法13B)に従って、2-ブチル-1-[(2'-フルオロ-3'-メトキシビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例13.10.1)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離勾配:ジクロロメタン/メタノール 98/2)に付した。生成物を黄色の粉末として得た。

収率: 79%

R_f (石油エーテル/酢酸エチル 20/80): 0.6

50

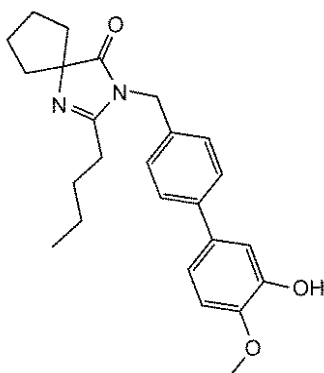
NMR ^1H (CDCl_3): 0.78 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$); 1.19-1.28 (m, 2H); 1.47-1.56 (m, 2H); 1.86-2.06 (m, 8H); 2.33-2.40 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.82-6.88 (m, 1H); 6.92-7.05 (m, 2H); 7.21 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$); 7.48 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$)。

【 1 0 7 5 】

実施例 13 . 11 . 2 - ブチル - 1 - [(3' - ヒドロキシ - 4' - メトキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 0 7 6 】

【 化 3 3 7 】



10

20

【 1 0 7 7 】

前記のスズキ反応 (方法 13 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 12 . 52) 及び 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配 : 石油エーテル / 酢酸エチル 80 / 20 ~ 60 / 40) に付した。生成物を淡黄色の固体として得た。

収率 : 69 %

R_f (石油エーテル / 酢酸エチル 40 / 60) : 0 . 4

IR : C O 1730 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.85 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.26-1.37 (m, 2H); 1.51-1.63 (m, 2H); 1.81-2.02 (m, 8H); 2.30-2.36 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.70 (s, 2H); 5.97 (s, 1H); 6.91 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$); 7.06 (dd, 1H, $J=8.3\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$); 7.16-7.20 (m, 3H); 7.50 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$)。

30

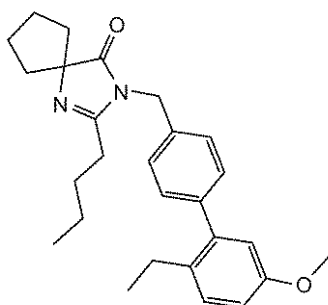
【 1 0 7 8 】

実施例 13 . 12 . 2 - ブチル - 1 - [(6' - エチル - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

13 . 12 . 1 2 - ブチル - 1 - [(6' - エチル - 3' - メトキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 0 7 9 】

【 化 3 3 8 】



40

50

【 1 0 8 0 】

前記のスズキ反応（方法 1 3 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [（4 - ブロモフェニル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 2 . 5 2）及び 6 - エチル - 3 - メトキシフェニルボロン酸（前記の方法（方法 1 3 A）に従って、3 - ブロモ - 4 - エチルアニソール（実施例 1 0 . 1 . 2）を使用して調製した）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 7 0 / 3 0）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：9 5 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 3 5

10

I R：C O 1 7 1 8 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.85 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.04 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.29-1.38 (m, 2H); 1.54-1.62 (m, 2H); 1.82-2.05 (m, 8H); 2.34-2.37 (m, 2H); 2.47-2.52 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 4.73 (s, 2H); 6.72 (d, 1H, J=2.8Hz); 6.86 (dd, 1H, J=8.7Hz J=2.8Hz); 7.18-7.21 (m, 2H); 7.29 (d, 3H, J=8.1Hz)。

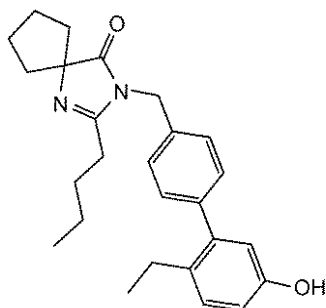
【 1 0 8 1 】

1 3 . 1 2 . 2 2 - ブチル - 1 - [（6' - エチル - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 1 0 8 2 】

【 化 3 3 9 】

20



【 1 0 8 3 】

30

前記の脱メチル化反応（方法 1 3 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [（6' - エチル - 3' - メトキシビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 3 . 1 2 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：ジクロロメタン / メタノール 1 0 0 / 0 ~ 9 5 / 5）に付した。生成物をベージュ色の粉末として得た。

収率：9 1 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 2 0 / 8 0）：0 . 6 5

NMR ^1H (CDCl_3): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.03 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.27-1.42 (m, 2H); 1.57-1.69 (m, 2H); 1.98-2.12 (m, 8H); 2.41-2.50 (m, 4H); 4.83 (s, 2H); 6.66 (d, 1H, J=2.7Hz); 6.83 (dd, 1H, J=8.3Hz, J=2.7Hz); 7.14-7.18 (m, 3H); 7.29 (d, 2H, J=8.1Hz)。

40

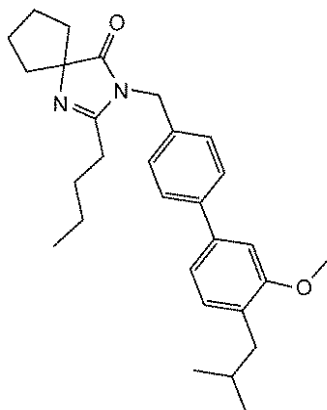
【 1 0 8 4 】

実施例 1 3 . 1 3 . 2 - ブチル - 1 - [（3' - ヒドロキシ - 4' - イソブチルビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

1 3 . 1 3 . 1 2 - ブチル - 1 - [（4' - イソブチル - 3' - メトキシビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 1 0 8 5 】

【化 3 4 0】



10

【1086】

前記のスズキ反応（方法 1 3 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [（4 - プロモフェニル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 2 . 5 2）及び 4 - イソブチル - 3 - メトキシフェニルボロン酸（前記の方法（方法 1 3 A）に従って、3 - プロモ - 6 - イソブチルアニソール（実施例 1 0 . 3 . 3）を使用して調製した）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 7 0 / 3 0）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

20

収率：7 9 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 4

I R： C O 1 7 1 8 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.83-0.93 (m, 9H); 1.26-1.40 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.81-2.04 (m, 9H); 2.31-2.37 (m, 2H); 2.51 (d, 2H, J=7.1Hz); 3.85 (s, 3H); 4.71 (s, 2H); 7.02-7.15 (m, 3H); 7.21 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.55 (d, 2H, J=8.1Hz)。

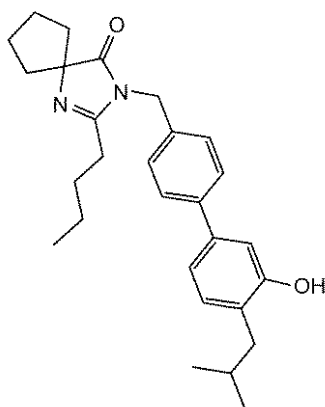
【1087】

1 3 . 1 3 . 2 2 - ブチル - 1 - [（3' - ヒドロキシ - 4' - イソブチル - ビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

30

【1088】

【化 3 4 1】



40

【1089】

前記の脱メチル化反応（方法 1 3 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [（4' - イソブチル - 3' - メトキシビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 3 . 1 3 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）

50

）に付した。生成物を黄色の粉末として得た。

収率：92%

R_f（石油エーテル／酢酸エチル 20／80）：0.7

IR：C=O 1728 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.73 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.94 (d, 6H, J=6.6Hz); 1.18-1.28 (m, 2H); 1.48-1.66 (m, 2H); 1.88-2.09 (m, 9H); 2.34-2.38 (m, 2H); 2.53 (d, 2H, J=7.1Hz); 4.72 (s, 2H); 7.03 (m, 2H); 7.11-7.16 (m, 3H); 7.46 (d, 2H, J=8.3Hz); 8.91 (s, 1H)。

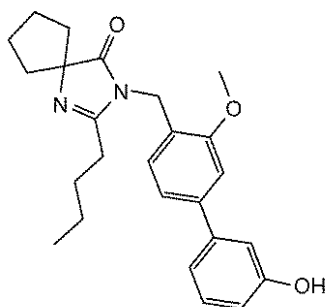
【1090】

実施例 13.14. 2-ブチル-1-[(3'-ヒドロキシ-3-メトキシビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

10

【1091】

【化342】



20

【1092】

前記のスズキ反応（方法13A）に従って、2-ブチル-1-[(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン（実施例12.53）及び3-ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル／酢酸エチル 60／40）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：76%

30

R_f（石油エーテル／酢酸エチル 60／40）：0.22

IR：C=O 1727 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.80 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.22-1.37 (m, 2H); 1.51-1.63 (m, 2H); 1.88-2.11 (m, 8H); 2.40-2.46 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.78 (s, 2H); 6.88 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=1.3Hz); 7.04-7.10 (m, 5H); 7.27-7.34 (m, 1H); 8.86 (s, 1H)。

【1093】

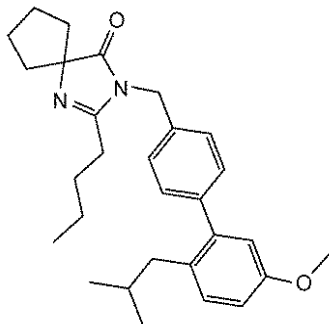
実施例 13.15. 2-ブチル-1-[(3'-ヒドロキシ-6'-イソブチル-ビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

13.15.1 2-ブチル-1-[(6'-イソブチル-3'-メトキシビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

40

【1094】

【化 3 4 3】



10

【 1 0 9 5 】

前記のスズキ反応（方法 1 3 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [（4 - プロモフェニル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 2 . 5 2）及び 6 - イソブチル - 3 - メトキシフェニルボロン酸（前記の方法（方法 1 3 A）に従って、3 - プロモ - 4 - イソブチルアニソール（実施例 1 0 . 3 . 2）を使用して調製した）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 7 0 / 3 0）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

20

収率：7 9 %

R_f（石油エーテル / 酢酸エチル 4 0 / 6 0）：0 . 6I R : C O 1 7 2 4 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.70 (d, 6H, J=6.6Hz); 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.28-1.38 (m, 2H); 1.54-1.62 (m, 3H); 1.83-2.07 (m, 8H); 2.32-2.39 (m, 4H); 3.78 (s, 3H); 4.74 (s, 2H); 6.71 (d, 1H, J=2.7Hz); 6.83 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=2.7Hz); 7.14 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.17 (d, 2H, J=8.0Hz); 7.26 (d, 2H, J=8.0Hz)。

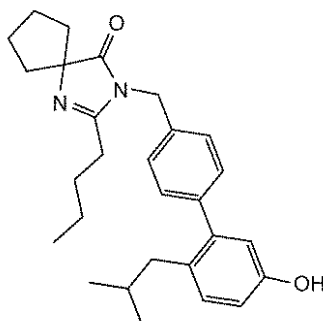
【 1 0 9 6 】

1 3 . 1 5 . 2 2 - ブチル - 1 - [（3' - ヒドロキシ - 6' - イソブチル - ビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

30

【 1 0 9 7 】

【化 3 4 4】



40

【 1 0 9 8 】

前記の脱メチル化反応（方法 1 3 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [（6' - イソブチル - 3' - メトキシビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 3 . 1 5 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：ジクロロメタン / メタノール 1 0 0 / 0 ~ 9 8 / 2）に付した。生成物を黄色の粉末として得た。

収率：1 0 0 %

R_f（石油エーテル / 酢酸エチル 2 0 / 8 0）：0 . 7

50

I R : C O 1 7 3 0 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.69-0.78 (m, 9H); 1.18-1.32 (m, 2H); 1.45-1.62 (m, 3H); 1.87-2.09 (m, 8H); 2.35-2.42 (m, 4H); 4.76 (s, 2H); 6.70 (d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$); 6.82 (dd, 1H, $J=8.3\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$); 7.08 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$); 7.16 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$); 7.24 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$); 9.01 (s, 1H)。

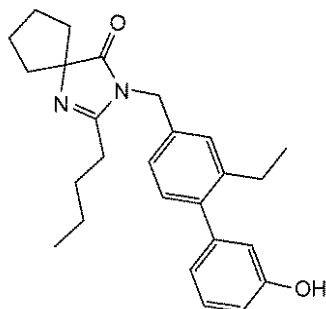
【 1 0 9 9 】

実施例 1 3 . 1 6 . 2 - ブチル - 1 - [(2 - エチル - 3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 1 0 0 】

10

【 化 3 4 5 】



20

【 1 1 0 1 】

前記のスズキ反応 (方法 1 3 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(4 - ブロモ - 3 - エチルフェニル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 2 . 5 4) 及び 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0) に付した。生成物をベージュ色の固体として得た。

収率 : 6 4 %

R f (石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0) : 0 . 4 8

I R : C O 1 7 3 2 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.73 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 1.04 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.49-1.58 (m, 2H); 1.86-2.08 (m, 8H); 2.38-2.45 (m, 2H); 2.58 (q, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.77-6.80 (m, 2H); 2.87 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.01 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.07 (s, 1H); 7.15 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.27-7.30 (m, 1H); 8.55 (s, 1H)。

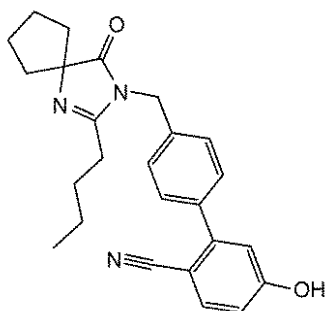
30

【 1 1 0 2 】

実施例 1 3 . 1 7 . 2 - ブチル - 1 - [(6 ' - シアノ - 3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 1 0 3 】

【 化 3 4 6 】



40

【 1 1 0 4 】

前記のスズキ反応 (方法 1 3 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(4 - (4 , 4 , 5 ,

50

5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 12 . 55) 及び 2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシベンゾニトリル (実施例 10 . 4) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル 80 / 20 ~ 50 / 50) に付した。生成物を褐色の油状物として得た。

収率 : 30 %

R f (石油エーテル / 酢酸エチル 40 / 60) : 0 . 3

NMR ^1H (CDCl_3): 0.83 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.22-1.28 (m, 2H); 1.51-1.59 (m, 2H); 1.80-1.99 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 6.92 (dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.3\text{Hz}$); 6.95 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$); 7.24 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$); 7.51 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$); 7.56 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$); 9.86 (s, 1H)。

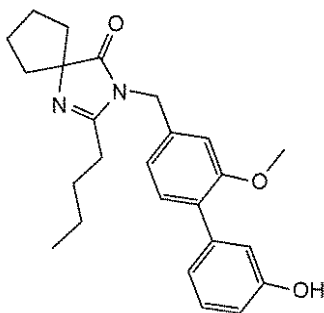
10

【 1105 】

実施例 13 . 18 . 2 - ブチル - 1 - [(2 - メトキシ - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1106 】

【 化 347 】



20

【 1107 】

前記のスズキ反応 (方法 13 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 12 . 56) 及び 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル 60 / 40) に付した。生成物をベージュ色の固体として得た。

30

収率 : 78 %

R f (石油エーテル / 酢酸エチル 60 / 40) : 0 . 25

I R : C O 1725cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.72 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 1.06-1.21 (m, 2H); 1.28-1.40 (m, 2H); 1.81-2.07 (m, 10H); 3.77 (s, 3H); 4.70 (s, 2H); 6.60 (s, 1H); 6.77-6.87 (m, 4H); 7.18-7.29 (m, 2H); 8.48 (s, 1H)。

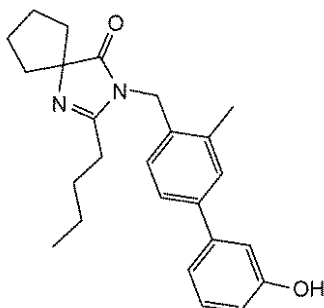
【 1108 】

実施例 13 . 19 . 2 - ブチル - 1 - [(3' - ヒドロキシ - 3 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

40

【 1109 】

【化 3 4 8】



10

【1 1 1 0】

前記のスズキ反応（方法 1 3 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [（4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 2 . 5 7）及び 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：7 1 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 5

I R： C O 1 7 1 8 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.78 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.50-1.62 (m, 2H); 1.9 5-2.14 (m, 8H); 2.32-2.38 (m, 5H); 4.76 (s, 2H); 6.85-6.93 (m, 2H); 7.09 (s, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.27-7.35 (m, 2H); 7.41 (s, 1H); 8.64 (s, 1H)。

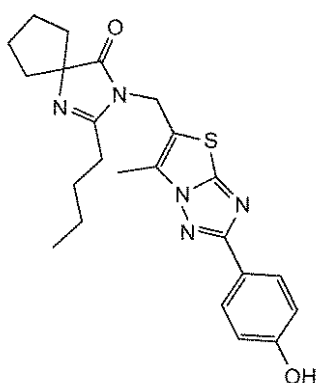
20

【1 1 1 1】

実施例 1 3 . 2 0 . 2 - ブチル - 1 - [[2 - [（4 - ヒドロキシフェニル） - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【1 1 1 2】

【化 3 4 9】



30

【1 1 1 3】

前記の脱メチル化方法（方法 1 3 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [[2 - [（4 - メトキシフェニル） - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 2 . 6 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0 ~ 7 0 / 3 0）に付した。生成物を白色の粉末として得た。

40

収率：7 0 . 2 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 1

I R： C O 1 7 2 7 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.94 (t, 3H, J=7.6Hz); 1.42 (m, 2H); 1.70 (m, 6H); 1.95 (m, 4H);

50

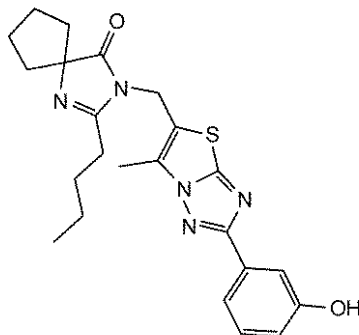
2.48 (t, 2H, J=8.2Hz); 2.63 (s, 3H); 4.78 (s, 2H); 6.89 (d, 2H, J=8.8Hz); 8.02 (d, 2H, J=8.8Hz)。

【 1 1 1 4 】

実施例 1 3 . 2 1 . 2 - ブチル - 1 - [[2 - [(3 - ヒドロキシフェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 1 1 5 】

【 化 3 5 0 】



10

【 1 1 1 6 】

前記の脱メチル化方法 (方法 1 3 B) に従って、2 - ブチル - 1 - [[2 - [(3 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 2 . 6 2) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5) に付した。生成物を白色の粉末として得た。

20

収率: 6 3 . 9 %

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 5 0 / 5 0): 0 . 1

I R: C O 1 7 2 7 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.93 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.44 (m, 2H); 1.83 (m, 10H); 2.50 (t, 2H, J=7.6Hz); 2.65 (s, 3H); 4.80 (s, 2H); 6.92 (m, 1H); 7.33 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.66 (m, 1H); 7.71 (d, 1H, J=7.6Hz)。

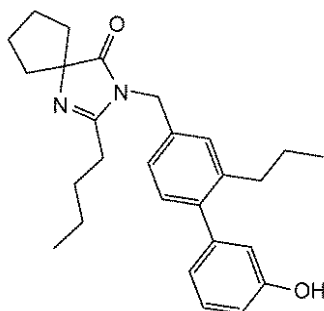
30

【 1 1 1 7 】

実施例 1 3 . 2 2 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 2 - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 1 1 8 】

【 化 3 5 1 】



40

【 1 1 1 9 】

前記のスズキ反応 (方法 1 3 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(4 - ブロモ - 3 - プロピルフェニル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 2 . 5 8) 及び 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した

50

。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル／酢酸エチル 80 / 20）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：68%

R_f（石油エーテル／酢酸エチル 60 / 40）：0.48

IR：C=O 1722 cm⁻¹

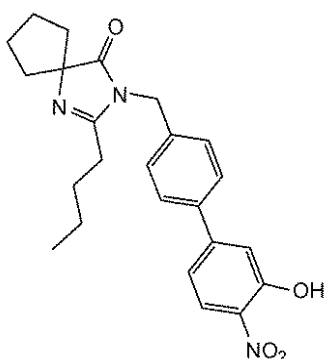
NMR ¹H (CDCl₃): 0.74-0.81 (m, 6H, J=7.5Hz); 1.23-1.32 (m, 2H); 1.40-1.60 (m, 4H); 1.89-2.10 (m, 8H); 2.39-2.45 (m, 2H); 2.55 (t, 2H, J=7.5Hz); 4.73 (s, 2H); 6.75-6.89 (m, 3H); 6.99 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.06 (s, 1H); 7.14 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.24 (t, 1H, J=7.5Hz); 9.12 (s, 1H)。

【1120】

実施例 13.23. 2-ブチル-1-[(3'-ヒドロキシ-6'-ニトロビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1121】

【化352】



【1122】

前記のスズキ反応（方法 13A）に従って、2-ブチル-1-[(4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン（実施例 12.55）及び 3-ブロモ-4-ニトロフェノールを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル／酢酸エチル 80 / 20 ~ 60 / 40）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：33%

R_f（石油エーテル／酢酸エチル 60 / 40）：0.55

IR：C=O 1724 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.85 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25-1.4 (m, 2H); 1.51-1.65 (m, 2H); 1.81-2.03 (m, 8H); 2.31-2.37 (m, 2H); 4.74 (s, 2H); 7.18 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=1.9Hz); 7.28 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.32 (d, 1H, J=1.9Hz); 7.59 (d, 2H, J=8.3Hz); 8.14 (d, 1H, J=8.8Hz); 10.66 (s, 1H)。

【1123】

実施例 13.24. 2-ブチル-1-[(3'-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1124】

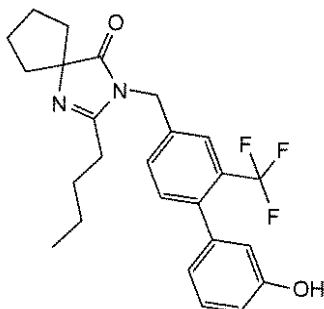
10

20

30

40

【化 3 5 3】



10

【 1 1 2 5】

前記のスズキ反応（方法 1 3 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [（4 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチルフェニル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 2 . 5 9）及び 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）に付した。生成物を黄色の固体として得た。

収率：7 5 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 5 4

I R： C O 1 7 3 5 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.77 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.21-1.36 (m, 2H); 1.47-1.59 (m, 2H); 1.8 8-2.05 (m, 8H); 2.38-2.44 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.82 (s, 2H); 6.91 (d, 1H, J=7. 5Hz); 7.24-7.39 (m, 3H); 7.49 (s, 1H); 8.65 (s, 1H)。

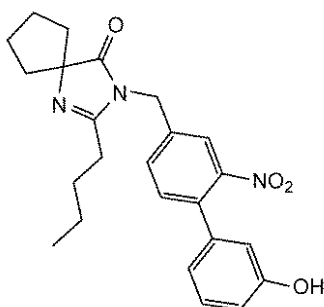
20

【 1 1 2 6】

実施例 1 3 . 2 5 . 2 - ブチル - 1 - [（3' - ヒドロキシ - 2 - ニトロメチルピフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 1 1 2 7】

【化 3 5 4】



30

【 1 1 2 8】

前記のスズキ反応（方法 1 3 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [（4 - ブロモ - 3 - ニトロフェニル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 2 . 6 0）及び 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）に付した。生成物をベージュ色の固体として得た。

40

収率：8 4 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 2 3

I R： C O 1 7 4 1 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.83 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.30-1.42 (m, 2H); 1.55-1.68 (m, 2H); 1.8 8-2.07 (m, 8H); 2.44-2.50 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 6.79 (s, 1H); 1.84-1.94 (s, 2H); 7.32 (t, 1H, J=7.5Hz); 7.47 (s, 2H); 7.57 (s, 1H); 9.16 (s, 1H)。

【 1 1 2 9】

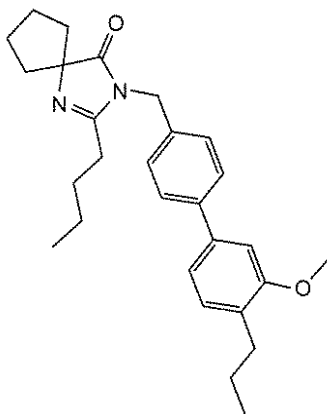
50

実施例 13.26. 2-ブチル-1-[(3'-ヒドロキシ-4'-プロピルピフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

13.26.1 2-ブチル-1-[(3'-メトキシ-4'-プロピルピフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1130】

【化355】



10

【1131】

20

前記のスズキ反応(方法13B)に従って、2-ブチル-1-[(4-プロモフェニル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例12.52)及び3-メトキシ-4-プロピルフェニルボロン酸(前記の方法(方法13A)に従って、3-プロモ-6-プロピルアニソール(実施例10.2.3)を使用して調製した)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離勾配:石油エーテル/酢酸エチル 80/20~60/40)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 82%

R_f(石油エーテル/酢酸エチル 60/40): 0.4

IR: C=O 1723 cm⁻¹

30

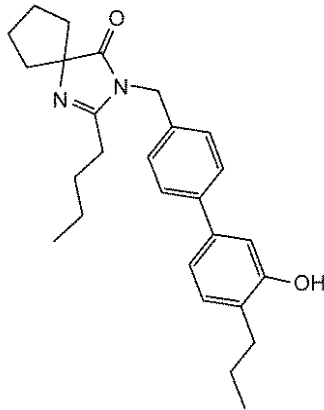
¹H NMR (CDCl₃): 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.97 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.29-1.41 (m, 2H); 1.52-1.71 (m, 4H); 1.80-2.03 (m, 8H); 2.30-2.37 (m, 2H); 2.58-2.64 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.71 (s, 2H); 7.01 (d, 1H, J=1.4Hz); 7.08 (dd, 1H, J=7.7Hz, J=1.6Hz); 7.17-7.23 (m, 3H); 7.54 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【1132】

13.26.2 2-ブチル-1-[(3'-ヒドロキシ-4'-プロピルピフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1133】

【化 3 5 6】



10

【 1 1 3 4】

前記の脱メチル化反応（方法 1 3 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [（3' - メトキシ - 4' - プロピルビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 3 . 2 6 . 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：ジクロロメタン / メタノール 1 0 0 / 0 ~ 9 5 / 5）に付した。生成物を黄色の粉末として得た。

収率：9 3 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 2 0 / 8 0）：0 . 6 5

I R：C O 1 7 3 1 cm^{-1}

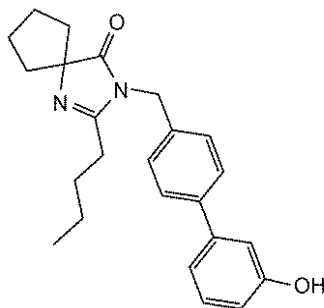
NMR ^1H (CDCl_3): 0.74 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 0.98 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.19-1.28 (m, 2H); 1.48-1.56 (m, 2H); 1.62-1.70 (m, 2H); 1.88-2.03 (m, 8H); 2.33-2.37 (m, 2H); 2.61-2.64 (m, 2H); 4.72 (s, 2H); 7.00-7.02 (m, 2H); 7.15-7.17 (m, 3H); 7.46 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$).

【 1 1 3 5】

実施例 1 3 . 2 7 . 2 - ブチル - 1 - [（3' - ヒドロキシメチルビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 1 1 3 6】

【化 3 5 7】



40

【 1 1 3 7】

前記のスズキ反応（方法 1 3 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [（4 - プロモフェニル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 2 . 5 2）及び 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：8 2 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 2 5

I R：C O 1 7 3 0 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.79 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.21-1.36 (m, 2H); 1.51-1.62 (m, 2H); 1.9

50

0-12.13 (m, 8H); 2.37-2.34 (m, 2H); 4.77 (s, 2H); 6.87 (d, 1H, J=8.3Hz); 7.08-7.11 (m, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8Hz); 7.27-7.33 (m, 1H); 7.52 (d, 2H, J=8Hz); 8.95 (s, 1H)。

【 1 1 3 8 】

実施例 1 4 . フェノールの O - アルキル化に関する一般手順

方法 1 4 A : アセトニトリル中のフェノール (1 当量) の溶液に、炭酸カリウム (3 ~ 6 当量) を加え、次に臭素化誘導体 (2 ~ 4 当量) を一滴ずつ加えた。反応混合物を還流下で 1 2 時間撹拌した。アセトニトリルを減圧下で蒸発させた。残留物を水に取り、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

10

【 1 1 3 9 】

方法 1 4 B : アセトニトリル中のフェノール (1 当量) の溶液に、炭酸カリウム (3 当量) を加え、次に臭素化誘導体 (2 当量) を一滴ずつ加えた。反応混合物を還流下で 1 2 時間撹拌した。炭酸カリウムを濾過し、アセトニトリルを減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【 1 1 4 0 】

方法 1 4 C : アセトニトリル中のフェノール (1 当量) の溶液に、炭酸カリウム (3 当量) を加え、次に臭素化誘導体 (2 当量) を一滴ずつ加えた。反応混合物を還流下で 1 2 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、次に再び炭酸カリウム (3 当量) を加え、次に臭素化誘導体 (2 当量) を加えた。反応混合物を再び還流下で 1 2 時間撹拌した。炭酸カリウムを濾過し、アセトニトリルを減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

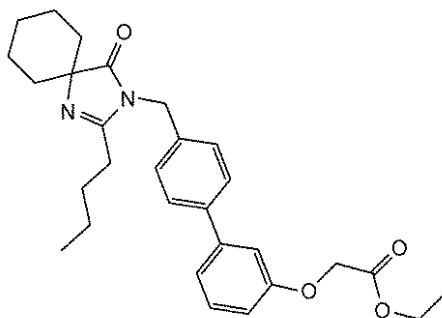
20

【 1 1 4 1 】

実施例 1 4 . 1 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 1 4 2 】

【 化 3 5 8 】



30

【 1 1 4 3 】

前記の一般手順 (方法 1 4 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 3 . 1) 及びプロモ酢酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

40

収率 : 6 1 . 5 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 0 / 3 0) : 0 . 2 5

I R : C O 1 7 2 1 及び 1 7 5 9 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.34 (m, 5H); 1.63 (m, 12H); 2.35 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.29 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.68 (s, 2H); 4.71 (s, 2H); 6.89 (dd, 1H, J=1.8Hz, J=8.2Hz); 7.13 (dd, 1H, J=1.8Hz); 7.21 (m, 3H); 7.36 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz)。

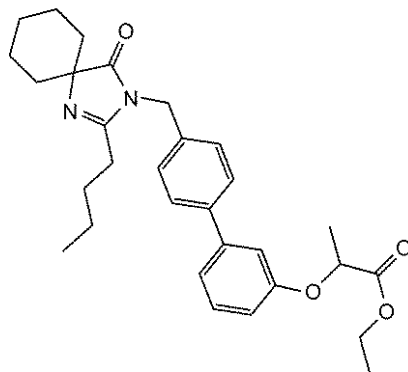
50

【 1 1 4 4 】

実施例 1 4 . 2 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - メチルメチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 1 4 5 】

【 化 3 5 9 】



10

【 1 1 4 6 】

前記の一般手順 (方法 1 4 B) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 3 . 1) 及び 2 - プロモプロパン酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 7 / 3) に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

20

収率 : 8 3 . 8 %

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 0 / 4 0) : 0 . 5 5

I R : C O 1 7 2 3 及び 1 7 5 2 c m⁻¹

NMR ¹H (C D C l₃) : 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.26 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 2H); 1.66 (m, 15H); 2.35 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.71 (s, 2H); 4.81 (q, 1H, J=7Hz); 6.85 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2Hz); 7.11 (m, 1H); 7.19 (m, 3H); 7.33 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz)。

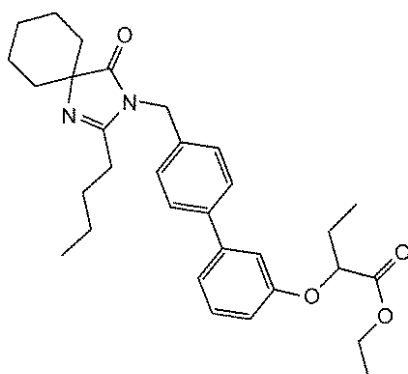
30

【 1 1 4 7 】

実施例 1 4 . 3 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - エチルメチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 1 4 8 】

【 化 3 6 0 】



40

【 1 1 4 9 】

前記の一般手順 (方法 1 4 B) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

50

H) - オン (実施例 13 . 1) 及び 2 - プロモブタン酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配: シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 7 / 3) に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率: 84 . 3 %

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40): 0 . 55

IR: C=O 1724 及び 1752 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.12 (t, 3H, J=7.6Hz); 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.37 (m, 2H); 1.69 (m, 14H); 2.03 (m, 2H); 2.37 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 4.62 (q, 1H, J=7Hz); 4.72 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2Hz); 7.12 (m, 1H); 7.21 (m, 3H); 7.34 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz)。

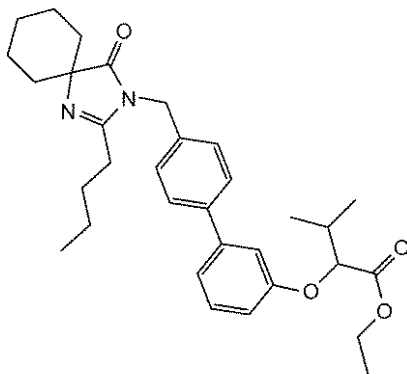
10

【1150】

実施例 14 . 4 . 2 - ブチル - 1 - [(3' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - (1, 1 - ジメチルメチル) - メチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1151】

【化361】



20

【1152】

前記の一般手順 (方法 14 C) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 13 . 1) 及び 2 - プロモイソ吉草酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配: シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 7 / 3) に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

30

収率: 87 . 2 %

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40): 0 . 6

IR: C=O 1725 及び 1751 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.11 (m, 6H); 1.26 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 2H); 1.71 (m, 12H); 2.33 (m, 3H); 4.24 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.42 (d, 1H, J=5.9 Hz); 4.73 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=1.7Hz); 7.13 (m, 1H); 7.21 (m, 3H); 7.34 (t, 1H, J=8.9Hz); 7.54 (d, 2H, J=8.2Hz)。

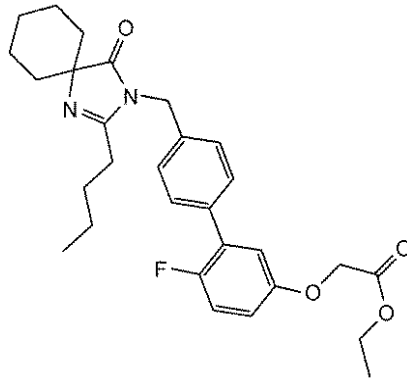
40

【1153】

実施例 14 . 5 . 2 - ブチル - 1 - [(3' - ((1 - エトキシカルボニルメチル) オキシ) - 6' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1154】

【化 3 6 2】



10

【 1 1 5 5】

前記の一般手順（方法 1 4 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [(6 ' - フルオロ - 3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 2）及び 2 - プロモ酢酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 / 0 ~ 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：83 . 8 %

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40）：0 . 5

I R : C O 1721 及び 1758 cm⁻¹

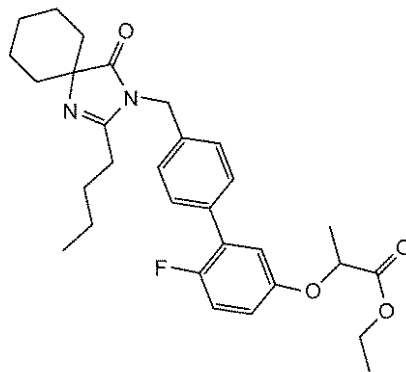
NMR ¹H (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 5H); 1.61 (m, 12H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.27 (q, 2H, J=7Hz); 4.62 (s, 2H); 4.71 (s, 2H); 6.83 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.07 (m, 1H); 7.22 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.49 (d, 2H, J=7Hz)。

【 1 1 5 6】

実施例 1 4 . 6 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - メチルメチル) オキシ) - 6 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 1 5 7】

【化 3 6 3】



30

40

【 1 1 5 8】

前記の一般手順（方法 1 4 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [(6 ' - フルオロ - 3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 2）及び 2 - プロモプロパン酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 / 0 ~ 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：61 . 4 %

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30）：0 . 45

I R : C O 1724 cm⁻¹

50

NMR ^1H (CDCl_3): 0.87 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.26 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); 1.33 (m, 2H); 1.64 (m, 15H); 2.36 (t, 2H, $J=7.9\text{Hz}$); 4.22 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 4.72 (m, 3H); 6.81 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.05 (t, 1H, $J=9.7\text{Hz}$); 7.22 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$); 7.49 (d, 2H, $J=6.9\text{Hz}$).

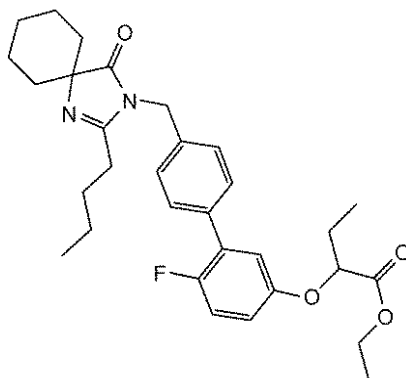
【 1 1 5 9 】

実施例 1 4 . 7 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - エチルメチル) オキシ) - 6 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 1 6 0 】

【 化 3 6 4 】

10



20

【 1 1 6 1 】

前記の一般手順 (方法 1 4 B) に従って、2 - ブチル - 1 - [(6 ' - フルオロ - 3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 3 . 2) 及び 2 - プロモブタン酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配: シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 / 0 ~ 7 / 3) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 33.5%

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40): 0.4

IR: C=O 1724 cm^{-1}

30

NMR ^1H (CDCl_3): 0.87 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.09 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$); 1.25 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.36 (m, 2H); 1.63 (m, 12H); 1.99 (m, 2H); 2.36 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 4.23 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 4.53 (t, 1H, $J=6.2\text{Hz}$); 4.72 (s, 2H); 6.81 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.05 (t, 1H, $J=9.1\text{Hz}$); 7.22 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$); 7.49 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$).

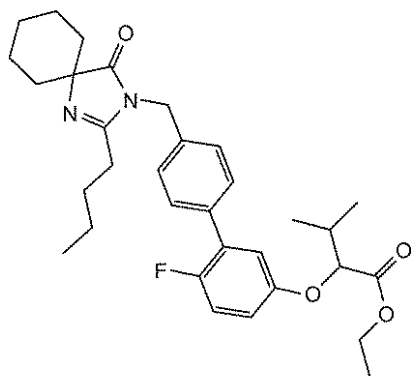
【 1 1 6 2 】

実施例 1 4 . 8 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) - メチル) オキシ) - 6 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 1 6 3 】

40

【化 3 6 5】



10

【 1 1 6 4】

前記の一般手順（方法 1 4 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [（6' - フルオロ - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 3 . 2）及び 2 - プロモイソ吉草酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 / 0 ~ 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：7 5 %

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 4

I R : C O 1 7 2 5 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.11 (m, 6H, J=6.4Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.3 Hz); 1.36 (m, 2H, J=7.6Hz); 1.56 (m, 12H); 2.31 (m, 3H); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.34 (d, 1H, J=5.6Hz); 4.72 (s, 2H); 6.81 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.05 (t, 1H, J=9.7Hz); 7.21 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.49 (d, 2H, J=7Hz)。

20

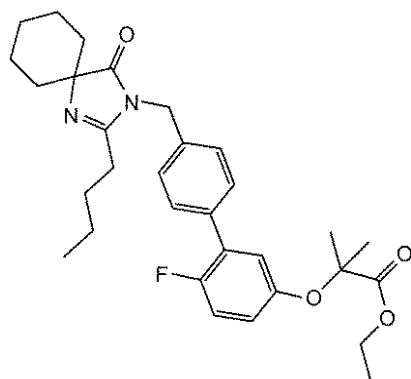
【 1 1 6 5】

実施例 1 4 . 9 . 2 - ブチル - 1 - [（3' - （（1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル）オキシ） - 6' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 1 1 6 6】

30

【化 3 6 6】



40

【 1 1 6 7】

前記の一般手順（方法 1 4 C）に従って、2 - ブチル - 1 - [（6' - フルオロ - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 3 . 2）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2 ~ 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：8 9 . 2 %

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 5 5

50

I R : C O 1 7 2 7 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7Hz); 1.34 (m, 2H); 1.63 (m, 18H); 2.35 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.71 (s, 2H); 6.82 (m, 1H); 6.98 (m, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.47 (d, 2H, J=7.3Hz)。

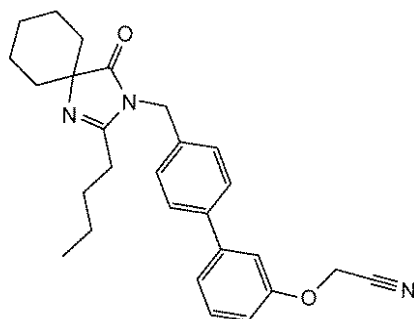
【 1 1 6 8 】

実施例 1 4 . 1 0 . 2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 - [(3 ' - ((1 - (シアノ) メチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 1 6 9 】

【 化 3 6 7 】

10



【 1 1 7 0 】

20

前記の一般手順 (方法 1 4 B) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 3 . 1) 及び 2 - プロモアセトニトリルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 9 0 . 9 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 0 / 4 0): 0 . 4 5

I R : C O 1 7 1 6 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.89 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.33 (m, 2H); 1.65 (m, 12H, J=8.2Hz); 2.38 (m, 2H); 4.74 (s, 2H); 4.85 (s, 2H); 6.99 (dd, 1J, J=7.9Hz, J=2Hz); 7.18 (m, 1 H); 7.26 (m, 4H); 7.44 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.56 (d, 2H, J=8.2Hz)。

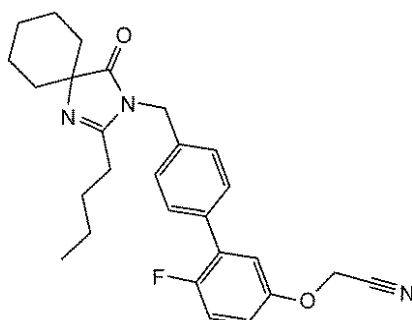
30

【 1 1 7 1 】

実施例 1 4 . 1 1 . 2 - ブチル - 1 - [(6 ' - フルオロ - 3 ' - ((1 - (シアノ) メチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 1 7 2 】

【 化 3 6 8 】



40

【 1 1 7 3 】

前記の一般手順 (方法 1 4 B) に従って、2 - ブチル - 1 - [(6 ' - フルオロ - 3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 3 . 2) 及び 2 - プロモアセトニトリルを使用し

50

て調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：90.1%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40）：0.45

IR：C=O 1760 cm⁻¹

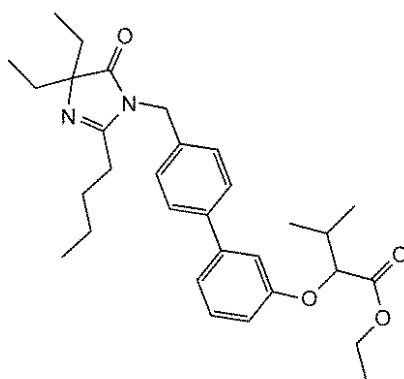
NMR ¹H (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 2H); 1.63 (m, 12H); 2.36 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.72 (s, 2H); 4.78 (s, 2H); 6.94 (m, 1H); 7.02 (m, 1H); 7.14 (t, 1H, J=9.4Hz); 7.23 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.51 (d, 2H, J=7.3Hz)。

【1174】

実施例 14.12. 2-ブチル-1-[(3'-(1-エトキシカルボニル-1-(1,1-ジメチルメチル)-メチル)オキシ)-ビフェニル-4-イル)メチル]-4,4-ジエチル-1H-イミダゾール-5(4H)オン

【1175】

【化369】



【1176】

前記の一般手順（方法 14C）に従って、2-ブチル-1-[(3'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)メチル]-4,4-ジエチル-1H-イミダゾール-5(4H)オン（実施例 13.3）及び2-プロモイソ吉草酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：71.7%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40）：0.45

IR：C=O 1726 及び 1751 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.73 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.09 (t, 6H, J=8.5Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.36 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.83 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.29 (m, 1H); 2.4 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.41 (d, 1H, J=5.6Hz); 4.7 (s, 2H); 6.84 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.8Hz); 7.17 (m, 2H); 7.29 (m, 3H); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【1177】

実施例 14.13. 2-ブチル-1-[(3'-(1-エトキシカルボニル-1-エチルメチル)オキシ)-ビフェニル-4-イル)メチル]-4,4-ジエチル-1H-イミダゾール-5(4H)オン

【1178】

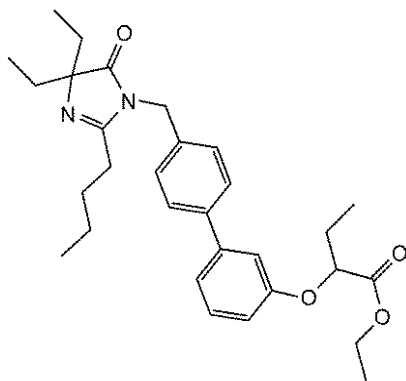
10

20

30

40

【化 3 7 0】



10

【 1 1 7 9 】

前記の一般手順（方法 1 4 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン（実施例 1 3 . 3）及び 2 - プロモブタン酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：71.9%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40）：0.4

I R : C O 1726 及び 1753 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.73 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.11 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7Hz); 1.39 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.81 (q, 4H, J=7.3Hz); 1.99 (m, 2H); 2.4 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.62 (t, 1H, J=6.4Hz); 4.7 (s, 2H); 6.85 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.8Hz); 7.12 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.31 (m, 3H); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz)。

20

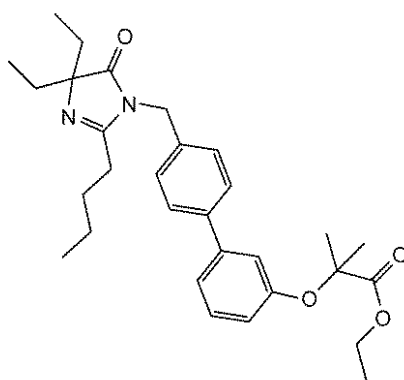
【 1 1 8 0 】

実施例 1 4 . 1 4 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

30

【 1 1 8 1 】

【化 3 7 1】



40

【 1 1 8 2 】

前記の一般手順（方法 1 4 C）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン（実施例 1 3 . 3）及び 2 - プロモブタン酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：70.7%

50

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40) : 0.4

IR : CO 1728 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃) : 0.73 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz 2); 1.36 (m, 2H); 1.63 (m, 8H); 1.83 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.41 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 4.71 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.8Hz); 7.09 (m, 1H); 7.26 (m, 4H); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz6)。

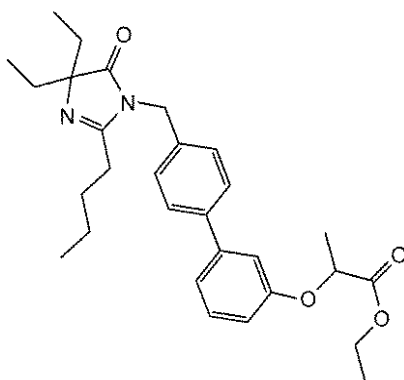
【1183】

実施例 14.15. 2-ブチル-1-[(3'-(1-エトキシカルボニル-1-メチルメチル)オキシ)-ピフェニル-4-イル)メチル]-4,4-ジエチル-1H-イミダゾール-5(4H)オン

10

【1184】

【化372】



20

【1185】

前記の一般手順(方法14C)に従って、2-ブチル-1-[(3'-ヒドロキシピフェニル-4-イル)メチル]-4,4-ジエチル-1H-イミダゾール-5(4H)オン(実施例13.3)及び2-ブロモプロパン酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離勾配:シクロヘキサン/酢酸エチル 9/1~7/3)に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 79.7%

30

R_f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40) : 0.4

IR : CO 1725 及び 1755 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃) : 0.73 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.36 (m, 2H); 1.16 (d, 5H); 1.83 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.41 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.24 (q, 2H, J=7.02); 4.71 (s, 2H); 4.8 (q, 1H, J=7Hz); 6.83 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.8Hz); 7.1 (m, 1H); 7.17 (m, 1H); 7.3 (m, 3H); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz)。

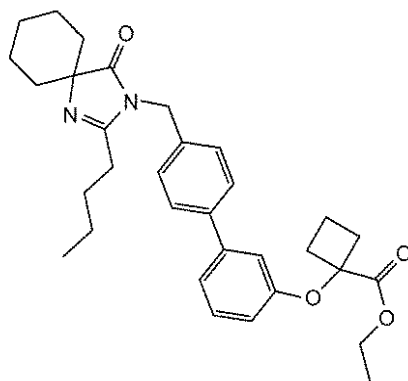
【1186】

実施例 14.16. 2-ブチル-1-[(3'-(1-エトキシカルボニル-1-スピロシクロブチル-メチル)オキシ)-ピフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

40

【1187】

【化 3 7 3】



10

【 1 1 8 8】

前記の一般手順（方法 1 4 C）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 1）及び 2 - プロモシクロブタンカルボン酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：40%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40）：0.5

I R : C O 1725 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J=7Hz); 1.18 (t, 3H, J=7Hz); 1.35 (m, 2H); 1.71 (m, 12H); 2.02 (m, 2H); 2.5 (m, 4H); 2.78 (m, 2H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.74 (s, 2H); 6.65 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2Hz); 6.94 (m, 1H); 7.18 (m, 3H); 7.3 (m, 1H); 7.51 (d, 2H, J=8.2Hz9)。

20

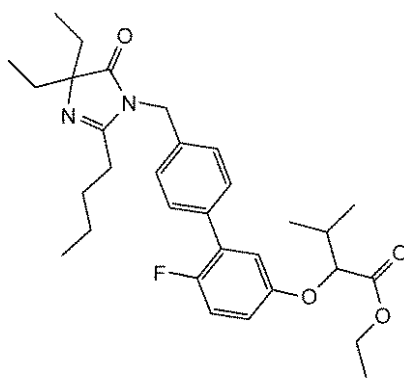
【 1 1 8 9】

実施例 1 4 . 1 7 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) - メチル) オキシ) - 6 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

【 1 1 9 0】

30

【化 3 7 4】



40

【 1 1 9 1】

前記の一般手順（方法 1 4 C）に従って、2 - ブチル - 1 - [(6 ' - フルオロ - 3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン（実施例 1 3 . 4）及び 2 - プロモイソ吉草酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：84.7%

R_f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 60 / 40）：0.3

50

I R : C O 1 7 2 6 及び 1 7 5 0 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.75 (t, 6H, $J=7.3\text{Hz}$); 0.9 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.1 (t, 6H, $J=6.4\text{Hz}$); 1.26 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.38 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.85 (q, 4H, $J=7.3\text{Hz}$); 2.29 (m, 1H); 2.43 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 4.23 (q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$); 4.35 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$); 4.73 (s, 2H); 6.82 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.05 (t, 1H, $J=9.4\text{Hz}$); 7.29 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 7.51 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$).

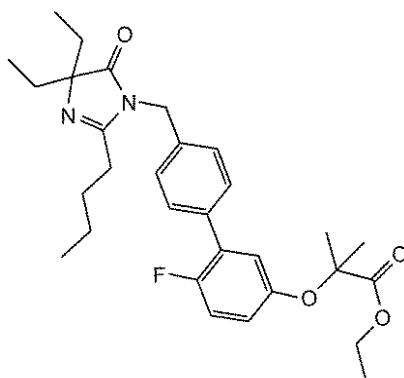
【 1 1 9 2 】

実施例 1 4 . 1 8 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

10

【 1 1 9 3 】

【 化 3 7 5 】



20

【 1 1 9 4 】

前記の一般手順 (方法 1 4 B) に従って、2 - ブチル - 1 - [(6 ' - フルオロ - 3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン (実施例 1 3 . 4) 及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配: シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 7 / 3) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 4 2 . 7 %

30

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 0 / 4 0) : 0 . 2 5

I R : C O 1 7 2 7 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.73 (t, 6H, $J=7.3\text{Hz}$); 0.88 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.25 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); 1.34 (m, 2H); 1.62 (m, 8H); 1.83 (q, 4H, $J=7.3\text{Hz}$); 2.41 (t, 2H, $J=8.2\text{Hz}$); 4.23 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 4.71 (s, 2H); 6.81 (m, 1H); 6.98 (m, 2H); 7.28 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$); 7.48 (d, 2H, $J=7.3\text{Hz}$).

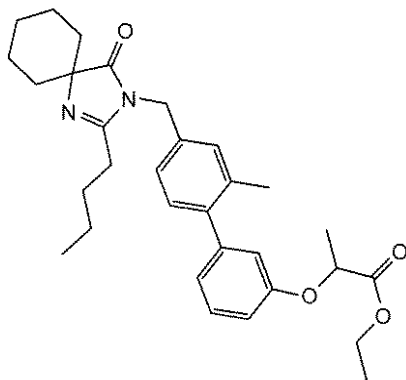
【 1 1 9 5 】

実施例 1 4 . 1 9 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - メチルメチル) オキシ) - 2 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

40

【 1 1 9 6 】

【化 3 7 6】



10

【 1 1 9 7】

前記の一般手順（方法 1 4 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 2 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン（実施例 1 3 . 5）及び 2 - プロモプロパン酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：77 . 9 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 5

I R : C O 1 7 2 5 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.89 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.36 (m, 2H); 1.65 (m, 15H); 2.23 (s, 3H); 2.44 (m, 2H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.69 (s, 2H); 4.77 (q, 1H, J=6.7Hz); 6.81 (m, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.01 (m, 2H); 7.17 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.31 (t, 1H, J=7.9Hz)。

20

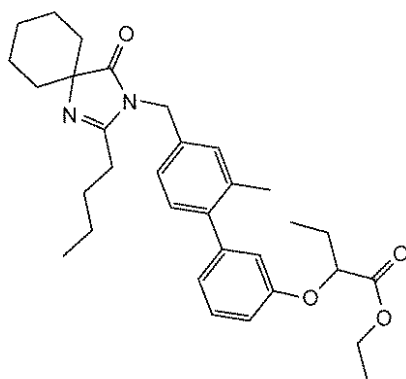
【 1 1 9 8】

実施例 1 4 . 2 0 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - エチルメチル) オキシ) - 2 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

【 1 1 9 9】

30

【化 3 7 7】



40

【 1 2 0 0】

前記の一般手順（方法 1 4 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 2 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン（実施例 1 3 . 5）及び 2 - プロモブタン酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 7 / 3）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：77 . 9 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 5

50

I R : C O 1 7 2 5 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.89 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.25 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.36 (m, 2H); 1.65 (m, 15H); 2.23 (s, 3H); 2.44 (m, 2H); 4.22 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 4.69 (s, 2H); 4.77 (q, 1H, $J=6.7\text{Hz}$); 6.81 (m, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.01 (m, 2H); 7.17 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$); 7.31 (t, 1H, $J=7.9\text{Hz}$).

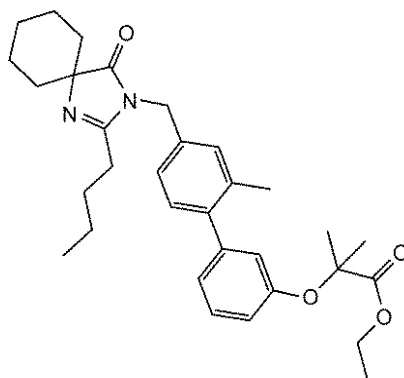
【 1 2 0 1 】

実施例 1 4 . 2 1 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

【 1 2 0 2 】

10

【 化 3 7 8 】



20

【 1 2 0 3 】

前記の一般手順 (方法 1 4 B) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 2 - メチルビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 3 . 5) 及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配: シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 0 0 / 0 ~ 7 0 / 3 0) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率 : 7 2 . 4 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 0 / 3 0) : 0 . 5 5

30

I R : C O 1 7 2 7 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.89 (t, 3h, $J=7.3\text{Hz}$); 1.24 (t, 3h, $J=7\text{Hz}$); 1.36 (m, 2H); 1.65 (m, 18H); 2.23 (s, 3H); 2.42 (m, 2H); 4.23 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 4.69 (s, 2H); 6.79 (m, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.91 (m, 1H); 7 (m, 2H); 7.15 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$); 7.27 (m, 1H)。

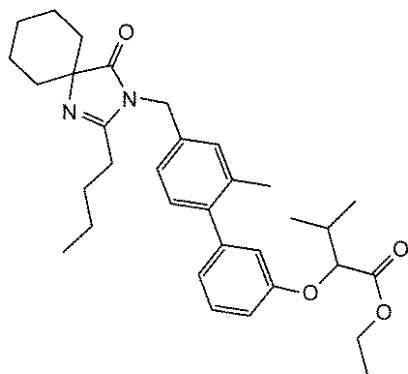
【 1 2 0 4 】

実施例 1 4 . 2 2 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) - メチル) オキシ) - 2 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

【 1 2 0 5 】

40

【化 3 7 9】



10

【 1 2 0 6】

前記の一般手順（方法 1 4 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 2 - メチルビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 5）及び 2 - プロモ - 3 - メチルプロパン酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：6 5 . 1 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 6 5

I R：C O 1 7 2 6 及び 1 7 5 2 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.89 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.09 (t, 6H, J=7Hz); 1.25 (t, 3H, J=7Hz); 1.36 (m, 2H); 1.65 (m, 12H); 2.23 (s, 3H); 2.29 (m, 1H); 2.4 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.38 (d, 1H, J=5.6Hz); 4.68 (s, 2H); 6.86 (m, 3H); 7.0 (m, 2H); 7.16 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.3 (m, 1H)。

20

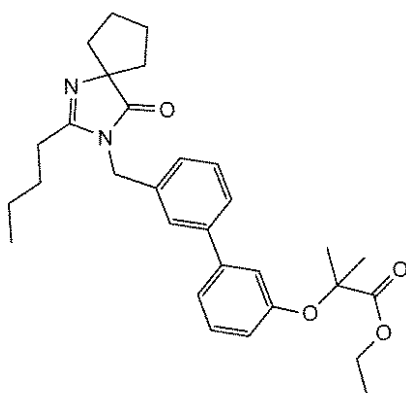
【 1 2 0 7】

実施例 1 4 . 2 3 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) - オキシ) ビフェニル - 3 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 0 8】

30

【化 3 8 0】



40

【 1 2 0 9】

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 6）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：3 6 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 4 9

50

I R : C O 1 7 2 7 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.84 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$); 1.25 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$); 1.29 (m, 2H); 1.57 (m, 2H); 1.63 (s, 6H); 1.80-2.04 (m, 8H); 2.33 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 4.25 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 4.74 (s, 2H); 6.81 (ddd, 1H, $J=8\text{Hz}$? $J=2.4\text{Hz}$, $J=0.8\text{Hz}$); 7.08 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$); 7.13 (dt, 1H, $J=7.7\text{Hz}$); 7.16 (dt, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$); 7.28 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$); 7.33 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$); 7.38 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.47 (dt, 1H, $J=7.8\text{Hz}$).

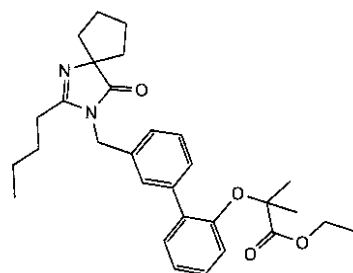
【 1 2 1 0 】

実施例 1 4 . 2 4 . 2 - ブチル - 1 - [(2 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) - オキシ) ピフェニル - 3 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

10

【 1 2 1 1 】

【 化 3 8 1 】



20

【 1 2 1 2 】

前記の一般手順 (方法 1 4 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(2 ' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 3 . 7) 及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: 石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率 : 4 6 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 0 / 4 0) : 0 . 5 5

I R : C O 1 7 3 1 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.85 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.24 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$); 1.29 (m, 2H); 1.41 (s, 6H); 1.57 (m, 2H); 1.75-2.10 (m, 8H); 2.33 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 4.22 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$); 4.73 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, $J=0.8\text{Hz}$); 7.01-7.12 (m, 2H); 7.19 (dd, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$); 7.26-7.30 (m, 1H); 7.33-7.39 (m, 2H); 7.47 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$).

30

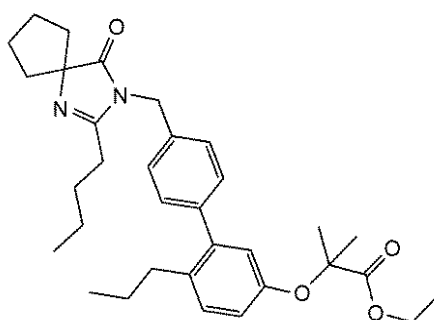
【 1 2 1 3 】

実施例 1 4 . 2 5 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 1 4 】

【 化 3 8 2 】

40



50

【 1 2 1 5 】

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 6 ' - プロピルピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 8）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 6 0 / 4 0）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：7 8 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 2 0 / 8 0）：0 . 5

I R：C O 1 6 3 3 及び 1 7 2 4 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7.1 Hz); 1.31-1.49 (m, 4H); 1.54-1.67 (m, 2H); 1.61 (s, 6H); 1.84-2.08 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 2.43-2.49 (m, 2H); 4.24 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.76 (s, 2H); 6.71 (d, 1H, J=2.6 Hz); 6.8 (dd, 1H, J=8.3Hz, J=2.6Hz); 7.13-7.33 (m, 5H)。

10

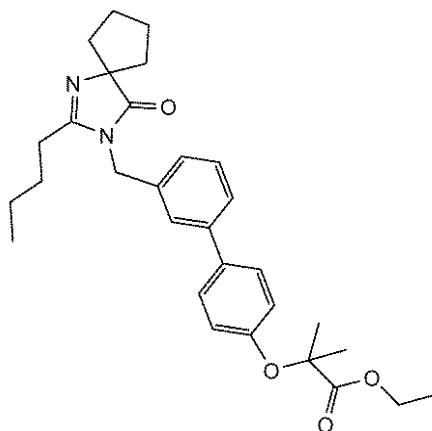
【 1 2 1 6 】

実施例 1 4 . 2 6 . 2 - ブチル - 1 - [(4 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) - オキシ) ピフェニル - 3 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 1 7 】

【 化 3 8 3 】

20



30

【 1 2 1 8 】

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(4 ' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 9）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 6 0 / 4 0）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：8 5 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 4 0 / 6 0）：0 . 3

I R：C O 1 6 3 1 及び 1 7 2 8 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.18-1.38 (m, 5H); 1.51-1.63 (m, 8H); 1.80-2.05 (m, 8H); 2.33 (m, 2H); 4.25 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.73 (s, 2H); 6.91 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.08 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.32-7.47 (m, 5H)。

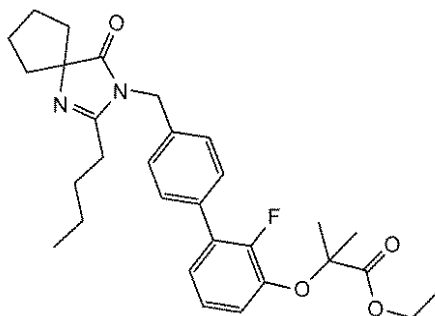
40

【 1 2 1 9 】

実施例 1 4 . 2 7 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 ' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 2 0 】

【化 3 8 4】



10

【 1 2 2 1】

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(2 ' - フルオロ - 3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 1 0）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 6 0 / 4 0）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：8 3 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 3

I R： C O 1 6 3 2 及び 1 7 2 5 cm^{-1}

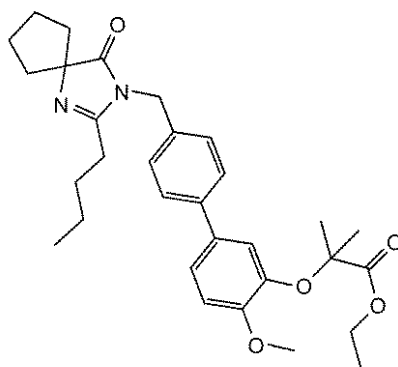
NMR ^1H (CDCl_3): 0.87 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.29 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$); 1.29-1.38 (m, 2H); 1.54-1.61 (m, 2H); 1.61 (s, 6H); 1.82-2.04 (m, 8H); 2.32-2.36 (m, 2H); 4.26 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$); 4.73 (s, 2H); 6.94-6.98 (m, 1H); 7.03-7.07 (m, 2H); 7.23 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$); 7.50 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$)。 20

【 1 2 2 2】

実施例 1 4 . 2 8 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 ' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 2 3】

【化 3 8 5】



30

40

【 1 2 2 4】

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 4 ' - メトキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 1 1）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 6 0 / 4 0）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：5 1 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 3 7

I R： C O 1 6 2 7 及び 1 7 3 2 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.84 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.24 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$); 1.28-1.36 (m, 2H); 50

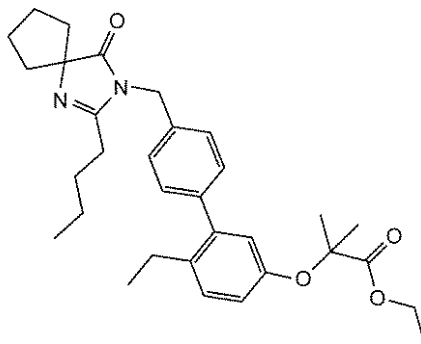
1.52-1.60 (m, 2H); 1.58 (s, 6H); 1.79-2.02 (m, 8H); 2.29-2.33 (m, 2H); 3.82 (s, 3H); 4.23 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.68 (s, 2H); 6.91 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.14 (d, 1H, J=2.2Hz); 7.16-7.21 (m, 3H); 7.45 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【 1 2 2 5 】

実施例 1 4 . 2 9 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 ' - エチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 2 6 】

【 化 3 8 6 】



10

【 1 2 2 7 】

20

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(6 ' - エチル - 3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 1 2）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 7 0 / 3 0）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：9 5 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 2

I R：C O 1 6 3 3 及び 1 7 2 7 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.04 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.24 (t, 3H, J=7.1 Hz); 1.26-1.40 (m, 2H); 1.51-1.63 (m, 8H); 1.81-2.03 (m, 8H); 2.31-2.37 (m, 2H); 2.48 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.22 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.72 (s, 2H); 6.89 (d, 1H, J=2.6Hz); 6.98 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=2.6Hz); 7.12-7.17 (m, 3H); 7.23 (d, 2H, J=8.4Hz)。

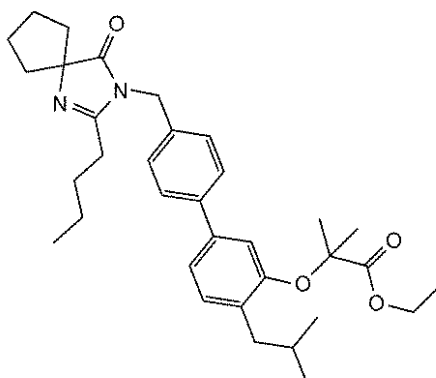
30

【 1 2 2 8 】

実施例 1 4 . 3 0 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 ' - イソブチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 2 9 】

【 化 3 8 7 】



40

【 1 2 3 0 】

50

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 4 ' - イソブチルピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 1 3）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 6 0 / 4 0）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：5 0 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 3

I R：C O 1 6 3 2 及び 1 7 2 7 cm^{-1}

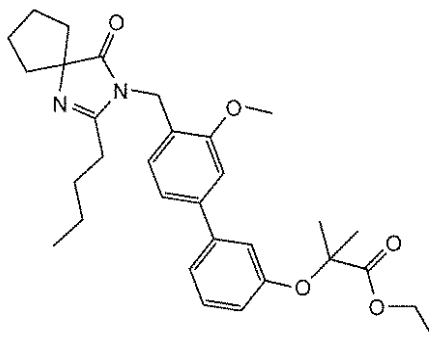
NMR ^1H (CDCl_3): 0.85 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.92 (d, 6H, J=6.6Hz); 1.17 (t, 3H, J=7.1 Hz); 1.28-1.31 (m, 2H); 1.53-1.60 (m, 3H); 1.64 (s, 6H); 1.80-2.05 (m, 8H); 2.30 -2.34 (m, 2H); 2.51 (d, 2H, J=7.1Hz); 4.21 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.70 (s, 2H); 6.85 (dd, 1H, J=1.5Hz); 7.08 (d, 1H, J=7.7Hz, J=1.5Hz); 7.14 (d, 1H, J=7.7Hz); 7.18 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.46 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【 1 2 3 1 】

実施例 1 4 . 3 1 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 . 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 3 2 】

【 化 3 8 8 】



【 1 2 3 3 】

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 3 - メトキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 1 4）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：4 5 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）：0 . 5 7

I R：C O 1 6 3 0 及び 1 7 2 8 cm^{-1}

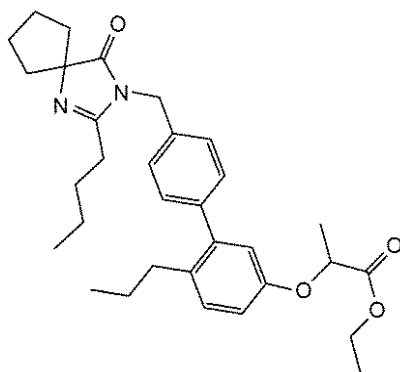
NMR ^1H (CDCl_3): 0.89 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.27 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.31-1.40 (m, 2H); 1.54-1.61 (m, 2H); 1.66 (s, 6H); 1.82-2.10 (m, 8H); 2.34-2.41 (m, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.28 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.74 (s, 2H); 6.83 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.0 2-7.12 (m, 4H); 7.22 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.34 (d, 1H, J=7.5Hz)。

【 1 2 3 4 】

実施例 1 4 . 3 2 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - メチルメチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 3 5 】

【化 3 8 9】



10

【 1 2 3 6】

前記の一般手順（方法 1 4 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 6 ' - プロピルピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 8）及び 2 - プロモプロパン酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 0 0 / 0 ~ 7 0 / 3 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：8 4 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）：0 . 2

I R：C O 1 7 2 6 及び 1 6 3 2 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.35 (m, 4H); 1.62 (m, 5H); 1.87 (m, 2H); 2.01 (m, 6H); 2.40 (m, 4H); 4.22 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.73 (m, 3H); 6.71 (d, 1H, J=2.9Hz); 6.81 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.9Hz); 7.16 (m, 3H); 7.24 (d, 2H, J=8.2Hz)。

20

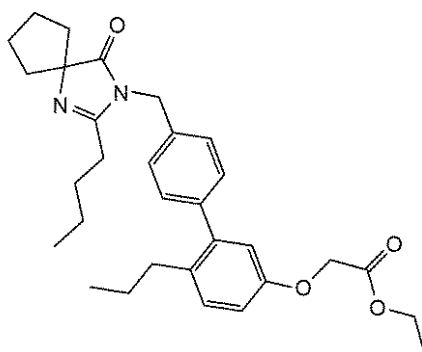
【 1 2 3 7】

実施例 1 4 . 3 3 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニルメチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 3 8】

30

【化 3 9 0】



40

【 1 2 3 9】

前記の一般手順（方法 1 4 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 6 ' - プロピルピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 8）及び 2 - プロモ酢酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 0 0 / 0 ~ 7 0 / 3 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：4 6 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）：0 . 2

50

I R : C O 1 7 2 4、1 7 5 9 及び 1 6 3 2 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.78 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 0.88 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.29 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$); 1.39 (m, 6H); 1.59 (m, 2H); 1.98 (m, 6H); 2.45 (m, 4H); 4.27 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$); 4.61 (s, 2H); 4.77 (s, 2H); 6.73 (d, 1H, $J=2.9\text{Hz}$); 6.86 (dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.9\text{Hz}$); 7.18 (m, 3H); 7.26 (m, 2H)。

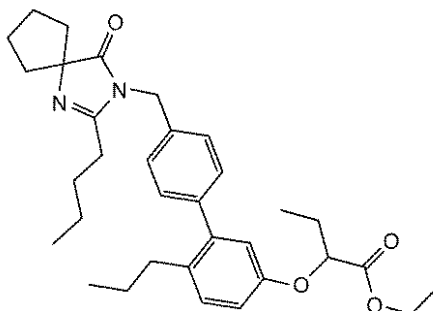
【 1 2 4 0 】

実施例 1 4 . 3 4 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - エチルメチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 4 1 】

10

【 化 3 9 1 】



20

【 1 2 4 2 】

前記の一般手順 (方法 1 4 B) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 6 ' - プロピルビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 3 . 8) 及び 2 - プロモブタン酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配: シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 0 0 / 0 ~ 7 0 / 3 0) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 9 0 %

R f (シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 0 / 3 0): 0 . 2

I R : C O 1 7 2 6、1 7 5 3 及び 1 6 3 3 cm^{-1}

30

NMR ^1H (CDCl_3): 0.78 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 0.88 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); 1.08 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.25 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.36 (m, 4H); 1.63 (m, 2H); 1.89-2.05 (m, 10H); 2.44 (m, 4H); 4.22 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 4.54 (t, 1H, $J=6.1\text{Hz}$); 4.76 (s, 2H); 6.72 (d, 1H, $J=2.9\text{Hz}$); 6.81 (dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.9\text{Hz}$); 7.16 (m, 3H); 7.24 (m, 2H)。

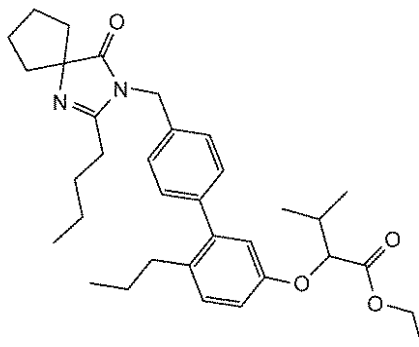
【 1 2 4 3 】

実施例 1 4 . 3 5 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) - メチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 4 4 】

40

【 化 3 9 2 】



50

【 1 2 4 5 】

前記の一般手順（方法 1 4 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 6 ' - プロピルピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 8）及び 2 - プロモ - 3 - メチルブタン酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 0 0 / 0 ~ 7 0 / 3 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：7 3 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）：0 . 2

I R : C O 1 7 2 7 及び 1 6 3 2 cm^{-1}

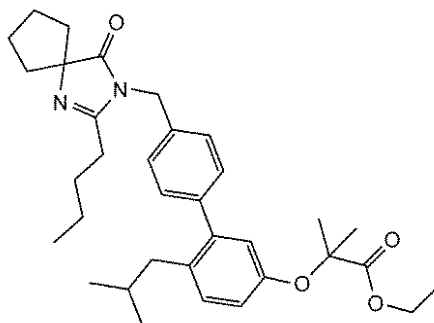
NMR ^1H (CDCl_3): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.06 (m, 6H); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.38 (m, 4H); 1.60 (m, 2H); 1.97 (m, 8H); 2.24 (m, 1H); 2.43 (m, 4H); 4.21 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.34 (d, 1H, J=5.6Hz); 4.77 (s, 2H); 6.72 (d, 1H, J=2.9Hz); 6.81 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.9Hz); 7.16 (m, 3H); 7.26 (m, 2H)。

【 1 2 4 6 】

実施例 1 4 . 3 6 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 ' - イソブチル - ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 4 7 】

【 化 3 9 3 】



【 1 2 4 8 】

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 6 ' - イソブチルピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 1 5）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 6 0 / 4 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：9 1 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 3 5

I R : C O 1 6 3 3 及び 1 7 2 8 cm^{-1}

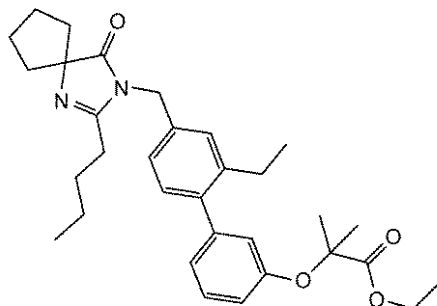
NMR ^1H (CDCl_3): 0.69 (d, 6H, J=6.6Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7.1 Hz); 1.30-1.42 (m, 2H); 1.54-1.66 (m, 3H); 1.60 (s, 6H); 1.83-2.06 (m, 8H); 2.31-2.40 (m, 4H); 4.23 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.75 (s, 2H); 6.70 (dd, 1H, J=2.7Hz); 6.74-6.80 (m, 1H); 7.09 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.16 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.23 (d, 2H, J=8.2Hz)。

【 1 2 4 9 】

実施例 1 4 . 3 7 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 - エチル - ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 5 0 】

【化 3 9 4】



10

【 1 2 5 1】

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 2 - エチルビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 1 6）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：4 3 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）：0 . 6 3

I R： C O 1 6 2 6 及び 1 7 2 0 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.89 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.06 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.5 Hz); 1.32-1.41 (m, 2H); 1.55-1.67 (m, 8H); 1.83-2.06 (m, 8H); 2.35-2.41 (m, 2H); 2.53 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.24 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.72 (s, 2H); 6.79-6.93 (m, 3H); 7.01 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.07 (s, 1H); 7.14 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.34 (m, 1H)。

20

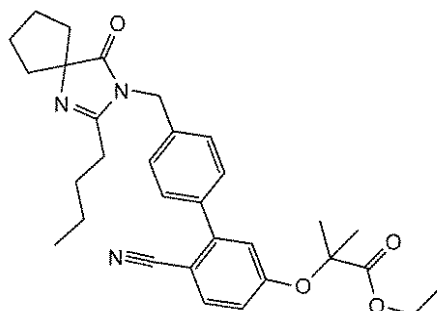
【 1 2 5 2】

実施例 1 4 . 3 8 . 2 - ブチル - 6 ' - シアノ - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 5 3】

【化 3 9 5】

30



【 1 2 5 4】

40

前記一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(6 ' - シアノ - 3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 1 7）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 5 0 / 5 0）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：1 2 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 4 0 / 6 0）：0 . 5

I R： C O 1 6 3 2 及び 1 7 2 6 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.22 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.51-1.67 (m, 2H); 1.67 (s, 8H); 1.82-2.04 (m, 8H); 2.32-2.38 (m, 2H); 4.23 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.74

50

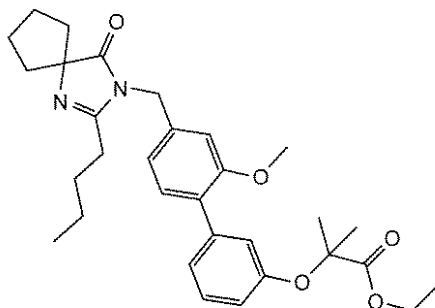
(s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=8.6Hz, J=2.5Hz); 6.90 (d, 1H, J=2.5Hz); 7.26 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.51 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.62 (d, 1H, J=8.6Hz)。

【 1 2 5 5 】

実施例 1 4 . 3 9 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 5 6 】

【 化 3 9 6 】



10

【 1 2 5 7 】

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 2 - メトキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 1 8）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

20

収率：7 2 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）：0 . 5 5

I R：C O 1 6 3 3 及び 1 7 2 5 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.77 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.15-1.20 (m, 2H); 1.26 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.33-1.40 (m, 2H); 1.62 (s, 6H); 1.77-2.01 (m, 10H); 3.76 (s, 3H); 4.24 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.62 (s, 2H); 6.55 (d, 1H, J=7.5Hz); 6.81 (sl, 1H); 6.83-6.93 (m, 3H); 7.17 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.29 (m, 1H, J=7.5Hz)。

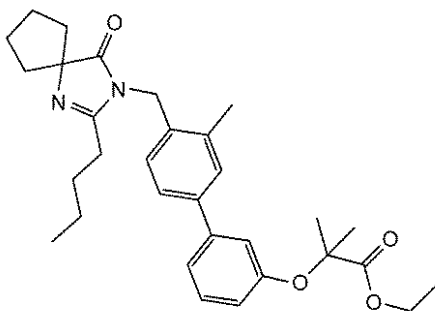
30

【 1 2 5 8 】

実施例 1 4 . 4 0 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 5 9 】

【 化 3 9 7 】



40

【 1 2 6 0 】

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 3 - メチルビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 1 9）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して

50

調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル／酢酸エチル 80／20）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：70%

R_f（石油エーテル／酢酸エチル 70／30）：0.6

IR：C=O 1623 及び 1729 cm⁻¹

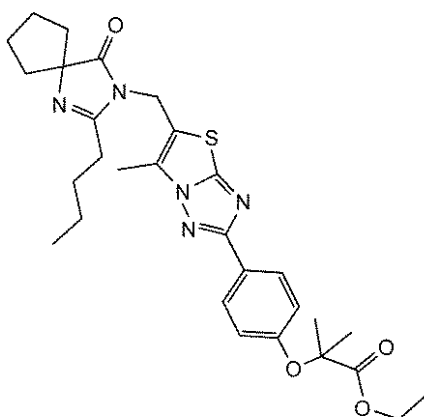
NMR ¹H (CDCl₃): 0.85 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.23-1.34 (m, 5H); 1.52-1.60 (m, 2H); 1.63 (s, 6H); 1.48-2.02 (m, 8H); 2.26-2.30 (m, 2H); 2.37 (s, 3H); 4.24 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.70 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 6.92 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.08 (m, 1H); 7.19 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.26-7.30 (m, 1H); 7.33-7.37 (m, 2H)。

【1261】

実施例 14.41. 2-ブチル-1-[[2-[(4-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)-6-メチル-チアゾロ[3,2-b][1,2,4]トリアゾール-5-イル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1262】

【化398】



【1263】

前記の一般手順（方法 14B）に従って、2-ブチル-1-[[2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-メチル-チアゾロ[3,2-b][1,2,4]トリアゾール-5-イル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン（実施例 13.20）及び 2-プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル／酢酸エチル 90／10～70／30）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：91.2%

R_f（シクロヘキサン／酢酸エチル 50／50）：0.3

IR：C=O 1634 及び 1731 cm⁻¹

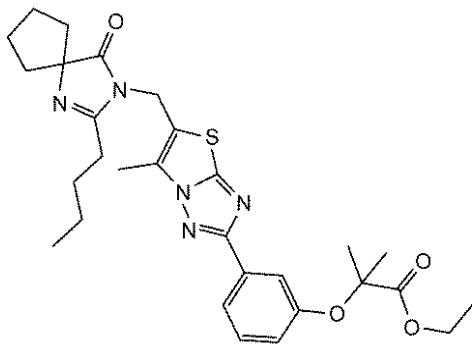
NMR ¹H (CDCl₃): 0.94 (t, 3H, J=7.6Hz); 1.25 (m, 5H); 1.43 (m, 2H); 1.67 (m, 8H); 1.95 (m, 6H); 2.58 (t, 2H, J=7.6Hz); 2.64 (s, 3H); 4.24 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.94 (s, 2H); 6.90 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.99 (d, 2H, J=8.8Hz)。

【1264】

実施例 14.42. 2-ブチル-1-[[2-[(3-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)-6-メチル-チアゾロ[3,2-b][1,2,4]トリアゾール-5-イル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1265】

【化 3 9 9】



10

【 1 2 6 6】

前記の一般手順（方法 1 4 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [[2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 2 1）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 5 0 / 5 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：7 7 . 1 %

R f（シクロヘキサン / 酢酸エチル 5 0 / 5 0）：0 . 3

I R： C O 1 6 3 5 及び 1 7 3 1 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.93 (t, 3H, J=7.6Hz); 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.42 (m, 2H); 1.72 (m, 10H); 1.92 (m, 6H); 2.44 (t, 2H, J=7.9Hz); 2.06 (s, 3H); 4.25 (q, 2H, J=7Hz); 4.73 (s, 2H); 6.89 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=2.3Hz); 7.30 (m, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.76 (d, 1H, J=7.6Hz)。

20

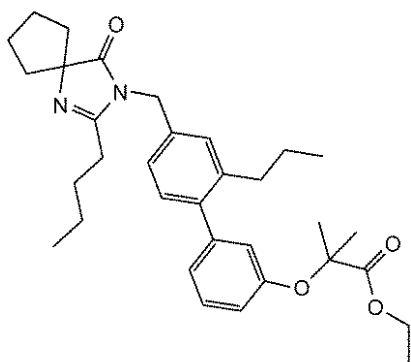
【 1 2 6 7】

実施例 1 4 . 4 3 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 6 8】

30

【化 4 0 0】



40

【 1 2 6 9】

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 2 - プロピルビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 2 2）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：7 2 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）：0 . 6 5

I R： C O 1 6 2 8 及び 1 7 2 6 cm^{-1}

50

NMR ^1H (CDCl_3): 0.77 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 0.88 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 1.23 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 1.30-1.47 (m, 4H); 1.55-1.61 (m, 8H); 1.80-2.01 (m, 8H); 2.34-2.38 (m, 2H); 2.51 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 4.23 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 4.70 (s, 2H); 6.77 (m, 1H); 6.84 (dd, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$); 6.89 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 6.99 (dd, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$); 7.07 (s, 1H); 7.12 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.25 (m, 1H)。

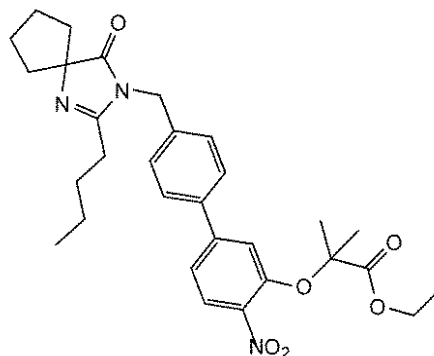
【 1 2 7 0 】

実施例 1 4 . 4 4 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 ' - ニトロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 7 1 】

10

【 化 4 0 1 】



20

【 1 2 7 2 】

前記の一般手順 (方法 1 4 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 4 ' - ニトロビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 3 . 2 3) 及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配: 石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 5 0 / 5 0) に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率: 5 2 %

R_f (石油エーテル / 酢酸エチル 5 0 / 5 0): 0 . 5

I R: C O 1 6 3 2 及び 1 7 2 6 cm^{-1}

30

NMR ^1H (CDCl_3): 0.85 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.21 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$); 1.28-1.40 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.67 (s, 6H); 1.79-2.03 (m, 8H); 2.29-2.35 (m, 2H); 4.23 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$); 4.72 (s, 2H); 7.15 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$); 7.23-7.26 (m, 3H); 7.84 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$); 7.15 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$); 7.84 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$)。

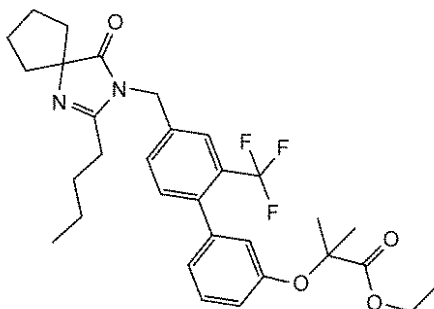
【 1 2 7 3 】

実施例 1 4 . 4 5 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 - トリフルオロメチルビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 7 4 】

40

【 化 4 0 2 】



【 1 2 7 5 】

50

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチルピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 2 4）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：9 6 %

R f（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 3 3

I R：C O 1 6 3 3 及び 1 7 2 8 cm^{-1}

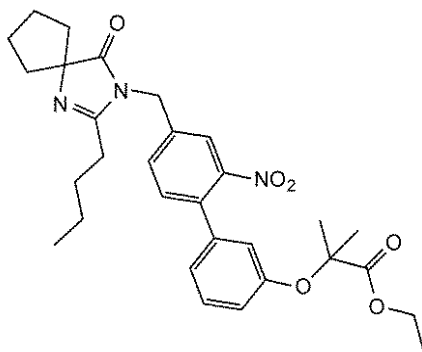
NMR ^1H (CDCl_3): 0.89 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 1.23 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 1.33-1.44 (m, 2H); 1.56-1.68 (m, 8H); 1.84-2.01 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 2.22 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 4.78 (s, 2H); 6.81 (s, 1H); 6.92-6.94 (m, 2H); 7.24-7.36 (m, 3H); 7.51 (s, 1H)

【 1 2 7 6 】

実施例 1 4 . 4 6 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 - ニトロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 7 7 】

【 化 4 0 3 】



【 1 2 7 8 】

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 2 - ニトロビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 2 5）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル 7 0 / 3 0）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：9 4 %

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 6 0 / 4 0）：0 . 3 3

I R：C O 1 6 3 5 及び 1 7 2 6 cm^{-1}

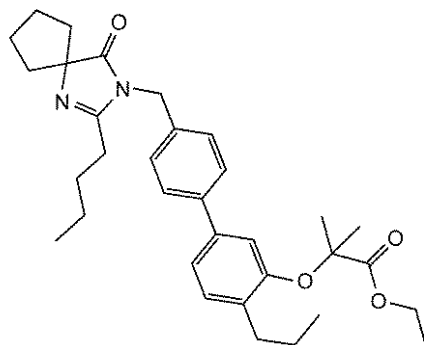
NMR ^1H (CDCl_3): 0.91 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 1.24 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 1.34-1.43 (m, 2H); 1.54-1.70 (m, 8H); 1.84-2.04 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 2.24 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 4.77 (s, 2H); 6.79 (s, 1H); 6.88-6.93 (m, 2H); 7.29 (m, 1H); 7.41 (s, 2H); 7.64 (s, 1H)。

【 1 2 7 9 】

実施例 1 4 . 4 7 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 8 0 】

【化 4 0 4】



10

【 1 2 8 1】

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシ - 4 ' - プロピル h y l ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 2 6）及び 2 - プロモイソ酪酸エチルを使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：石油エーテル / 酢酸エチル 8 0 / 2 0 ~ 6 0 / 4 0）に付した。生成物を黄色の油状物として得た。

収率：7 5 %

20

R f（石油エーテル / 酢酸エチル 5 0 / 5 0）：0 . 5

I R：C O 1 6 3 3 及び 1 7 2 7 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.95 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.17 (t, 3H, J=7.1 Hz); 1.23-1.38 (m, 2H); 1.53-1.68 (m, 10H); 1.79-2.02 (m, 8H); 2.28-2.34 (m, 2H); 2.58-2.61 (m, 2H); 4.21 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.68 (s, 2H); 6.85 (s, 1H); 7.09 (d, 1H, J=7.8Hz); 7.15-7.19 (m, 3H); 7.44 (d, 2H, J=8.1Hz)。

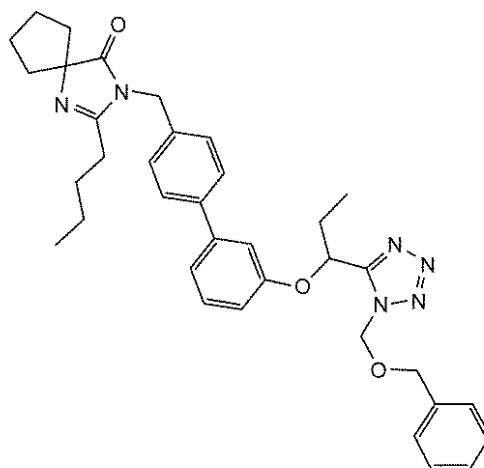
【 1 2 8 2】

実施例 1 4 . 4 8 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - (1 - ベンジルオキシメチル テトラゾール - 5 - イル) - 1 - エチルメチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 1 2 8 3】

【化 4 0 5】



40

【 1 2 8 4】

前記の一般手順（方法 1 4 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 3 . 2 7）及び 1 - (1 - (ベンジルオキシメチル) - 1 H - テト

50

ラゾール - 5 - イル) プロピルメタンスルホナート (実施例 11.3) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: 石油エーテル / 酢酸エチル 70 / 30) に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率: 81%

R_f (石油エーテル / 酢酸エチル 60 / 40): 0.38

I R: C O 1719 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.89 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.10 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.24-1.43 (m, 2H); 1.54-1.66 (m, 2H); 1.80-2.02 (m, 8H); 2.15-2.38 (m, 4H); 4.60 (s, 2H); 4.73 (s, 2H); 5.60 (t, 1H, J=5Hz); 5.91 (s, 2H); 6.99 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.14-7.34 (m, 10H); 7.51-7.54 (m, 2H)。

M S (E S I): 607 (M + H)

【1285】

実施例 15. 本発明に記載の一般式 (I) の化合物

本発明に記載の一般式 (I) の化合物は、下記種々の方法に従って調製することができる:

方法 15 A: エチルエステル又はメチルエステルのけん化

エタノール中のエチル又はメチルエステル (1 当量) の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム溶液 (2 ~ 5 当量) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。エタノールを減圧下で蒸発させた。反応混合物を酸性化し、次にジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付すか又は再結晶化した。

【1286】

方法 15 B: tert - ブチルエステルの酸加水分解

ジクロロメタン中の tert - ブチルエステル (1 当量) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (69 当量) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンに取り、水で、次にブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付すか又は結晶化した。

【1287】

方法 15 C: 置換イミダゾロン

前記の方法 (方法 10 A 及び方法 10 B) のうちのひとつに従って、化合物は、アセトニトリル中の適切な臭素化誘導体を用いたイミダゾロン置換によるか、又は N, N - ジメチルホルムアミドを炭酸カリウムと一緒に用いて直接調製することができる。

【1288】

方法 15 D: カルボニル還元。

トリフルオロ酢酸中のカルボニル誘導体の溶液に、トリエチルシラン (1 当量) を窒素雰囲気下、一滴ずつ加えた。反応混合物を 55 ° で 8 時間撹拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【1289】

方法 15 E: テトラゾール合成

ニトリル (1 当量)、トリメチルシリルアジド (2 当量) 及びビス (トリブチルスズ) オキシド (1 当量) を、シュレンク管中でトルエンに溶解した。反応混合物を窒素雰囲気下、110 ° で 48 時間撹拌した。次に混合物を室温で 12 時間撹拌し、次に 6 N 塩酸溶液で酸性化して pH 1 にした。沈殿物をジクロロメタンに取った。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【1290】

方法 15 F: テトラゾール脱保護

ジオキサン中の保護テトラゾール (1 当量) の溶液に、6 N 塩酸 (45 当量) を加えた。反応混合物を 55 ° で撹拌した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム溶液で 3 回抽出した。次に有機層を pH 2 に酸性化した。次に水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグ

10

20

30

40

50

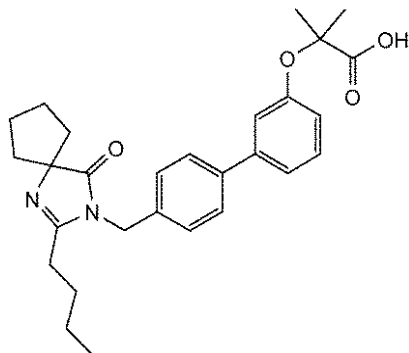
ネシウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーに付した。

【 1 2 9 1 】

化合物 1 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 9 2 】

【 化 4 0 6 】



10

【 1 2 9 3 】

20

前記の一般手順 (方法 1 5 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 2 . 1) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン / メタノール 9 / 1) 及び分取 H P L C (勾配: 水 / メタノール / トリフルオロ酢酸) に付した。生成物を白色の粉末として得た。

収率: 8 %

R f (ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5) : 0 . 3 0

融点: 1 6 9 ~ 1 7 1 I R : C O : 1 7 2 7 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO-d₆): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.51 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.54 (s, 6H); 1.65-1.95 (m, 8H); 2.34 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.72 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=1.8Hz, J=7.3Hz); 7.06 (t, 1H, J=2Hz); 7.22-7.26 (m, 3H); 7.35 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.6 (d, 2H, J=8.2Hz); 13.1 (s, 1H)、

30

M S (M A L D I - T O F) : 4 6 3 (M + H)

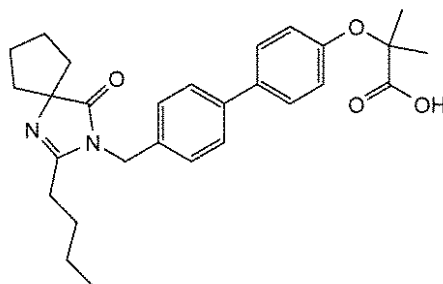
【 1 2 9 4 】

化合物 2 . 2 - ブチル - 1 - [(4 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 2 9 5 】

【 化 4 0 7 】

40



【 1 2 9 6 】

50

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [（4' - （（1 - エトキシカルボニル - 1，1 - ジメチルメチル）オキシ）ピフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 2 . 2）を使用して調製した。生成物を白色の粉末として得て、それをアセトニトリル中で再結晶化した。

収率：30%

R_f（ジクロロメタン/メタノール 9/1）：0.15

融点：180 I R：C O：1735 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO-d₆): 0.79 (t, 3H, J=7.4 Hz); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.45-1.60 (m, 2H); 1.54 (s, 6H); 1.65-1.75 (m, 2H); 1.75-1.95 (m, 6H); 2.38 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.88 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.22 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.57 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.61 (d, 2H, J=8.1Hz), 13.11 (s, 1H)。

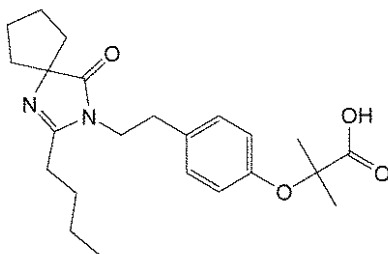
M S (A P C I) : 463 (M + H)

【1297】

化合物 3 . 2 - ブチル - 1 - [2 - （4 - （（1 - カルボキシ - 1，1 - ジメチルメチル）オキシ）フェニル）エチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【1298】

【化408】



【1299】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [2 - （4 - （（1 - エトキシカルボニル - 1，1 - ジメチルメチル）オキシ）フェニル）エチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 2 . 3）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン/メタノール 95/5）に付した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：12%

R_f（ジクロロメタン/メタノール 9/1）：0.40

融点：50 ~ 53 I R：C O：1773 cm⁻¹; 1730 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.47 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.66 (s, 6H); 1.88 (t, 2H, J=7.9Hz); 1.95-2.20 (m, 8H); 2.92 (t, 2H, J=5.8Hz); 3.77 (t, 2H, J=5.8Hz); 6.88 (m, 4H)。

M S (E S I) : 402 (M+H)

【1300】

化合物 4 . 1 - [（5' - ブロモ - 2' - （（1 - カルボキシ - 1，1 - ジメチルメチル）オキシ）ピフェニル - 4 - イル）メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【1301】

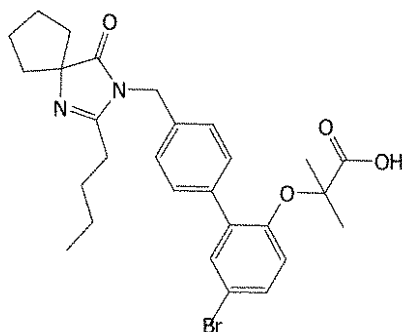
10

20

30

40

【化 4 0 9】



10

【 1 3 0 2】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、1 - [(5' - ブロモ - 2' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 4）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）に付し、次に分取 H P L C（溶離勾配：水 / メタノール / トリフルオロ酢酸）により精製した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：1 8 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）：0 . 4 0

I R： C O：1 7 7 3 cm^{-1} ；1 7 3 0 cm^{-1} ；1 6 2 6 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.90 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.30-1.43 (m, 2H); 1.39 (s, 6H); 1.60-1.72 (quint, 2H, J=7.9Hz); 1.95-2.25 (m, 8H); 2.67 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.88 (s, 2H); 6.95 (d, 1H, J=8.8Hz); 7.2 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.38 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.6Hz); 7.45 (d, 1H, J=2.6Hz); 7.50 (d, 2H, J=7.9Hz)。

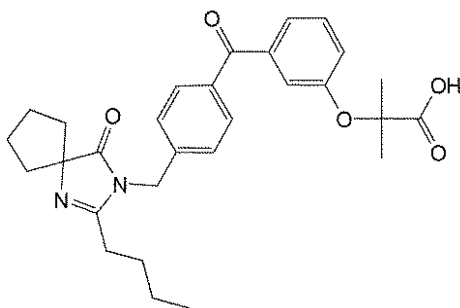
M S (E S I)：5 4 1 - 5 4 2 - 5 4 3 (M + H)

【 1 3 0 3】

化合物 5 . 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - カルボキシル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 3 0 4】

【化 4 1 0】



40

【 1 3 0 5】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 5）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）に付した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：8 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）：0 . 4 0

I R： C O：1 7 2 6 cm^{-1}

50

NMR ^1H (CDCl_3): 0.84 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.31 (sext, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 1.50-1.68 (m, 8H); 1.75-2.10 (m, 8H); 2.36 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 4.78 (s, 2H); 7.12-7.40 (m, 6H); 7.75 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$).

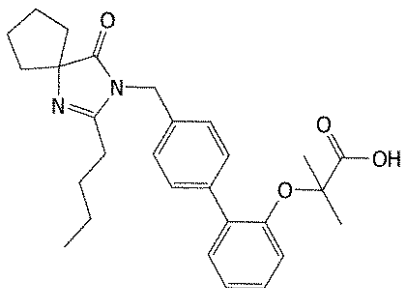
MS (ESI): 491 (M+H)

【1306】

化合物6. 2-ブチル-1-[(2'-(1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1307】

【化411】



10

【1308】

20

前記の一般手順(方法15A)に従って、2-ブチル-1-[(2'-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例12.4)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール 9/1)に付し、次に分取HPLC(溶離勾配:水/メタノール/トリフルオロ酢酸)により精製した。生成物を白色の粉末として得た。

収率: 30%

Rf(ジクロロメタン/メタノール 95/5): 0.30

融点: 74~80 IR: CO: 1735及び1627 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.86 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.32 (sext, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 1.41 (s, 6H); 1.55 (quint, 2H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.85-2.10 (m, 8H); 2.37 (t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$); 4.74 (s, 2H); 7.03 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$); 7.11 (t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$); 7.17-7.24 (m, 3H); 7.32 (d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$); 7.5 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$).

30

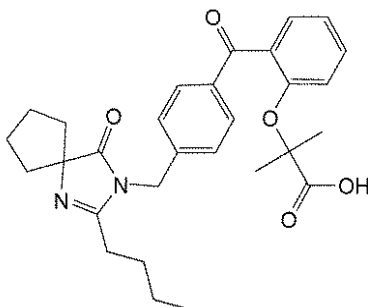
MS (ESI): 463 (M+H)

【1309】

化合物7. 2-ブチル-1-[[4-[(2-(1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル]カルボニル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1310】

【化412】



40

【1311】

50

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [[4 - [(2 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 6）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）に付した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：43%

R_f（ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）：0.25

融点：85 ~ 90 I R : C O : 1 7 2 7、1 6 6 2 及び 1 6 3 3 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO-d₆): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.12 (s, 6H); 1.23 (sext, 2H, 7.6Hz); 1.44 (quint, 2H, J=7.9Hz); 1.65-1.83 (m, 8H); 2.29 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.76 (s, 2H); 6.84 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.03 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.26 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.36 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.42 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.70 (d, 2H, J=8.2Hz)。

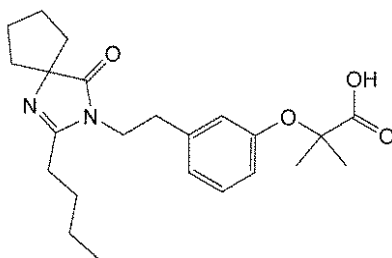
MS (ESI): 491 (M+H)

【 1 3 1 2 】

化合物 8 . 2 - ブチル - 1 - [2 - (3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) エチル] - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 3 1 3 】

【 化 4 1 3 】



【 1 3 1 4 】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [2 - (3 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) エチル] - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 7）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：38%

R_f（ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）：0.30

I R : C O (エステル) : 1 7 3 2 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.20-1.40 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.49-1.66 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.66 (s, 6H); 1.90-2.15 (m, 6H); 2.16-2.30 (m, 4H); 2.96 (t, 2H, J=5.8Hz); 3.95 (t, 2H, J=5.8Hz); 6.47 (s, 1H); 6.87 (t, 2H, J=8.8Hz); 7.26 (t, 1H, J=7.9Hz)

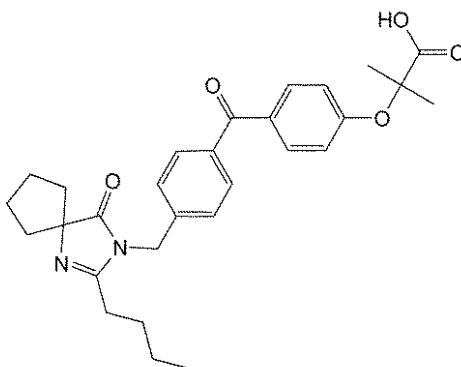
MS (ESI): 401 (M+H)

【 1 3 1 5 】

化合物 9 . 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - カルボキシル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 3 1 6 】

【化 4 1 4】



10

【 1 3 1 7】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 8）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）に付した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：43%

R_f（ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）：0.25

融点：90~99 I R : C O : 1726 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.78 (t, 3H, J=7Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.46 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.53 (s, 6H); 1.67-1.84 (m, 8H); 2.33 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.78 (s, 2H); 6.89 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.29 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.66 (m, 4H)。

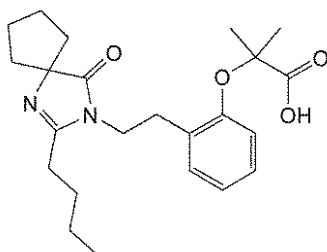
MS (ESI): 491 (M+H)

【 1 3 1 8】

化合物 1 0 . 2 - ブチル - 1 - [2 - (2 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) エチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 3 1 9】

【化 4 1 5】



30

【 1 3 2 0】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [2 - (2 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) エチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 9）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）に付した。生成物を白色の粉末として得た。

40

収率：56%

R_f（ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）：0.40

融点：51~57 I R : C O (エステル) : 1732 cm⁻¹; C O (ラクトン) : 1623 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.31 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.54 (m, 8H); 1.96 (m, 8H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 2.95 (t, 2H, J=5.9Hz); 3.95 (t, 2H, J=5.9Hz)

50

); 4.77 (s, 2H); 7.13-7.37 (m, 2H); 7.75 (d, 2H, J=7.9Hz)。

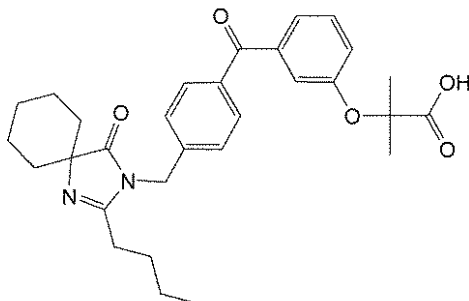
MS (ESI): 491 (M + H)

【1321】

化合物 11. 2-ブチル-1-[[4-[(3-((1-カルボキシル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル)カルボニル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1322】

【化416】



10

【1323】

前記の一般手順(方法15A)に従って、2-ブチル-1-[[4-[(3-((1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)フェニル)カルボニル]-フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例12.10)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール 9/1)に付した。生成物を白色の粉末として得た。

20

収率: 56%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 9/1): 0.30

融点: 68~75 IR: CO: 1726 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.51-1.78 (m, 18H); 2.38 (t, 2H, J=7Hz); 4.77 (s, 2H); 7.08-7.52 (m, 6H); 7.75 (d, 2H, J=7.9Hz)。

30

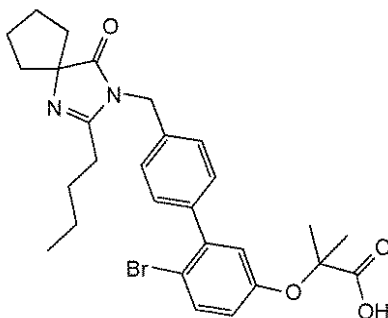
MS (ESI): 505 (M + H)

【1324】

化合物 12. 1-[(6'-ブromo-3'-((1-カルボキシル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ビフェニル-4-イル)メチル]-2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1325】

【化417】



40

【1326】

前記の一般手順(方法15A)に従って、1-[(6'-ブromo-3'-((1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ビフェニル-4-イル)メチル]-

50

收率：7 %

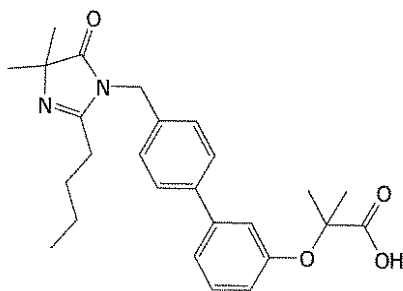
融点：174 ~ 176 IR：CO：1737 cm^{-1}

10

【 1 3 2 7 】

【 1 3 2 8 】

【化 4 1 8】



20

【 1 3 2 9 】

30

收率：27%

融点：171 ~ 173 IR：CO：1730 cm^{-1}

40

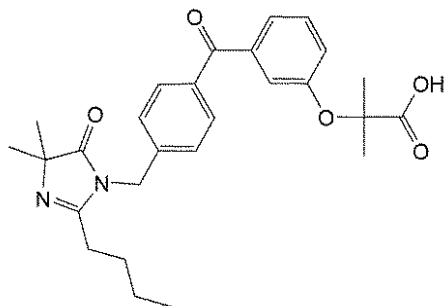
MS (ESI) : 463 (M + H)

【 1 3 3 0 】

化合物 14 . 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - カルボキシル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 3 3 1 】

【化 4 1 9】



10

【 1 3 3 2】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 4 , 4 - ジメチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 1 2）を使用して調製した。生成物を分取 H P L C（勾配：水 / メタノール / トリフルオロ酢酸）により精製した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：6 7 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）：0 . 3 5

融点：1 6 7 ~ 1 6 9 I R : C O : 1 7 4 6 及び 1 6 6 1 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.84 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.41 (s, 6H); 1.54-1.63 (m, 8H); 2.39 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.78 (s, 2H); 7.16 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.25-7.43 (m, 5H); 7.78 (d, 2H, J=8.2Hz)。

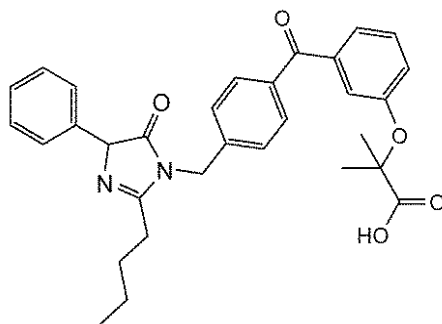
M S (E S I) : 4 6 5 (M + H) ; 4 8 7 (M + N a) ; 5 0 3 (M + K)

【 1 3 3 3】

化合物 1 5 . 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 3 3 4】

【化 4 2 0】



30

【 1 3 3 5】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 1 3）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を褐色の固体として得た。

収率：2 5 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）：0 . 3 5

融点：1 1 5 ~ 1 2 0 I R : C O : 1 7 3 6 及び 1 6 5 6 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.15-1.29 (m, 2H); 1.46 (quint, 2H, J=7.3 Hz); 1.57 (s, 6H); 2.28 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.26 (s, 1H); 4.72 (s, 2H) 6.82 (m, 1H); 7.09 (m, 1H); 7.19-7.30 (m, 5H); 7.31 (m, 2H); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.78 (d

40

50

, 2H, J=8.2Hz)。

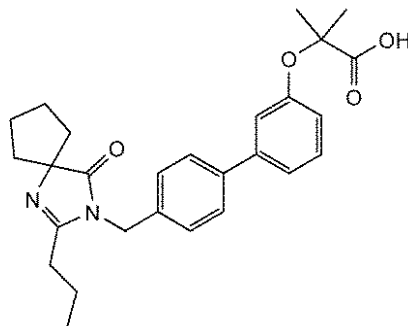
MS (ESI) : 513 (M + H)

【1336】

化合物16 . 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ)
 ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - プロピル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イ
 ミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1337】

【化421】



10

【1338】

前記の一般手順 (方法15B) に従って、1 - [(3 ' - ((1 - tert - ブチルオキシ
 カルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 -
 プロピル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例
 12 . 14) を使用して調製した。生成物を酢酸エチルで洗浄し、濾過し、高減圧下で乾
 燥させた。生成物を白色の粉末として得た。

20

収率 : 47%

Rf (ジクロロメタン / メタノール 95 / 5) : 0.35

融点 : 134 ~ 190 I R : CO : 1763 及び 1731 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃) : 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.59-1.72 (m, 8H); 1.90-2.12 (m, 8H); 2.5
 2 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.75 (s, 2H); 6.94 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.8Hz); 7.15 (s, 1H);
 7.18 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.23 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.52 (d, 2
 H, J=8.2Hz)。

30

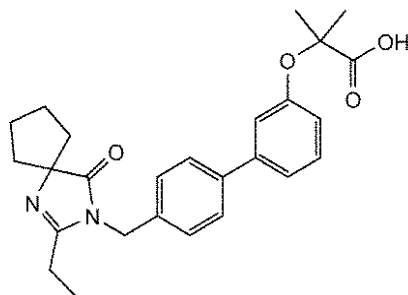
MS (ESI) : 449 (M + H) ; 471 (M + Na) ; 487 (M + K)

【1339】

化合物17 . 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ)
 ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - エチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミ
 ダゾール - 5 (4 H) - オン

【1340】

【化422】



40

【1341】

前記の一般手順 (方法15B) に従って、1 - [(3 ' - ((1 - tert - ブチルオキシ
 カルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 -
 エチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1

50

2.15) を使用して調製した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：99%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 95/5)：0.35

IR：CO：1776 及び 1730 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 1.20-1.32 (m, 3H); 1.65 (s, 6H); 1.92-2.31 (m; 8H); 2.80 (m, 2H); 4.89 (s, 2H); 6.92 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.16 (s, 1H); 7.19-7.27 (m, 3H); 7.35 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.58 (d, 2H, J=8.2Hz)。

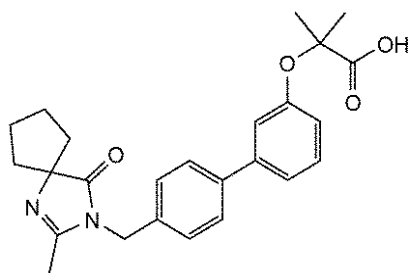
MS (ESI)：433 (M-H)

【1342】

化合物 18. 1 - [(3' - ((1 - カルボキシ - 1, 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - メチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1H - イミダゾール - 5 (4H) - オン

【1343】

【化423】



10

20

【1344】

前記の一般手順 (方法 15B) に従って、1 - [(3' - ((1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1, 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - メチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1H - イミダゾール - 5 (4H) - オン (実施例 12.16) を使用して調製した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：99%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 95/5)：0.30

融点：81 ~ 88 IR：CO：1776 及び 1729 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 1.70 (s, 6H); 1.92-2.26 (m, 8H); 2.52 (s, 3H); 4.86 (s, 2H); 6.98 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.19 (s, 1H); 7.20-7.26 (m, 3H); 7.39 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.59 (d, 2H, J=8.2Hz)。

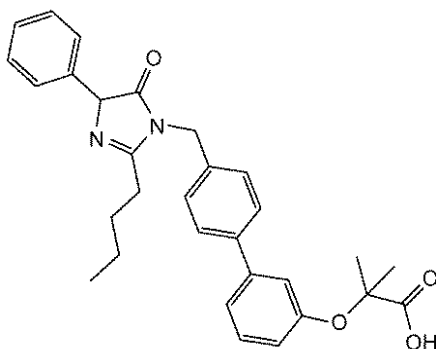
MS (ESI)：419 (M-H)

【1345】

化合物 19. 2 - ブチル - 1 - [(3' - ((1 - カルボキシ - 1, 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - フェニル - 1H - イミダゾール - 5 (4H) - オン

【1346】

【化424】



30

40

50

10

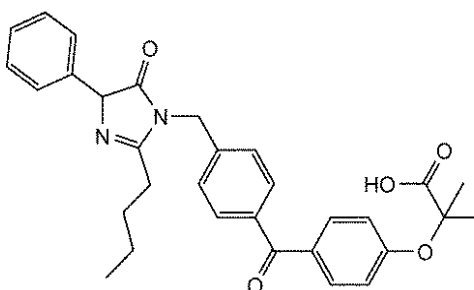
20

30

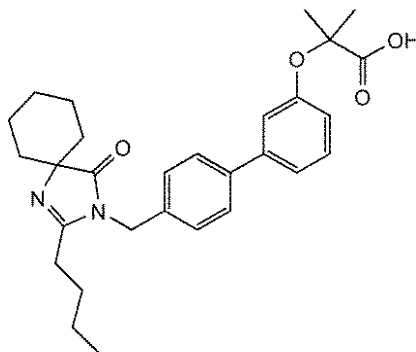
40

50

30



【化 4 2 6】



10

【 1 3 5 3】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 1 9）を使用して調製した。生成物を分取 H P L C（勾配：水 / メタノール / トリフルオロ酢酸）により精製した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：4 6 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）：0 . 3 0

20

融点：1 6 0 ~ 1 6 2 I R : C O : 1 7 2 5 及び 1 6 2 9 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO- d_6): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.30-1.42 (m, 2H); 1.52 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.54 (s, 6H); 1.59-1.78 (m, 8H); 2.35 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.72 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.5Hz); 7.06 (t, 1H, J=2Hz); 7.19-7.28 (m, 3H); 7.35 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.59 (d, 2H, J=8.2Hz); 13.11 (s, 1H)。

M S (E S I) : 4 7 7 (M + H)

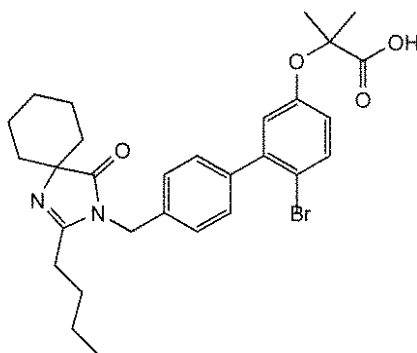
【 1 3 5 4】

化合物 2 2 . 1 - [(6 ' - ブロモ - 3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 1 3 5 5】

【化 4 2 7】



40

【 1 3 5 6】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、1 - [(6 ' - ブロモ - 3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 1 9）を使用して調製した。生成物を分取 H P L C（勾配：水 / メタノール / トリフルオロ酢酸）により精製した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：5 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）：0 . 4 0

50

融点：170～172 I R：CO：1736及び1629 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO-d₆): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.32-1.41 (m, 2H); 1.49 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.52 (s, 6H); 1.59-1.78 (m, 8H); 2.37 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.74 (s, 2H); 6.75-6.81 (m, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.37 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.60 (d, 2H, J=9Hz); 13.19 (s, 1H)。

MS (ESI) : 555～557 (M+H) ; 577～579 (M+Na)

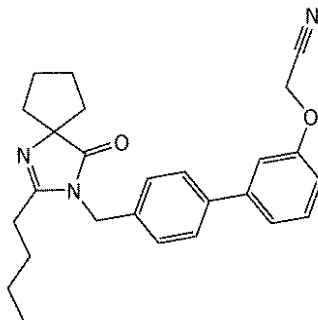
【1357】

化合物23. 2-ブチル-1-[(3'-(シアノメトキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1358】

10

【化428】



20

【1359】

前記の一般手順(方法15C)に従って、2-ブチル-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例3.4)及び2-((4'-ブロモメチルピフェニル-3-イル)オキシ)アセトニトリル(実施例6.5)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤：ジクロロメタン/メタノール 98/2)に付した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：19%

Rf(ジクロロメタン/メタノール 98/2)：0.34

融点：128～130 I R：CO：1714及び1638 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.30-1.40 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.53-1.65 (quint, 2H, J=8.5Hz); 1.80-2.10 (m, 8H); 2.35 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.73 (s, 2H); 4.83 (s, 2H); 6.94-7.01 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2.6Hz); 7.17 (s, 1H); 7.24 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.29 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.38-7.46 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.54 (d, 2H, J=8.2Hz)。

30

MS (ESI) : 416 (M+H)

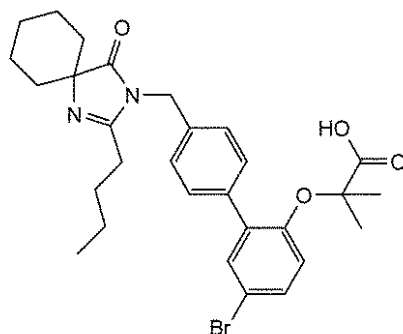
【1360】

化合物24. 1-[(5'-ブromo-2'-(1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-2-ブチル-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1361】

40

【化 4 2 9】



10

【 1 3 6 2】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、1 - [(5' - ブロモ - 2' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - ブチル - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 2 0）を使用して調製した。生成物を分取 H P L C（溶離勾配：水 / メタノール / トリフルオロ酢酸）により精製した。生成物を黄色を帯びた油状物として得た。

収率：1 4 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）：0 . 3 0

I R： C O：1 7 7 7 及び 1 6 2 7 cm^{-1}

20

NMR ^1H (DMSO- d_6): 0.80 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.32 (sext, 2H, J=7.9Hz); 1.41 (s, 6H); 1.51 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.55-1.72 (m, 8H); 2.66 (m, 4H); 4.87 (s, 2H); 6.79 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.28 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.43-7.48 (m, 2H); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz)。

M S (A P C I) : 5 5 7 ~ 5 5 8 (M + H)

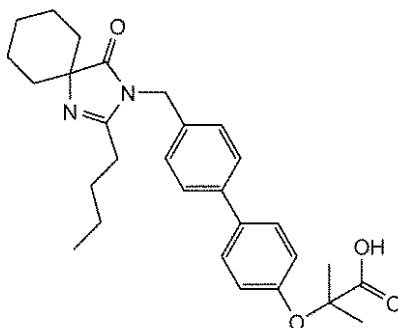
【 1 3 6 3】

化合物 2 5 . 2 - ブチル - 1 - [(4' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 3 6 4】

30

【化 4 3 0】



40

【 1 3 6 5】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(4' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 2 1）を使用して調製した。生成物を分取 H P L C（溶離勾配：水 / メタノール / トリフルオロ酢酸）により精製した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：6 4 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 / 1）：0 . 2 5

融点：7 5 ~ 7 7 I R： C O：1 7 2 9 及び 1 6 2 7 cm^{-1}

50

NMR ^1H (DMSO- d_6): 0.79 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.21-1.35 (sext, 2H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.42-1.55 (m, 2H); 1.54 (s, 6H); 1.59-1.76 (m, 8H); 2.50 (m, 4H); 4.77 (s, 2H); 6.88 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$); 7.23 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$); 7.56 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$); 7.61 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$).

MS (APCI): 477 (M + H)

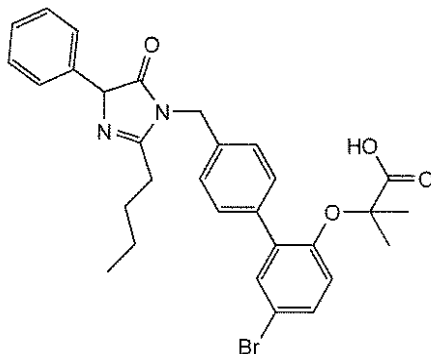
【1366】

化合物 26. 1 - [(5' - ブロモ - 2' - ((1 - カルボキシ - 1, 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - プチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1367】

10

【化431】



20

【1368】

前記の一般手順 (方法 15 A) に従って、1 - [(5' - ブロモ - 2' - ((1 - エトキシカルボニル - 1, 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - プチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 12.22) を使用して調製した。生成物を分取 HPLC (溶離勾配: 水 / メタノール / トリフルオロ酢酸) により精製した。生成物を白色の粉末として得た。

収率: 7 %

R_f (ジクロロメタン / メタノール 95 / 5): 0.30

融点: 199 ~ 201 I R: C O: 1786 及び 1666 cm^{-1}

30

NMR ^1H (DMSO- d_6): 0.78 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.02-1.18 (sext, 2H, $J=7.9\text{Hz}$); 1.38 (m, 2H); 1.40 (s, 6H); 2.40 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 3.20-3.50 (m, 3H); 6.80 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$); 7.18 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$); 7.30-7.50 (m, 7H); 7.62 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$).

MS (ESI): 579 - 580 - 581 (M + H)

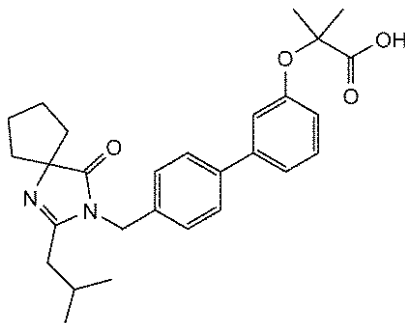
【1369】

化合物 27. 1 - [(3' - ((1 - カルボキシ - 1, 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - (2 - メチル) プロピル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1370】

40

【化432】



【1371】

50

前記の一般手順（方法 1 5 B）に従って、1 - [（3' - （（1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1, 1 - ジメチルメチル）オキシ）ビフェニル - 4 - イル）メチル] - 2 - （2 - メチル）プロピル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 2 . 2 3）を使用して調製した。生成物をジクロロメタン / ジエチルエーテルの混合物中で結晶化した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：61%

R_f（ジクロロメタン / メタノール 95 / 5）：0.32

融点：213 ~ 216 I R : C O : 1731 及び 1630 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.95 (d, 6H, J=6.7Hz); 1.69 (s, 6H); 1.90-2.20 (m, 10H); 2.50 (m, 1H); 4.80 (s, 2H); 6.95 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.19 (s, 1H); 7.20 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.27 (m, 1H); 7.36 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.55 (d, 2H, J=8.2Hz)。

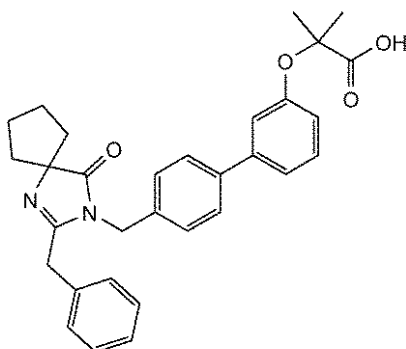
M S (E S I) : 461 (M - H)

【1372】

化合物 2 8 . 2 - ベンジル - 1 - [（3' - （（1 - カルボキシ - 1, 1 - ジメチルメチル）オキシ）ビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【1373】

【化433】



【1374】

前記の一般手順（方法 1 5 B）に従って、2 - ベンジル - 1 - [（3' - （（1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1, 1 - ジメチルメチル）オキシ）ビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 2 . 2 4）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 0 / 1）に付した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：38%

R_f（ジクロロメタン / メタノール 95 / 5）：0.30

融点：149 ~ 153 I R : C O : 1736 及び 1627 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 1.68 (s, 6H); 1.90-2.15 (m, 8H); 3.75 (s, 2H); 4.49 (s, 2H); 6.92 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.8Hz); 7.08 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.11-7.22 (m, 4H); 7.24-7.38 (m, 4H); 7.45 (d, 2H, J=8.2Hz)。

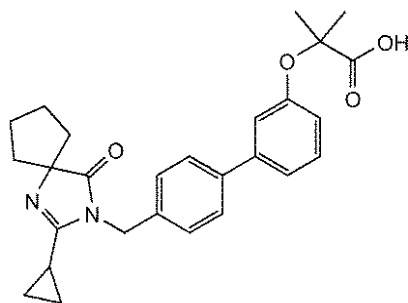
M S (E S I) : 495 (M - H)

【1375】

化合物 2 9 . 1 - [（3' - （（1 - カルボキシ - 1, 1 - ジメチルメチル）オキシ）ビフェニル - 4 - イル）メチル] - 2 - シクロプロピル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【1376】

【化 4 3 4】



10

【 1 3 7 7】

前記の一般手順（方法 1 5 B）に従って、1 - [(3 ' - ((1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - シクロプロピル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 2 5）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 0 / 1）に付した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：1 2 %

R_f（ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）：0 . 3 0

融点：1 7 5 ~ 1 7 7

20

I R : C O : 1 7 3 4 及び 1 6 0 0 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO-d₆): 0.80 (d, 4H, J=7.1Hz); 1.53 (s, 6H); 1.61 (m, 1H); 1.72-1.90 (m, 8H); 4.84 (s, 2H); 6.82 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.8Hz); 7.09 (s, 1H); 7.22-7.31 (m, 3H); 7.35 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.6 (d, 2H, J=8.2Hz)。

M S (E S I) : 4 4 5 (M - H)

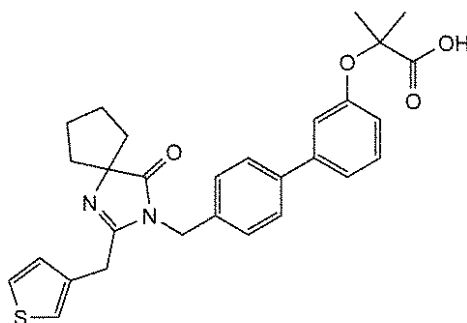
【 1 3 7 8】

化合物 3 0 . 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - (チオフエン - 2 - イル) メチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 3 7 9】

30

【化 4 3 5】



40

【 1 3 8 0】

前記の一般手順（方法 1 5 B）に従って、1 - [(3 ' - ((1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 2 - (チオフエン - 2 - イル) メチル - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 2 6）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 ~ 0 / 1）に付した。生成物を白色の粉末として得た。

収率：1 5 %

R_f（ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）：0 . 3 1

融点：1 0 2 ~ 1 1 0

50

I R : C O : 1 7 3 8 及び 1 6 2 5 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 1.70 (s, 6H); 1.90-2.19 (m, 8H); 3.75 (s, 2H); 4.59 (s, 2H); 6.91-7.02 (m, 2H); 7.07 (s, 1H); 7.09-7.20 (m, 3H); 7.21-7.40 (m, 3H); 7.49 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$).

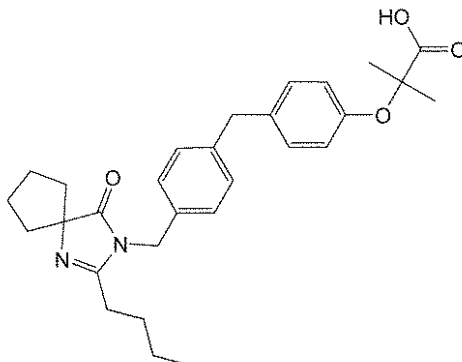
M S (E S I) : 5 0 1 (M - H)

【 1 3 8 1 】

化合物 3 1 . 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 3 8 2 】

【 化 4 3 6 】



10

20

【 1 3 8 3 】

前記の一般手順(方法 1 5 A)に従って、2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン(実施例 1 2 . 2 7)を使用して調製した。

収率 : 2 9 %

【 1 3 8 4 】

この生成物もまた、前記の一般手順(方法 1 5 D)に従って、2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) フェニル) カルボニル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン(実施例 1 5 - 化合物 9)を使用して調製することができる。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤: ジクロロメタン/メタノール 9 5 / 5)に付した。生成物を白色の粉末として得た。

収率 : 2 0 %

R f (ジクロロメタン / 酢酸エチル 9 5 / 5) : 0 . 5 0

融点 : 1 4 7 ~ 1 4 9 I R : C O : 1 7 3 3 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.80 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.27 (sext, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 1.51 (quint, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 1.58 (s, 6H); 1.84-2.01 (m, 8H); 2.36 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 3.89 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 6.84 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$); 7.00-7.06 (m, 4H); 7.13 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$).

M S (E S I) : 4 7 5 (M - H)

【 1 3 8 5 】

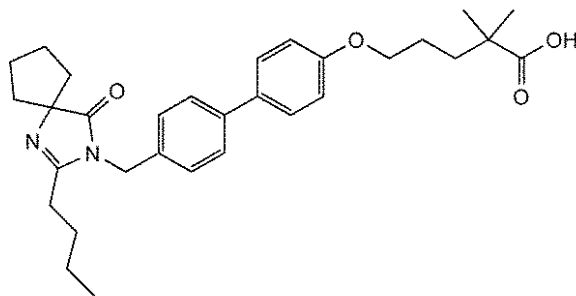
化合物 3 2 . 2 - ブチル - 1 - [(4 ' - ((4 - カルボキシ - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 3 8 6 】

30

40

【化 4 3 7】



10

【 1 3 8 7】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(4 ' - ((4 - メチルオキシカルボニル - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 2 8）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5、次にシクロヘキサン / 酢酸エチル 7 / 3）に付した。生成物を黄色の粉末として得た。

収率：2 8 %

R f (ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5) : 0 . 3 0

I R : C O : 1 7 2 9 cm⁻¹

20

NMR ¹H (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.25 (s, 6H); 1.20-1.40 (m, 2H); 1.49 (quint, 2H, J=8.4Hz); 1.68-1.90 (m, 6H); 1.91-2.10 (m, 4H); 2.18 (t, 2H, 8Hz); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 3.98 (t, 2H, J=6Hz); 4.66 (s, 2H); 6.95 (d, 2H, J=9.2Hz); 7.21 (d, 1H, J=8Hz); 7.30 (d, 1H, J=8.8Hz); 7.42-7.55 (m, 4H)。

M S (E S I) : 5 0 3 (M - H)

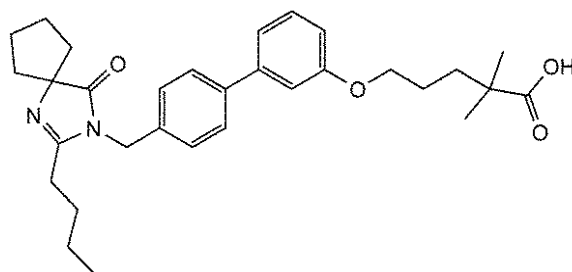
【 1 3 8 8】

化合物 3 3 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((4 - カルボキシ - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 3 8 9】

30

【化 4 3 8】



【 1 3 9 0】

40

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((4 - メトキシカルボニル - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 2 9）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 / 4、次に 7 / 3）に付した。生成物を白色の油状物として得た。

収率：2 0 %

R f (ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5) : 0 . 3 0

I R : C O : 1 7 3 6 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.85 (t, 3H, J=8Hz); 1.15 (s, 6H); 1.26 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.5

50

5-1.75 (m, 6H); 1.88 (m, 2H); 1.92-2.10 (m, 6H); 2.40 (t, 2H, J=8Hz); 3.95 (t, 2H, J=6Hz); 4.66 (s, 2H); 6.92 (d, 1H, J=8Hz); 7.05 (t, 1H, J=2Hz); 7.11 (d, 2H, J=8Hz); 7.28 (d, 2H, J=8Hz); 7.51 (d, 2H, J=8Hz)。

MS (ESI): 503 (M-H)

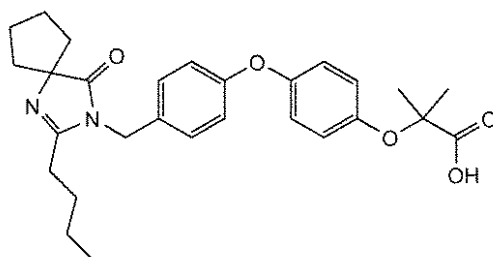
【1391】

化合物34. 2-ブチル-1-[[4-[(4-(1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)オキシ]フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1392】

【化439】

10



【1393】

前記の一般手順(方法15B)に従って、2-ブチル-1-[[4-[(4-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)オキシ]フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例12.30)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール 98/2)に付した。生成物を黄色の粉末として得た。

20

収率: 96%

Rf(ジクロロメタン/メタノール 95/5): 0.30

IR: CO 1730 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.31 (sext, 2H, J=7Hz); 1.55 (m, 2H); 1.60 (s, 6H); 1.80-2.08 (m, 8H); 2.40 (t, 2H, J=8Hz); 4.66 (s, 2H); 6.85-7.00 (m, 6H); 7.10 (d, 2H, J=8Hz)。

30

MS (ESI): 477 (M-H)

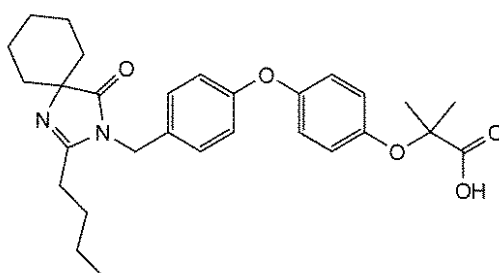
【1394】

化合物35. 2-ブチル-1-[[4-[(4-(1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)オキシ]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1395】

【化440】

40



【1396】

前記の一般手順(方法15B)に従って、2-ブチル-1-[[4-[(4-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)オキシ]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

50

(実施例 12.31) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール 97/3) に付した。生成物を黄色の粉末として得た。

収率: 70%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 95/5): 0.30

IR: CO 1732 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.85 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20-1.40 (m, 4H); 1.42-1.55 (m, 4H); 1.59 (s, 6H); 1.69-1.85 (m, 6H); 2.39 (t, 2H, J=8Hz); 4.63 (s, 2H); 6.85-6.95 (m, 6H); 7.08 (d, 2H, J=8Hz)。

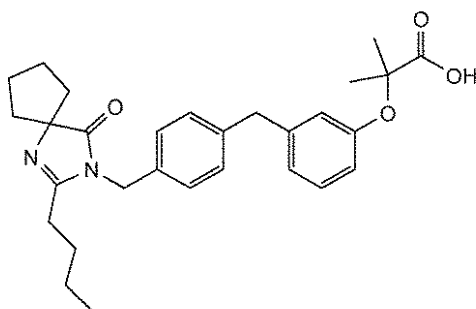
MS (ESI): 491 (M - H)

【1397】

化合物 36. 2-ブチル-1-[[4-[(3-((1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)メチル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1398】

【化441】



【1399】

前記の一般手順 (方法 15A) に従って、2-ブチル-1-[[4-[(3-((1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)メチル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン (実施例 12.32) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離勾配: ジクロロメタン/メタノール 100/0 ~ 97/3) に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率: 40%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 95/5): 0.30

IR: CO: 1737 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.82 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.28 (sext, 2H, J=7Hz); 1.52 (quint, 2H, J=7Hz); 1.55 (s, 6H); 1.78-2.08 (m, 8H); 2.35 (t, 2H, J=8Hz); 3.90 (s, 2H); 4.67 (s, 2H); 6.70 (s, 1H); 6.72 (d, 1H, J=8Hz); 6.80 (d, 1H, J=8Hz); 7.05 (d, 2H, J=8Hz); 7.12 (m, 3H)。

MS (ESI): 475 (M - H)

【1400】

化合物 37. 2-ブチル-1-[[4-[(3-((1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)メチル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1401】

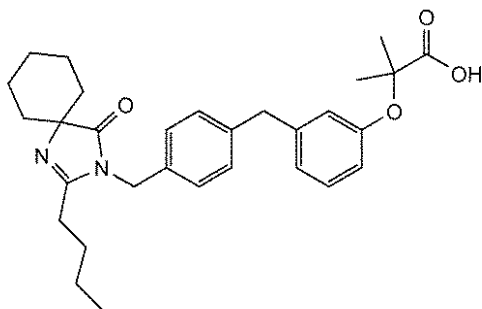
10

20

30

40

【化 4 4 2】



10

【 1 4 0 2】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 3 3）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：ジクロロメタン / メタノール 1 0 0 / 0 ~ 9 8 / 2）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：6 4 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）：0 . 3 0

I R : C O : 1 7 4 1 cm⁻¹

20

NMR ¹H (CDCl₃): 0.82 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.29 (m, 2H); 1.40-1.68 (m, 8H); 1.55 (s, 6H); 1.69-1.85 (m, 4H); 2.37 (t, 2H, J=8Hz); 3.90 (s, 2H); 4.65 (s, 2H); 6.70 (s, 1H); 6.73 (d, 1H, J=8Hz); 6.81 (d, 1H, J=8Hz); 7.05 (d, 2H, J=8Hz); 7.11 (m, 3H)。

M S (E S I) : 4 8 9 (M - H)

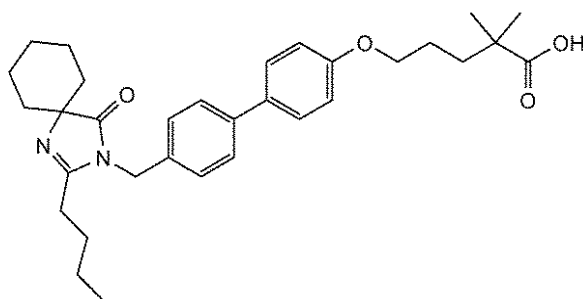
【 1 4 0 3】

化合物 3 8 . 2 - ブチル - 1 - [(4 ' - ((4 - カルボキシ - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 4 0 4】

30

【化 4 4 3】



40

【 1 4 0 5】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(4 ' - ((4 - メトキシカルボニル - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 3 4）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーに（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）付した。生成物を無定形の固体として得た。

収率：6 2 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）：0 . 3 0

I R : C O : 1 7 3 0 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.86 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.25 (s, 6H); 1.20-1.40 (m, 2H); 1.42-11.

50

65 (m, 4H); 1.66-1.90 (m, 8H); 1.90-2.10 (m, 2H); 2.18 (t, 2H, J=8Hz); 2.38 (t, 2H, 8Hz); 3.98 (t, 2H, J=8Hz); 4.70 (s, 2H); 6.93 (d, 2H, J=9.2Hz); 7.18 (d, 1H, J=8Hz); 7.48 (t, 4H, J=8.8Hz)。

MS (ESI): 517 (M-H)

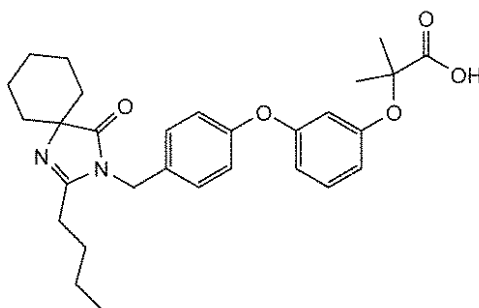
【1406】

化合物39. 2-ブチル-1-[[4-[(3-((1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)オキシ]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1407】

【化444】

10



【1408】

20

前記の一般手順(方法15B)に従って、2-ブチル-1-[[4-[(3-((1-tert-ブチルオキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)オキシ]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例12.35)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール 98/2)に付した。生成物を無色で極めて粘性の油状物として得た。

収率: 74%

Rf(ジクロロメタン/メタノール 95/5): 0.30

IR: CO: 1772及び1732 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.91 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.38 (sext, 2H, J=7Hz); 1.45-1.69 (m, 2H); 1.59 (s, 6H); 1.70-1.95 (m, 10H); 2.87 (t, 2H, J=8Hz); 4.85 (s, 2H); 6.52 (s, 1H); 6.69 (d, 1H, J=8Hz); 6.73 (d, 1H, J=8Hz); 7.01 (d, 2H, J=8Hz); 7.12 (d, 2H, J=8Hz); 7.23 (t, 1H, J=8Hz)。

30

MS (ESI): 491 (M-H)

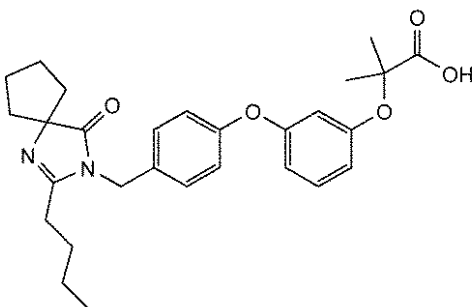
【1409】

化合物40. 2-ブチル-1-[[4-[(3-((1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)オキシ]フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1410】

【化445】

40



【1411】

50

前記の一般手順（方法 1 5 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) オキシ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 3 6）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2）に付した。生成物を無色で極めて粘性の油状物として得た。

収率：5 0 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）：0 . 3 0

I R： C O：1 7 7 0 及び 1 7 3 5 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.86 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.34 (sext, 2H, J=7Hz); 1.55-1.65 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.90-2.15 (m, 8H); 2.58 (t, 2H, J=8Hz); 4.73 (s, 2H); 6.53 (s, 1H); 6.65 (dd, 2H, J=8Hz, J=2Hz); 6.97 (d, 2H, J=8Hz); 7.10 (d, 2H, J=8Hz); 7.19 (t, 1H, J=8Hz)。

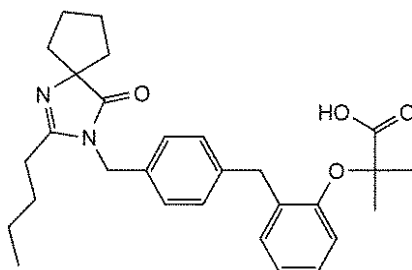
M S (E S I) : 4 7 7 (M - H)

【 1 4 1 2 】

化合物 4 1 . 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(2 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 4 1 3 】

【 化 4 4 6 】



【 1 4 1 4 】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [[4 - [(2 - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) メチル] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 3 7）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：2 6 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）：0 . 3 0

I R： C O：1 7 3 6 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.81 (t, 3H, J=7Hz); 1.28 (sext, 2H, J=7Hz); 1.50 (s, 6H); 1.45-1.60 (m, 2H); 1.80-2.08 (m, 8H); 2.38 (t, 2H, J=8Hz); 3.95 (s, 2H); 4.67 (s, 2H); 6.77 (d, 1H, J=8Hz); 6.90 (t, 1H, J=8Hz); 7.03 (d, 2H, J=8Hz); 7.10 (t, 2H, J=8Hz); 7.18 (d, 2H, J=8Hz)。

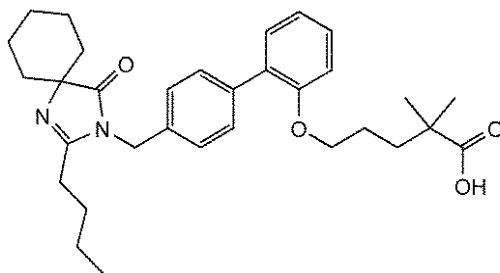
M S (E S I) : 4 7 5 (M - H)

【 1 4 1 5 】

化合物 4 2 . 2 - ブチル - 1 - [(2 ' - ((4 - カルボキシ - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 4 1 6 】

【化 4 4 7】



【 1 4 1 7】

10

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(2 ' - ((4 - メトキシカルボニル - 4 , 4 - ジメチルブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 3 8）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 9 . 5 / 0 . 5）に付した。生成物を白色の油状物として得た。

収率：6 3 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）：0 . 3 0

I R： C O：1 7 3 4 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.87 (t, 3H, J=7Hz); 1.16 (s, 6H); 1.20-1.45 (m, 8H); 1.49- 1.90 (m, 10H) 2.38 (t, 2H, J=8Hz); 3.91 (t, 2H, J=6Hz); 4.73 (s, 2H); 6.94 (d, 1H, J=8Hz); 7.02 (t, 1H, J=8Hz); 7.15 (d, 2H, J=8Hz); 7.29 (t, 2H, J=8Hz); 7.49 (d, 2H, J=8Hz)。

20

M S (E S I) : 5 1 7 (M - H)

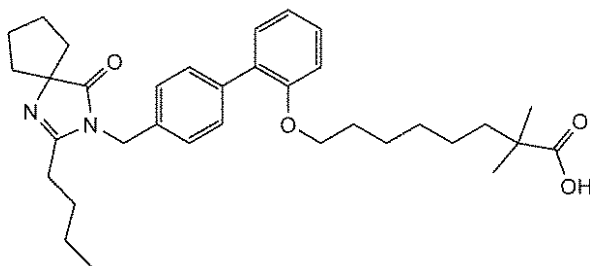
【 1 4 1 8】

化合物 4 3 . 2 - ブチル - 1 - [(2 ' - ((7 - カルボキシ - 7 , 7 - ジメチルヘブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 4 1 9】

【化 4 4 8】

30



【 1 4 2 0】

40

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(2 ' - ((7 - メトキシカルボニル - 7 , 7 - ジメチルヘブタン - 1 - イル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 3 9）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 9 / 1）に付した。生成物を無色の油状物として得た。

収率：6 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）：0 . 3 0

I R： C O：1 7 3 0 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.87 (t, 3H, J=7Hz); 1.16 (s, 6H); 1.11-1.40 (m, 8H); 1.41-1.72 (m, 6H); 1.85-2.10 (m, 8H); 2.35 (t, 2H, J=8Hz); 3.92 (t, 2H, J=6Hz); 4.79 (s, 2H); 6.94 (d, 1H, J=8Hz); 7.01 (t, 1H, J=8Hz); 7.13 (d, 2H, J=8Hz); 7.27 (t, 2H,

50

$J=8\text{Hz}$); 7.47 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$)。

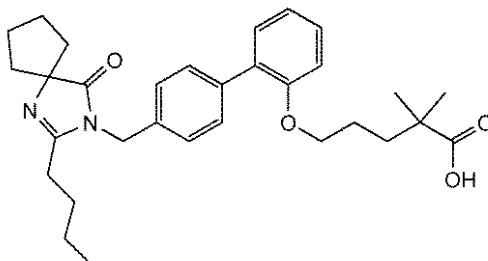
MS (ESI): 545 (M-H)

【1421】

化合物44. 2-ブチル-1-[(2'-(4-カルボキシ-4,4-ジメチルブタン-1-イル)オキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1422】

【化449】



10

【1423】

前記の一般手順(方法15A)に従って、2-ブチル-1-[(2'-(4-メトキシカルボニル-4,4-ジメチルブタン-1-イル)オキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例12.40)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール 99.5/0.5)に付した。生成物を白色の油状物として得た。

20

収率: 54%

Rf(ジクロロメタン/メタノール 95/5): 0.30

IR: CO: 1736 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.87 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); 1.16 (s, 6H); 1.35 (sext, 2H, $J=7.2\text{Hz}$); 1.52-1.70 (m, 8H); 1.78-2.10 (m, 6H); 2.35 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$); 3.91 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$); 4.74 (s, 2H); 6.93 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$); 7.02 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$); 7.15 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.29 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.50 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$)。

30

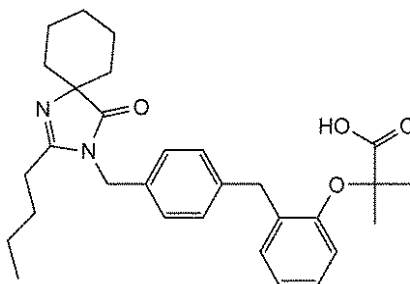
MS (ESI): 503 (M-H)

【1424】

化合物45. 2-ブチル-1-[[4-[(2-(1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)メチル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1425】

【化450】



40

【1426】

前記の一般手順(方法15A)に従って、2-ブチル-1-[[4-[(2-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)メチル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例12.41)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:ジ

50

クロロメタン/メタノール 97/3) に付した; 生成物を黄色の固体として得た。

収率: 18%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 95/5): 0.30

IR: CO: 1742 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.85 (t, 3H, J=7Hz); 1.31-1.45 (m, 2H); 1.50-1.70 (m, 4H); 1.52 (s, 6H); 1.71-2.00 (m, 8H); 2.05 (t, 2H, J=8Hz); 3.95 (s, 2H); 4.74 (s, 2H); 6.72 (d, 1H, J=9Hz); 6.92 (t, 1H, J=8Hz); 7.02 (d, 2H, J=8Hz); 7.11 (t, 2H, J=8Hz); 7.19 (d, 2H, J=8Hz)。

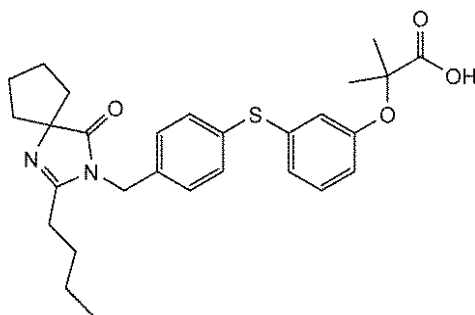
MS (ESI): 489 (M - H)

【1427】

化合物 46. 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) チオ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1428】

【化451】



10

20

【1429】

前記の一般手順 (方法 15B) に従って、2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) チオ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 12.42) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール 98/2) に付した。生成物を無定形で黄色の固体として得た。

収率: 26%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 95/5): 0.30

IR: CO: 1738 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.86 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20-1.45 (m, 2H); 1.45-1.70 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.75-2.10 (m, 8H); 2.39 (t, 2H, J=6Hz); 4.69 (s, 2H); 6.62 (d, 1H, J=2Hz); 6.75 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 6.95 (d, 1H, J=8Hz); 7.02-7.20 (m, 3H); 7.35 (d, 2H, J=8Hz)。

MS (ESI): 493 (M - H)

【1430】

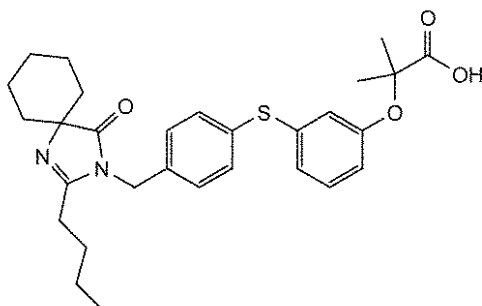
化合物 47. 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル) チオ] フェニル] メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1431】

30

40

【化 4 5 2】



10

【1 4 3 2】

前記の一般手順（方法 1 5 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [[4 - [(3 - (1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ)フェニル)チオ]フェニル]メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 4 3）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 9 / 1）に付した。生成物をベージュ色の固体として得た。

収率：8 0 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）：0 . 3 0 I R : C O : 1 7 3 8 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.90 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20-1.45 (m, 4H); 1.53 (s, 6H); 1.55-2.00 (m, 10H); 2.86 (t, 2H, J=6Hz); 4.82 (s, 2H); 6.72 (d, 1H, J=2Hz); 6.82 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 7.08 (d, 1H, J=8Hz); 7.15-7.25 (m, 3H); 7.32 (d, 2H, J=8Hz)。

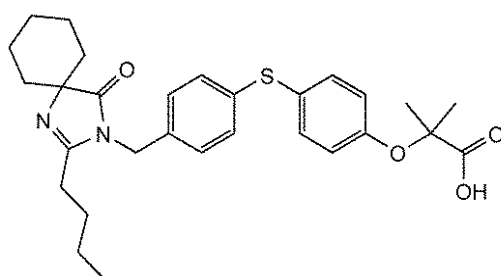
M S (E S I) : 5 0 7 (M - H)

【1 4 3 3】

化合物 4 8 . 2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ)フェニル)チオ]フェニル]メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1 4 3 4】

【化 4 5 3】



30

【1 4 3 5】

前記の一般手順（方法 1 5 B）に従って、2 - ブチル - 1 - [[4 - [(4 - ((1 - tert - ブチルオキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ)フェニル)チオ]フェニル]メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 2 . 4 4）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：ジクロロメタン / メタノール 1 0 0 / 0 ~ 9 9 / 1）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：1 6 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）：0 . 3 0

I R : C O 1 7 3 0 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.82 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.10-1.40 (m, 4H); 1.41-1.85 (m, 10H); 1.62 (s, 6H); 2.39 (t, 2H, J=8Hz); 4.62 (s, 2H); 6.90 (d, 2H, J=8Hz); 6.99 (d, 2H, J=8Hz); 7.11 (d, 2H, J=8Hz); 7.31 (d, 2H, J=8Hz)。

50

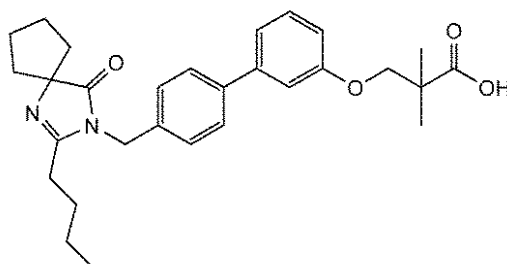
MS (ESI) : 507 (M - H)

【1436】

化合物49. 2-ブチル-1-[(3'-(2-カルボキシ-2,2-ジメチルエチル-1-イル)オキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1437】

【化454】



10

【1438】

前記の一般手順(方法15A)に従って、2-ブチル-1-[(3'-(2-メトキシカルボニル-2,2-ジメチルエチル-1-イル)オキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例12.45)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール 99/1)に付した。生成物を白色の固体として得た。

20

収率: 40%

Rf(ジクロロメタン/メタノール 95/5): 0.30

IR: CO: 1730 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃ + 2 drops of CD₃OD): 0.87 (t, 3H, J=7Hz); 1.19 (s, 6H); 1.20-1.47 (m, 4H); 1.48-1.65 (m, 2H); 1.80-2.12 (m, 6H); 2.44 (t, 2H, J=8Hz); 3.97 (s, 2H); 4.77 (s, 2H); 7.00 (m, 2H); 7.02 (d, 2H, J=8Hz); 7.28 (d, 2H, J=8Hz); 7.50 (d, 2H, J=8Hz)。

MS (ESI) : 475 (M - H)

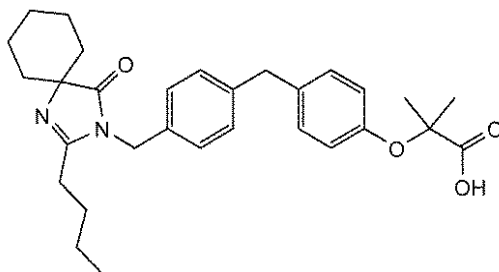
【1439】

化合物50. 2-ブチル-1-[[4-[(4-(1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)メチル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

30

【1440】

【化455】



40

【1441】

前記の一般手順(方法15A)に従って、2-ブチル-1-[[4-[(4-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)メチル]フェニル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例12.46)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離勾配:ジクロロメタン/メタノール 100/0 ~ 98/2)に付した。生成物を黄色を帯びた粉末として得た。

50

収率：10%

R_f (ジクロロメタン/酢酸エチル 95/5)：0.50

IR：CO：1733 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.83 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.28 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.52 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.60 (s, 6H); 1.55-1.86 (m, 10H); 2.38 (t, 2H, J=7.6Hz); 3.91 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 6.86 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.03-7.11 (m, 4H); 7.13 (d, 2H, J=8.2Hz)

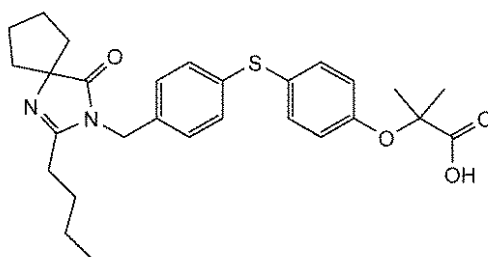
MS (ESI)：489 (M - H)

【1442】

化合物51. 2-ブチル-1-[[4-[(4-(1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)チオ]フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1443】

【化456】



10

20

【1444】

前記の一般手順(方法15B)に従って、2-ブチル-1-[[4-[(4-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-1,1-ジメチルメチルオキシ)フェニル)チオ]フェニル]メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例12.47)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離勾配：ジクロロメタン/メタノール 100/0~98/2)に付した。生成物をベージュ色の固体として得た。

収率：70%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 95/5)：0.32

IR：CO 1732 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.82 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.29 (sext, 2H, J=7Hz); 1.52 (quint, 2H, J=7Hz); 1.62 (s, 6H); 1.82-2.08 (m, 8H); 2.45 (t, 2H, J=8Hz); 4.66 (s, 2H); 6.88 (dd, 2H, J=8Hz, J=2Hz); 7.01 (d, 2H, J=8Hz); 7.13 (dd, 2H, J=8Hz, J=2Hz); 7.32 (d, 2H, J=8Hz)。

MS (ESI)：493 (M - H)

【1445】

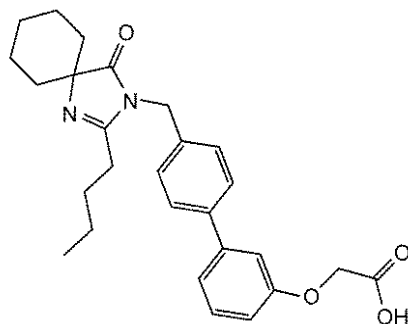
化合物52. 2-ブチル-1-[(3'-(1-カルボキシメチル)オキシ)ビフェニル-4-イル]メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1446】

30

40

【化 4 5 7】



10

【 1 4 4 7】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 1）を使用して調製した。生成物を白色の固体として得た。

収率：9 4 . 4 %

R f (ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0) : 0 . 3 5

I R : C O 1 7 3 1 cm⁻¹

融点：8 2 ~ 8 5

NMR ¹H (CDCl₃): 0.81 (t, 3H, J=7.29Hz); 1.28 (m, 2H); 1.56 (m, 12H); 2.43 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.71 (m, 4H); 6.95 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=1.8Hz); 7.09 (m, 1H); 7.18 (m, 3H); 7.37 (t, 2H, J=7.9Hz); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz)。

20

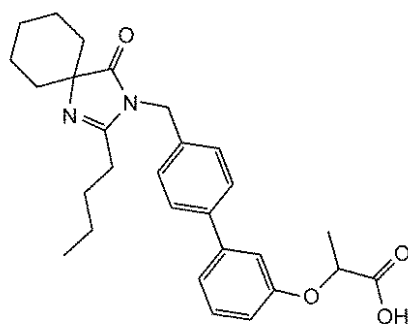
M S (E S I) : 4 4 7 (M - H)

【 1 4 4 8】

化合物 5 3 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 - メチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 4 4 9】

【化 4 5 8】



30

【 1 4 5 0】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - メチルメチル) オキシ) ピフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 2）を使用して調製した。生成物を白色の固体として得た。

収率：8 7 %

R f (ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0) : 0 . 3 5

I R : C O 1 7 2 9 cm⁻¹

融点：8 5

NMR ¹H (CDCl₃): 0.74 (t, 3H, J=7.23Hz); 1.21 (m, 2H); 1.57 (m, 15H); 2.43 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.69 (q, 2H); 4.82 (q, 1H, J=6.7Hz); 6.94 (dd, 1H); 7.09 (m, 1H); 7

40

50

.15 (m, 3H); 7.34 (t, 1H, J=8.2Hz); 7.51 (d, 2H, J=7.9Hz)。

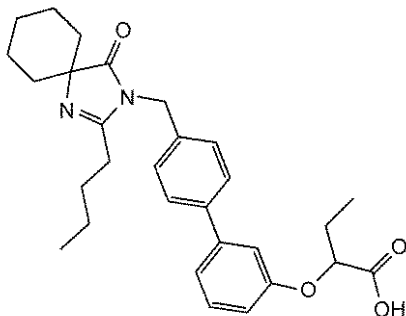
MS (ESI) : 461 (M - H)

【1451】

化合物54 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 - エチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1452】

【化459】



10

【1453】

前記の一般手順 (方法15A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - エチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例14.3) を使用して調製した。生成物を白色の固体として得た。

20

収率 : 64%

Rf (ジクロロメタン / メタノール 90 / 10) : 0.35

融点 : 170

IR : CO 1728 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃) : 0.72 (t, 3H, J= 7.3Hz); 1.15 (m, 5H); 1.55 (m, 12H); 2.07 (m, 2H); 2.39 (m, 2H); 4.67 (m, 3H); 6.96 (dd, 1H, J=8.2Hz); 7.1 (m, 1H); 7.15 (m, 3H); 7.34 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.51 (d, 2H, J=8.2Hz)。

MS (ESI) : 475 (M - H)

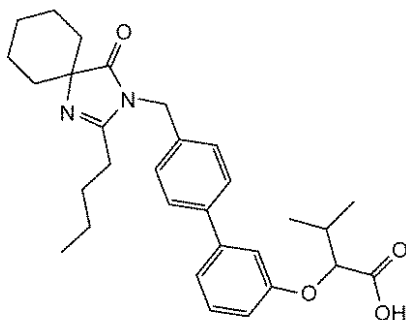
30

【1454】

化合物55 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1455】

【化460】



40

【1456】

前記の一般手順 (方法15A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例14.4) を使用して調製した。生成物を白色の固体として得た。

50

収率：89.4%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 90/10)：0.4

融点：105

IR：CO 1733、1772 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.79 (t, 3H, J= 7.3Hz); 1.13 (d, 6H, J=6.7Hz); 1.29 (m, 2H); 1.52 (m, 3H); 1.84 (m, 9H); 2.34 (m, 1H); 2.75 (m, 2H); 4.47 (d, 1H, J=5.3Hz); 4.79 (s, 2H); 6.91 (dd, 1H, J= 8.2Hz); 7.15 (m, 4H); 7.34 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.54 (d, 2H, J= 7.9Hz)。

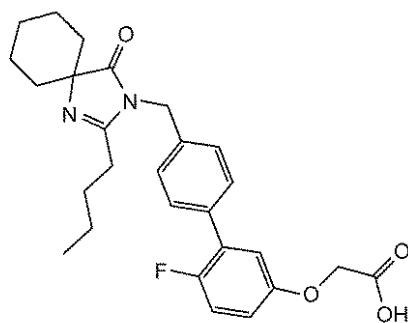
MS (ESI)：489 (M - H)

【1457】

化合物56. 2-ブチル-1-[(3'-(1-カルボニルメチル)オキシ)-6'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1458】

【化461】



【1459】

前記の一般手順(方法15A)に従って、2-ブチル-1-[(3'-(1-エトキシカルボニルメチル)オキシ)-6'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例14.5)を使用して調製した。生成物を白色の固体として得た。

収率：68.5%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 90/10)：0.35

融点：102~105

IR：CO 1729 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.86 (t, 3H, J= 7.3Hz); 1.39 (m, 14H); 2.73 (m, 2H); 4.67 (s, 2H); 4.82 (s, 2H); 6.92 (m, 2H); 7.09 (t, 1H, J=9.4Hz); 7.21 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.52 (d, 2H, J=7.3Hz)。

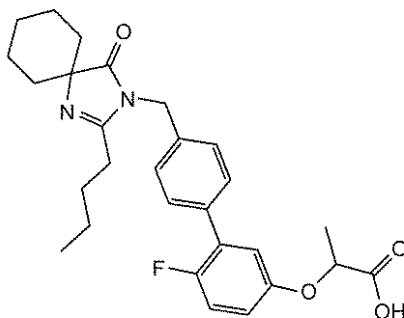
MS (ESI)：467 (M + H)

【1460】

化合物57. 2-ブチル-1-[(3'-(1-カルボキシ-1-メチルメチル)オキシ)-6'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1461】

【化 4 6 2】



10

【 1 4 6 2】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - メチルメチル) オキシ) - 6 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 6）を使用して調製した。生成物を白色の固体として得た。

収率：6 0 . 5 %

R f (ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0) : 0 . 2 5

融点：9 6

I R : C O 1 7 3 3 cm⁻¹

20

NMR ¹H (CDCl₃): 0.78 (t, 3, J=7.32); 1.27-1.79 (m, 18); 2.53 (m, 2); 4.77 (m, 2); 6.92 (m, 2); 7.08 (t, 1, J=9.63); 7.18 (d, 2, J=8.19); 7.5 (d, 2, J=7.29)。

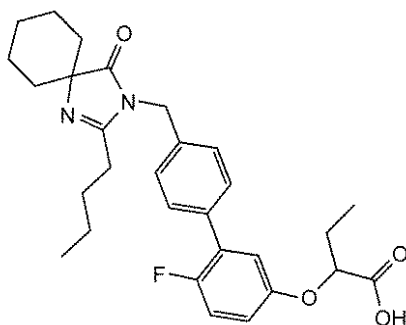
M S (E S I) : 4 8 1 (M + H)

【 1 4 6 3】

化合物 5 8 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 - エチルメチル) オキシ) - 6 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 4 6 4】

【化 4 6 3】



30

【 1 4 6 5】

前記の一般手順（方法 1 2 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - エチルメチル) オキシ) - 6 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 0 . 5 4）を使用して調製した。生成物を白色の固体として得た。

収率：7 5 . 6 %

R f (ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0) : 0 . 3 5

I R : C O 1 7 3 1 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.8 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.13 (t, 3H, J= 7.3Hz); 1.27 (m, 2H); 1.65 (m, 12H); 2.05 (t, 2H, J=7Hz); 2.57 (m, 2H); 4.58 (t, 1H, J=5.9Hz); 4.76 (s, 2H); 6.92 (m, 2H); 7.07 (t, 1H, J=9.7Hz); 7.18 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.5 (d, 2H, J=7.29)。

40

50

3Hz)。

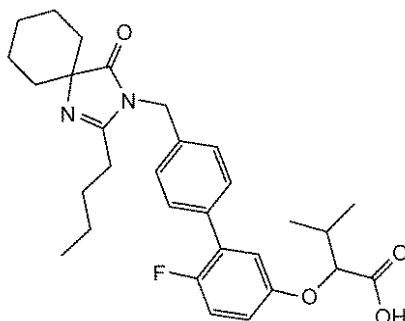
MS (ESI) : 495 (M + H)

【1466】

化合物59. 2-ブチル-1-[(3'-(1-カルボキシ-1-(1,1-ジメチルメチル)-メチル)オキシ)-6'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1467】

【化464】



10

【1468】

前記の一般手順(方法15A)に従って、2-ブチル-1-[(3'-(1-エトキシカルボニル-1-(1,1-ジメチルメチル)メチル)オキシ)-6'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例14.8)を使用して調製した。生成物を白色の固体として得た。

20

収率: 80.5%

Rf(ジクロロメタン/メタノール 90/10): 0.35

融点: 95

IR: C=O 1732 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.76 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.14 (m, 6H); 1.24 (m, 2H); 1.6 (m, 12H); 2.32 (m, 1H); 2.49 (m, 2H); 4.37 (d, 1H, J=7.6Hz); 4.73 (m, 2H); 6.92 (m, 2H); 7.07 (t, 1H, J=9.1Hz); 7.18 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.49 (d, 2H, J=7.3Hz)。

30

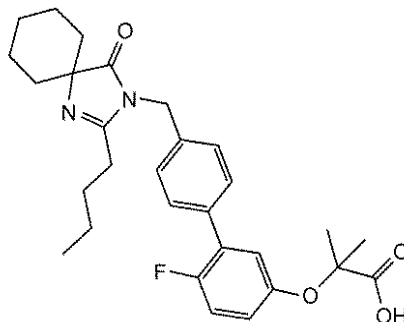
MS (ESI) : 509 (M + H)

【1469】

化合物60. 2-ブチル-1-[(3'-(1-カルボキシ-1-(1,1-ジメチルメチル)オキシ)-6'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1470】

【化465】



40

【1471】

前記の一般手順(方法15A)に従って、2-ブチル-1-[(3'-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)-6'-フルオロ-ビフェニル-4-

50

イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例14.9)を使用して調製した。生成物を白色の固体として得た。

収率: 45.5%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 90/10): 0.25

融点: 72

IR: C=O 1730 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.44 (m, 20H); 2.35 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.72 (s, 2H); 6.87 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.22 (m, 3H); 7.49 (d, 2H, J=7.6Hz); 13.13 (s, 1H)。

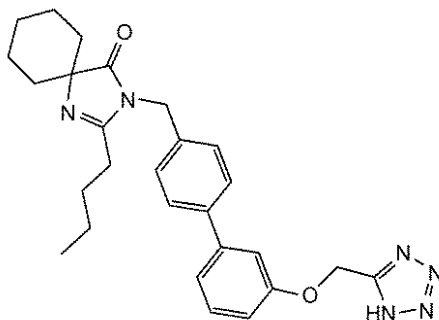
MS (ESI): 495 (M+H)

【1472】

化合物61. 2-ブチル-4-スピロシクロヘキシル-1-[(3'-(1-(テトラゾール-5-イル)メチル)オキシ)-ビフェニル-4-イル)メチル]-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1473】

【化466】



【1474】

前記の一般手順(方法15E)に従って、2-ブチル-1-[(3'-(1-シアノメチル)オキシ)-ビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例14.10)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離勾配: ジクロロメタン/メタノール 95/5 ~ 90/10)に付した; 生成物を白色の固体として得た。

収率: 36.4%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 90/10): 0.2

融点: 76

IR: C=O 1721 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.87 (m, 2H); 1.51 (m, 12H); 2.38 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.73 (s, 2H); 5.49 (s, 2H); 6.94 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=1.9Hz); 7.11 (m, 1H); 7.16 (m, 3H); 7.34 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.44 (d, 2H, J=7.9Hz)。

MS (ESI): 471 (M+H)

【1475】

化合物62. 2-ブチル-1-[(6'-フルオロ-3'-(1-(テトラゾール-5-イル)メチル)オキシ)ビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

【1476】

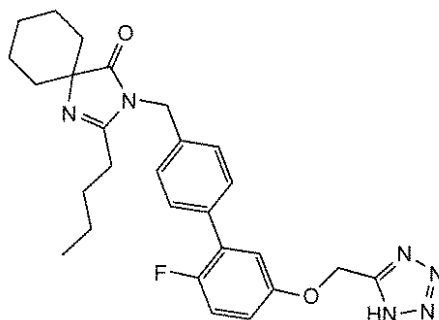
10

20

30

40

【化 4 6 7】



10

【1 4 7 7】

前記の一般手順（方法 1 5 E）に従って、2 - ブチル - 1 - [(6 ' - フルオロ - 3 ' - ((1 - シアノメチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 1 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離勾配：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5 ~ 9 0 / 1 0）に付した。生成物を黄色の固体として得た。

収率：6 3 . 9 %

R f (ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0) : 0 . 2

I R : C O 1 7 2 0 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.8 (m, 3H); 1.48 (m, 14H); 2.36 (t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$); 4.73 (s, 2H); 5.42 (s, 2H); 7.06 (m, 1H); 7.23 (m, 4H); 7.76 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$).

20

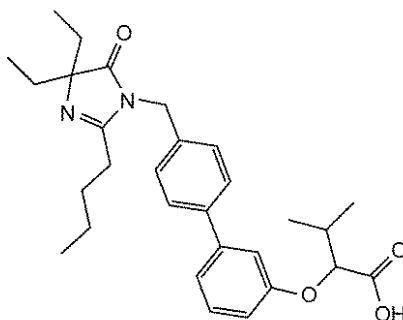
M S (E S I) : 4 9 1 (M + H)

【1 4 7 8】

化合物 6 3 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1 4 7 9】

【化 4 6 8】



30

【1 4 8 0】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン（実施例 1 4 . 1 2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

40

収率：7 8 . 2 %

R f (ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5) : 0 . 3

融点：6 5

I R : C O 1 7 3 6 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.63 (t, 6H, $J=7\text{Hz}$); 0.81 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.03 (d, 6H, $J=6.7\text{Hz}$); 1.32 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.66 (m, 4H); 2.21 (m, 1H); 2.42 (t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$); 4.59 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$); 4.71 (s, 2H); 6.86 (dd, 1, $J=7.2\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$); 7.13 (m,

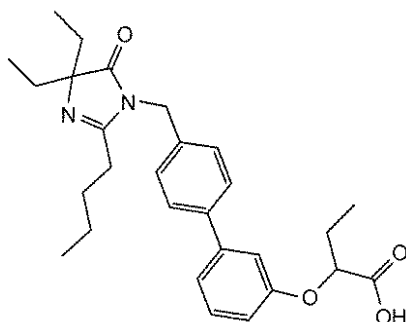
50

1H); 7.23 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (m, 3H); 7.62 (d, 2H, J= 8.2Hz); 13.07 (s, 1H)。
 MS (ESI) : 479 (M + H)
 【1481】

化合物64. 2-ブチル-1-[(3'-(1-カルボキシ-1-エチルメチル)オキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-4,4-ジエチル-1H-イミダゾール-5(4H)オン

【1482】

【化469】



10

【1483】

前記の一般手順(方法15A)に従って、2-ブチル-1-[(3'-(1-エトキシカルボニル-1-エチルメチル)オキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-4,4-ジエチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例14.13)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール 95/5)に付した。生成物を白色の固体として得た。

20

収率: 38.3%

Rf(ジクロロメタン/メタノール 95/5): 0.3

融点: 184

IR: CO 1739 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO): 0.63 (t, 6H, J=7.3Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.03 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.32 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.64 (m, 4H); 1.88 (m, 2H); 2.42 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.71 (s, 2H); 4.75 (t, 1H, J=5.6Hz); 6.85 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.7Hz); 7.13 (m, 1H); 7.23 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (m, 3H); 7.65 (d, 2H, J=8.2Hz); 13.08 (s, 1H)。

30

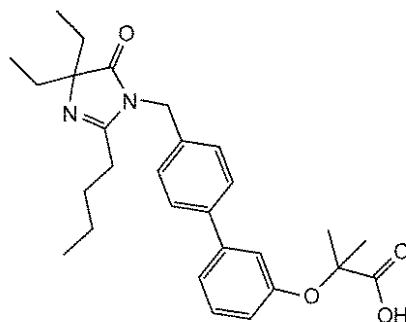
MS (ESI) : 465 (M + H)

【1484】

化合物65. 2-ブチル-1-[(3'-(1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ピフェニル-4-イル)メチル]-4,4-ジエチル-1H-イミダゾール-5(4H)オン

【1485】

【化470】



40

50

【 1 4 8 6 】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 1 4）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：8 6 . 8 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 3

融点：1 4 4

I R： C O 1 7 1 5 cm^{-1}

10

NMR ^1H (DMSO): 0.63 (t, 6H, J=7Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.29 (m, 2H); 1.53 (m, 8H); 1.64 (m, 4H); 2.42 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.71 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=7.6Hz); 7.07 (m, 1H); 7.31 (m, 4H); 7.59 (d, 2H, J=8.19); 13.11 (s, 1H)。

M S (E S I) : 4 6 5 (M + H)

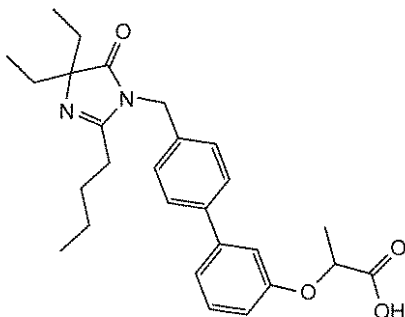
【 1 4 8 7 】

化合物 6 6 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 - メチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

【 1 4 8 8 】

【 化 4 7 1 】

20



30

【 1 4 8 9 】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - メチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 1 5）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：5 6 . 3 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 3

融点：1 8 6

I R： C O 1 7 2 3 cm^{-1}

40

NMR ^1H (DMSO): 0.64 (t, 6H, J=7.3Hz²); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.31 (m, 2H); 1.53 (m, 5H); 1.67 (m, 4H); 2.45 (m, 2H); 4.72 (s, 2H); 4.96 (q, 1H, J=6.7Hz); 6.85 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.7Hz); 7.13 (m, 1H); 7.23 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (m, 3); 7.64 (d, 2H, J=7.9Hz); 13.02 (s, 1)。

M S (E S I) : 4 5 1 (M + H)

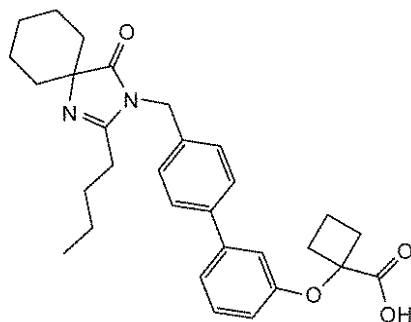
【 1 4 9 0 】

化合物 6 7 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 - スピロシクロブチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 4 9 1 】

50

【化 4 7 2】



10

【 1 4 9 2】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - スピロシクロブチルメチル) オキシ) ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 1 6）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：4 5 . 3 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 4

融点：1 8 4

I R： C O 1 7 2 8 cm^{-1}

20

NMR ^1H (DMSO): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.38 (m, 14H); 1.93 (m, 2H); 2.35 (m, 4H); 2.69 (m, 2H); 4.71 (s, 2H); 6.61 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.7Hz); 6.9 (m, 1H); 7.2 (m, 3H); 7.33 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.58 (d, 2H, J=8.2Hz)。

MS (ESI): 487 (M-H)

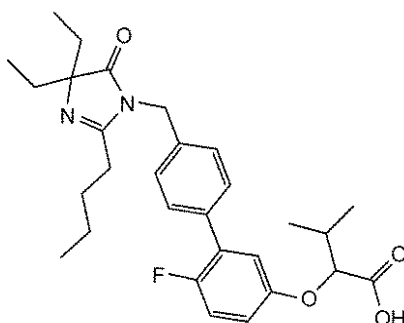
【 1 4 9 3】

化合物 6 8 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - 6 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

【 1 4 9 4】

【化 4 7 3】

30



【 1 4 9 5】

40

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - 6 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 , 4 - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン（実施例 1 4 . 1 7）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：4 9 . 3 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 4

融点：6 5

I R： C O 1 7 3 4 cm^{-1}

50

NMR ^1H (DMSO): 0.64 (t, 6H, J=7Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.01 (d, 6H, J=6.7Hz); 1.29 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.65 (m, 4H); 2.21 (m, 1H); 2.43 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.54 (d, 1H, J=4.7Hz); 4.72 (s, 2H); 6.89 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.21 (m, 1H); 7.31 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.53 (d, 2H, J=7Hz)。

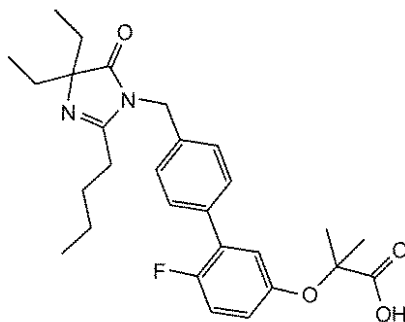
MS (ESI): 495 (M - H)

【1496】

化合物69. 2-ブチル-1-[(3'-(1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチル)オキシ)-6'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)メチル]-4,4-ジエチル-1H-イミダゾール-5(4H)オン

【1497】

【化474】



10

20

【1498】

前記の一般手順(方法15A)に従って、2-ブチル-1-[(3'-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)-6'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)メチル]-4,4-ジエチル-1H-イミダゾール-5(4H)オン(実施例14.18)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール 95/5)に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率: 63.5%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 90/10): 0.4

融点: 62

IR: C=O 1736 cm⁻¹

30

NMR ^1H (DMSO): 0.63 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.3 (m, 2H); 1.52 (m, 8H); 1.65 (m, 4H); 2.43 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.72 (s, 2H); 6.87 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.22 (t, 1H, J=9.4Hz); 7.3 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.5 (d, 2H, J=7.3Hz)。

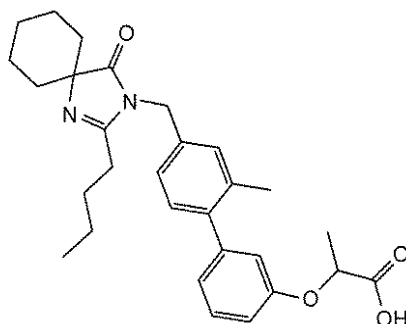
MS (ESI): 481 (M - H)

【1499】

化合物70. 2-ブチル-1-[(3'-(1-カルボキシ-1-メチルメチル)オキシ)-3-メチル-ビフェニル-4-イル)メチル]-4-スピロシクロヘキシル-1H-イミダゾール-5(4H)オン

【1500】

【化475】



40

50

【 1 5 0 1 】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - メチルメチル) オキシ) - 3 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン（実施例 1 4 . 1 9）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：4 3 . 2 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 4

融点：8 1

I R : C O 1 7 3 0 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.8 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.49 (m, 17H); 2.18 (s, 3H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.67 (s, 2H); 4.83 (q, 1H, J=6.7Hz); 6.75 (m, 1H); 6.85 (m, 2H); 6.97 (m, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.16 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.9Hz); 13.03 (s, 1H)。

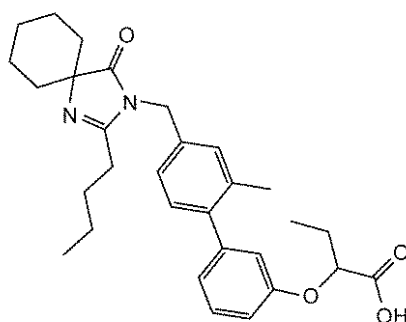
M S (E S I) : 4 7 5 (M - H)

【 1 5 0 2 】

化合物 7 1 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 - エチルメチル) オキシ) - 3 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

【 1 5 0 3 】

【 化 4 7 6 】



【 1 5 0 4 】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - エチルメチル) オキシ) - 3 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン（実施例 1 4 . 2 0）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：7 3 . 2 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 4

融点：7 7

I R : C O 1 7 3 1 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.8 (t, 3H, J=7Hz); 0.99 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.41 (m, 14H); 1.88 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.67 (m, 3H); 6.76 (m, 1H); 6.86 (m, 2H); 6.97 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.16 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.9Hz); 13.01 (s, 1H)。

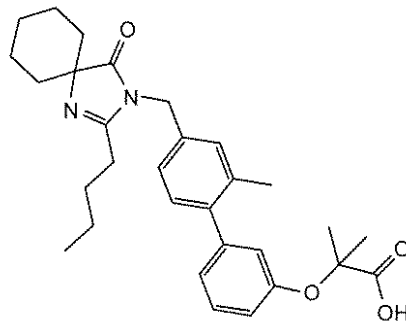
M S (E S I) : 4 8 9 (M - H)

【 1 5 0 5 】

化合物 7 2 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

【 1 5 0 6 】

【 化 4 7 7 】



10

【 1 5 0 7 】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン（実施例 1 4 . 2 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：6 3 . 6 %

R_f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 4

融点：1 4 0

I R : C O 1 7 3 7 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO): 0.8 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.29 (m, 6H); 1.51 (m, 8H); 1.63 (m, 6H); 2.18 (s, 3H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.66 (s, 2H); 6.71 (m, 1H); 6.82 (m, 1H); 6.9 (m, 1H); 6.97 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.15 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.9 Hz); 13.06 (s, 1H)。

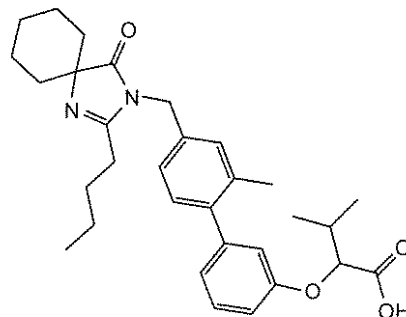
M S (E S I) : 4 8 9 (M - H)

【 1 5 0 8 】

化合物 7 3 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - 3 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン

【 1 5 0 9 】

【 化 4 7 8 】



40

【 1 5 1 0 】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - 3 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) オン（実施例 1 4 . 2 2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：8 4 . 4 %

50

R_f (ジクロロメタン/メタノール 90/10) : 0.4

融点 : 92

IR : C=O 1731 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO): 0.8 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.01 (d, 6H, J=6.7Hz); 1.27 (m, 6H); 1.49 (m, 2H); 1.67 (m, 6H); 2.19 (m, 4H); 2.36 (t, 2H, J=7.62); 4.48 (d, 1H, J=5Hz); 4.67 (s, 2H); 6.76 (m, 1H); 6.86 (m, 2H); 6.97 (m, 1H, J=7.6Hz); 7.05 (s, 1H); 7.16 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.9Hz); 12.99 (s, 1H)。

MS (ESI) : 503 (M-H)

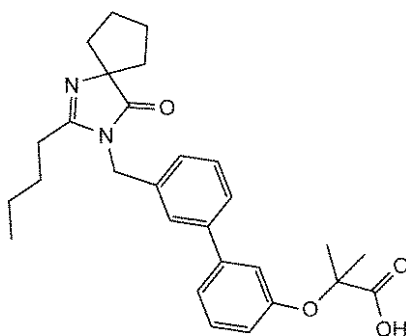
【1511】

化合物74. 2-ブチル-1-[(3'-(1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ビフェニル-3-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

10

【1512】

【化479】



20

【1513】

前記の一般手順(方法15A)に従って、2-ブチル-1-[(3'-(1-エトキシカルボニル-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ビフェニル-3-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン(実施例14.23)を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール 95/5)に付した。生成物を白色の固体として得た。

30

収率 : 25%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 90/10) : 0.4

融点 : 70

IR : C=O 1731 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO): 0.77 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (m, 3H); 1.48 (m, 2H); 1.54 (s, 6H); 1.75 (m, 1H); 1.86 (s, 6H); 2.43 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 6.82 (dd, 1H, J=2Hz J=7.9Hz); 7.05 (d, 1H, J=2Hz); 7.14 (m, 1H); 7.20 (m, 1H); 7.37 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.45 (m, 2H); 7.51 (m, 1H)。

MS (ESI) : 463 (M+H)

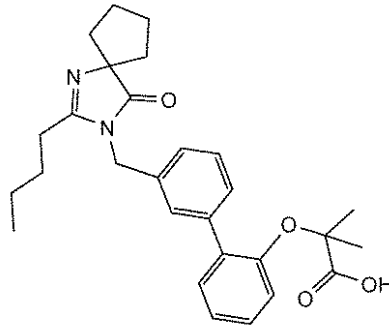
【1514】

化合物75. 2-ブチル-1-[(2'-(1-カルボキシ-1,1-ジメチルメチル)オキシ)ビフェニル-3-イル)メチル]-4-スピロシクロペンチル-1H-イミダゾール-5(4H)-オン

40

【1515】

【化 4 8 0】



10

【 1 5 1 6 】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(2 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ピフェニル - 3 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 2 4）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：2 5 %

R_f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 4

融点：1 6 7

I R : C O 1 7 4 2 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO): 0.77 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (m, 3H); 1.37 (s, 6H); 1.47 (m, 2H); 1.69 (m, 1H); 1.84 (s, 6H); 2.38 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 6.82 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.05 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.13 (m, 1H); 7.27 (m, 3H); 7.40 (d, 2H, J=4.7Hz)。

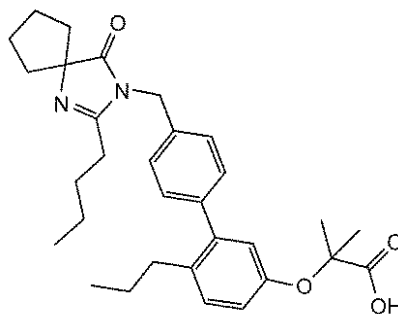
M S (E S I) : 4 6 3 (M + H)

【 1 5 1 7 】

化合物 7 6 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 5 1 8 】

【化 4 8 1】



40

【 1 5 1 9 】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 2 5）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 2 / 8）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：8 9 %

R_f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 4

融点：< 6 0

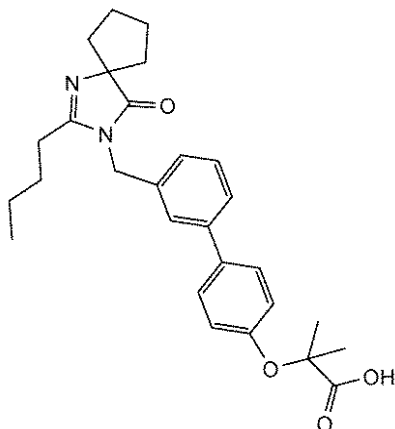
50

I R : C O 1 7 2 1 cm^{-1}

NMR ^1H (CDCl_3): 0.80 (m, 6H); 1.27 (m, 2H); 1.42 (m, 2H); 1.52 (m, 2H); 1.59 (s, 6H); 1.88 (m, 8H); 2.41 (m, 4H); 4.73 (s, 2H); 6.75 (d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$); 6.87 (dd, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, $J=2.6\text{Hz}$); 7.15 (m, 3H); 7.23 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$).

化合物 77. 2 - ブチル - 1 - [(4 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) ビフェニル - 3 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

10



20

【 1 5 2 2 】

前記の一般手順（方法 15 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [（4' - （（1 - エトキシカルボニル - 1，1 - ジメチルメチル）オキシ）ピフェニル - 3 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 14，26）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 92 / 8）に付した。生成物を白色の固体として得た。

收率：84%

R f (ジクロロメタン / メタノール 90 / 10) : 0 . 3

融点：170

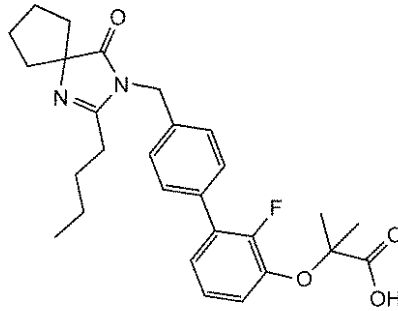
IR : CO 1727 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.74 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.20 (m, 2H); 1.47 (m, 2H); 1.64 (s, 6H); 1.94 (m, 8H); 2.37 (m, 2H); 4.72 (s, 2H); 6.95 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$); 7.07 (d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$); 7.09 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$); 7.37 (m, 4H); 10.26 (s, 1H)。

化合物 78 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

40

【化 4 8 3】



10

【 1 5 2 5】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [（3' - （（1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル）オキシ） - 2' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 4 . 2 7）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 2 / 8）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：7 7 %

R_f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 4

融点：1 6 2

I R : C O 1 7 3 2 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO): 0.79 (t, 3H, J=6.3Hz); 1.27 (m, 2H); 1.43-1.52 (m, 8H); 1.67 (m, 2H); 1.83 (m, 6H); 2.35 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.73 (s, 2H); 6.97 (m, 1H); 7.08-7.19 (m, 2H); 7.24 (d, 2H, J=7.1Hz); 7.51 (d, 2H, J=7.1Hz); 13.16 (s, 1H)。

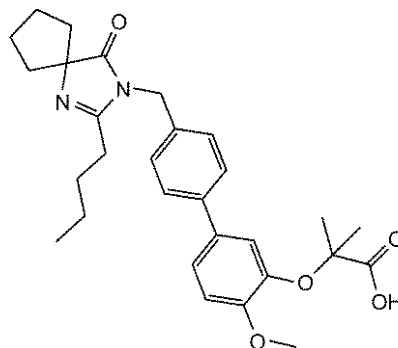
M S (E S I) : 4 8 1 (M + H)

【 1 5 2 6】

化合物 7 9 . 2 - ブチル - 1 - [（3' - （（1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル）オキシ） - 4' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン

【 1 5 2 7】

【化 4 8 4】



40

【 1 5 2 8】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [（3' - （（1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル）オキシ） - 4' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル）メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5（4 H） - オン（実施例 1 4 . 2 8）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 2 / 8）に付した。生成物を粘性の油状物として得た。

収率：7 8 . 9 %

50

R_f (ジクロロメタン/メタノール 90/10) : 0.6

IR : CO 1729 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃) : 1.22-1.37 (m, 2H); 1.50-1.60 (m, 2H); 1.61 (s, 6H); 1.83-2.03 (m, 8H); 2.35-2.41 (m, 2H); 3.91 (s, 3H); 4.72 (s, 2H); 6.99 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.19 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.25-7.30 (m, 2H); 7.49 (d, 2H, J=8.1Hz)。

MS (ESI) : 493 (M + H)

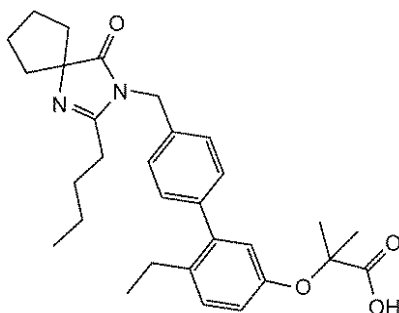
【1529】

化合物 80 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 ' - エチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

10

【1530】

【化485】



20

【1531】

前記の一般手順 (方法 15 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 ' - エチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 14 . 29) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン/メタノール 95/5) に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率 : 82 %

R_f (ジクロロメタン/メタノール 90/10) : 0.3

30

融点 : 143

IR : CO 1626 及び 1724 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃) : 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.00 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.23-1.32 (m, 2H); 1.43-1.57 (m, 8H); 1.84-2.01 (m, 8H); 2.36-2.40 (m, 2H); 2.44 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.71 (s, 2H); 6.74 (d, 1H); 6.84 (dd, 1H); 7.06 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.13 (d, 2H, J=7.7Hz); 7.21 (d, 2H, J=7.4Hz)。

MS (ESI) : 491 (M + H)

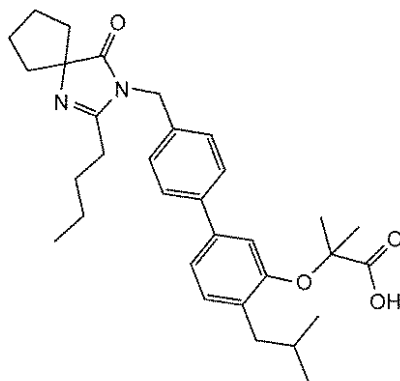
【1532】

化合物 81 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 ' - イソブチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

40

【1533】

【化 4 8 6】



10

【 1 5 3 4】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 ' - イソブチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 3 0）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：7 9 %

20

R_f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 4 5

融点：7 8

I R : C O 1 6 2 4 及び 1 7 3 6 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.71 (t, 3H, J=7.2Hz); 0.92 (d, 6H, J=6.5Hz); 1.28-1.31 (m, 2H); 1.53-1.60 (m, 3H); 1.65 (s, 6H); 1.84-2.00 (m, 8H); 2.35-2.41 (m, 2H); 2.51 (d, 2H, J=6.9Hz); 4.67 (s, 2H); 7.00-7.14 (m, 5H); 7.46 (d, 2H, J=7.8Hz)。

M S (E S I) : 5 1 9 (M + H)

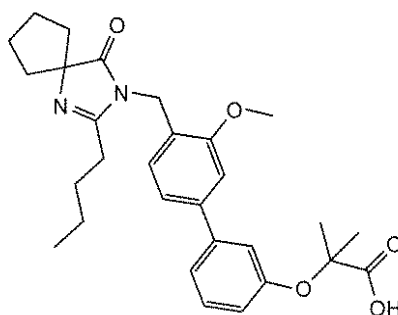
【 1 5 3 5】

化合物 8 2 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 1 5 3 6】

【化 4 8 7】



40

【 1 5 3 7】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 3 1）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

50

収率：75%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 90/10)：0.4

融点：154

IR：C=O 1727 cm⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃): 0.82 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.20-1.30 (m, 2H); 1.45-1.55 (m, 2H); 1.60 (s, 6H); 1.82-1.98 (m, 8H); 1.36-1.40 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.73 (s, 2H); 6.90 (d, 1H, J=6.2Hz); 6.99-7.10 (m, 3H); 7.16-7.20 (m, 2H); 7.28 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)。

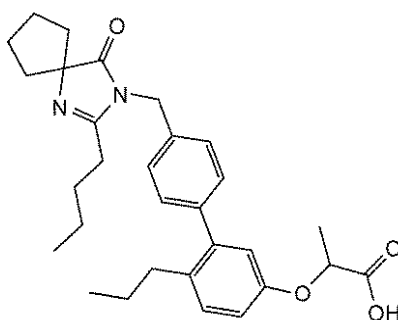
MS (ESI)：493 (M+H)

【1538】

化合物 83 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 - メチルメチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1539】

【化488】



【1540】

前記の一般手順 (方法 15A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - メチルメチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 14.32) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤：ジクロロメタン/メタノール 90/10) に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：23.8%

R_f (ジクロロメタン/メタノール 90/10)：0.2

融点：76

IR：C=O 1730 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO): 0.69 (t, 3H, J=7Hz); 0.76 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.17-1.50 (m, 9H); 1.68 (m, 2H); 1.84 (m, 6H); 2.35 (m, 4H); 4.75 (m, 3H); 6.56 (d, 1H, J=2.7Hz); 6.78 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.7Hz); 7.17 (m, 3H); 7.25 (d, 2H, J=8.2Hz)。

MS (ESI)：489 (M-H)

【1541】

化合物 84 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシメチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1542】

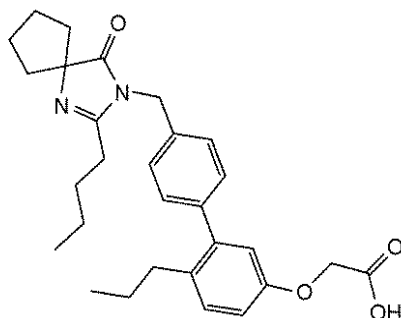
10

20

30

40

【化 4 8 9】



10

【 1 5 4 3】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - メチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 3 3）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：4 2 . 4 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 2

融点：7 6

I R： C O 1 7 2 9 cm^{-1}

20

NMR ^1H (DMSO): 0.69 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 0.76 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.18-1.50 (m, 6H); 1.67 (m, 2H); 1.84 (m, 6H); 2.36 (m, 4H); 4.54 (s, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.60 (d, 1H, $J=2.9\text{Hz}$); 6.81 (dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, $J=2.9\text{Hz}$); 7.17 (m, 3H); 7.26 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$).

M S (E S I) : 4 7 5 (M - H)

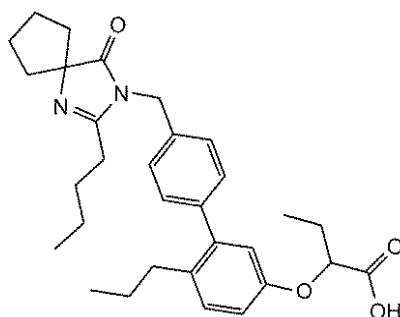
【 1 5 4 4】

化合物 8 5 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 - エチルメチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 5 4 5】

30

【化 4 9 0】



40

【 1 5 4 6】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - エチルメチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 3 4）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：5 2 . 9 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 2

融点：7 4

I R： C O 1 7 3 8 及び 1 7 7 5 cm^{-1}

50

NMR ^1H (DMSO): 0.70 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.98 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.27 (m, 4H); 1.46 (m, 2H); 1.87 (m, 10H); 2.41 (t, 2H, J=7.9Hz); 2.54 (m, 2H); 4.60 (t, 1H, J=5.3Hz); 4.84 (s, 2H); 6.60 (d, 1H, J=2.6Hz); 6.81 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.6Hz); 7.18 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.28 (m, 4H)。

MS (ESI): 503 (M-H)

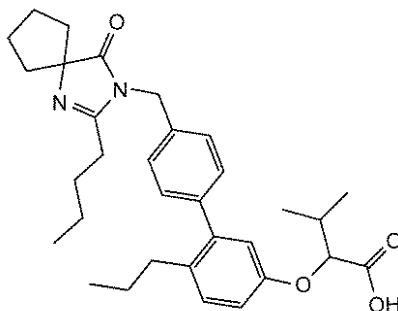
【1547】

化合物 86 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【1548】

10

【化491】



20

【1549】

前記の一般手順 (方法 15 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 - (1 , 1 - ジメチルメチル) メチル) オキシ) - 6 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 14 . 35) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン / メタノール 90 / 10) に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率: 69.3%

Rf (ジクロロメタン / メタノール 90 / 10): 0.2

融点: 81

30

IR: CO 1736 及び 1775 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.70 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.99 (d, 6H, J=6.8Hz); 1.33 (m, 4H); 1.48 (m, 2H); 1.87 (m, 8H); 2.16 (m, 1H); 2.40 (t, 2H, J=8.2Hz); 2.51 (m, 2H); 4.41 (d, 1H, J=5.3Hz); 4.83 (s, 2H); 6.60 (d, 1H, J=2.6Hz); 6.80 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.6Hz); 7.19 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.28 (m, 4H); 12.93 (s, 1H)。

MS (ESI): 519 (M+H)

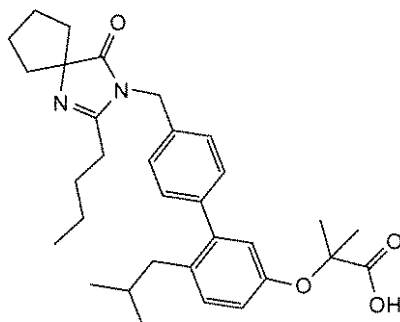
【1550】

化合物 87 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 ' - イソブチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

40

【1551】

【化 4 9 2】



10

【 1 5 5 2】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 ' - イソブチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 3 6）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：9 0 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 3

20

融点：< 5 0

I R： C O 1 7 3 1 cm⁻¹

NMR ¹H (DMSO): 0.68 (d, 6H, J=6.6Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.48-1.60 (m, 3H); 1.60 (s, 6H); 1.85-2.03 (m, 8H); 2.36-2.44 (m, 4H); 4.74 (s, 2H); 6.76 (d, 1H, J=2.5Hz); 6.84 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=2.5Hz); 7.07 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.13 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.23 (d, 2H, J=8.1Hz); 12.30 (s, 1H)。

M S (E S I) : 5 1 9 (M + H)

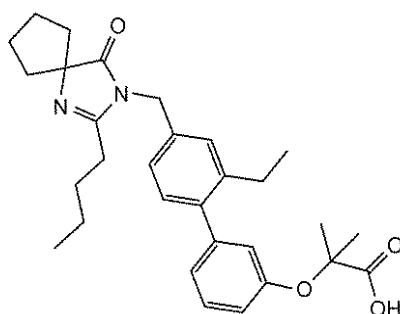
【 1 5 5 3】

化合物 8 8 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - エチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 1 5 5 4】

【化 4 9 3】



40

【 1 5 5 5】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - エチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 3 7）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：8 3 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 4 5

50

融点：160

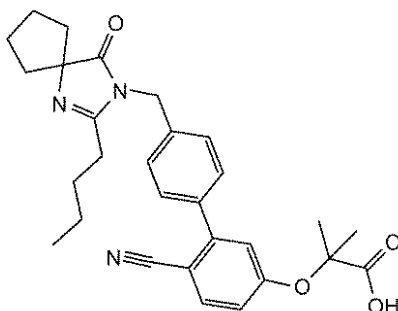
I R : C O 1 7 3 2 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.80 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.01 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.23-1.32 (m, 2H); 1.44-1.55 (m, 8H); 1.67-1.86 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 2.52 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.71 (s, 2H); 6.71 (s, 1H); 6.84-6.87 (m, 2H); 7.01 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.10-7.15 (m, 2H); 7.29 (m, 1H); 13.34 (s, 1H)。

化合物 89 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 ' - シアノ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 5 5 7 】

【化 4 9 4】



【 1 5 5 8 】

前記の一般手順（方法 15 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 6 ' - シアノ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 14 . 38）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 95 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

收率：83%

R f (ジクロロメタン / メタノール 90 / 10) : 0 . 15

融点： < 50

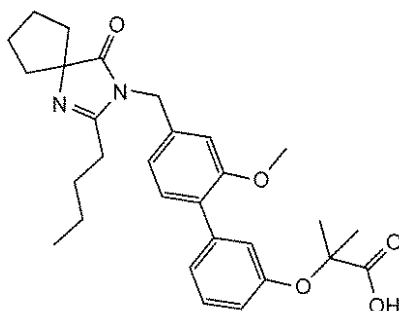
I R : C O 1 7 3 5 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.79 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$); 1.17-1.32 (m, 2H); 1.47-1.57 (m, 2H); 1.73 (s, 6H); 1.87-2.04 (m, 8H); 2.39-2.46 (m, 2H); 4.76 (s, 2H); 6.93 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$); 7.00 (dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$); 7.25 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$); 7.51 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$); 7.66 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$).

化合物 90 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 5 6 0 】

【化 4 9 5】



10

【 1 5 6 1】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 3 9）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：8 5 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 4 2

融点：1 5 7

20

I R：C O 1 7 2 8 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.73 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.10-1.19 (m, 2H); 1.28-1.37 (m, 2H); 1.53 (s, 6H); 1.62-1.82 (m, 8H); 1.99-2.05 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 4.59 (s, 2H); 6.49 (s, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.86-6.96 (m, 3H); 7.21 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.33 (m, 1H); 13.18 (s, 1H)。

M S (E S I) : 4 9 3 (M + H)

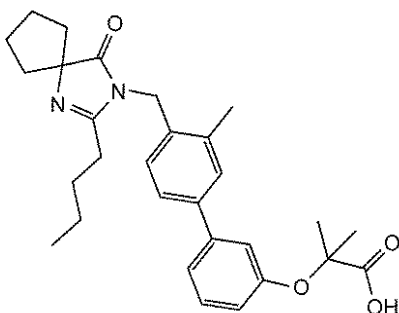
【 1 5 6 2】

化合物 9 1 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

30

【 1 5 6 3】

【化 4 9 6】



40

【 1 5 6 4】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 2 - メチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 4 0）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：8 3 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 5 4

融点：1 6 0

50

I R : C O 1 7 3 2 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.78 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$); 1.19-1.33 (m, 2H); 1.43-1.55 (m, 8H); 1.72-1.88 (m, 8H); 2.28-2.36 (m, 5H); 4.71 (s, 2H); 6.85 (m, 2H); 7.09 (s, 1H); 7.23-7.48 (m, 4H); 13.21 (s, 1H)。

M S (E S I) : 4 7 7 (M + H)

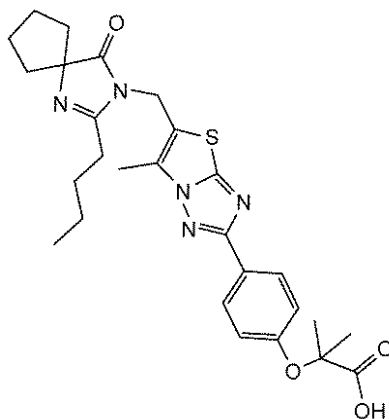
【 1 5 6 5 】

化合物 9 2 . 2 - ブチル - 1 - [[2 - [(4 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル] - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

10

【 1 5 6 6 】

【 化 4 9 7 】



20

【 1 5 6 7 】

前記の一般手順 (方法 1 5 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [[2 - [(4 - (1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル] - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 4 . 4 1) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5) に付した。生成物を白色の固体として得た。

30

収率 : 4 9 . 9 %

R f (ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0) : 0 . 4

融点 : 1 1 0

I R : C O 1 7 2 8 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.85 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$); 1.38 (m, 2H); 1.52-1.67 (m, 10H); 1.83 (m, 6H); 2.52 (m, 2H); 2.58 (s, 3H); 4.93 (s, 2H); 6.91 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$); 7.95 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$); 13.13 (s, 1H)。

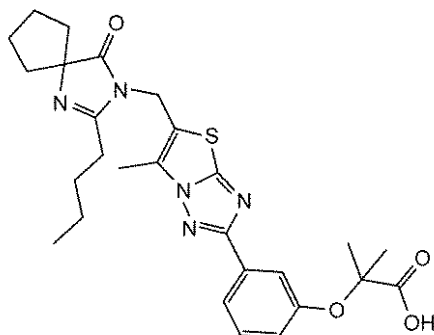
【 1 5 6 8 】

化合物 9 3 . 2 - ブチル - 1 - [[2 - [(3 - (1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル] - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

40

【 1 5 6 9 】

【化 4 9 8】



10

【 1 5 7 0】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [[2 - [(3 - (1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチルオキシ) フェニル] - 6 - メチル - チアゾロ [3 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアゾール - 5 - イル] メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 4 2）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：6 1 . 7 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 3

融点：1 4 5

I R： C O 1 7 2 5 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.32 (m, 2H); 1.56 (m, 10H); 1.81 (m, 6H); 2.50 (m, 2H); 2.58 (s, 3H); 4.92 (s, 2H); 6.94 (m, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.55 (m, 1H); 7.63 (d, 1H, J=7.6Hz)。

20

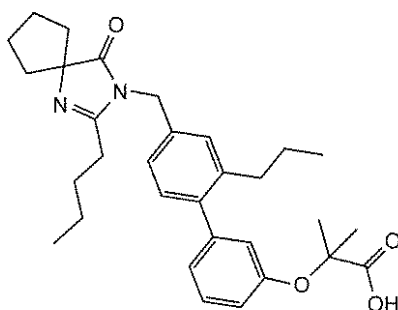
【 1 5 7 1】

化合物 9 4 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 5 7 2】

30

【化 4 9 9】



40

【 1 5 7 3】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 4 3）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：7 1 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 5

融点：5 9

50

I R : C O 1 7 3 1 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.76-0.86 (m, 6H); 1.22-1.63 (m, 12H); 1.92-2.04 (m, 8H); 2.42-2.56 (m, 4H); 4.72 (s, 2H); 6.87-7.04 (m, 4H); 7.04 (s, 1H); 7.14 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); 7.27 (m, 1H); 8.68 (s, 1H)。

M S (E S I) : 5 0 3 (M + H)

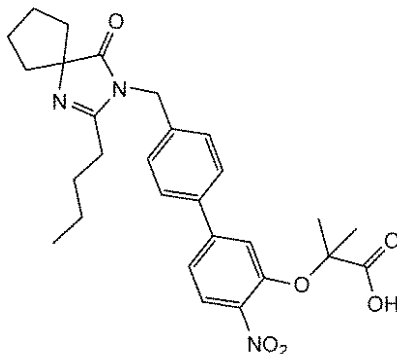
【 1 5 7 4 】

化合物 9 5 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 ' - ニトロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 5 7 5 】

10

【 化 5 0 0 】



20

【 1 5 7 6 】

前記の一般手順 (方法 1 5 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 ' - ニトロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 4 . 4 4) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2) に付した。

黄色の固体。

収率 : 7 7 %

30

R f (ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0) : 0 . 4

融点 : < 5 0

I R : C O 1 7 3 4 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.74 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$); 1.15-1.29 (m, 2H); 1.45-1.57 (m, 2H); 1.71 (s, 6H); 1.84-1.99 (m, 8H); 2.40-2.46 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.19-7.22 (m, 3H); 7.29 (s, 1H); 7.49 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$); 7.85 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$); 10.11 (s, 1H)。

M S (E S I) : 5 0 8 (M + H)

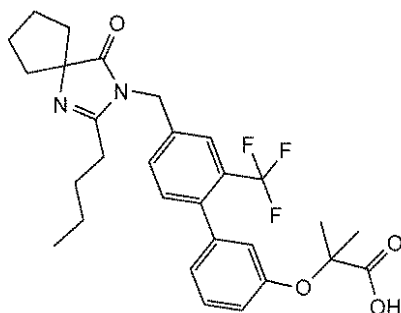
【 1 5 7 7 】

化合物 9 6 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

40

【 1 5 7 8 】

【化 5 0 1】



10

【 1 5 7 9】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 4 5）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 8 / 2）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：8 0 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 5 4

融点：9 0

20

I R：C O 1 7 3 5 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.77 (t, 3H, J=8Hz); 1.21-1.30 (m, 2H); 1.42-1.49 (m, 8H); 1.66-1.84 (m, 8H); 2.36-2.39 (m, 2H); 4.83 (s, 2H); 6.73 (s, 1H); 6.87-6.89 (m, 2H); 7.31 (m, 1H); 7.37-7.45 (m, 2H); 7.59 (s, 1H); 13.15 (s, 1H)。

M S (E S I) : 5 3 1 (M + H)

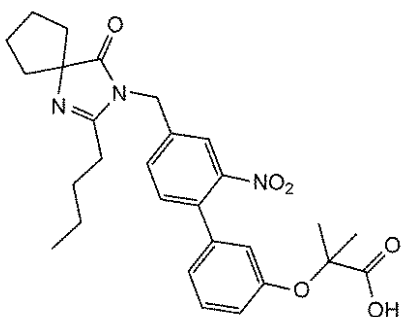
【 1 5 8 0】

化合物 9 7 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - ニトロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 5 8 1】

30

【化 5 0 2】



40

【 1 5 8 2】

前記の一般手順（方法 1 5 A）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 3 - ニトロ - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 4 6）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）に付した。生成物を黄色の固体として得た。

収率：8 2 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 5 4

融点：1 0 1

50

I R : C O 1 7 3 1 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.82 (t, 3H, J=6.8Hz); 1.26-1.33 (m, 2H); 1.52 (m, 8H); 1.69-1.86 (m, 8H); 2.39-2.44 (m, 2H); 4.85 (s, 2H); 6.75 (s, 1H); 7.88-7.98 (m, 2H); 7.35 (m, 1H); 7.52-7.58 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 13.25 (s, 1H)。

MS (ESI): 508 (M+H)

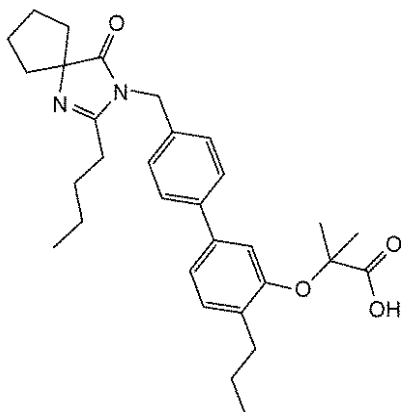
【 1 5 8 3 】

化合物 9 8 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - カルボキシ - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 5 8 4 】

10

【 化 5 0 3 】



20

【 1 5 8 5 】

前記の一般手順 (方法 1 5 A) に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - エトキシカルボニル - 1 , 1 - ジメチルメチル) オキシ) - 4 ' - プロピル - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン (実施例 1 4 . 4 7) を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン / メタノール 9 5 / 5) に付した。生成物を白色の固体として得た。

30

収率: 7 8 %

R f (ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0) : 0 . 8

融点: 7 4

I R : C O 1 7 3 1 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.72 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.98 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.11-1.26 (m, 2H); 1.42-1.54 (m, 2H); 1.54-1.70 (m, 2H); 1.66 (s, 6H); 1.84-2.98 (m, 8H); 2.36-2.42 (m, 2H); 2.60-2.65 (m, 2H); 4.68 (s, 2H); 7.02 (d, 1H); 7.07-7.20 (m, 4H); 7.43 (d, 2H, J=8.2Hz)。

MS (ESI): 505 (M+H)

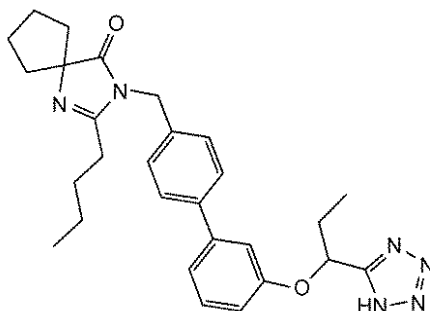
【 1 5 8 6 】

40

化合物 9 9 . 2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - (テトラゾール - 5 - イル) - 1 - エチルメチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン

【 1 5 8 7 】

【化 5 0 4】



10

【 1 5 8 8】

前記の一般手順（方法 1 5 F）に従って、2 - ブチル - 1 - [(3 ' - ((1 - (1 - ベンジルオキシメチルテトラゾール - 5 - イル) - 1 - エチルメチル) オキシ) - ビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - スピロシクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 (4 H) - オン（実施例 1 4 . 4 8）を使用して調製した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）に付した。生成物を白色の固体として得た。

収率：9 3 %

R f（ジクロロメタン / メタノール 9 0 / 1 0）：0 . 2

融点：7 6

20

I R： C O 1 6 3 3 cm^{-1}

NMR ^1H (DMSO): 0.74 (t, 3H, J=7Hz); 1.08 (t, 3H, J=7Hz); 1.18-1.27 (m, 2H); 1.42-1.51 (m, 2H); 1.90-2.04 (m, 8H); 2.10-2.25 (m, 2H); 2.30-2.36 (m, 2H); 4.70 (s, 2H); 5.69 (t, 1H, J=7Hz); 6.85 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.09 (m, 5H); 7.43 (d, 2H, J=7.8Hz); 10.40 (s, 1H)。

M S (E S I) : 4 8 5 (M - H)

【 1 5 8 9】

実施例 1 6 . 本発明の化合物の P P A R 活性化特性のインビトロでの評価

本発明の化合物の P P A R 活性化特性をインビトロで評価した。

30

【 1 5 9 0】

原理

P P A R の活性化を、サル腎臓繊維芽細胞株 (C O S - 7) を使用し、酵母の G a l 4 転写因子の D N A 結合ドメイン及び異なる P P A R のリガンドに対する結合ドメインから作製されたキメラの転写活性を測定することによりインビトロで評価した。化合物を、0 . 0 1 ~ 1 0 0 μM の間の用量で、G a l 4 - P P A R 、 及び キメラにおいてテストした。

【 1 5 9 1】

プロトコール細胞の培養

C O S - 7 細胞は、A T C C (American Type Culture Collection) から来ており、1 0 % (vol / vol) ウシ胎児血清、1 0 0 U / ml ペニシリン (Gibco, Paisley, UK)、及び 2 m M L - グルタミン (Gibco, Paisley, UK) を補充した D M E M 培地中で培養した。細胞を 5 % C O ₂ を含む加湿空気下において 3 7 °C でインキュベートした。

40

【 1 5 9 2】

トランスフェクションにおいて使用したプラスミドの説明

プラスミド G a l 4 (R E) _ T k p G L 3、p G a l 4 - h P P A R 、 p G a l 4 - h P P A R 、 p G a l 4 - h P P A R 、及び p G a l 4 - は、文献中に記載されている (Raspe E et al., 1999)。構築物 p G a l 4 - h P P A R 、 p G a l 4 - h P P A R 、及び p G a l 4 - h P P A R は、p G a l 4 - ベクター中のクローニングにより得られ、D N A 断片は P C R により増幅し、ヒト P P A R 、 P P A R 、及び P

50

P A R 核受容体の D E F ドメインに対応した。

【 1 5 9 3 】

トランスフェクション

浮遊状態の C O S - 7 細胞を、1 0 % ウシ胎児血清の存在下において、1 ウェルあたり 1 5 0 ng の D N A でトランスフェクトし、p G a l 4 - P P A R / G a l 4 (R E) _ T k p G L 3 比は 1 / 1 0 であった。次に、細胞を 9 6 ウェルプレート中にプレーティングし (4 × 1 0 ⁴ 細胞 / ウェル)、次に、3 7 ° で 2 4 時間インキュベートした。被験化合物での活性化は、無血清培地中において 3 7 ° で 2 4 時間実施した。実験の終了時、細胞を溶解し、ルシフェラーゼ活性を、Steady-Lite (商標) H T S (Perkin Elmer) 又は Steady Glow ルシフェラーゼキット (Promega) を使用し、提供者の推奨に従って決定した。

10

【 1 5 9 4 】

結果

実施例 1 6 . 1 . 用量の機能における p G a l 4 - h P P A R (/ /) のトランス活性化

本発明の化合物を、0 . 0 1 ~ 1 0 0 μ M の間の用量で、3 つの P P A R アイソフォームにおいてテストした。得られた結果を図 1 a 下において詳細に示す。

【 1 5 9 5 】

本発明者らは、p G a l 4 - h P P A R をトランスフェクトし、本発明の化合物で処置した細胞中のルシフェラーゼ活性における顕著かつ用量依存的な上昇を示した。

20

【 1 5 9 6 】

図 1 a は、この特異的親和性の用量依存的な特徴を示す。例えば、化合物 1 は、h P P A R については 3 μ M、及び、h P P A R については 8 μ M の E C 5 0 を有し、化合物 2 1 は、h P P A R については 0 . 6 μ M の E C 5 0 を、及び、H P P A R については 1 μ M の E C 5 0 を有した。

【 1 5 9 7 】

図 1 b は、h P P A R 及び h P P A R について、本発明の化合物に関連する E C 5 0 を開示する。E C 5 0 が低ければ低いほど、受容体への本発明の化合物の親和性はより強い。驚くべきことに、本発明の化合物は、高親和性で P P A R に結合し、それらを活性化した。一部の化合物 (例えば、化合物 1) が 2 つの P P A R アイソフォームを活性化するのに対し、他はそれらの 1 つのみを活性化した (例えば、化合物 2 5 は h P P A R のみを活性化する) 。

30

【 1 5 9 8 】

結論

これらの結果は、本発明の化合物が h P P A R 及び / 又は h P P A R に有意に結合し、それらを活性化することを示す。本発明の化合物により達成されるトランス活性化のレベルは、可変的であり、被験化合物の構造及び試験した P P A R サブタイプに依存する。

【 1 5 9 9 】

実施例 1 7 . 本発明の化合物とアンギオテンシン I I A T 1 受容体の間の結合のインビトロでの評価

40

原理

結果は、現在市販されている降圧薬の周知の標的であるアンギオテンシン I I A T 1 受容体における本発明の化合物の特異的結合を提示した。I C 5 0 は、レファレンス分子 (サラシン) の結合の 5 0 % を阻止するために必要な本発明の化合物の濃度を表す。I C 5 0 が低ければ低いほど、A T 1 受容体への化合物の親和性はより強い。

【 1 6 0 0 】

プロトコール

結合テストは、C E R E P (Celle L ' Evescault, France (86)) で、Bergsma ら (Bergsma DJ et al., 1992) に基づくプロトコールに従って実施した：結合は、ヒト A T 1 受

50

容体を発現する組換えCHO細胞において実施した。レファレンス化合物は0.05 nMの $[^{125}\text{I}][\text{Sar}^1, \text{Ile}^8] - \text{ATII}$ であった。プロトコールは37、60分間のインキュベーションに存した。測定はシンチレーション計数を使用して行った。

【1601】

結果

実施例17.1. 用量の機能における、ヒトアンギオテンシンII AT1受容体への本発明の化合物の結合

本発明の化合物を、ヒトアンギオテンシンII AT1受容体において0.001~10 μM の間の用量でテストした。

【1602】

本発明者らは、ヒトアンギオテンシンII AT1受容体への本発明の化合物の結合における有意にかつ用量依存的な増大を示した。図2は、ヒトアンギオテンシンII AT1受容体に関する本発明の化合物のIC50(50%阻止濃度)を示す。IC50が低ければ低いほど、AT1受容体への化合物の親和性はより強い。

【1603】

結論

開示した結果は、本発明の化合物がヒトアンギオテンシンII AT1受容体に有意かつ用量依存的に結合することを示す。本発明の化合物の結合のレベルは可変的であり、化合物の群の性質に依存す(例えば、L1、L2、R1、R2、E群等の性質に従う)。

【1604】

実施例18. アンギオテンシンII AT1受容体における本発明の化合物のアンタゴニスト効果のエキソビボでの評価

原理

開示した結果は、アンギオテンシンII AT1受容体における本発明の化合物の活性を示す。この活性はアゴニスト又はアンタゴニストのいずれかであり、単離した臓器においてエキソビボで評価した。アゴニスト活性は組織収縮に対応す。アンタゴニスト活性は組織拡張に対応する。

【1605】

プロトコール

エキソビボテストは、CEREP(Celle L'Evescault, France (86))で、Pendletonら(Pendleton RG et al., 1989)に基づくプロトコールに従って実施した。

【1606】

予熱し(37)、以下の組成物(mM): NaCl 118.0、KCl 4.7、MgSO₄ 1.2、CaCl₂ 2.5、KH₂PO₄ 1.2、NaHCO₃ 25.0、及びグルコース11.0(pH 7.4)を有する、酸素化した生理食塩水を含む臓器用のバス(95% O₂及び5% CO₂)中に、インタクトな内皮を伴うウサギ胸大動脈環を懸濁した。

【1607】

ベネクストラミン(benextramine)(1 μM)、プロブラノロール(1 μM)、ピリラミン(1 μM)、アトロピン(1 μM)、メチセルジド(1 μM)及びカプトプリル(1 μM)も、行ったすべての実験において使用し、アドレナリン受容体、アドレナリン受容体、ヒスタミンH1ムスカリン性受容体、及び5-HT2受容体をそれぞれ遮断し、ならびに、ペプチド分解を妨げた。組織を等尺性張力の記録に適した力センサーに結合した。それらを4gの静止張力まで伸ばし、次に、60分間安定化した。安定化の間、それらを数回洗浄し、張力を調節した。実験は、8つの臓器バス及び多チャネルデータ収集を伴う、単離した臓器の半自動システムを使用して行った。

【1608】

アゴニスト活性

組織を準最大濃度のレファレンスアゴニスト(0.003 μM のアンギオテンシンII)に曝露し、反応を検証し、対照の収縮反応を得た。

10

20

30

40

50

【 1 6 0 9 】

数回の洗浄操作後、及び、基礎緊張を回復した後、組織を漸増濃度の本発明の化合物又は同じアゴニストに曝露した。異なる濃度を累積的に添加し、1つ1つを安定な反応に達するまで、及び最大30分間、組織に接触させた。アゴニストタイプの反応（収縮）が登録された場合、レファレンスアнтаゴニスト（0.01 μ Mのサララシン）を最高濃度の本発明の化合物に関してテストし、反応におけるAT1受容体の関与を確認した。

【 1 6 1 0 】

アンタゴニスト活性

組織を準最大濃度のレファレンスアゴニスト（0.003 μ MのアンギオテンシンII）に曝露し、反応を検証し、対照の収縮反応を得た。

10

【 1 6 1 1 】

アンギオテンシンIIにより誘発された収縮の安定化後、漸増濃度の本発明の化合物又はレファレンスアнтаゴニスト（サララシン）を累積的に添加した。各々の濃度を、安定な反応に達するまで、及び最大30分間、組織に接触させた。

【 1 6 1 2 】

アンギオテンシンIIにより誘発される収縮に対する本発明の化合物の阻止効果は、AT1受容体におけるアンタゴニスト活性を示した。

【 1 6 1 3 】

結果

開示した結果は、パーセンテージで表され、ウサギ胸大動脈において、ヒトアンギオテンシンII AT1受容体のアゴニスト及びアンタゴニストとしてテストした本発明の化合物1、21、53、及び80の効果を示す。測定したパラメータは、各々の化合物濃度により誘発された張力における最大変化である。結果は、アンギオテンシンIIに対するコントロール反応のパーセンテージで表す。未処置組織において、化合物1、21、53、及び80は収縮を誘発しない。先にアンギオテンシンIIに曝露された組織において、本発明の化合物1、21、53、及び80は、レファレンスアゴニストの収縮反応の阻止効果を示す。

20

【 1 6 1 4 】

したがって、結果は、本発明の化合物が、ヒトアンギオテンシンII AT1受容体においてアゴニスト活性を提示せず（図3a）、及び本発明の化合物が用量依存的な方法においてヒトAT1アンギオテンシンII受容体アンタゴニストであること（図3b）を示す。

30

【 1 6 1 5 】

結論

本発明人らは、驚くべきことに、ヒトアンギオテンシンII AT1受容体における本発明の化合物のアンタゴニスト活性を示す。

【 1 6 1 6 】

実施例19. ApoE2/E2マウスにおける、本発明の化合物の脂質低下特性及びHDLコレステロール合成の刺激能のインビボでの評価

原理

40

本発明の化合物の脂質低下特性を、血漿脂質をアッセイすることにより、及びPPAR標的遺伝子の遺伝子発現の分析により、本発明の化合物での脂質異常症E2/E2マウスの処置後の肝臓においてインビボで評価した。

【 1 6 1 7 】

使用したマウスモデルはApoE2/E2マウスであり、ヒトアポリポタンパク質E2アイソフォームE2を有するトランスジェニックマウスであった（Sullivan PM et al., 1998）。ヒトにおいて、このアポリポタンパク質は、低密度リポタンパク質及び超低密度リポタンパク質（LDL-VLDL）の成分であり、3つのアイソフォームE2、E3、及びE4において存在する。E2型は158番目の位置のアミノ酸に影響を与える突然変異を有し、それによってLDLに対する受容体へのこのタンパク質の親和性が大幅に弱めら

50

れ、VLDLクリアランスはほとんど存在しない。次に、低密度リボタンパク質の蓄積が、タイプIIIとして公知の混合性の脂質異常症（高いコレステロール率及びトリグリセリド率）と共に起こる。

【1618】

PPAR は、脂質の輸送（Apo AI、Apo AII、及びApo CIIIなど）のアポリポタンパク質、FATなどの膜トランスポーター）又は脂質の異化（ACO、CPT-I、又はCPT-II、脂肪酸 - 酸化酵素）に関与する遺伝子の発現を制御する。したがって、ヒトならびにげっ歯類におけるPPAR アクチベータ での処置によって、血中のトリグリセリドレベルの減少が導かれる。本発明の化合物での処置後に血漿脂質率を測定することによって、本発明の化合物のPPARアゴニスト特性、及び結果的にその脂質低下効果の評価が可能になる。

10

【1619】

先にインビトロで測定したPPAR のアゴニスト特性は、肝臓において、直接的にPPAR のコントロール下にある標的遺伝子である標的遺伝子の過剰発現を導くはずである：これらの実験において試験した遺伝子は、ACO（脂肪酸 酸化の機構における重要酵素であるアシルCoA酸化酵素）、アポCIII（脂質代謝に関与するアポリポタンパク質）、及びPDK-4（糖質代謝の酵素であるピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼアイソフォーム4）をコード化する遺伝子である。

【1620】

並行して、PPAR アゴニストでの動物の処置は、白色脂肪組織において、直接的にPPARのコントロール下にある標的遺伝子の過剰発現を導くはずである：この実験において試験した遺伝子は、PEPCK（ネオグルコース生成酵素であるホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ）をコード化する遺伝子である。

20

【1621】

本発明の化合物での処置後にPPAR標的遺伝子の転写活性を測定することも、本発明の化合物の脂質低下特性に関する情報を提供する。

【1622】

プロトコール

動物の処置

ApoE2/E2トランスジェニックマウスを 20 ± 3 の一定温度で12時間/12時間の明/暗サイクルに保った。1週間の順化期間後、マウスの体重を量り、実験前に決定したそれらの体重及びそれらの血漿脂質レベルの均一な分布を与えるように選択した動物5匹の群に分けた。被験化合物をカルボキシメチルセルロース（Sigma C4888）中に懸濁し、選んだ用量で1日1回7日間、胃内チューブ給餌により投与した。動物に食物と水を自由摂取させた。実験の終了時、動物を4時間の絶食後に麻酔し、血液サンプルを（EDTA）抗凝血剤を使用して採取し、次に、マウスの体重を量り、安楽死させた。血漿を3,000回転/分で20分間の遠心分離により分離した。サンプルを+4 に保った。

30

【1623】

肝臓サンプル及び精巢上体脂肪組織サンプルを採取し、直ちに液体窒素中で凍結し、次に、その後の分析のために-80 で保存した。

40

【1624】

血漿脂質の測定

血漿脂質濃度（総コレステロール及びトリグリセリド）を、提供者の推奨に従って、酵素アッセイ（bioMerieux-Lyon-France）により測定した。

【1625】

血漿リポタンパク質分画中のコレステロール分布の分析

血漿の異なる脂質分画（VLDL、LDL、HDL）をゲル濾過クロマトグラフィーにより分離した。次に、各々の分画のコレステロールの濃度を、酵素アッセイ（bioMerieux-Lyon-France）により、提供者の推奨に従って測定した。

50

【1626】

定量的 R T - P C R による遺伝子発現分析

肝組織

全 R N A を肝臓断片から、NucleoSpin (登録商標) 96 R N A キット (Macherey Nage l, Hoerd t, France) を使用し、製造者の指示に従って抽出した。

【1627】

次に、1 μ g の全 R N A (Ribogreen R N A 定量キット (Molecular Probes) を使用することにより定量) を、バッファー 1 \times (Sigma)、1.5 mM D T T、0.18 mM d N T P (Promega)、200 ng p d N 6 (Amersham)、30 U R N a s e インヒビター (Sigma)、及び 1 μ l M M L V - R T (Sigma) を含む全容積 20 μ l 中で 37 にて、1 時間の反応を利用して、c D N A に逆転写した。

【1628】

脂肪組織

脂肪組織の全 R N A をグアニジンチオシアネートを使用した方法により組織断片から抽出した。組織を、Polytron を使用して、5 ml の溶解バッファー (グアニジンチオシアネート 4 M、E D T A p H 8 10 mM、T r i s H C l p H 7.5 50 mM、及び b - メルカプトエタノール 1.4 %) 中で短時間ホモジナイズした。層を分離するために、500 μ l の酢酸ナトリウム 2 M p H 4、5 ml のフェノール、及び 2 ml のクロロホルム / イソアミルアルコール (49 : 1) 混合物を添加した。遠心分離後、水層を回収し、R N A をイソプロパノールの存在下において沈殿した。2 回目の沈殿後、R N A を 70 % エタノールで洗浄し、乾燥し、次に、容積の R N a s e 不含水中に再度懸濁した。次に、R N A の精製 / D N a s e I 処置のステップを、NucleoSpin (登録商標) 96 R N A キット (Macherey Nagel) を使用し、製造者の指示に従って行った。

【1629】

次に、1 μ g の全 R N A (Ribogreen R N A 定量キット (Molecular Probes) を使用することにより定量) を、バッファー 1 \times (Sigma)、1.5 mM D T T、0.18 mM d N T P (Promega)、200 ng の p d N 6 (Amersham)、30 U R N a s e インヒビター (Sigma)、及び 1 μ l の M M L V - R T (Sigma) を含む全容積 20 μ l 中で 37 にて、1 時間の反応を利用して、c D N A に逆転写した。

【1630】

定量的 P C R 実験を MyiQ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Biorad, Mar nes-la-Coquette, France) を使用して行い、iQ SYBR Green Supermix キットを使用し、製造者の推奨に従って、96 ウェルプレートにおいて 55 のハイブリダイゼーション温度で 5 μ l の希釈した逆転写溶液中で実施した。試験した遺伝子に特異的なプライマー対を使用した：

- ・ P D K 4 : センスプライマー : 5' - T A C T C C A C T G C T C C A A C A C C T G - 3' (配列番号 : 1) 及びアンチセンスプライマー 5' - G T T C T T C G G T T C C C T G C T T G - 3' (配列番号 : 2)
- ・ A C O : センスプライマー : 5' - G A A G C C A G C G T T A C G A G G T G - 3' (配列番号 : 3) 及びアンチセンスプライマー 5' - T G G A G T T C T T G G G A C G G G T G - 3' (配列番号 : 4)
- ・ A p o C I I I : センスプライマー : 5' - C T C T T G G C T C T C C T G G C A T C - 3' (配列番号 : 5) 及びアンチセンスプライマー 5' - G C A T C C T G G A C C G T C T T G G A - 3' (配列番号 : 6)
- ・ P E P C K : センスプライマー : 5' - A A G G A A A A C G C C T T G A A C C T - 3' (配列番号 : 11) 及びアンチセンスプライマー 5' - G T A A G G G A G G T C G G T G T T G A - 3' (配列番号 : 12)。

【1631】

いずれの場合 (肝組織及び脂肪組織) においても、放射される蛍光の量は、反応の開始時に存在する c D N A の量に正比例し、P C R の間に増幅される。試験した各々の標的について、一連の溶液について、数 μ l の異なる逆転写溶液で作製した混合物の連続希釈に

より実施した。各々の標的の発現の相対レベルを、このように、この範囲に関連する点により得られる効率曲線を使用することにより決定した。

【 1 6 3 2 】

次に、対象となる遺伝子の発現レベルをレファレンス遺伝子のレベル発現に関して標準化した：

- 3 6 B 4、肝組織において（その特異的プライマーは：センスプライマー：
5' - C A T G C T C A A C A T C T C C C C C T T C T C C - 3'（配列番号：15）
及びアンチセンスプライマー：5' - G G G A A G G T G T A A T C C G T C T C C A C
A G - 3'（配列番号：16））、
- 1 8 S、脂肪組織において（その特異的プライマーは：センスプライマー：
5' - C G G A C A C G G A C A G G A T T G A C A G - 3'（配列番号：17）及び
アンチセンスプライマー：5' - A A T C T C G G G T G G T G G C T G A A C G C - 3'
（配列番号：18））。

10

【 1 6 3 3 】

次に、インダクション係数、すなわち、相対シグナル（本発明の化合物により誘発された）と対照群で得られた相対値の平均との比率を、各々のサンプルについて算出した。インダクション係数が高ければ高いほど、化合物は遺伝子発現をより促進する。最終結果を各々の実験群内におけるインダクション値の平均として表わした。

【 1 6 3 4 】

結果

20

血漿脂質の測定

図 4 a 及び 4 b、5 a 及び 5 c に関連する結果は、25、50、100、及び 200 mpk で投与した化合物 1 での処置の 7 日間後、又は 10、30、もしくは 100 mpk で投与した化合物 2 1 での処置の 7 日間後、全コレステロール及びトリグリセリドレベルにおける顕著な用量依存的な低下を示した。

【 1 6 3 5 】

図 5 b は、化合物 2 1 での 7 日間の処置が、リポタンパク質分画中のコレステロール分布における改変を導き、VLDL 分画及びLDL 分画中で有意に低下し、HDL コレステロール分画中で有意に上昇することを示す。

30

【 1 6 3 6 】

定量的 R T - P C R による遺伝子発現の分析

図 4 c、4 d、5 d 及び 5 e において提示した結果は、本発明の化合物が、PDK - 4 をコード化する遺伝子の肝臓での発現における有意な上昇、及びACO をコード化する遺伝子の肝臓での発現における有意な上昇を誘発することを示した。図 4 e の開示した結果は、本発明の化合物がApocIIIの肝臓での発現における有意な低下を誘発することを示す。図 4 f において提示した結果は、本発明の化合物が脂肪組織においてPEPK をコード化する遺伝子の発現における有意かつ用量依存的な上昇を誘発することを示す。

【 1 6 3 7 】

結論

本発明者らは、本発明の化合物が脂質低下特性を有し、血漿のコレステロール率及びトリグリセリド率を低下させることを示す。本発明の化合物は、有益なHDL - コレステロール分画を上昇する適性も有する。加えて、本発明者らは、本発明の化合物が、脂質及び糖質の代謝に高度に関与する酵素をコード化する遺伝子の発現のレギュレーターであることを示した。インビボで得られたこれらの結果は、脂質異常症などの主な病理のための本発明の化合物の治療可能性を実証する。

40

【 1 6 3 8 】

実施例 20 . db / db マウスにおける抗糖尿病特性及び脂質低下特性のための本発明の化合物のインビボでの評価

原理

本発明の化合物のインスリン耐性特性及び脂質低下特性を、本発明の化合物での経口処

50

置後、血漿脂質をアッセイすることにより、血漿グルコース及びインスリンのレベルを測定することにより、及び P P A R 標的遺伝子の遺伝子発現の分析により、インビボで評価した。これらのテストを d b / d b マウスにおいて実施した。

【 1 6 3 9 】

プロトコール

動物の処置

雌 d b / d b マウスを 20 ± 3 の一定温度で 12 時間 / 12 時間の明 / 暗サイクルに保った。1 週間の順化期間後、マウスの体重を量り、実験前に決定したそれらの体重及びそれらの血漿脂質率の均一な分布を与えるように選択した動物 8 匹の群に分けた。被験化合物をカルボキシメチルセルロース (Sigma C4888) 中に懸濁し、選んだ用量で 1 日 1 回 28 日間、胃内チューブ給餌により投与した。動物に食物と水を自由摂取させた (標準食餌)。食物の摂取及び体重増加を、実験を通して記録した。実験の終了時、動物を 4 時間の絶食後に麻酔し、血液サンプルを (E D T A) 抗凝血剤を使用して採取し、次に、マウスの体重を量り、安楽死させた。血漿を 3,000 回転 / 分で 20 分間の遠心分離により分離した。サンプルを + 4 に保った。

【 1 6 4 0 】

肝組織及び精巢上体脂肪組織のサンプルを採取し、直ちに液体窒素中で凍結し、次に、その後の分析のために - 80 で保存した。

【 1 6 4 1 】

血漿脂質の測定

血漿脂質濃度 (総コレステロール及びトリグリセリド) を、提供者の推奨に従って、酵素アッセイ (bioMerieux-Lyon-France) により測定した。

【 1 6 4 2 】

血糖値の測定及びインスリン血症

マウス血漿グルコースを、酵素比色法に従い、Glucose R T U キット (Biomerieux) を使用して測定した。グルコースがグルコースオキシダーゼの作用下でグルコン酸に変換され; 該反応は過酸化水素を放出した。過酸化水素を Trinder 反応に従って測定し、それは、ペルオキシダーゼの作用下で、ならびにフェノール及びアミノ - 4 - アンチピリンの存在下において、水及び着色産物キノンイミンを産生した。キノンイミンに起因する色強度は、サンプル中に存在するグルコースの量に比例する。

【 1 6 4 3 】

マウスインスリンを E L I S A 法を使用して (提供者 Crystal chem. からの I N S K R 020 キットを使用して) 測定した。マイクロプレートにマウス抗インスリン抗体でコートした。次に、インスリンについてアッセイするための血清をプレート上に置いた。モルモット抗インスリン抗体を使用し、マウスインスリン及び抗インスリンモノクローナル抗体により形成される複合体を認識した。最後に、ペルオキシダーゼで標識した抗モルモット抗体を添加し、モルモット抗インスリン抗体に結合した。比色反応を、O P D (Ortho Phenyl Diamine) 酵素基質を添加することにより実施した。色の強度はサンプル中に存在するインスリンの量に比例した。

【 1 6 4 4 】

定量的 R T - P C R による遺伝子発現の分析

肝組織

全 R N A を肝臓断片から、NucleoSpin (登録商標) 96 R N A キット (Macherey Nage l, Hoerd t, France) を使用し、製造者の指示に従って抽出した。

【 1 6 4 5 】

精巢上体脂肪組織

精巢上体脂肪組織の全 R N A を、グアニジンチオシアネートを使用した方法により組織から抽出した。組織を、Polytron を使用して、5 ml の溶解バッファー (グアニジンチオシアネート 4 M、E D T A p H 8 10 mM、T r i s H C l p H 7 . 5 50 mM、及び b - メルカプトエタノール 1 . 4 %) 中で短時間ホモジナイズした。層を分離するために、5

10

20

30

40

50

0.0 μlの酢酸ナトリウム 2M pH 4、5 mlのフェノール、及び 2 mlのクロロホルム / イソamilアルコール (49 : 1) 混合物を添加した。遠心分離後、水層を回収し、RNA をイソプロパノールの存在下において沈殿した。2 回目の沈殿後、RNA を 70 %エタノールで洗浄し、乾燥し、次に、容積の RNAse 不含水中に再度懸濁した。次に、RNA の精製 / DNAse I 処置のステップを、NucleoSpin (登録商標) 96 RNA キット (Macherey Nagel) を使用し、製造者の指示に従って行った。次に、1 μg の全 RNA (Ribogreen RNA 定量キット (Molecular Probes) を使用することにより定量) を、バッファ 1 × (Sigma)、1.5 mM DTT、0.18 mM dNTP (Promega)、200 ng p d N 6 (Amersham)、30 U RNAse インヒビター (Sigma)、及び 1 μl MMLV - RT (Sigma) を含む全容積 20 μl 中で 37 °C にて、1 時間の反応させることにより、cDNA に逆転写した。

10

【1646】

定量的 PCR 実験を MyiQ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Biorad, Marne-la-Coquette, France) を使用して行い、iQ SYBR Green Supermix キットを使用し、製造者の推奨に従って、96 ウェルプレートにおいて 55 °C のハイブリダイゼーション温度で 5 μl の希釈した逆転写溶液中で実施した。試験した遺伝子に特異的なプライマー対を使用した：

- ・ PDK 4 : センスプライマー : 5' - T A C T C C A C T G C T C C A A C A C C T G - 3' (配列番号 : 1) 及びアンチセンスプライマー : 5' - G T T C T T C G G T T C C C T G C T T G - 3' (配列番号 : 2)
- ・ CPT 1 b : センスプライマー : 5' - G G A C T G A G A C T G T G C G T T C C T G - 3' (配列番号 : 7) 及びアンチセンスプライマー : 5' - A G T G C T T G G C G G A T G T G G T T - 3' (配列番号 : 8)
- ・ Apo C I I I : センスプライマー : 5' - C T C T T G G C T C T C C T G G C A T C - 3' (配列番号 : 5) 及びアンチセンスプライマー : 5' - C G A T C C T G G A C C G T C T T G G A - 3' (配列番号 : 6)
- ・ FG b : センスプライマー : 5' - A A G A A G A T G G T G G T G G C T G G T G - 3' (配列番号 : 9) 及びアンチセンスプライマー : 5' - G G G A C T A T T G C T G T G G G A A G - 3' (配列番号 : 10)
- ・ PEPC K : センスプライマー : 5' - A A G G A A A A C G C C T T G A A C C T - 3' (配列番号 : 11) 及びアンチセンスプライマー : 5' - G T A A G G G A G G T C G G T G T G A - 3' (配列番号 : 12)。

20

30

【1647】

放射される蛍光の量は、反応の開始時に存在する cDNA の量に正比例し、PCR の間に増幅された。試験した各々の標的について、一連の溶液について、数 μl の異なる逆転写溶液で作製した混合物の連続希釈により実施する。各々の標的の発現の相対レベルを、このように、この範囲に関連する点により得られる効率曲線を使用することにより決定した。

【1648】

次に、対象となる遺伝子の発現レベルを、肝組織において、レファレンス遺伝子 36 B 4 のレベル発現に関して (その特異的プライマーは : センスプライマー : 5' - C A T G C T C A A C A T C T C C C C C T T C T C C - 3' (配列番号 : 15) 及びアンチセンスプライマー : 5' - G G G A A G G T G T A A T C C G T C T C C A C A G - 3' (配列番号 : 16))、及びレファレンス遺伝子 18 S に関する脂肪組織 (その特異的プライマーは : センスプライマー : 5' - C G G A C A C G G A C A G G A T T G A C A G - 3' (配列番号 : 17) 及びアンチセンスプライマー : 5' - A A T C T C G G G T G G T G G C T G A A C G C - 3' (配列番号 : 18)) に関して標準化した。次に、インダクション係数を各々のサンプルについて算出した。インダクション係数が高ければ高いほど、化合物は遺伝子発現をより促進する。最終結果を各々の実験群内におけるインダクション値の平均として表わした。

40

50

【 1 6 4 9 】

結果血漿脂質の測定

図 6 a 及び 6 b、7 a 及び 7 b は、1 0、3 0、又は 1 0 0 mpk で投与した化合物 1、及び 1 0 0 mpk で投与した化合物 2 1 での 2 8 日間の処置後の血漿トリグリセリドレベル及び遊離脂質レベルと、対照動物で得られるレベルとの比較を可能にする。予想外に、トリグリセリドレベル及び遊離脂質レベルは、本発明の化合物での処置のおかげで有意に（及び用量依存的に）低下した。

【 1 6 5 0 】

糖血症及びインスリン血症の測定

図 6 c、6 b、7 c、及び 7 b は、1 0、3 0、又は 1 0 0 mpk で投与した化合物 1、及び 1 0 0 mpk で投与した化合物 2 1 での 2 8 日間の処置後の血漿グルコースレベル及びインスリンレベルと、対照動物で得られるレベルとの比較を可能にした。予想外に、糖血症及びインスリン血症は、本発明の化合物での処置のおかげで有意に（及び用量依存的に）低下した。

【 1 6 5 1 】

定量的 R T - P C R による遺伝子発現の分析

本発明者らは、本発明の化合物が P P A R 標的遺伝子発現のインビボレギュレーターであることも示した。図 6 e ~ 6 h 及び 7 e ~ 7 i において提示した結果は、d b / d b マウスに 5 0 mpk で 2 8 日間投与した化合物 1 及び 2 が、肝臓において、P D K - 4（図 6 f 及び 7 f）ならびに C P T 1 b（図 6 f 及び 7 f）をコード化する遺伝子の肝臓での発現における有意な上昇、ならびに、A p o C I I I（図 6 g 及び 7 g）及び F B b（図 6 h 及び 7 h）をコード化する遺伝子の発現における有意な低下を示した。実験データは、本発明の化合物が、P E P C K をコード化する遺伝子の肝臓での発現における有意な上昇を誘発することも示した。

【 1 6 5 2 】

すべてのこれらの遺伝子が、脂質及び糖質の代謝、ならびに抗炎症反応に高度に関与する酵素をコードするのは確かである。それらの発現が本発明の化合物によってレギュレーションされるとの事実は、本発明の化合物が代謝病理の処置に関する主な興味を有するとの考え方を強化した。

【 1 6 5 3 】

結論

予想外に、開示した実験データは、インビボで、本発明の化合物が、インスリンに対する感受性を改善し、並行して、脂質低下効果（トリグリセリド及び遊離脂質レベルの低下）を誘発することを示す。加えて、開示された実験データは、本発明の化合物が、P P A R 活性化によりレギュレーションされ、脂質及び糖質の代謝、ならびに抗炎症反応に高度に関与する酵素をコードする遺伝子の発現を調節することを示す。

【 1 6 5 4 】

実施例 2 1 . ラットにおける本発明の化合物のアンギオテンシン I I アンタゴニスト特性のインビボでの評価（静脈内投与）

本発明の化合物のアンギオテンシン I I アンタゴニスト特性を、ウィスター系の正常血圧ラットにおける静脈内投与によりインビボで評価した。

【 1 6 5 5 】

原理

この実験手順は、高血圧をアンギオテンシン I I の継続静脈内投与（実施例 2 1 . 1）又はアンギオテンシン I I の反復静脈内投与（実施例 2 1 . 2）のいずれかにより誘発したウィスターラットにおける本発明の化合物の降圧効果を示すことを意図した。動物を漸増用量の本発明の化合物で静脈内処置した。試験を確証するために、対照動物に、同じ条件で、賦形剤自体又はレファレンスのいずれかを投与した。

【 1 6 5 6 】

実施例 2 1 . 1 ラットにおける本発明の化合物のアンギオテンシン I I アンタゴニスト特性のインビボでの評価（静脈内投与）：アンギオテンシン I I 灌流下での動物の処置
プロトコール

ウィスターラット（雄 - 200 ~ 250 g - 5 ~ 6 週齢 - CERJ）を外科手術のためにペントバルビタール（50 mg / kg）を使用して麻酔した。カテーテルをアンギオテンシン I I 灌流のために右頸静脈中に置いた。カテーテルを本発明の化合物の投与のために左頸静脈中に置いた。100 ng / kg / 分でのアンギオテンシン I I 灌流を、5 ml / 時間でセットした自動シリンジを使用して実施した（賦形剤 NaCl 0.15 M）。 Na_2CO_3 / NaHCO_3 （50 mM pH 9.6）の溶液が、本発明の化合物の賦形剤としての役割を果たした。動脈圧をカテーテルを介して頸動脈中にセットしたセンサーを使用して測定した。

【1657】

結果

動物の動脈圧を、アンギオテンシン I I 灌流を置く前に、基本条件において数分間測定した。mmHg で表わす平均動脈圧（P）が、安定したプラトーまで上がった。安定化した後、本発明の化合物の連続注入を実施した。パラメーターをリアルタイムで追跡し、先の注入がその最大の効果に達した時に注入を実施した。

【1658】

アンギオテンシン I I 灌流下で、漸増用量の本発明の化合物は、化合物 1（図 8 a）及び化合物 21（図 8 b）で得られた結果により示される通り、有意かつ用量依存的な方法においてアンギオテンシン I I に対するアンタゴニスト効果を示した。

【1659】

実施例 2 1 . 2 ラットにおける本発明の化合物のアンギオテンシン I I アンタゴニスト特性のインビボでの評価（静脈内投与）：アンギオテンシン I I の反復投与での動物の処置
プロトコール

ウィスターラット（雄 - 200 ~ 250 g - 5 ~ 6 週齢 - CERJ）を外科手術のためにペントバルビタール（50 mg / kg）を使用して麻酔した。カテーテルをアンギオテンシン I I 投与のために右頸静脈中に置いた。カテーテルを本発明の化合物の投与のために左頸静脈中に置いた。アンギオテンシン I I のボーラス投与が、所定の間隔で、実験者により、手動シリンジを使用して実施された。

【1660】

結果

動物の動脈圧を数分間、基礎条件で測定した；次に、アンギオテンシン I I の 3 回連続での静脈内投与（50、100、及び 200 ng / kg）を実施した。アンギオテンシン I I のボーラス投与毎に、mmHg で表す平均動脈圧がごく一時的な方法において上昇した。次に、本発明の化合物を静脈内に注入し（20 mpk）、アンギオテンシン I I の 3 ボーラス投与のサイクルを反復した。本発明の化合物の降圧特性を、本発明の化合物の投与の前後で、アンギオテンシン I I に対する反応の範囲を比較することにより評価した。

【1661】

アンギオテンシン I I の反復投与下で、本発明の化合物は、単回投与で、化合物 1 が図 8 c において示す通り、アンギオテンシン I I に対するアンタゴニスト効果を示した。

【1662】

実施例 2 2 . 本発明の化合物の心臓保護特性のインビトロでの評価
原理

2 つの先の実施例（実施例 2 0 及び実施例 2 1）は、本発明の化合物がインビボで少なくとも 2 つの薬理学的特性：アンギオテンシン I I アンタゴニスト及び PPAR アゴニストを有することを示した。この試験の目的は、主な病理：脂質異常症に関連する、又は関連しない動脈性高血圧に対する本発明の分子の治療効果を測定することである。

【1663】

10

20

30

40

50

プロトコール

動物の処置

S H R ラット（自然発症高血圧ラット）（雄 - 300 ~ 320 g - 16 週齢 - Charles River France）を、 20 ± 3 の一定温度で 12 時間 / 12 時間の明 / 暗サイクルに保った。テストしている本発明の化合物をカルボキシメチルセルロース（Sigma c4888）中に懸濁し、選んだ用量で 1 日 1 回 14 日間、胃内チューブ経管栄養により動物に投与した。動物に食物と水を自由摂取させた。

【1664】

動脈圧の測定

実験の終了時、5 時間の絶食後、動物を外科手術のためにペントバルビタール（50mg / kg）を使用して麻酔した。ヘパリンで処置したカテーテルを頸動脈中に置き、動脈圧を測定した。第 2 のカテーテルを頸静脈中に置き、アンギオテンシン II を投与した。動脈圧を測定し、基礎トーンで 15 分間記録した。この段階で、対照動物の平均動脈圧を、本発明の化合物を受けた動物のそれと比較した。15 分後、アンギオテンシン II（50 ng / kg）の 3 連続静脈内投与を実施し、本発明の化合物で処置した動物のアンギオテンシン II に対する反応を評価した。

10

【1665】

動脈圧測定の終了時、血液サンプルを抗凝固剤（EDTA）を使用して採取し、次に、動物を安楽死させた。血漿を 3,000 回転 / 分で 20 分間の遠心分離により分離した。サンプルを +4 に保った。

20

【1666】

肝組織サンプル及び精巢上体脂肪組織サンプルを採取し、重さを量り、直ちに液体窒素中で凍結し、次に、その後の分析のために -80 で保存した。

【1667】

脂質パラメーターの測定

コレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸、及びグルコースの血漿総濃度を、酵素アッセイ（bioMerieux-Lyon-France 及び Wako-Japan）により、提供者の推奨に従って測定した。

【1668】

インスリン血症を ELISA（Crystal Chem Inc-USA）方法により、提供者の推奨に従って決定した。

30

【1669】

定量的 RT - PCR による遺伝子発現の分析

定量的 RT - PCR による遺伝子発現分析を、先に記載した手順（実施例 20）に従って実施した。

【1670】

結果

脂質パラメーターの測定

図 9 は、150 mpk の化合物 1 での 14 日間の処置後のトリグリセリド率を示す。血漿トリグリセリド率は、処置により予想外に低下した。

40

【1671】

動脈圧の測定

アンギオテンシン II の反復静脈内投与前

慢性処置後、本発明の化合物は、図 10 a における 150 mpk での化合物 1 により示される通り、降圧効果を示した。

【1672】

アンギオテンシン II の反復静脈内投与後

アンギオテンシン II の慢性処置及び反復投与後、本発明の化合物は、図 10 b における 150 mpk での化合物 1 及び図 10 c における 100 mpk での化合物 2 1 により示される通り、アンギオテンシン II に対する有意なアンタゴニスト効果を示した：アンギオテン

50

シン I I により誘発された高血圧における低下は、本発明の化合物のアンタゴニスト効果を実証した。

【 1 6 7 3 】

定量的 R T - P C R による遺伝子発現の分析

図 1 1 a 及び 1 1 b において提示した結果は、本発明の化合物が、A C O 及び P D K - 4 をそれぞれコード化する遺伝子の肝臓での発現における有意な上昇を誘発することを示した。

【 1 6 7 4 】

結論

血漿トリグリセリド率における低下は、本発明の化合物の脂質低下特性を実証した。さらに、本発明者らは、本発明の化合物が降圧特性を有することを示した。

【 1 6 7 5 】

高血圧ラットにおいてインビボで得られたこれらの結果は、脂質異常症に関連する、又は関連しない高血圧などの主な病理のための本発明の化合物の治療可能性を実証した。

【 1 6 7 6 】

実施例 2 3 . 単球における本発明の化合物の抗炎症特性のインビトロでの評価

原理

本発明の化合物の抗炎症効果を、本発明の化合物により 2 4 時間処置し、P M A (ホルボール 1 2 - ミリステート 1 3 - アセテート、これは細胞における炎症反応及びマクロファージへのそれらの分化を促進する)で同時に刺激した T H P 1 単球による M C P 1 (単球走化性タンパク質 - 1)の分泌を測定することにより評価した。M C P - 1 の分泌が少なければ少ないほど、本発明の化合物はより多く炎症反応を阻止した。

【 1 6 7 7 】

プロトコール

T H P - 1 細胞の培養及び処置

T H P - 1 ヒト単球株 (供給元 : A T C C) を、2 5 mM H e p e s (Gibco; 42401-018)、1 % グルタミン (Gibco; 25030-24)、1 % ペニシリン / ストレプトマイシン (Biocrom AG; A 2213)、及び 1 0 % 脱補体化 (decomplemented) ウシ胎児血清 (SVF. Gibco; 26050-088) を補充した R P M I 1 6 4 0 培地中で培養した。

【 1 6 7 8 】

細胞を、8 7 0 , 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で 2 4 ウェルプレート (Primaria BD Falcon) 中にプレATINGし、次に、5 ng / ml のホルボール 1 2 - ミリステート 1 3 - アセテート (P M A) 及び 1 μ M の本発明の化合物 8 の存在下において、0 . 2 % ウシ胎児血清を含む培養液中で 3 7 にて及び 5 % C O ₂ で 2 4 時間インキュベーションした。本発明の化合物をジメチルスルホキシド (DMSO, Fluka; 41640) 中に溶解した。本発明の化合物の効果を D M S O 単独の効果と比較した。

【 1 6 7 9 】

R N A 抽出、逆転写、及び定量的 P C R

処置後、全 R N A を細胞から、NucleoSpin (登録商標) 9 6 R N A キット (Macherey Nagel, Hoerd, France) を使用し、製造者の指示に従って抽出した。

【 1 6 8 0 】

次に、1 μ g の全 R N A (分光光度計リーディングにより定量) を、バッファー 1 × (Sigma)、1 . 5 mM D T T、0 . 1 8 mM d N T P (Promega)、2 0 0 ng p d N 6 (Amersham)、3 0 U R N a s e インヒビター (Sigma)、及び 1 μ l M M L V - R T (Sigma) を含む全容積 2 0 μ l 中で 3 7 にて、1 時間の反応により、c D N A に逆転写した。

【 1 6 8 1 】

定量的 P C R 実験を、MyiQ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Biorad, Marnes-la-Coquette, France) を使用して行い、iQ SYBR Green Supermix キットを使用し、製造者の推奨に従って、9 6 ウェルプレートにおいて 5 5 のハイブリダイゼーション温度で、5 μ l の希釈した逆転写溶液中で実施した。試験した遺伝子に特異的なプライマ

10

20

30

40

50

ー対を使用した：

・MCP1：センスプライマー：5' - AGTCTTCGGAGTTTGGGTTTG - 3'（配列番号：13）及びアンチセンスプライマー：5' - AGGAAGATCTCAGTGCAAGAGG - 3'（配列番号：14）

【1682】

放射される蛍光の量は、反応の開始時に存在するcDNAの量に正比例し、PCRの間に増幅された。試験した各々の標的について、一連の溶液について、数μlの異なる逆転写溶液で作製した混合物の連続希釈により実施した。各々の標的の発現の相対レベルを、このように、この範囲に関連する点により得られる効率曲線を使用することにより決定した。

10

【1683】

次に、対象となる遺伝子の発現レベルを、肝組織において、レファレンス遺伝子36B4のレベル発現に関して標準化した：（その特異的プライマーが：センスプライマー：5' - CATGCTCAACATCTCCCTTCTCC - 3'（配列番号：15）及びアンチセンスプライマー：5' - GGGAAAGGTGTAAATCCGTCTCCACAG - 3'（配列番号：16））。

【1684】

次に、インダクション係数を各々のサンプルについて算出した。インダクション係数が高ければ高いほど、化合物は遺伝子発現をより促進する。最終結果を各々の実験群内におけるインダクション値の平均として表わした。

20

【1685】

結果

本発明者らは、インビトロの単球において、本発明の化合物が抗炎症効果を有することを示した。図12において提示した結果は、本発明の化合物3が、10μMで、単球によるMCP1の発現における有意な減少を誘発することを示す。

【1686】

結論

予想外に、開示した実験データは、本発明の化合物が、PMAにより刺激された単球において抗炎症効果を有することを示した。

30

【1687】

実施例24． 内皮細胞における本発明の化合物の抗炎症特性のインビトロの評価

原理

本発明の化合物の抗炎症効果を、本発明の化合物で24時間処置し、次に、LPS（細胞において炎症反応を誘発するリポポリサッカライド）で24時間刺激したヒト臍帯静脈内皮細胞（HUEC）におけるMCP1（単球走化性タンパク質-1）、IL-8（インターロイキン8）、VCAM（血管細胞接着分子）、及びICAM（細胞接着分子-1）の分泌を測定することにより評価した。マーカーの分泌が少なければ少ないほど、本発明の化合物はより多く炎症反応を阻止した。

【1688】

プロトコール

40

HUEC細胞の培養及び処置

ヒト臍帯静脈の内皮細胞（HUEC、供給元：ATCC）を、EGM SingleQuots（CAMBREX；CC-4133、ゲンタマイシン及びウシ脳抽出物[BBE]を添加せず）及びHE補体（ヘパリン0.1g/L最終、[SIGMA；H3149]、hECGS[ヒト内皮細胞成長因子、Becton Dickinson；356006]0.03g/L最終）を補充したEBM培地（Endothelial Basal Media, CAMBREX；CC-3121）中で培養した。

【1689】

細胞を50,000細胞/ウェルの密度で24ウェルプレート（BD Biosciences；Biocoat 356408）中にプレーティングし、次に、HE補体なし、及び、10又は50μMの本発明の化合物を含む培養液中で37℃にて及び5% CO₂で24時間インキュベートした

50

。5 ng/ml のホルボール 12 - ミリステート 13 - アセテート (PMA) 及び 1 µM の本発明の化合物 3 の存在下における 0.2 % ウシ胎児血清。本発明の化合物をジメチルスルホキシド (DMSO, Fluka; 41640) 中に溶解した。本発明の化合物の効果を DMSO 単独の効果と比較した。

【1690】

炎症マーカーの分泌の測定

処置培地を採取し、マーカーの濃度を以下のセットを使用することにより測定した：

- 提供者の推奨に従った、Elisa "Human MCP-1 ELISA Set" (BD OptEIA; 555179)
- 提供者の推奨に従った、Elisa "Human IL-8 ELISA Set" (BD OptEIA; 555244)
- 提供者の推奨に従った、Elisa "Human VCAM-1" (R&D Biosciences; DY809)
- 提供者の推奨に従った、Elisa "Human ICAM-1" (R&D Biosciences; DY809)

10

【1691】

マーカーをプレート上にセットし、抗マーカー抗体により特異的に認識させた。前記の抗体は、ペルオキシダーゼで標識された二次抗体によりそれ自体が認識された。酵素反応に起因する呈色は、固定マーカー量に比例し、分光光度法を使用することにより測定できた。範囲は公知の濃度を代表する点から実施され、そこから各々のサンプルの MCP-1 濃度を算出した。A は公知の濃度を代表する濃度点から実施され、そこから各々のサンプルのマーカー濃度を算出した。最終結果を各々の実験群で得られるインダクション値の平均として表わした。インダクション係数、すなわち、本発明の化合物により誘発されたシグナルと対照群により誘発されたシグナルとの比率を算出した。この係数が弱ければ弱いほど、化合物はアッセイしたマーカーの分泌をより多く阻止した。

20

【1692】

結論

本発明者らは、インビトロの HUVEC において、本発明の化合物が抗炎症効果を有することを示した。図 13a、13b、13c、13d において開示した結果は、本発明の化合物が、10 及び 50 µM で、内皮細胞による炎症性マーカー (MCP-1、IL-8、VCAM、ICAM) の分泌における有意な低下を誘発することを示す。

【1693】

結論

予想外に、開示した実験データは、本発明の化合物が、PMA により刺激された内皮細胞 (HUVEC) に対する抗炎症効果を有することを示した。

30

【1694】

一般的な結論

本発明者らは、本発明の化合物が、脂質低下特性 (血漿コレステロールレベル及びトリグリセリドレベルの低下を導く) ならびに抗糖尿病特性 (血漿グルコース率及びインスリン率の低下を導く) を有することを示した。インビボで、本発明の化合物が、動脈圧を低下させる特性を有することも示された。

【1695】

本発明者らは、本発明の化合物が抗炎症特性を有することも示した。

【1696】

加えて、本発明者らは、本発明の化合物が、脂質及び糖質の代謝、ならびに抗炎症反応に高度に関与する酵素をコード化する遺伝子の発現のレギュレーターであることを示した。

40

【1697】

インビボ及びインビトロの実験で得られたすべてのこれらの結果は、脂質異常症、2 型糖尿病、及び肥満などの主な病理のための本発明の化合物の治療可能性を示す。

【1698】

【表 1】

参考文献

Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA and Kurtz TW, *Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity*, Hypertension, **2004**, 43 (5), 993-1002

10

Bergsma DJ, Ellis C, Kumar C, Nuthulaganti P, Kersten H, Elshourbagy N, Griffin E, Stadel JM and Aiyar N, *Cloning and characterization of a human angiotensin II type 1 receptor*, Biochem Biophys Res Commun, **1992**, 183 (3), 989-95

Bernhart C, Breliere J, Clement J, Nisato D, Perreault P, Muneaux C and Muneaux Y, *N-substituted heterocyclic derivatives, their preparation and the pharmaceutical compositions in which they are present*, **1993**, (US 5270317),

20

Bernhart C, Perreault P, Ferrari B, Muneaux Y, Assens J, Clement J, Haudricourt F, Muneaux C, Taillades J and Vignal M, *A new series of imidazolones: highly specific and potent nonpeptide AT1 angiotensin II receptor antagonists.*, J Med Chem, **1993**, 36 (22), 3371-80

30

Black SL, Jales AR, Brandt W, Lewis JW and Husbands SM, *The role of the side chain in determining relative delta- and kappa-affinity in C5'-substituted analogues of naltrindole*, J Med Chem, **2003**, 46 (2), 314-7

de Gasparo M, Inagami T, Wright JW and Unger T, *International Union of Pharmacology. XXIII. The Angiotensin II Receptors*, Pharmacol Rev, **2000**, 52 (3), 415-472

40

Denke MA, *Combination therapy*, J Manag Care Pharm, **2003**, 9 (1 Suppl), 17-9

Fox-Tucker J, *The Cardiovascular Market Outlook to 2010*, BUSINESS INSIGHTS REPORTS, **2005**, 1-174

International Atherosclerosis Society, *Harmonized Clinical. Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease*, **2003**,

Kintscher U, Lyon CJ and Law RE, *Angiotensin II, PPAR-gamma and atherosclerosis*, *Front Biosci*, **2004**, 9 359-69

Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Kim JA, Lee Y and Shin EK, *Additive beneficial effects of fenofibrate combined with candesartan in the treatment of hypertriglyceridemic hypertensive patients*, *Diabetes Care*, **2006**, 29 (2), 195-201

10

Kota BP, Huang TH and Roufogalis BD, *An overview on biological mechanisms of PPARs*, *Pharmacol Res*, **2005**, 51 (2), 85-94

20

Kurtz TW, *Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator*, *Acta Diabetol*, **2005**, 42 Suppl 1 S9-16

Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC and Staels B, *Sorting out the roles of PPARalpha in energy metabolism and vascular homeostasis*, *J Clin Invest*, **2006**, 116 (3), 571-580

30

McElwain S and Nelson J, *The preparation of orthoesters*, *J Am Chem Soc*, **1942**, 64 (8), 1825-27

Mensah M, *The Atlas of Heart Disease and Stroke*, **2004**,

Morphy R and Rankovic Z, *Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm*, *J Med Chem*, **2005**, 48 (21), 6523-43

40

Pendleton RG, Gessner G and Horner E, *Studies on inhibition of angiotensin II receptors in rabbit adrenal and aorta*, *J Pharmacol Exp Ther*, **1989**, 248 (2), 637-43

Raspe E, Madsen L, Lefebvre AM, Leitersdorf I, Gelman L, Peinado-Onsurbe J, Dallongeville J, Fruchart JC, Berge R and Staels B, *Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPARalpha activation*, J Lipid Res, **1999**, 40 (11), 2099-110

Sawyer JS, Schmittling EA, Palkowitz JA and Smith WJ, 3rd, *Synthesis of Diaryl Ethers, Diaryl Thioethers, and Diarylamines Mediated by Potassium Fluoride-Alumina and 18-Crown-6: Expansion of Scope and Utility(1)*, J Org Chem, **1998**, 63 (18), 6338-6343

10

Sullivan PM, Mezdoor H, Quarfordt SH and Maeda N, *Type III hyperlipoproteinemia and spontaneous atherosclerosis in mice resulting from gene replacement of mouse Apoe with human Apoe*2*, J Clin Invest, **1998**, 102 (1), 130-5

20

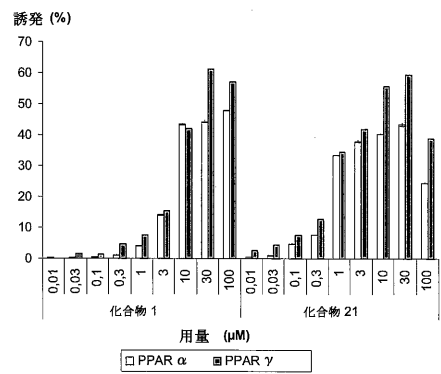
Tsang JW, Schmied B, Nyfeler R and Goodman M, *Peptide sweeteners. 6. Structural studies on the C-terminal amino acid of L-aspartyl dipeptide sweeteners*, J Med Chem, **1984**, 27 (12), 1663-8

Vera T, Taylor M, Bohman Q, Flasch A, Roman RJ and Stec DE, *Fenofibrate prevents the development of angiotensin II-dependent hypertension in mice*, Hypertension, **2005**, 45 (4), 730-5

30

Zou Y, Wang Q, Tao F and Ding Z, *Palladium catalyzed Suzuki cross-coupling reaction in molten tetra-n-butylammonium bromide*, Chin J Chem, **2004**, 22 215-8

【図 1 a】



【図 1 b】

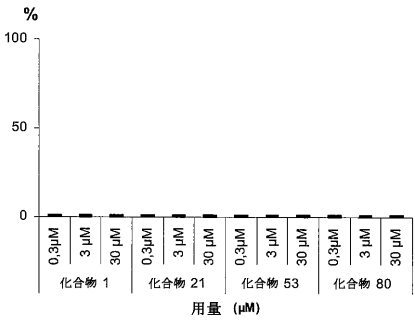
化合物	EC50 (μ M)	
	hPPAR α	hPPAR γ
1	2.98	4.83
2	9.85	8.56
4	6.54	>50
6	>50	3.59
9	>50	16.62
11	12.88	12.89
12	0.02	3.26
14	>50	3.44
19	>50	5.96
21	0.50	1.28
22	0.07	0.42
23	3.32	4.82
25	7.04	
27	27.10	3.97
28	11.35	9.58
30	1.85	2.54
31	6.56	4.10
32	10.48	2.74
33	0.90	0.74
34	3.52	4.33
35	1.85	3.69
36	0.70	0.52
37	0.71	0.40
38	1.03	3.11
39	1.65	1.69
40	4.51	6.26
41	10.62	5.17
42	2.25	1.72
43	0.36	0.65
44	1.32	1.13
45	3.50	1.68
46	0.59	0.61
47	0.48	0.33
48	2.21	0.48
49	10.36	3.40
50	1.82	1.24
51	3.19	1.04
52	7.79	5.19
53	11.14	10.18
54	2.53	3.13
55	0.31	2.40
56	>50	11.69
57	5.67	6.82
58	1.35	2.28
59	1.03	5.52
60	0.23	0.42

61	0.75	0.59
62	1.68	1.37
63	11.98	15.60
64	>50	18.31
65	33.07	14.00
68	3.82	3.13
69	11.90	7.62
70	13.81	4.41
71	6.57	1.18
72	0.42	0.29
73	0.50	0.21
74	0.49	3.41
75	11.85	>50
76	0.15	3.91
77	4.01	2.73
78	0.49	3.36
79	15.00	12.68
80	0.03	1.60
81	0.38	0.85
82	9.12	5.11
83	4.19	8.04
84	14.84	13.93
85	0.56	2.91
86	0.18	2.79
87	0.50	3.58
88	8.14	2.22
90	3.01	20.06

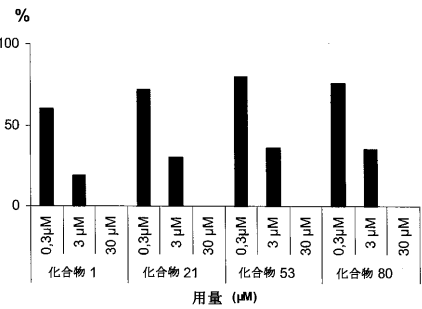
【図 2】

IC50 (μ M)		IC50 (μ M)	
化合物	IC50	化合物	IC50
1	0.59	58	0.88
5	2.10	59	2.30
6	0.62	60	1.30
7	2.80	61	1.40
11	1.50	62	1.70
12	2.70	63	3.20
13	0.85	64	1.10
14	3.50	65	2.30
16	0.61	66	0.93
17	1.40	67	1.50
21	0.58	68	4.60
22	1.80	69	1.90
24	1.90	70	0.51
25	4.10	71	0.41
29	1.20	72	0.65
33	3.40	73	1.40
36	3.40	76	1.10
37	4.60	79	0.36
39	3.20	80	0.39
40	3.10	83	0.68
42	2.80	84	1.40
44	2.00	85	1.00
49	0.32	86	1.40
52	0.47	87	2.50
53	0.16	88	1.10
54	0.29	89	0.55
55	0.50	91	1.80
56	0.64	93	6.70
57	0.40		

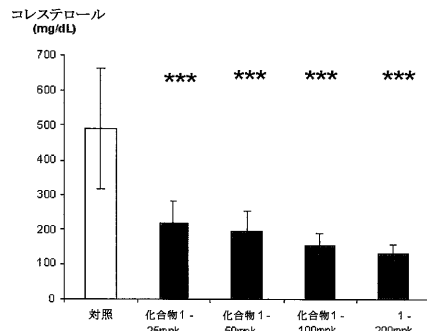
【図 3 a】



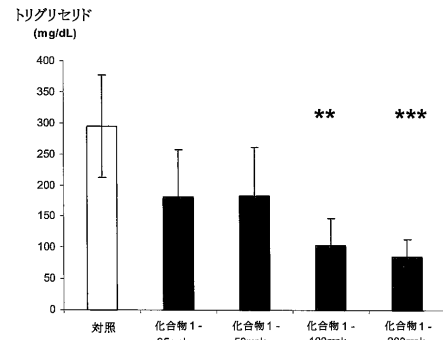
【図 3 b】



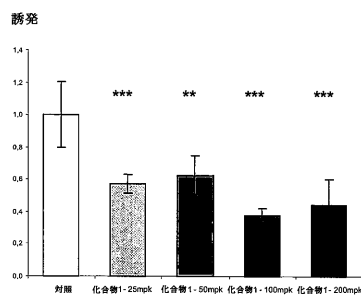
【図 4 a】



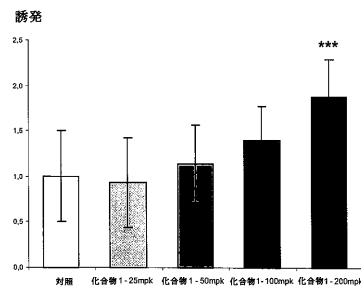
【図 4 b】



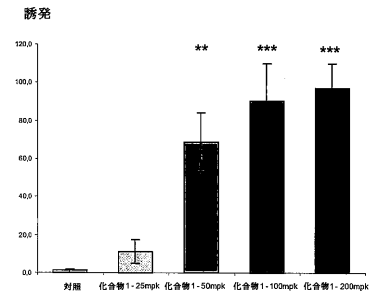
【図 4 e】



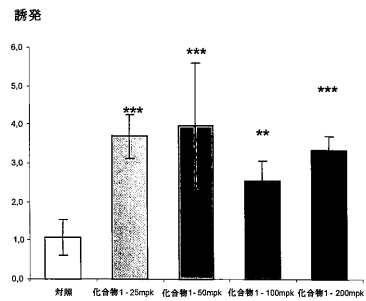
【図 4 f】



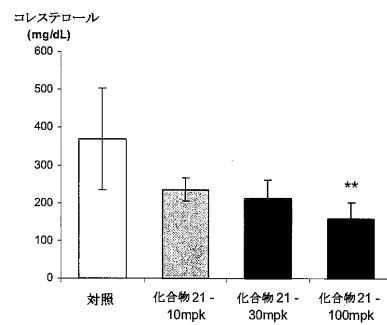
【図 4 c】



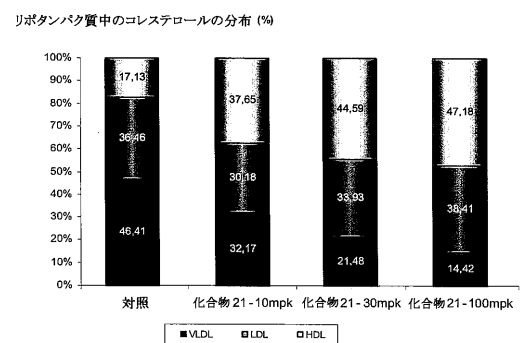
【図 4 d】



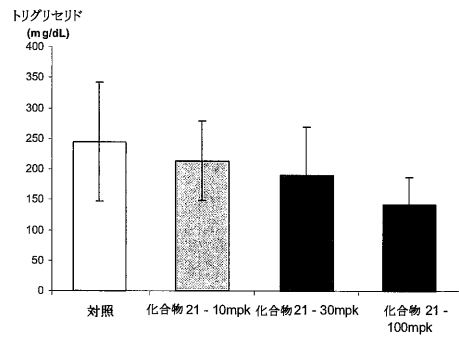
【図 5 a】



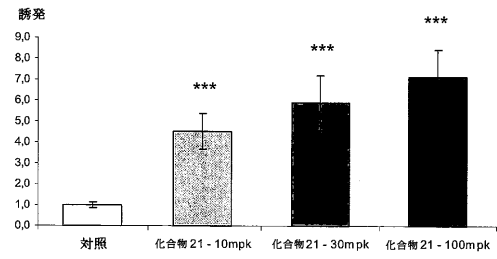
【図 5 b】



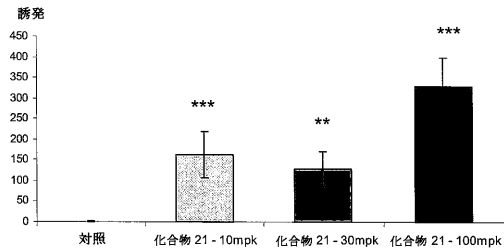
【図 5 c】



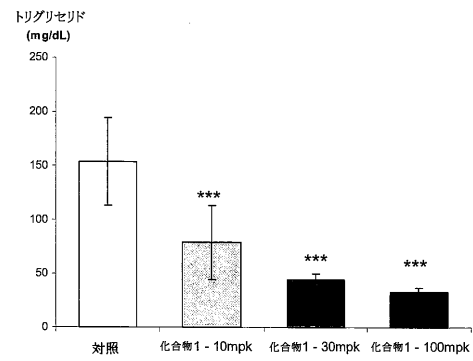
【図 5 e】



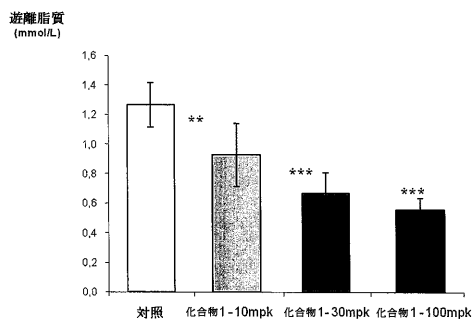
【図 5 d】



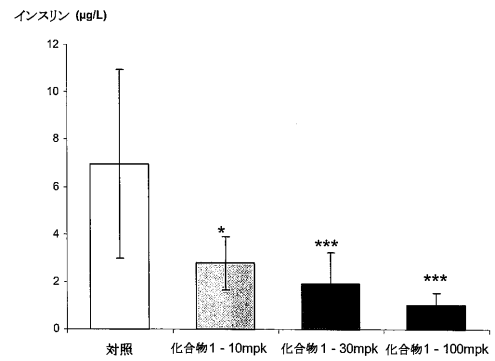
【図 6 a】



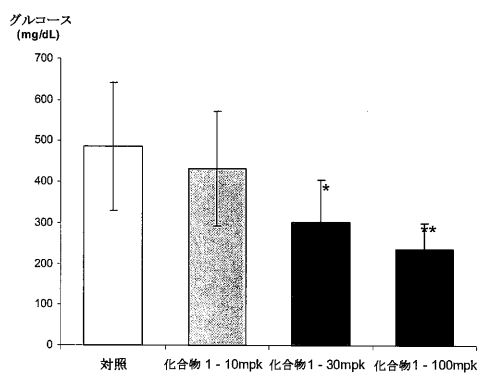
【図 6 b】



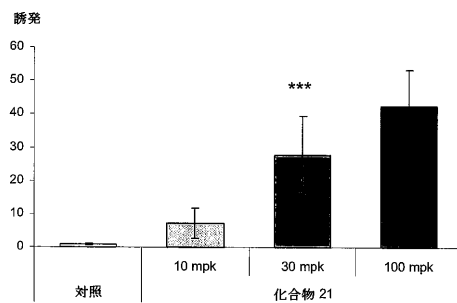
【図 6 d】



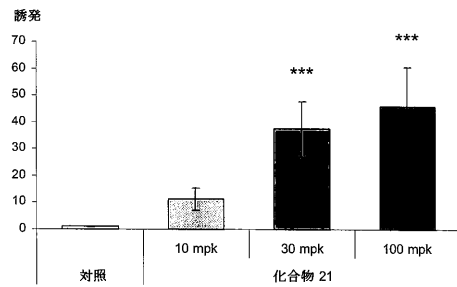
【図 6 c】



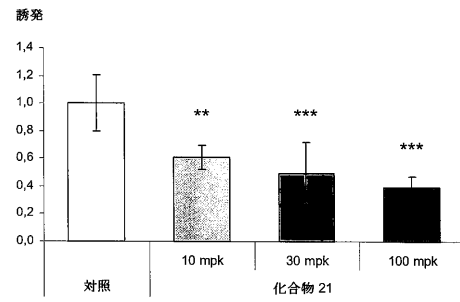
【図 6 e】



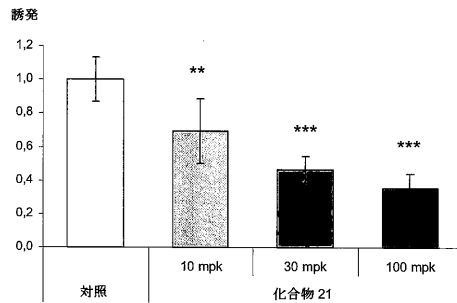
【図 6 f】



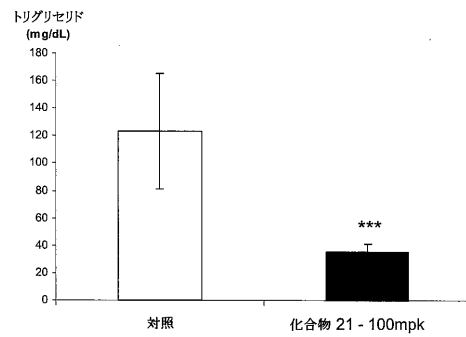
【図 6 h】



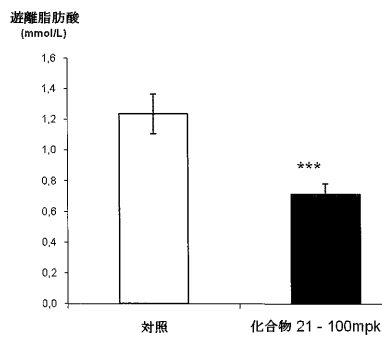
【図 6 g】



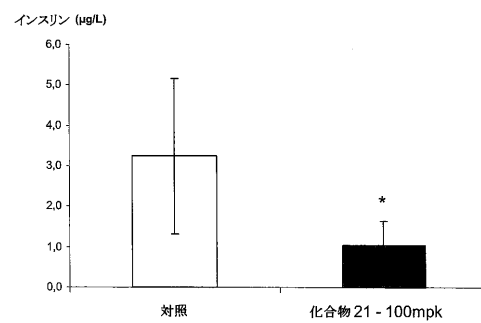
【図 7 a】



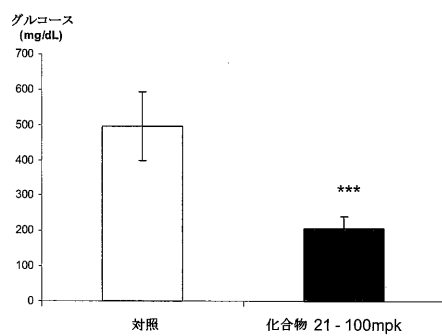
【図 7 b】



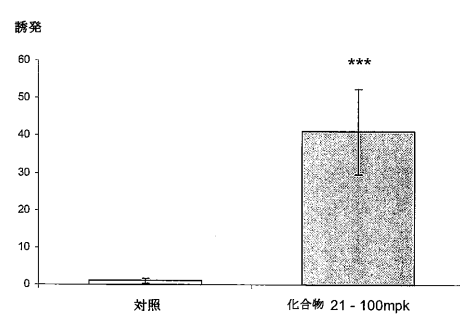
【図 7 d】



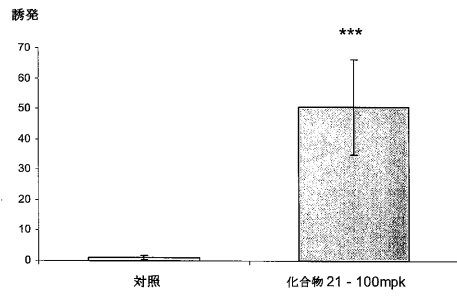
【図 7 c】



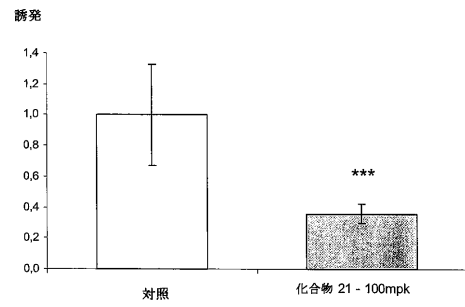
【図 7 e】



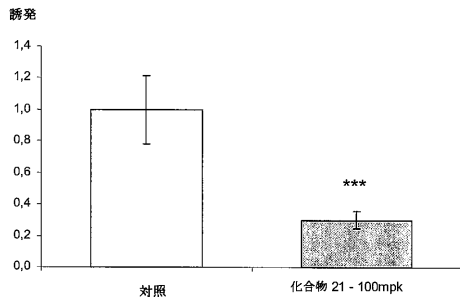
【図 7 f】



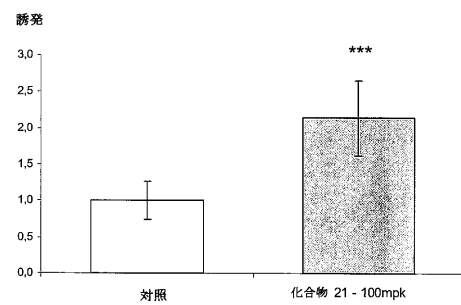
【図 7 h】



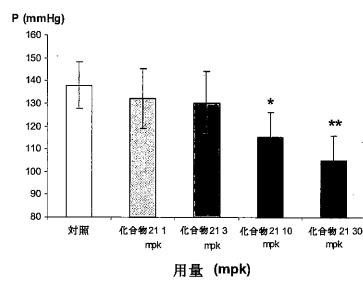
【図 7 g】



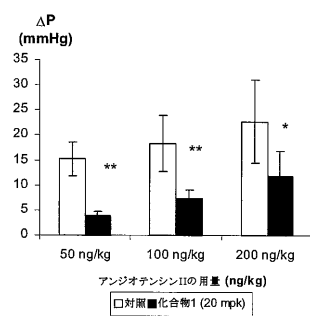
【図 7 i】



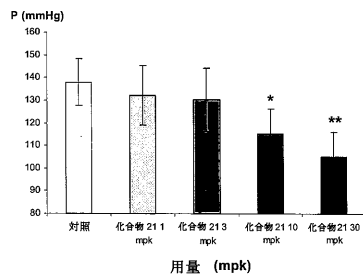
【図 8 a】



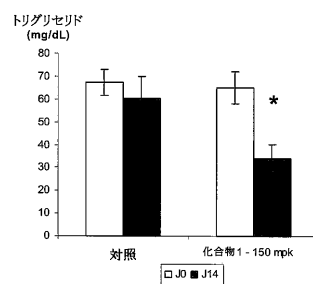
【図 8 c】



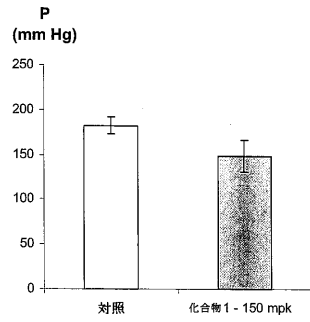
【図 8 b】



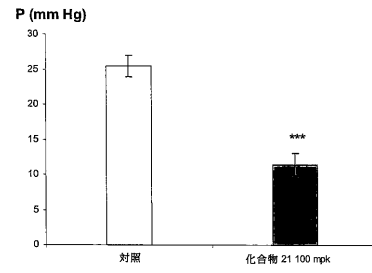
【図 9】



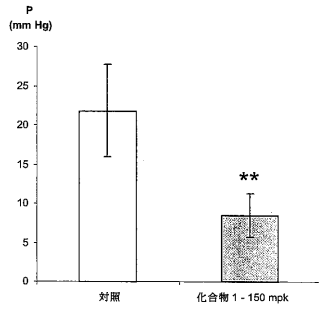
【図 10 a】



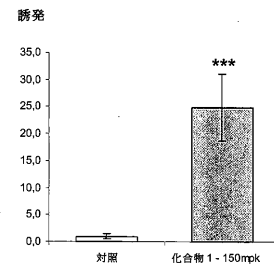
【図 10 c】



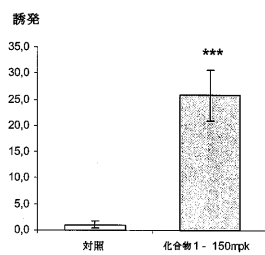
【図 10 b】



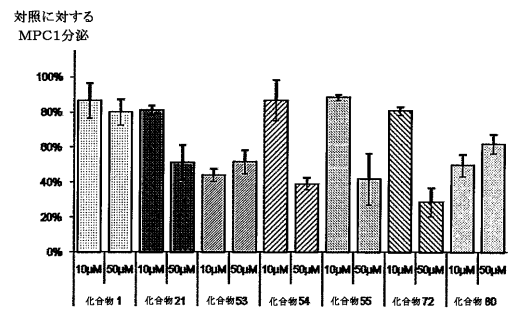
【図 11 a】



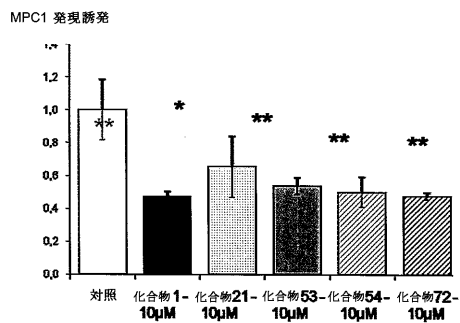
【図 11 b】



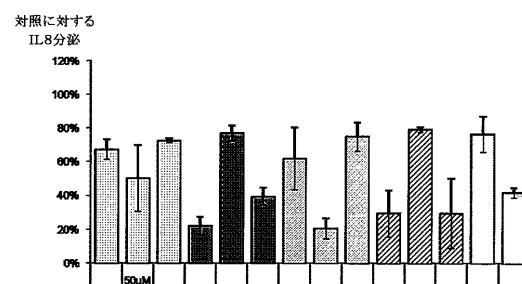
【図 13 a】



【図 12】

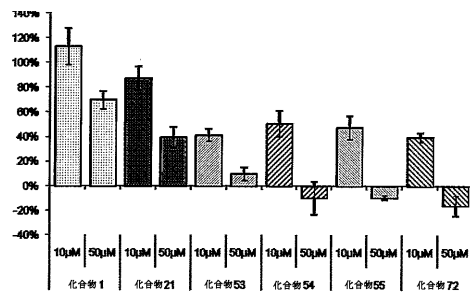


【図 13 b】



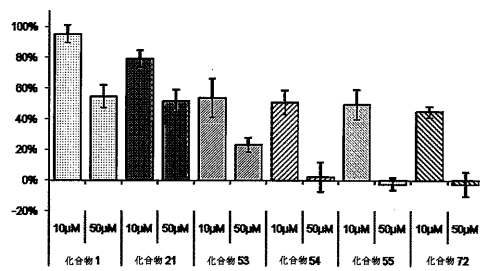
【図 1 3 c】

対照に対する
VCAM分泌



【図 1 3 d】

対照に対する
ICAM分泌



【配列表】

2009544675000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/051716

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/4166 A61P3/08	A61K31/4184 A61P3/10	C07D233/70 C07D409/06 A61P3/06
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) C07D		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/082621 A (BETHESDA PHARMACEUTICALS INC [US]; UNIV MISSISSIPPI [US]; PERSHADSINGH) 30 September 2004 (2004-09-30) the whole document	1-28
A	WO 2004/014308 A (BETHESDA PHARMACEUTICALS INC [US]; PERSHADSINGH HARRIHAR A [US]) 19 February 2004 (2004-02-19) cited in the application the whole document	1-28
A	WO 03/048130 A (LILLY CO ELI [US]; GIBSON TRACEY ANN [US]; JOHNSTON RICHARD DUANE [US]) 12 June 2003 (2003-06-12) the whole document	1-28
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubt 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search 22 janvier 2008		Date of mailing of the International search report 30/01/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/051716

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BERNHART G A ET AL: "A NEW SERIES OF IMIDAZOLONES: HIGHLY SPECIFIC AND POTENT NONPEPTIDEAT1 ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 36, no. 22, 1993, pages 3371-3380, XP002064391 ISSN: 0022-2623 the whole document</p>	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/051716

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004082621	A	30-09-2004	NONE
WO 2004014308	A	19-02-2004	AT 363277 T 15-06-2007
		AU 2003259081 A1	25-02-2004
		CA 2494909 A1	19-02-2004
		CN 1688305 A	26-10-2005
		DK 1536785 T3	24-09-2007
		EP 1536785 A2	08-06-2005
		ES 2288631 T3	16-01-2008
		HK 1078021 A1	05-10-2007
		JP 2006515566 T	01-06-2006
		KR 20050055701 A	13-06-2005
		MX PA05001543 A	19-08-2005
		US 2007054949 A1	08-03-2007
		US 2004127443 A1	01-07-2004
		US 2007185070 A1	09-08-2007
		US 2007203213 A1	30-08-2007
WO 03048130	A	12-06-2003	AU 2002356927 A1 17-06-2003
		BR 0214437 A	13-10-2004
		CA 2468846 A1	12-06-2003
		CN 1582279 A	16-02-2005
		EP 1453811 A2	08-09-2004
		HR 20040469 A2	31-10-2004
		HU 0402486 A2	29-03-2005
		JP 2005517643 T	16-06-2005
		KR 20050044606 A	12-05-2005
		MX PA04005123 A	17-02-2005
		NZ 532909 A	31-08-2006
		ZA 200404173 A	23-08-2005

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/051716

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K31/4166 A61K31/4184 C07D233/70 C07D409/06 A61P3/06 A61P3/08 A61P3/10		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2004/082621 A (BETHESDA PHARMACEUTICALS INC [US]; UNIV MISSISSIPPI [US]; PERSHADSINGH) 30 septembre 2004 (2004-09-30) le document en entier	1-28
A	WO 2004/014308 A (BETHESDA PHARMACEUTICALS INC [US]; PERSHADSINGH HARRIHAR A [US]) 19 février 2004 (2004-02-19) cité dans la demande le document en entier	1-28
A	WO 03/048130 A (LILLY CO ELI [US]; GIBSON TRACEY ANN [US]; JOHNSTON RICHARD DUANE [US]) 12 juin 2003 (2003-06-12) le document en entier	1-28
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évitable pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
22 janvier 2008		30/01/2008
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé
		Bérillon, Laurent

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/051716

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>BERNHART G A ET AL: "A NEW SERIES OF IMIDAZOLONES: HIGHLY SPECIFIC AND POTENT NONPEPTIDEAT1 ANTIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 36, no. 22, 1993, pages 3371-3380, XP002064391 ISSN: 0022-2623 le document en entier _____</p>	1-28

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2007/051716

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004082621	A	30-09-2004	AUCUN	
WO 2004014308	A	19-02-2004	AT 363277 T	15-06-2007
			AU 2003259081 A1	25-02-2004
			CA 2494909 A1	19-02-2004
			CN 1688305 A	26-10-2005
			DK 1536785 T3	24-09-2007
			EP 1536785 A2	08-06-2005
			ES 2288631 T3	16-01-2008
			HK 1078021 A1	05-10-2007
			JP 2006515566 T	01-06-2006
			KR 20050055701 A	13-06-2005
			MX PA05001543 A	19-08-2005
			US 2007054949 A1	08-03-2007
			US 2004127443 A1	01-07-2004
			US 2007185070 A1	09-08-2007
			US 2007203213 A1	30-08-2007
WO 03048130	A	12-06-2003	AU 2002356927 A1	17-06-2003
			BR 0214437 A	13-10-2004
			CA 2468846 A1	12-06-2003
			CN 1582279 A	16-02-2005
			EP 1453811 A2	08-09-2004
			HR 20040469 A2	31-10-2004
			HU 0402486 A2	29-03-2005
			JP 2005517643 T	16-06-2005
			KR 20050044606 A	12-05-2005
			MX PA04005123 A	17-02-2005
			NZ 532909 A	31-08-2006
			ZA 200404173 A	23-08-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 513/04	(2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 2 1
A 6 1 K 31/429	(2006.01)	A 6 1 K 31/429	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/41	(2006.01)	A 6 1 K 31/41	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 38/28	(2006.01)	A 6 1 K 37/26	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ブーイ , エディット

フランス国、エフ - 6 2 8 4 0 ロルジー、リュ・デ・ブリュロ 7 4

(72)発明者 マソン , クリストフ

フランス国、エフ - 5 9 1 3 0 ランベルサル、リュ・レイ・ブライユ 3 8

(72)発明者 ベルトラン , カリーヌ

フランス国、エフ - 5 9 2 3 6 フレランギアン、リュ・デュ・ボン・ルージュ 3 9

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB02 BB08 CC37 CC92 DD26

4C072 AA01 BB02 CC03 CC16 EE13 FF02 GG01 HH02 HH07

4C084 AA19 DB34 MA02 NA05 NA14 ZA02 ZA42 ZA45 ZB11 ZB26

ZC17 ZC33 ZC35 ZC42

4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC39 BC62 BC78 GA07 MA01 MA02

MA04 NA05 NA14 ZA02 ZA42 ZA45 ZB11 ZB26 ZC17 ZC33

ZC35 ZC42