

R U 2 6 6 2 8 0 6 C 2



(19) RU (11) 2 662 806⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
C07D 233/90 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 233/90 (2006.01); *C07D 401/06* (2006.01); *C07D 401/12* (2006.01); *C07D 403/12* (2006.01); *C07D 413/12* (2006.01); *A61K 31/4164* (2006.01); *A61K 31/4174* (2006.01); *A61K 31/4178* (2006.01); *A61K 31/4245* (2006.01); *A61K 31/4439* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015155585, 12.06.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.06.2014

Дата регистрации:
31.07.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.06.2013 JP 2013-123968

(43) Дата публикации заявки: 17.07.2017 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 31.07.2018 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.01.2016

(86) Заявка РСТ:
JP 2014/065643 (12.06.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/200075 (18.12.2014)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ИКЕГАМИ Сатору (JP),
ВАТАНАБЕ Ацуси (JP),
ХИРАНО Кимио (JP),
ОХЯМА Тадаси (JP)

(73) Патентообладатель(и):

КАКЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(JP)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2012039972 A1, 29.03.2012. WO
2012103071 A2, 02.08.2012. RU 2010103104 A,
10.08.2011. RU 2410377 C2, 27.01.2011.

(54) 4-АЛКИНИЛИМИДАЗОЛЬНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО,
ВКЛЮЧАЮЩЕЕ ТАКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО ИНГРЕДИЕНТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к 4-
алкинилимидаэольному производному,
представленному общей формулой (1), или к его
фармацевтически приемлемой соли. В формуле
(1) кольцо А представляет собой
 C_4-C_8 -циклоалкил, фенил, необязательно
замещенный C_1-C_4 -алкильной группой или 6-

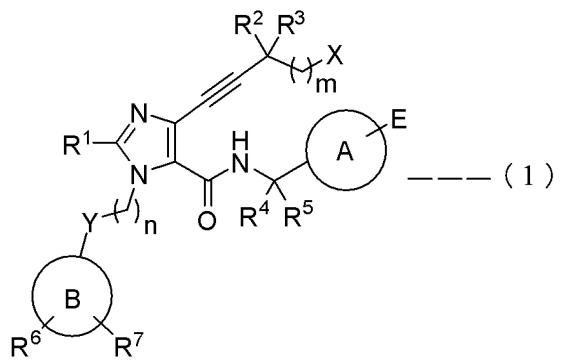
членный гетероарил, содержащий один атом
азота в качестве кольцевого атома; кольцо В
представляет собой фенил или 6-членный
гетероарил, содержащий один атом азота в
качестве кольцевого атома; m представляет собой
целое число, имеющее любое значение из 0-1; n
представляет собой целое число, имеющее любое

R U 2 6 6 2 8 0 6 C 2

R U 2 6 6 2 8 0 6 C 2

значение из 1-3; R¹ представляет собой C₁-C₄ алкильную группу, атом галогена, C₃-C₈циклоалкил или C₁-C₄ галогеналкильную группу; R² и R³, каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена или C₁-C₄ алкильную группу, или, взятые вместе с атомом углерода, с которым R² и R³ являются смежными, могут образовывать C₃-C₆ углеродное кольцо; R⁴ и R⁵, каждый независимо, представляют собой атом водорода или C₁-C₄ алкильную группу, или, взятые вместе с атомом углерода, с которым R⁴ и R⁵ являются смежными, могут образовывать C₃-C₆ углеродное кольцо, и R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой атом водорода, C₁-C₄ алкильную группу, C₁-C₄ алкокси группу, атом галогена, C₁-C₄ галогеналкильную группу или C₁-C₄ галогеналкокси группу; X представляет собой -OR⁸, или атом галогена; R⁸ представляет собой атом водорода или C₁-C₄ алкильную группу; Y представляет собой простую связь или атом

кислорода; и E представляет собой -CO₂H, -CO₂P, который представляет собой сложный алкиловый эфир или биоизостер карбоксильной группы, выбранную из тетразолила или оксадиазолонила. Изобретение также относится к фармацевтическому средству, обладающему антагонистическим действием в отношении EP4 и к антагонисту EP4 рецептора. Технический результат: получены новые соединения общей формулы (1), обладающие антагонистическим действием в отношении EP4, которые являются полезными в качестве фармацевтических средств для лечения заболеваний, связанных с EP4 рецептором. 3 н. и 17 з.п. ф-лы, 23 табл., 24 пр.





(51) Int. Cl.
C07D 233/90 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 233/90 (2006.01); *C07D 401/06* (2006.01); *C07D 401/12* (2006.01); *C07D 403/12* (2006.01); *C07D 413/12* (2006.01); *A61K 31/4164* (2006.01); *A61K 31/4174* (2006.01); *A61K 31/4178* (2006.01); *A61K 31/4245* (2006.01); *A61K 31/4439* (2006.01)

(21)(22) Application: 2015155585, 12.06.2014

(24) Effective date for property rights:
12.06.2014Registration date:
31.07.2018

Priority:

(30) Convention priority:
12.06.2013 JP 2013-123968

(43) Application published: 17.07.2017 Bull. № 20

(45) Date of publication: 31.07.2018 Bull. № 22

(85) Commencement of national phase: 12.01.2016

(86) PCT application:
JP 2014/065643 (12.06.2014)(87) PCT publication:
WO 2014/200075 (18.12.2014)Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

IKEGAMI Satoru (JP),
VATANABE Atsushi (JP),
KHIRANO Kimio (JP),
OKHYAMA Tadasi (JP)

(73) Proprietor(s):

KAKEN FARMASYUTIKAL KO., LTD. (JP)

C2
2662806R
U
2662806
C2

(54) 4-ALKYNYL IMIDAZOLE DERIVATIVE AND MEDICINE COMPRISING SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(57) Abstract:

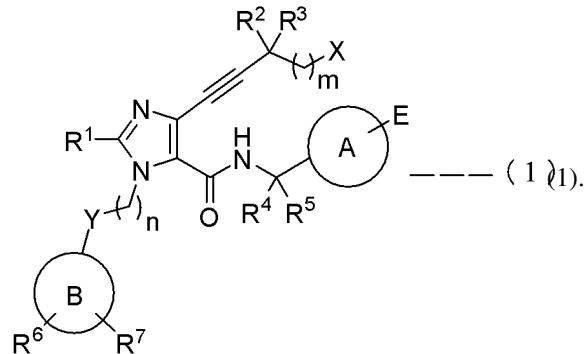
FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a 4-alkynyl imidazole derivative represented by general formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In formula (1), ring A is C₄-C₈cycloalkyl, phenyl optionally substituted with C₁-C₄alkyl group or 6-membered heteroaryl containing one nitrogen atom as a ring atom; ring B is phenyl or 6-membered heteroaryl containing one nitrogen atom as a ring atom; m is aninteger having any value from 0 to 1; n is an integer having any value from 1 to 3; R¹ is a C₁-C₄ alkyl group, a halogen atom, C₃-C₈cycloalkyl or C₁-C₄ haloalkyl group; R² and R³, each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom or C₁-C₄ alkyl group, or taken together with the carbon atom with which R² and R³ are adjacent, can form C₃-C₆ carbon ring; R⁴

R U 2 6 6 2 8 0 6 C 2

and R⁵, each independently represent a hydrogen atom or C₁-C₄ alkyl group, or taken together with the carbon atom with which R⁴ and R⁵ are adjacent, can form C₃-C₆ carbon ring, and R⁶ and R⁷, each independently represent a hydrogen atom, C₁-C₄ alkyl group, C₁-C₄ alkoxy group, a halogen atom, C₁-C₄ haloalkyl group or C₁-C₄ haloalkoxy group; X is -OR⁸, or a halogen atom; R⁸ is a hydrogen atom or C₁-C₄ alkyl group; Y is a single bond or an oxygen atom; and E is -CO₂H, -CO₂P, which is an alkyl ester or bioisostere of a carboxyl group selected from tetrazolyl or oxadiazolonyl. Invention also relates to a pharmaceutical agent having an antagonistic action

against EP4 and an antagonist of an EP4 receptor.



EFFECT: technical result: novel compounds of general formula (1) having an antagonistic effect on EP4, which are useful as pharmaceutical agents for the treatment of diseases associated with the EP4 receptor.

20 cl, 23 tbl, 24 ex

R U 2 6 6 2 8 0 6 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к новым 4-алкинилимиазольным производным и фармацевтическим средствам, включающим их в качестве активного ингредиента. Более конкретно, настоящее изобретение относится к новым соединениям, обладающим антагонистическим действием на простагландиновый E2 (PGE2) receptor EP4.

Предпосылки создания изобретения

[0002] Простагландины (PG) представляют собой ряд физиологически активных веществ, имеющих структуру простаноевой кислоты. Являясь членом этого класса, простагландин E2 (PGE2) образуется из арахидоновой кислоты в результате четырехстадийной реакции синтеза, называемой каскадом арахидоновой кислоты, и известно, что он обладает рядом различных действий, включая инициирующее боль действие, воспалительный ответ, клеточно-защитное действие, маточное сокращение, стимуляцию перистальтики пищеварительного тракта, антигипнотическое действие, подавляющее секрецию желудочной кислоты действие, гипотензивное действие, ангиогенное действие, диуретическое действие и т.п. Традиционно, в качестве терапевтических средств для заболеваний, связанных с такими PG, широко применялись нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС), которые подавляют продукцию простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы (COX), которая представляет собой одну из синтаз, участвующих в каскаде арахидоновой кислоты; НСПВЛС, однако, представляют проблему, поскольку из-за ингибирования ими находящейся выше стадии каскада арахидоновой кислоты возникают различные побочные эффекты, включая желудочно-кишечные расстройства, в качестве осложнений. В свете таких побочных эффектов, необходимы лекарственные средства, которые ингибируют связывание PGE2 с PGE2 рецепторами.

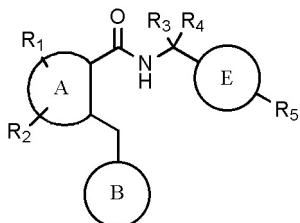
[0003] PGE2 рецепторы существуют в четырех подтипах, EP1, EP2, EP3 и EP4, которые широко распределены в различных тканях.

[0004] Действия PGE2, как опосредованные EP4 рецептором, вовлечены в воспалительные ответы (включая иммунный воспалительный ответ), например, релаксацию гладких мышц, инициацию боли, дифференциацию лимфоцитов, увеличение или пролиферацию мезангимальных клеток, секрецию желудочно-кишечной слизи. Следовательно, лекарственные средства, являющиеся антагонистами EP4 рецептора, считаются перспективными в качестве противовоспалительных и/или анальгетических лекарственных средств для заболеваний, связанных с рецептор EP4-опосредованными действиями PGE2 (таких как, например, воспалительные заболевания и заболевания, которые включают различные типы боли). Кроме того, недавно было сообщение о том, что действие PGE2, опосредованное рецептором EP4, на поверхностях дендритных клеток или T клеток вызывает активацию Th1 клеток или Th17 клеток; активированные Th1 или Th17 клетки вызывают деструкцию тканей и индуцируют воспаление, в конечном счете, приводя к рассеянному склерозу и другим различным иммунным заболеваниям; следовательно, лекарственные средства, являющиеся антагонистами EP4 рецептора, также привлекают внимание исследователей в качестве терапевтических средств для лечения таких иммунных заболеваний (Непатентные документы 1 и 2). В этой связи, было подтверждено, что множество антагонистов EP4 рецепторов, имеющих разные скелеты, действительно являются эффективными в EAE (экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит) моделях, которые представляют собой животные модели для иммунных заболеваний, типичным примером которых является рассеянный склероз (Непатентные документы 2 и 3).

[0005] Таким образом, соединения, которые являются антагонистическими против EP4 рецептор-опосредованных действий PGE2, являются перспективными в качестве лекарственных средств для лечения заболеваний, включающих различные воспаления, включая острые и хронические, а также иммунные воспаления, и ранее были проведены 5 различные исследования антагонистических в отношении EP4 рецептора лекарственных средств.

[0006] Антагонистические к EP4 рецептору лекарственные средства, известные на сегодняшний день, включают, например, соединения, представленные следующей формулой (Патентные документы 1, 2 и 3):

10 [0007] [Формула 1]

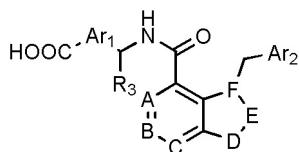


15

(где кольцо А представляет собой фенил или пиридин; подробности см. в документах, указанных выше).

20 [0008] В качестве антагонистов EP4 рецепторов, также известны соединения, представленные следующей формулой (Патентный документ 4):

[0009] [Формула 2]



25

(значения символов в формуле см. в документе, указанном выше).

25 [0010] В качестве антагонистов EP4 рецепторов, также известны соединения, представленные следующей формулой (Патентный документ 5):

30 [0011] [Формула 3]



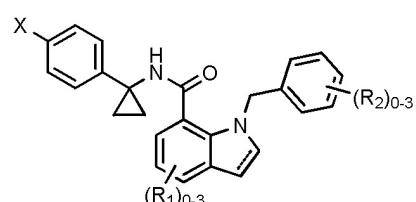
35

(значения символов в формуле см. в документе, указанном выше).

[0012] В качестве антагонистов EP4 рецепторов, также известны соединения, представленные следующей формулой (Патентный документ 6):

[0013] [Формула 4]

40

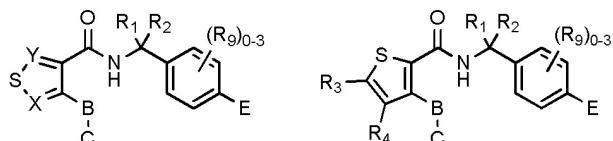


45

(значения символов в формуле см. в документе, указанном выше).

[0014] В качестве антагонистов EP4 рецепторов, также известны соединения, представленные следующей формулой (Патентный документ 7):

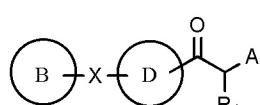
[0015] [Формула 5]



(см. значения символов в формулах в документе, указанном выше).

[0016] В качестве антагонистов EP4 рецепторов, также известны соединения, представленные следующей формулой (Патентный документ 8):

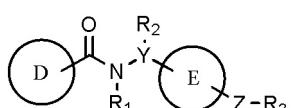
[0017] [Формула 6]



(значения символов в формуле см. в документе, указанном выше).

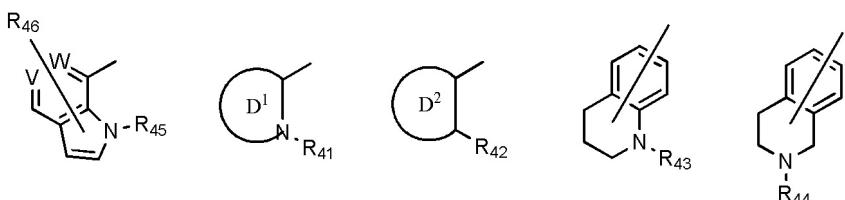
[0018] В качестве антагонистов EP4 рецепторов, также известны соединения, представленные следующей формулой (Патентный документ 9):

[0019] [Формула 7]



(где кольцо D представляет собой группу, представленную формулой:

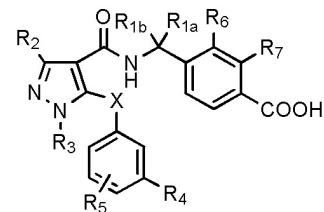
[0020] [Формула 8]



дополнительную информацию см. в документе, указанном выше).

[0021] В качестве антагонистов EP4 рецепторов, также известны соединения, представленные следующей формулой (Патентный документ 10):

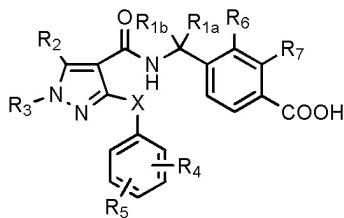
[0022] [Формула 9]



(значения символов в формуле см. в документе, указанном выше).

[0023] В качестве антагонистов EP4 рецепторов, также известны соединения, представленные следующей формулой (Патентный документ 11):

[0024] [Формула 10]



(значения символов в формуле см. в документе, указанном выше).

[0025] Ни один из этих документов предшествующего уровня техники не раскрывает и не предлагает 4-алкинилимидаэольные производные.

10 ПЕРЕЧЕНЬ ЦИТИРУЕМЫХ ДОКУМЕНТОВ

ПАТЕНТНАЯ ЛИТЕРАТУРА

[0026] Патентный документ 1: WO2005/021508

Патентный документ 2: WO2005/105732

Патентный документ 3: WO2005/105733

Патентный документ 4: WO2007/121578

Патентный документ 5: WO2007/143825

Патентный документ 6: WO2008/104055

Патентный документ 7: WO2008/017164

Патентный документ 8: WO2009/005076

Патентный документ 9: WO2009/139373

Патентный документ 10: WO2012/039972

Патентный документ 11: WO2012/103071

НЕПАТЕНТНАЯ ЛИТЕРАТУРА

[0027] Непатентный документ 1: Sakata D, et al, J Pharmacol Sci, 112, 1-5, 2010

Непатентный документ 2: Yao C, et al, Nature Medicine, 15, 633-640, 2009

Непатентный документ 3: Kenzo Muramoto, “The regulation of immune response by a novel synthetic compound E6201 and EP4 antagonists and their pharmacological effects” in the Repository of Kumamoto University, Issue date:2011-01-04, (<http://hdl.handle.net/2298/22144>)

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Техническая задача

[0028] Одной целью настоящего изобретения является обеспечение новых соединений, которые обладают антагонистическим действием в отношении EP4 рецептора и которые являются полезными для лечения различных заболеваний, которые возникают из-за EP4 receptor-опосредованных действий PGE2, или солей таких соединений.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических средств, которые включают эти новые соединения или их соли в качестве активного ингредиента.

Решение задачи

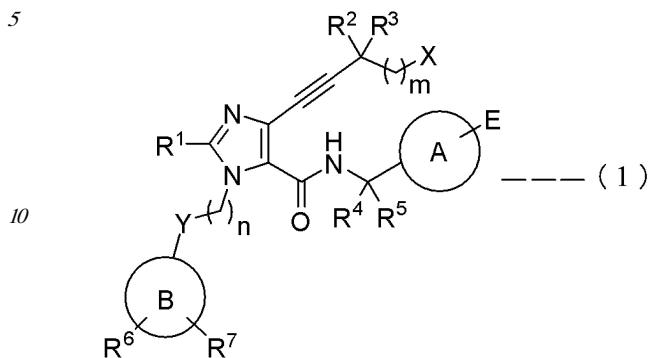
[0029] Авторы настоящего изобретения провели глубокие исследования с целью решения указанных выше проблем, и в результате было обнаружено, что соединения, представленные следующей общей формулой (I), которые содержат алкинил в 4- положении имидазола, обладают превосходным антагонистическим действием в отношении EP4 рецептора; настоящее изобретение было создано на основании этого открытия.

[0030] Настоящее изобретение описано подробно ниже. В представленном ниже описании 4-алкинилимидаэольные производные, представленные общей формулой (I), или их фармакологически приемлемые соли имеют общее название “4- алкинилимидаэольные производные по настоящему изобретению”.

[0031] Варианты осуществления настоящего изобретения представлены ниже.

(1) 4-Алкинилимидазольное производное, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль:

[0032] [Формула 11]



15 [где кольцо А представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; кольцо В представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; m представляет собой целое число, имеющее любое значение из 0~2; n представляет собой целое число, имеющее любое значение из 1~3;

20 R¹ представляет собой атом водорода, C₁~C₄ алкильную группу, C₁~C₄ алcoxси группу, атом галогена или C₁~C₄ галогеналкильную группу;

25 R² и R³, каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена или C₁~C₄ алкильную группу, или, взятые вместе с атомом углерода, с которым R² и R³ являются смежными, могут образовывать C₃~C₆ углеродное кольцо;

30 R⁴ и R⁵, каждый независимо, представляют собой атом водорода или C₁~C₄ алкильную группу, или, взятые вместе с атомом углерода, с которым R⁴ и R⁵ являются смежными, могут образовывать C₃~C₆ углеродное кольцо, и R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой атом водорода, C₁~C₄ алкильную группу, C₁~C₄ алcoxси группу, C₁~C₄ гидроксиалкильную группу, карбоксильную группу, циано группу, атом галогена, C₁~C₄ галогеналкильную группу или C₁~C₄ галогеналкокси группу;

35 X представляет собой -OR⁸, -NR⁹R¹⁰ или атом галогена;

R⁸ представляет собой атом водорода, C₁~C₄ алкильную группу или C₁~C₄ галогеналкильную группу;

40 R⁹ и R¹⁰, каждый независимо, представляют собой атом водорода или C₁~C₄ алкильную группу, или, взятые вместе с атомом азота, с которым R⁹ и R¹⁰ являются смежными, могут образовывать азотсодержащий гетероцикл, Y представляет собой простую связь, атом кислорода или атом серы; и

E представляет собой -CO₂H, -CO₂P или биоизостеру карбоксильной группы;

45 -CO₂P представляет собой фармацевтически приемлемое сложноэфирное пролекарство].

(2) 4-Алкинилимидазольное производное в соответствии с пунктом (1) или его фармацевтически приемлемая соль, где в представленной выше общей формуле (I) X

представляет собой -OR⁸ (R⁸ имеет значение, определенное в пункте (1)), и т имеет значение 0.

(3) 4-Алкинилимиазольное производное в соответствии с пунктом (1) или (2) или его фармацевтически приемлемая соль, где в представленной выше общей формуле (I) R² и R³ оба представляют собой метильную группу.

(4) 4-Алкинилимиазольное производное в соответствии с любым из пунктов (1)~(3) или его фармацевтически приемлемая соль, где в представленной выше общей формуле (I) R¹ представляет собой метильную группу, этильную группу, циклопропильную группу, атом хлора, дифторметильную группу или трифторметильную группу.

(5) 4-Алкинилимиазольное производное в соответствии с пунктом (4) или его фармацевтически приемлемая соль, где в представленной выше общей формуле (I) R¹ представляет собой атом хлора.

(6) 4-Алкинилимиазольное производное в соответствии с любым из пунктов (1)~(5) или его фармацевтически приемлемая соль, где в представленной выше формуле (I) кольцо А представляет собой циклогексил, замещенный группой Е в 4-положении, или фенил, замещенный группой Е в 4-положении (где Е имеет значение, определенное в пункте (1)).

(7) 4-Алкинилимиазольное производное в соответствии с любым из пунктов (1)~(6) или его фармацевтически приемлемая соль, где в представленной выше формуле (I) Е представляет собой -CO₂H или тетразолил.

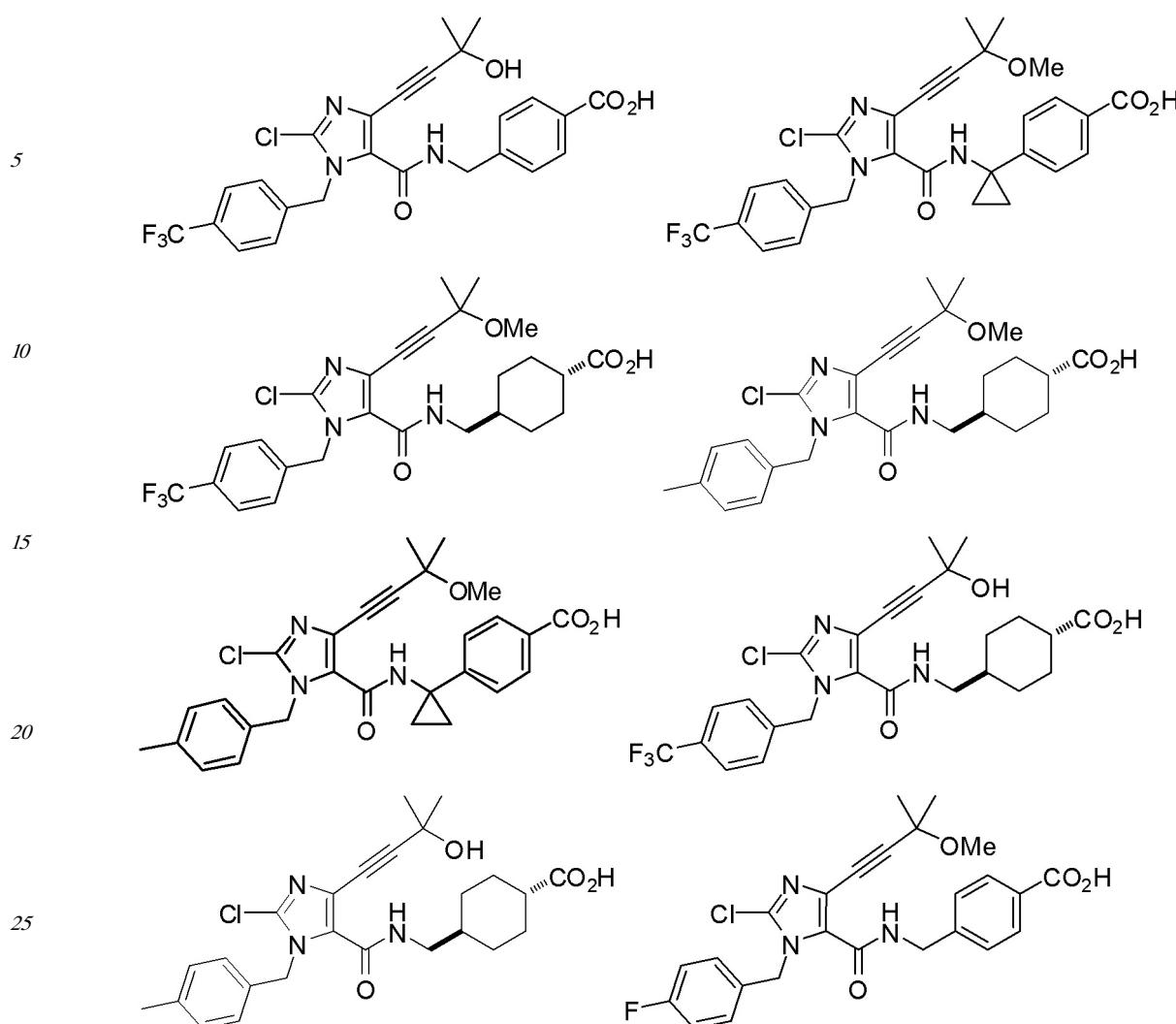
(8) 4-Алкинилимиазольное производное в соответствии с любым из пунктов (1)~(7) или его фармацевтически приемлемая соль, где в представленной выше формуле (I) кольцо В представляет собой фенил, п имеет значение 1, и Y представляет собой простую связь.

(9) 4-Алкинилимиазольное производное в соответствии с пунктом (8) или его фармацевтически приемлемая соль, где в представленной выше формуле (I), кольцо В представляет собой фенил, замещенный группой R⁶ в 4-положении, R⁷ представляет собой атом водорода, и R⁶ представляет собой любую группу, выбранную из C₁~C₄ алкильной группы, C₁~C₄ алкокси группы, циано группы, атома галогена, C₁~C₄ галогеналкильной группы и C₁~C₄ галогеналкокси группы.

(10) 4-Алкинилимиазольное производное в соответствии с пунктом (1) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение, представленной приведенной выше формулой (I), представляет собой любое из следующих:

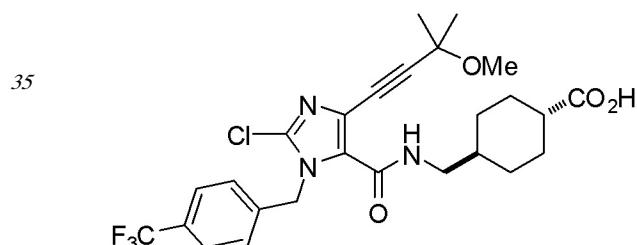
[0033]

[Формула 12]



(11) 4-Алкинилимиазольное производное в соответствии с пунктом (1) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение, представленной приведенной выше формулой (I), представляет собой:

[0034] [Формула 13]



(12) Фармацевтическое средство, включающее 4-алкинилимиазольное производное в соответствии с любым из пунктов (1)~(11) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

(13) Антагонист EP4 рецептора, включающий 4-алкинилимиазольное производное в соответствии с любым из пунктов (1)~(11) или его фармацевтически приемлемую соль.

(14) Фармацевтическое средство в соответствии с пунктом (12), которое используют для лечения заболевания, связанного с EP4 рецептор-опосредованным действием PGE2.

(15) Фармацевтическое средство в соответствии с пунктом (14), где заболевание представляет собой воспалительное заболевание или воспалительную боль.

(16) Фармацевтическое средство в соответствии с пунктом (14) или (15), где заболевание представляет собой по меньшей мере одно заболевание, выбранное из группы, состоящей из артритной боли, суставного ревматизма, остеоартрита, люмбаго, плечелопаточного периартиита, цервико-омо-брахиального синдрома, тендинита и тендовагинита.

(17) Фармацевтическое средство в соответствии с любым из пунктов (14)~(16), где лечение является противовоспалительным и/или болеутоляющим.

(18) Фармацевтическое средство в соответствии с пунктом (14), где заболевание представляет собой иммунное заболевание, в которое вовлечены Th1 клетки и/или Th17 клетки.

(19) Фармацевтическое средство в соответствии с пунктом (14) или (18), где заболевание представляет собой по меньшей мере одно заболевание, выбранное из группы, состоящей из рассеянного склероза, язвенного колита, болезни Крона, атопического дерматита, псориаза и контактного дерматита.

(20) Фармацевтическое средство в соответствии с пунктом (19), где заболевание представляет собой рассеянный склероз.

ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0035] 4-Алкинилимидаэольные производные по настоящему изобретению обладают превосходным антагонистическим действием в отношении EP4 рецепторов, как специально описано в Примерах испытаний, представленных ниже. Следовательно, 4-алкинилимидаэольные производные по настоящему изобретению являются полезными в качестве лекарственных средств для лечения заболеваний, опосредованных EP4 рецептором, например, в качестве противовоспалительных и/или анальгетических лекарственных средств для лечения воспалительных заболеваний или заболеваний, которые вызывают различные типы боли.

ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0036] Далее представлено подробное описание 4-алкинилимидаэольных производных по настоящему изобретению. Следующее описание терминологии в некоторых случаях основано на репрезентативных вариантах осуществления и конкретных примерах настоящего изобретения, которые, однако, ни в коем случае не ограничивают эти варианты осуществления и конкретные примеры. Также следует отметить, что области числовых значений, указанные в настоящей заявке с использованием символа “~” означают, что значения, стоящие перед и после “~”, включены как нижний и верхний пределы, соответственно.

[0037] 4-Алкинилимидаэольные производные по настоящему изобретению

Сначала представлено объяснение, касающееся отдельных заместителей в представленной выше общей формуле (I). Символ “C₁~C₄”, используемый в объяснении каждого заместителя, означает, что количество атомов углерода находится в пределах 1~4.

[0038] “C₁~C₄ алкильная группа” означает линейную, разветвленную или циклическую C₁~C₄ алкильную группу, и конкретные примеры включают метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, изопропильную группу, циклопропильную группу, н-бутильную группу, изобутильную группу, трет-бутильную группу, втор-бутильную группу, циклобутильную группу, циклопропилметильную группу и т.п.

[0039] “C₁~C₄ гидроксиалкильная группа” представляет собой такую алкильную группу, где один или несколько атомов водорода в указанной выше “C₁~C₄ алкильной группе” замещены гидроксильной группой, и конкретные примеры включают

гидроксиметильную группу, гидроксиэтильную группу и т.п.

[0040] “C₁~C₄ галогеналкильная группа” представляет собой такую алкильную группу, где один или несколько атомов водорода в указанной выше “C₁~C₄ алкильной группе” замещены атомом галогена или атомами галогенов, и конкретные примеры включают монофортметильную группу, дифортметильную группу, трифторметильную группу и т.п.

[0041] “Атом галогена” означает атом фтора, атом хлора, а атом брома или атом иода.

[0042] “C₁~C₄ алcoxи группа” означает алcoxи группу, алкильная часть которой имеет такое же значение, как определено для указанной выше “C₁~C₄ алкильной группы”, и в качестве примеров можно указать метокси группу, этокси группу, н-пропокси группу, изопропокси группу, н-бутокси группу, изобутокси группу, трет-бутокси группу, втор-бутокси группу, циклопропилметилокси группу и т.п.

[0043] “C₁~C₄ галогеналкокси группа” означает галогеналкокси группу, галогеналкильная часть которой имеет такое же значение, как определено для указанной выше “C₁~C₄ галогеналкильной группы”, и в качестве примеров можно указать дифортметокси группу, трифторметокси группу и т.п.

[0044] “Циклоалкил” из “необязательно замещенного циклоалкила” в виде кольца А и “циклоалкил” в виде кольца В относятся к циклическому насыщенному углеводородному кольцу, предпочтительно C₄~C₈ циклическому насыщенному углеводородному кольцу, и в качестве примеров можно указать циклопентил, циклогексил и т.п. Циклоалкил из “необязательно замещенного циклоалкила” в виде кольца А предпочтительно представляет собой циклогексил, в этом случае заместитель Е предпочтительно используется для замещения в 4-положении, и его конфигурация может быть *транс* или *цис*, при этом *транс* конфигурация является особенно предпочтительной.

[0045] Термин “необязательно замещенный” в указанном выше “необязательно замещенном циклоалкиле” означает, что, помимо заместителя Е, циклоалкил может быть замещен заместителями, включающими гидроксильную группу, атом галогена, циано группу, трифторметильную группу, C₁~C₄ алкильную группу, C₁~C₄ алcoxи группу, карбоксильную группу и т.п. По меньшей мере один из этих заместителей может присутствовать во всех возможных положениях. Когда присутствуют несколько заместителей, они могут быть одинаковыми или различными друг от друга. Здесь, термины “атом галогена”, “C₁~C₄ алкильная группа” и “C₁~C₄ алcoxи группа” имеют такие же значения, которые определены выше.

[0046] “Арил” в “необязательно замещенном ариле” в виде кольца А и “арил” в виде кольца В относятся к ароматическому углеводородному кольцу, предпочтительно C₆~C₁₀ ароматическому углеводородному кольцу, и в качестве примеров можно указать фенил, нафтил и т.п. Фенил является более предпочтительным.

[0047] Термин “необязательно замещенный” в указанном выше “необязательно замещенном ариле” означает, что, помимо заместителя Е, арил может быть замещен заместителями, включающими гидроксильную группу, атом галогена, циано группу, трифторметильную группу, C₁~C₄ алкильную группу, C₁~C₄ алcoxи группу, карбоксильную группу и т.п. По меньшей мере один из этих заместителей может присутствовать во всех возможных положениях. Когда присутствуют несколько заместителей, они могут быть одинаковыми или различными друг от друга. Здесь,

термины “атом галогена”, “C₁~C₄ алкильная группа” и “C₁~C₄ алкокси группа” имеют такие же значения, которые определены выше.

[0048] “Гетероарил” в “необязательно замещенном гетероариле” в виде кольца А и “гетероарил” в виде кольца В представляют собой 5~8-членное моноциклическое 5 ненасыщенное гетерокольцо, содержащее 1~4 гетероатома, в качестве образующих кольцо атомов, который выбраны из атома кислорода, атома серы и атома азота, или бициклическое ненасыщенное гетерокольцо, которое образовано из указанного выше 10 моноциклического ненасыщенного гетерокольца, конденсированного, например, с бензольным кольцом. Здесь, ненасыщенное гетерокольцо относится к гетерокольцу, 15 содержащему по меньшей мере одну ненасыщенную связь в кольце. Конкретные примеры такого гетероарила включают пирролил, пиразолил, имидазолил, пиридинил, дигидропиридинил, пиридазинил, пирамидинил, пиразинил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиенил, индолил, изоиндолил, 20 бензимидазолил, хинолинил, тетрагидрохинолинил, изохинолинил, имидазопиридинил, 25 хиноксалинил, бензопиримидинил, хиназолинил, бензотиазолил, бензоксазолили т.д.; из них предпочтительными являются пиридинил, тиенил и индолил.

[0049] Термин “необязательно замещенный” в указанном выше “необязательно замещенном гетероариле” означает, что, помимо заместителя Е, гетероарил может быть замещен заместителями, включающими гидроксильную группу, атом галогена, 20 циано группу, трифторметильную группу, C₁~C₄ алкильную группу, C₁~C₄ алкокси группу, карбоксильную группу и т.п. По меньшей мере один из этих заместителей может присутствовать во всех возможных положениях. Когда присутствуют несколько 25 заместителей, они могут быть одинаковыми или отличными друг от друга. Здесь, термины “атом галогена”, “C₁~C₄ алкильная группа” и “C₁~C₄ алкокси группа” имеют такие же значения, которые определены выше.

[0050] “C₃~C₆ углеродное кольцо”, образованное R⁴ и R⁵, взятыми вместе с атомом углерода, с которым они являются смежными, означает C₃~C₆ циклическое насыщенное 30 углеводородное кольцо, и конкретные примеры включают циклопропановое кольцо, циклобутановое кольцо, цикlopентановое кольцо и циклогексановое кольцо.

[0051] “Азот-содержащее гетерокольцо”, образованное R⁹ и R¹⁰, взятыми вместе с атомом азота, с которым они являются смежными, означает 3~8-членное 35 моноциклическое насыщенное гетерокольцо, содержащее по меньшей мере один атом азота в качестве образующего кольцо атома, и конкретные примеры включают азетидиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо и т.п.

[0052] Термин “биоизостера карбоксильной группы” означает атом или атомную группу, обладающую эквивалентными биологическими свойствами с карбоксильной группой, которая имеет электронную или пространственную конфигурацию, 40 сопоставимую с -CO₂H, и которая способна высвобождать кислотные протоны таким же образом. Примеры включают гидроксамовую кислоту (-CO-NH-OH), сульфонамид (-NH-SO₂-C₁~C₆ алкил), ацилцианамид (-CO-NH-CN), ацилсульфонамид (-CO-NH-SO₂-C₁~C₆ алкил, -SO₂-NH-CO-C₁~C₆ алкил) или тетразолил, оксадиазолонил, 45 оксадиазолтионил, оксатиадиазолил, тиадиазолонил, триазолтионил, гидроксизоксазолил и т.п., и предпочтительным является тетразолил или оксадиазолонил.

[0053] В случае, когда присутствует асимметричный углерод в соединениях, представленных общей формулой (I), все их рацематы, их диастереоизомеры и их

индивидуальные оптически активные формы охватываются настоящим изобретением.

[0054] В случае, когда соединения, представленные общей формулой (I), образуют гидраты или сольваты, они также охватываются настоящим изобретением.

[0055] Фармацевтически приемлемые соли 4-алкинилимидазольных производных,

представленных общей формулой (I), конкретно не ограничиваются, при условии, что они являются фармацевтически приемлемыми, и они включают, например, соли с неорганическими основаниями, соли с органическими основаниями, соли с органическими кислотами, соли с неорганическими кислотами, и соли с аминокислотами. Примеры солей с неорганическими основаниями включают соли щелочных металлов и соли щелочноземельных металлов и т.п., такие как литиевая соль, натриевая соль, калиевая соль, кальциевая соль, магниевая соль и т.п. Примеры солей с органическими основаниями включают соль триэтиламина, соль пиридина, соль этаноламина, соль циклогексиламина, соль дициклогексиламина, соль дibenзилэтаноламина и т.п. Примеры солей с органическими кислотами включают формиат, ацетат, тартрат, малеат, сукцинат, лактат, малат, аскорбат, оксалат, гликолят, фенилацетат, метансульфонат, бензолсульфонат и т.п. Примеры солей с неорганическими кислотами включают гидрохлорид, гидробромид, фосфат, сульфамат, нитрат и т.п., и примеры солей с аминокислотами включают соль глицина, соль аланина, соль аргинина, глутамат, аспартат и т.п.

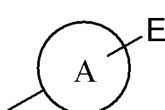
[0056] Из 4-алкинилимидазольных производных по настоящему изобретению, те производные, в которых заместитель Е в представленной выше общей формуле (I) представляет собой $-CO_2R$, служат в качестве фармакологически приемлемых этерифицированных карбоновокислотных пролекарств (которые далее в настоящей заявке указаны как "сложноэфирные пролекарства"). В контексте настоящей заявки, фармакологически приемлемые сложноэфирные пролекарства относятся к таким, которые, когда они подвергаются *in vivo* гидролизу, высвобождают спирт в свободной форме, присутствие которого допустимо во вводимой дозе этих пролекарств. Примеры фармакологически приемлемых сложноэфирных пролекарств для 4-алкинилимидазольных производных по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются этим, сложноэфирные пролекарства на основе алкиловых сложных эфиров, таких как этиловый эфир, и двойные сложные эфиры, такие как проксетиловый эфир, медоксомиловый эфир, и т.п.

[0057] Предпочтительные варианты осуществления 4-алкинилимидазольных производных по настоящему изобретению описаны ниже в общей формуле (I).

[0058] Предпочтительным примером кольца А является необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный фенил, при этом циклогексил или фенил являются более предпочтительными.

[0059] Предпочтительным примером группы, представленной ниже:

[Формула 14]



является циклогексил, замещенный группой Е в 4-положении, или фенил, замещенный группой Е в 4-положении. Здесь, Е имеет значение, определенное выше, и более предпочтительно представляет собой $-CO_2H$ или тетразолил.

[0060] Предпочтительным примером R^1 является метильная группа, этильная группа, циклопропильная группа, атом хлора, дифторметильная группа или трифторметильная

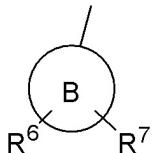
группа, при этом атом хлора является более предпочтительным.

[0061] Предпочтительным примером кольца В является фенил.

[0062] Предпочтительным примером группы, представленной ниже:

[Формула 15]

5



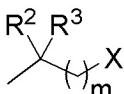
10 является фенил, замещенный R⁶ в 4-положении, при этом R⁷ представляет собой атом водорода, в этом случае R⁶ представляет собой любую группу, выбранную из C₁~C₄ алкильной группы, C₁~C₄ алcoxи группы, циано группы, атома галогена, C₁~C₄ галогеналкильной группы и C₁~C₄ галогеналкокси группы.

15 [0063] И n предпочтительно имеет значение 1, при этом Y предпочтительно представляет собой простую связь.

[0064] Предпочтительный вариант осуществления описан ниже:

[0065] [Формула 16]

20



25 [0066] X предпочтительно представляет собой -OR⁸ (R⁸ имеет значение, определенное выше). R⁸ предпочтительно представляет собой атом водорода или метильную группу, более предпочтительно метильную группу.

30 [0067] Предпочтительным случаем для R² и R³ является такой, когда они оба представляют собой C₁~C₄ алкильную группу, или когда R² и R³, взятые вместе с атомом углерода, с которым они являются смежными, могут образовывать C₃~C₆ углеродное кольцо, и более предпочтительно, они оба представляют собой метильную группу.

[0068] И m предпочтительно имеет значение ноль.

[0069] Способы получения 4-алкинилимидаэльных производных по настоящему изобретению

Хотя соединения, представленные приведенной выше общей формулой (I), могут быть получены различными способами, примеры способов получения описаны ниже.

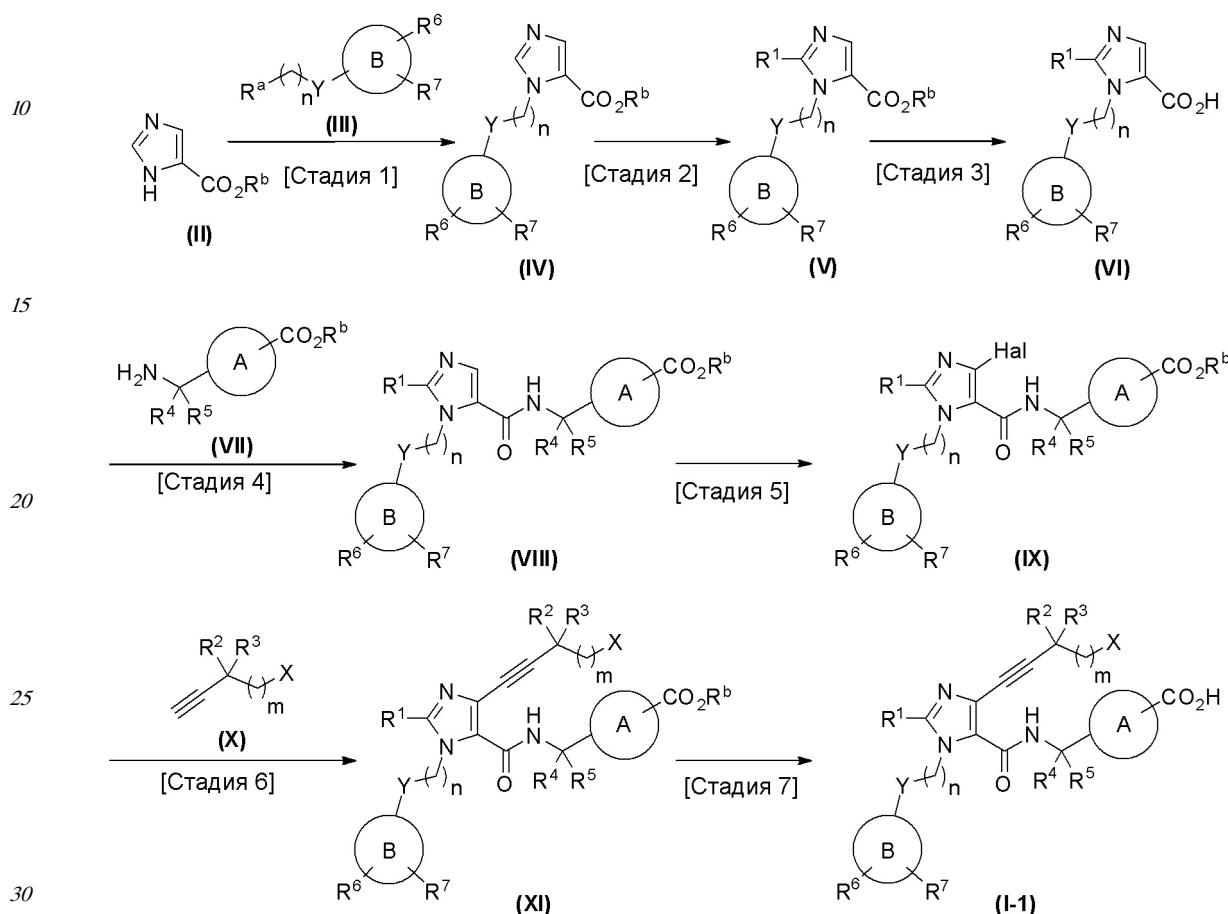
35 [0070] Конкретные примеры “защитной группы”, которую можно использовать в следующих способах получения, включают трет-бутильную группу, бензильную группу, о-метилбензильную группу, п-нитробензильную группу, п-метоксибензильную группу, о-хлорбензильную группу, 2,4-дихлорбензильную группу, п-бромбензильную группу, аллильную группу, трет-бутоксикарбонильную группу, бензилоксикарбонильную группу, о-метилбензилоксикарбонильную группу, п-нитробензилоксикарбонильную группу, п-метоксибензилоксикарбонильную группу, о-хлорбензилоксикарбонильную группу, 2,4-дихлорбензилоксикарбонильную группу, п-бромбензилоксикарбонильную группу, аллилоксикарбонильную группу, трет-бутилдиметилсиланильную группу, трет-бутилдифенилсиланильную группу, триэтилсиланильную группу, trimetilsilanolную группу, триизопропилсиланильную группу, метоксиметильную группу, тетрагидропиридинильную группу, защитные группы для карбонильной группы (например, защитные группы на основе этандиола, пропандиола, меркаптоэтанола, этандитиола,

пропандитиола и т.п.) и т.д.

[0071] Из соединений, представленных общей формулой (I), соединения (I-1), в которых заместитель Е представляет собой $\text{-CO}_2\text{H}$, можно получить способом, представленным на следующей схеме реакций 1 (стадия 1 - стадия 7).

⁵ [0072] <Схема реакций 1>

[Формула 17]



[где А, В, m, n, $R^1 \sim R^7$, Х и Y имеют значения, определенные в представленной выше общей формуле (I); R^a представляет собой гидроксильную группу или атом галогена, R^b представляет собой алкильную группу, содержащую 1~15 атомов углерода, и Hal представляет собой атом галогена.]

[0073] (Стадия 1)

Сложноэфирное производное 1Н-имида 5-карбоновой кислоты, представленное общей формулой (II), и спирт, представленный общей формулой (III) (R^a представляет собой гидроксильную группу), обрабатывают сложноэфирным производным азодикарбоновой кислоты, таким как этилазодикарбоксилат или дизопропилазодикарбоксилат, и фосфиновым производным, таким как трифенилфосфин или три-н-бутилфосфин, в подходящем нейтральном растворителе (например, тетрагидрофуран, толуол или смесь таких растворителей), таким образом, можно получить соответствующее соединение, представленное общей формулой (IV).

В случае использования галогенида, представленного общей формулой (III) (R^a представляет собой атом галогена), соединение, представленное общей формулой (II), и основание подвергают воздействию указанного выше галогенида, таким образом,

можно получить соответствующее соединение, представленное общей формулой (IV).

Примеры указанного выше основания включают, но не ограничиваются этим:

гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид натрия,

гидроксид калия и т.п.; гидроксиды щелочноземельных металлов, такие как гидроксид

5 магния, гидроксид кальция и т.п.; карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и т.п.; гидриды металлов, такие как гидрид натрия, гидрид калия и т.п.; и органические основания, такие как триэтиламин, дизопропилэтиламин и т.п. Растворители, которые можно использовать, конкретно не ограничиваются, если они являются инертными

10 растворителями, и они включают, например: ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксиол и т.п.; галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и т.п.; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и т.п.; кетоны, такие как ацетон и т.п.; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п.; аprotонные полярные растворители, такие как

15 N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид и т.п. Температура реакции конкретно не ограничивается и предпочтительно может находиться в пределах 0°C~60°C. Время реакции предпочтительно находится в пределах 1 час~24 часа.

[0074] (Стадия 2)

В 2-положение имидазольного кольца в соединении, представленном общей формулой

20 (IV), может быть введен атом хлора, атом брома или атом иода способом, хорошо известным среднему специалисту в данной области, при этом может быть получено соответствующее соединение, представленное общей формулой (V). Например, соединение, представленное общей формулой (IV), может быть преобразовано в хлорид, представленный общей формулой (V), путем воздействия на N-хлорсукцинимид в N,N-

25 диметилформамиде. Растворители, которые можно использовать, конкретно не ограничиваются, если они являются инертными растворителями, и они включают, например: ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксиол и т.п.; галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и т.п.; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и т.п.; простые эфиры, такие как

30 диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п.; аprotонные полярные растворители, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид и т.п. Температура реакции конкретно не ограничивается и предпочтительно может находиться в пределах примерно от комнатной температуры до ~80°C. Время реакции предпочтительно находится в пределах 1 час~24 часа.

35 [0075] Соединение, представленное общей формулой (V), полученное на этой стадии 2, можно подвергнуть взаимодействию с различными типичными органическими металлическими соединениями, которые хорошо известны среднему специалисту в данной области (например, производные алкилбороновой кислоты), или соединениями, содержащими атом водорода, который может быть замещен (например, метанол), в

40 присутствии основания либо отдельно, либо в сочетании с палладиевым катализатором, при этом галогеновый заместитель, который был введен в R¹, может быть преобразован в C₁~C₄ алкильную группу, C₁~C₄ алкоокси группу, монофторметильную группу, дифторметильную группу или трифторметильную группу. Эту реакцию можно

45 осуществить после завершения стадии 2, или ее можно осуществить, в зависимости от обстоятельств, после последующей стадии, при условии, что она не повлияет на последующую стадию. Например, соединение, представленное общей формулой (V), можно подвергнуть взаимодействию с производным алкилбороновой кислоты, таким как пинаконовый эфир циклопропилбороновой кислоты, в смеси растворителей,

состоящей из 1,4-диоксана и воды, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилfosфин)палладий, и основания, такого как карбонат цезия, при этом галогеновый заместитель, который был введен в R^1 , может быть преобразован в циклопропильную группу. Примеры растворителя, который можно использовать, включают, но не ограничиваются этим: ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксиол и т.п.; галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и т.п.; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п.; аprotонные полярные растворители, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид и т.п.; и смеси таких растворителей. Примеры оснований включают неорганические основания, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, карбонат цезия и т.п. Примеры палладиевых катализаторов включают тетракис(трифенилfosфин)палладий, дихлорбис(трифенилfosфин)палладий, ацетат палладия, палладий хлорид-1,1'-бис(дифенилfosфино)ферроцен и т.п. Температура реакции конкретно не ограничивается и предпочтительно может находиться в пределах примерно от комнатной температуры до $\sim 110^\circ\text{C}$. Время реакции предпочтительно находится в пределах 1 час~24 часа. Альтернативно, соединение общей формулы (V) можно подвергнуть взаимодействию с основанием, таким как метоксид натрия, в соединении, содержащем атом водорода, который может быть замещен, таком как метанол, при этом галогеновый заместитель, который был введен в R^1 , может быть преобразован в метокси группу. Примеры растворителя, который можно использовать, включают, но не ограничиваются этим, протонный полярный растворитель, такой как метанол, этанол и т.п. Примеры оснований включают метоксид натрия, этоксид натрия и т.п. Температура реакции конкретно не ограничивается и предпочтительно может находиться в пределах примерно от комнатной температуры до $\sim 80^\circ\text{C}$. Время реакции предпочтительно находится в пределах 1 час~24 часа.

[0076] Следует отметить, что, когда R^1 в общей формуле (I) представляет собой атом водорода, эту стадию 2 пропускают и осуществляют следующую стадию 3.

30 [0077] (Стадия 3)

Сложноэфирное производное, представленное общей формулой (V), гидролизуют с использованием водного раствора гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид калия, таким образом, можно получить карбоновокислотное производное, представленное общей формулой (VI).

35 Растворители реакции, которые можно использовать, конкретно не ограничиваются, при условии, что они представляют собой смешиваемые с водой органические растворители, и могут включать: протонные полярные растворители, такие как метанол, этанол и т.п.; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п.; и нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и т.п. Температура реакции конкретно не ограничивается и предпочтительно может находиться в пределах примерно от комнатной температуры до $\sim 90^\circ\text{C}$. Время реакции предпочтительно находится в пределах 1 час~24 часа.

[0078] (Стадия 4)

40 Карбоновокислотное производное, представленное общей формулой (VI), и аминовое производное, представленное общей формулой (VII), или его соль подвергают реакции конденсации, в результате чего можно получить соединение, представленное общей формулой (VIII). В качестве примеров реакции конденсации можно указать реакцию с использованием агента конденсации в инертном растворителе в присутствии или в

отсутствие основания. Примеры агентов конденсации, которые можно использовать в этом случае, включают карбодиимиды, такие как N,N'-дициклогексилкарбодиимид, гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (HATU) и т.п. Альтернативно, карбоновокислотное производное, представленное общей формулой (VI), сначала может быть преобразовано в реакционноспособное промежуточное соединение с использованием активатора для карбоксильной группы и затем может взаимодействовать с аминовым производным, представленным общей формулой (VII) или его солью, при этом также можно получить соединение, представленное общей формулой (VIII). Примеры активаторов для карбоксильной группы, которые можно использовать в этом случае, включают тионилхлорид, оксихлорид фосфор, оксалилхлорид, фосген, трифосген, 1,1'-карбонилдиimidазол, этилхлоркарбонат и т.п. Температура реакции конкретно не ограничивается и предпочтительно может находиться в пределах 0°C~80°C. Время реакции предпочтительно находится в пределах 1 час~24 часа.

15 [0079] (Стадия 5)

В 4-положение имидазольного кольца в соединении, представленном общей формулой (VIII), может быть введен атом хлора, атом брома или атом иода способом, хорошо известным среднему специалисту в данной области. Например, соединение, представленное общей формулой (VIII) может быть преобразовано в бромид, 20 представленный общей формулой (IX), путем взаимодействия с N-бромусукцинимидом в N,N-диметилформамиде. Растворители, которые можно использовать, конкретно не ограничиваются, если они являются инертными растворителями, и они включают, например: ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксиол и т.п.; галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан 25 и т.п.; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и т.п.; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п.; аprotонные полярные растворители, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид и т.п. Температура реакции конкретно не ограничивается и предпочтительно может находиться в пределах примерно от комнатной температуры до ~90°C. Время реакции предпочтительно находится в пределах 1 час~24 часа.

30 [0080] (Стадия 6)

Смесь соединения, представленного общей формулой (IX), и алкинового производного, представленного общей формулой (X), обрабатывают палладиевым катализатором и медным катализатором в присутствии основания, в результате может 35 быть получено соединение, представленное общей формулой (XI). Эту реакцию предпочтительно осуществляют в атмосфере инертного газа (например, аргона). Растворители, которые можно использовать в реакции, конкретно не ограничиваются, если они являются инертными растворителями, и они включают, например: ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксиол и т.п.; галогенированные 40 углеводороды, такие как дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и т.п.; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и т.п.; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п.; аprotонные полярные растворители, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид и т.п. Примеры оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, 45 дизопропилэтиламин и т.п. Необходимо отметить, что на этой стадии вместо указанных выше инертных растворителей, можно использовать указанные выше основания в качестве растворителей. Примеры палладиевых катализаторов включают тетракис (трифенилфосфин)палладий, дихлорбис(трифенилфосфин)палладий, ацетат палладия,

палладий хлорид-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен и т.п. Палладиевый катализатор, как правило, достаточно добавлять в количестве 1~50% моль, предпочтительно около 5~20% моль, в расчете на соединение, представленное общей формулой (IX). Примеры медных катализаторов включают иодид меди и т.п. Медный катализатор, как правило, достаточно добавлять в количестве 1~50% моль, предпочтительно около 5~20% моль, в расчете на соединение, представленное общей формулой (IX). Температура реакции конкретно не ограничивается и предпочтительно может находиться в пределах примерно от комнатной температуры до ~90°C. Время реакции предпочтительно находится в пределах 1 час~24 часа.

[0081] Здесь, при получении соединения, представленного общей формулой (XI), предварительно может быть получено соединение, представленное общей формулой (X), с получением желаемого соединения способами, которые либо являются известными, либо хорошо известны среднему специалисту в данной области, или с использованием модификаций таких способов; альтернативно, стадию 6 сначала можно осуществить в присутствии превращаемого заместителя, и затем осуществляют преобразование заместителя, в зависимости от обстоятельств, с получением желаемого соединения способами, которые либо являются известными, либо хорошо известны среднему специалисту в данной области, или с использованием модификаций таких способов. Примеры последнего подхода включают способ, который включает осуществление стадии 6 с использованием соединения, представленного общей формулой (X), в котором заместитель X представляет собой гидроксильную группу, и затем преобразование гидроксильной группы в атом фтора или алcoxси группу. Если необходимо, стадию 6 можно осуществить с указанной выше гидроксильной группой, которая защищена защитной группой, с последующим удалением гидроксил-защитной группы.

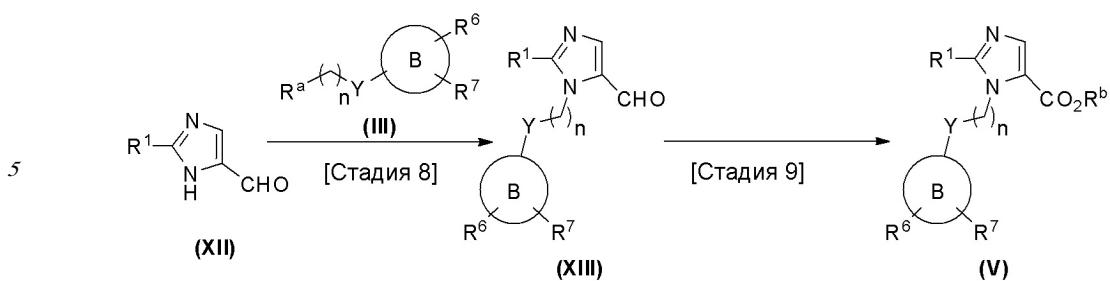
[0082] Если желательно, сложноэфирное производное, представленное общей формулой (XI), полученное на этой стадии, может быть предусмотрено как фармацевтически приемлемое сложноэфирное пролекарство для 4-алкинилимидазольного производного по настоящему изобретению.

[0083] (Стадия 7)

Сложноэфирное производное, представленное общей формулой (XI), подвергают гидролизу с использованием водного раствора гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия и т.п., в результате может быть получено соединение, представленное общей формулой (I-1). Растворители реакции, которые можно использовать, конкретно не ограничиваются, при условии, что они представляют собой смешиваемые с водой органические растворители, и могут включать: протонные полярные растворители, такие как метанол, этанол, изопропанол и т.п.; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п.; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и т.д.; или смеси таких растворителей. Температура реакции конкретно не ограничивается и предпочтительно может находиться в пределах примерно от комнатной температуры до ~90°C. Время реакции предпочтительно находится в пределах 1 час~24 часа.

[0084] Соединение, представленное общей формулой (V) в указанной выше схеме реакций 1, также можно получить в соответствии со следующей схемой реакций 2 (стадия 8 и стадия 9).

[0085] <Схема реакций 2>
[Формула 18]



[где B , n , R^1 , R^6 , R^7 и Y имеют значения, определенные в представленной выше общей формуле (I); R^a представляет собой гидроксильную группу или атом галогена, и R^b представляет собой алкильную группу, содержащую 1~15 атомов углерода.]

[0086] (Стадия 8)

Сложноэфирное производное 1Н-имида 5-карбоновой кислоты, представленное общей формулой (XII), и спирт, представленный общей формулой (III) (R^a представляет собой гидроксильную группу), обрабатывают сложноэфирным производным азодикарбоновой кислоты, таким как этилазодикарбоксилат или дизопропилазодикарбоксилат, и фосфиновым производным, таким как трифенилfosфин или три-н-бутилфосфин, в подходящем нейтральном растворителе (например, тетрагидрофуран, толуол или смесь таких растворителей), таким образом, можно получить соответствующее соединение, представленное общей формулой (XIII).

В случае использования галогенида, представленного общей формулой (III) (R^A ²⁵ представляет собой атом галогена), соединение, представленное общей формулой (XII), и основание подвергают взаимодействию с указанным выше галогенидом, таким образом, можно получить соответствующее соединение, представленное общей формулой (XIII). Примеры указанного выше основания включают, но не ограничиваются этим: гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия и т.п.; гидроксиды щелочноземельных металлов, такие как гидроксид магния, гидроксид кальция и т.п.; карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и т.п.; гидриды металлов, такие как гидрид натрия, гидрид калия и т.п.; и органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтаноламин и т.п. Растворители, которые можно использовать конкретно не ограничиваются, если они являются инертными растворителями, и они включают, например: ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксиол и т.п.; галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и т.п.; нитрилы, такие как ацетонитрил, пропионитрил и т.п.; кетоны, такие как ацетон и т.п.; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п.; аprotонные полярные растворители, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид и т.п. Температура реакции конкретно не ограничивается и предпочтительно может находиться в пределах -20°C ~ комнатная температура. Время реакции предпочтительно находится в пределах 1 час~24 часа.

[0087] (Стадия 9)

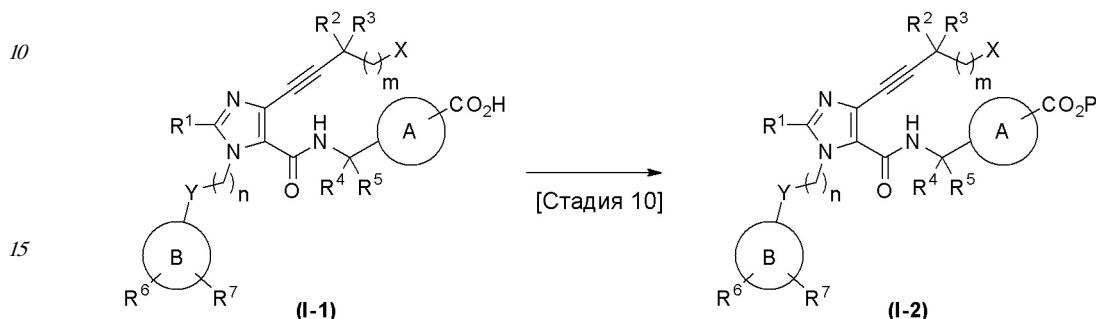
Формильное производное, представленное общей формулой (XIII), подвергают 45 взаимодействию с гидроксидом щелочного металла (например, гидроксидом калия) и иодом в спиртовом растворителе, таком как метанол или этанол, в результате может быть получено соединение, представленное общей формулой (V). Температура реакции конкретно не ограничивается и предпочтительно может находиться в пределах 0°C ~

комнатная температура. Время реакции предпочтительно находится в пределах 1 час~24 часа.

Из соединений, представленных общей формулой (I), соединение, представленное общей формулой (I-2), в котором заместитель Е представляет собой $\text{-CO}_2\text{P}$, можно получить из соединения, представленного общей формулой (I-1) в показанной выше схеме реакций 1, в соответствии со следующей схемой реакций 3 (стадия 10), например.

[0088] <Схема реакций 3>

[Формула 19]



[где А, В, м, н, $\text{R}^1 \sim \text{R}^7$, Х, Y и CO_2P имеют значения, определенные в представленной выше общей формуле (I)].

[0089] (Стадия 10)

Соединение, представленное общей формулой (I-1), подвергают этерификации в стандартных условиях, хорошо известных среднему специалисту в данной области, таким образом, его можно легко преобразовать в сложноэфирное производное, представленное общей формулой (I-2). Например, карбоновую кислоту (I-1) подвергают взаимодействию с алкилгалогенидом, таким как этилбромид, или сложным эфиrom сульфоновой кислоты, таким как этилметансульфонат, в подходящем органическом растворителе, таком как N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, ацетон или ацетонитрил, с использованием подходящего основания, такого как карбонат калия, карбонат натрия или гидрид натрия, в результате чего может быть получено соединение, представленное общей формулой (I-2). Температура реакции конкретно не ограничивается и предпочтительно может находиться в пределах 0°C~100°C. Время реакции предпочтительно находится в пределах 1 час~24 часа.

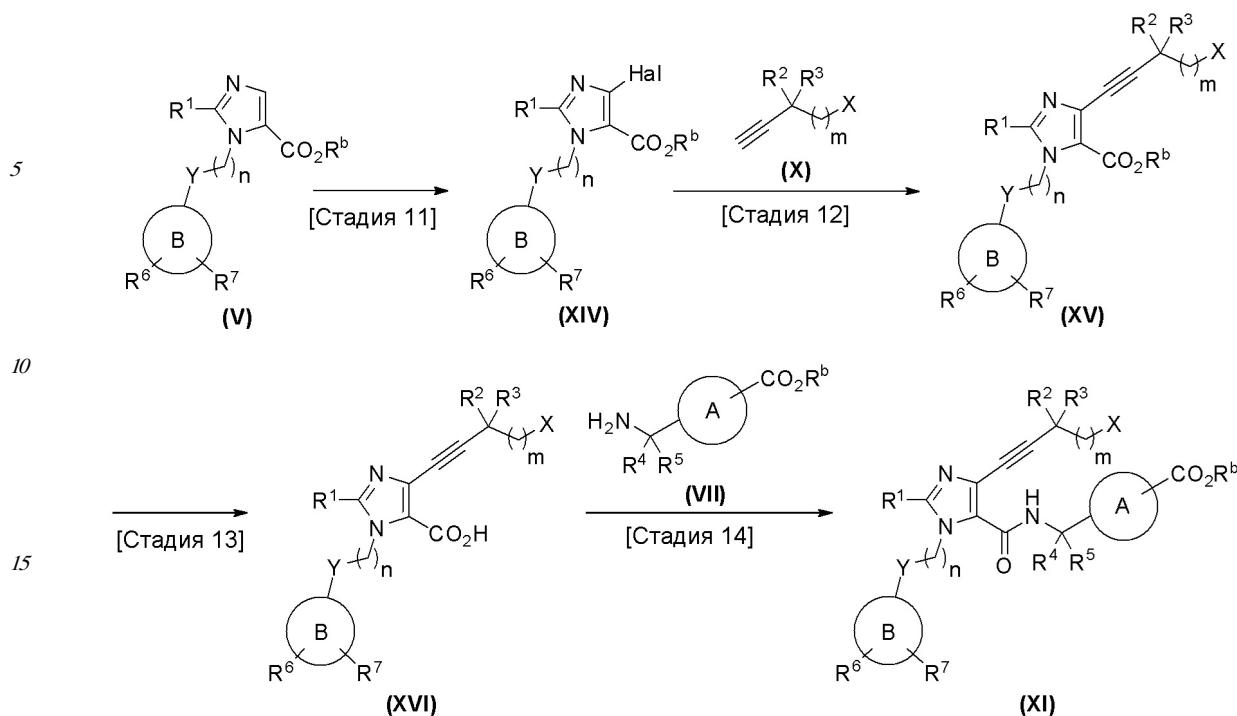
Соединение, представленное общей формулой (XI) в указанной выше схеме реакций 1, также можно получить способом, показанным на следующей схеме реакций 4 (стадия 11 - стадия 14), например.

[0090] <Схема реакций 4>

[Формула 20]

40

45



[где А, В, m, n, R¹~R⁷, X и Y имеют значения, определенные в представленной выше общей формуле (I); R^b представляет собой алкильную группу, содержащую 1~15 атомов углерода, и Hal представляет собой атом галогена].

[0091] (Стадия 11)

Соединение, представленное общей формулой (V), обрабатывают таким же способом, как на стадии 5, таким образом, оно может быть преобразовано в галогенид, представленный общей формулой (XIV).

[0092] (Стадия 12)

Галогенид, представленный общей формулой (XIV), обрабатывают таким же способом, как на стадии 6, таким образом, он может быть преобразован в соединение, представленное общей формулой (XV).

[0093] (Стадия 13)

Соединение, представленное общей формулой (XV), обрабатывают таким же способом, как на стадии 3, таким образом, оно может быть преобразовано в соединение, представленное общей формулой (XVI).

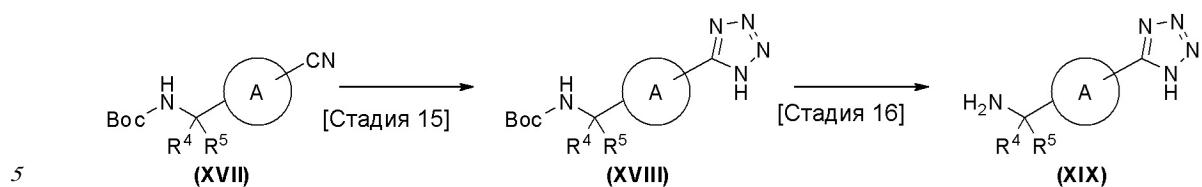
[0094] (Стадия 14)

Соединение, представленное общей формулой (XVI), обрабатывают таким же способом, как на стадии 4, таким образом, оно может быть преобразовано в соединение, представленное общей формулой (XI).

[0095] Из соединений, представленных общей формулой (I), соединение, в котором заместитель Е представляет собой тетразолил, можно получить, например, таким же способом, за исключением того, что промежуточный амин, представленный общей формулой (XIX), получают способом, показанным на следующей схеме реакций 5, и что это промежуточное аминовое соединение, представленное общей формулой (XIX), используют вместо соединения, представленного общей формулой (VII) на (стадия 4) представленной выше схеме реакций 1, или вместо соединения, представленного общей формулой (VII) на стадии 14 в представленной выше схеме реакций 4.

[0096] <Схема реакций 5>

[Формула 21]



[где A , R^4 и R^5 имеют значения, определенные в представленной выше общей формуле (I)].

[0097] (Стадия 15)

Соединение, представленное общей формулой (XVII), содержит циано группу, которую преобразовывают в тетразолильную группу способом, хорошо известным среднему специалисту в данной области, при этом соединение может быть преобразовано в соединение, представленное общей формулой (XVIII). Например, на соединение, представленное общей формулой (XVII), действуют подходящим реагентом для образования тетразольного кольца (например, азид натрия, азид лития, азид 15 триметилолова, азид трибутилолова и т.п.) в растворителе, инертном к реакции, необязательно в присутствии кислоты или основания, в результате может быть получено соединение, представленное общей формулой (XVIII). Примеры инертного растворителя, который можно использовать, включают N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран и т.п. Примеры кислот, которые можно использовать, включают 20 хлорид аммония, хлористоводородную кислоту, бромид цинка и т.п. Примеры оснований, которые можно использовать, включают триэтиламин, N,N-дизопропилэтами 25 н и т.п. Температура реакции конкретно не ограничивается и предпочтительно может находиться в пределах примерно от комнатной температуры до ~150°C. Время реакции предпочтительно находится в пределах 1 час~24 часа.

[0098] (Стадия 16)

Соединение, представленное общей формулой (XVIII), может быть преобразовано в соединение, представленное общей формулой (XIX), путем удаления защитной трет-бутоксикарбонильной группы способом удаления защиты, который хорошо известен средним специалистам в данной области. Способы удаления защиты включают способы, которые описаны в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., 1999, например.

[0099] Таким образом, из соединений, представленных общей формулой (I), соединение, в котором заместитель Е представляет собой биоизостеру карбоксильной группы, можно получить таким способом, в котором получают промежуточный амин с получением желаемого соединения, используя известный способ или модификацию такого способа, с последующим осуществлением такого же способа, который показан на схеме реакций 1 или схеме реакций 4. Соединения, в которых указанная выше биоизостера карбоксильную группу легко может быть преобразована из карбоновой кислоты, также можно получить из соединения (I-1) известным способом или с использованием модификации такого способа.

[0100] Соединения по настоящему изобретению, которые представлены общей формулой (I), полученные указанными выше способами, выделяют и очищают в виде свободных соединений, их солей, гидратов или различных сольватов (например, этианольных сольватов) или их кристаллических полиморфов. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению можно получить с использованием традиционных солеобразующих реакций. Выделение и очистку осуществляют с использованием химических процедур, включая экстрактивное

разделение, кристаллизацию и различные фракционные хроматографические процедуры.

[0101] 4-Алкинилимиазольные производные по настоящему изобретению обладают превосходным антагонистическим действием в отношении EP4 рецептора, как показано ниже в примере испытания 1. “Антагонистическое действие в отношении EP4 рецептора”

5 относится к блокированию EP4 рецептор-опосредованного действия простагландина E2 (PGE2). Как опосредованный EP4 рецептором, PGE2 участвует в воспалительных ответах (включая иммунный воспалительный ответ), релаксации гладких мышц, инициации боли, дифференциации лимфоцитов, увеличении или пролиферации мезангимальных клеток, секреции желудочно-кишечной слизи и т.п. Следовательно, 4-

10 алкинилимиазольные производные по настоящему изобретению, которые обладают антагонистическим действием в отношении EP4 рецептора, являются полезными в качестве фармацевтических средств, специально предназначенных для лечения, то есть терапии или профилактики, заболеваний, связанных с EP4 рецептор-опосредованным действием PGE2, и, в частности, поскольку PGE2 сильно вовлечен в воспалительные

15 ответы (включая иммунный воспалительный ответ) и инициацию боли, 4-алкинилимиазольные производные по настоящему изобретению являются более полезными в качестве фармацевтических средств, специально предназначенных для противовоспалительного и/или болеутоляющего действия при заболеваниях, связанных с EP4 рецептор-опосредованным действием PGE2, например, для

20 противовоспалительного и/или болеутоляющего действия при воспалительных заболеваниях (включая иммунные заболевания) и заболеваниях, которые вызывают различные типы боли. Кроме того, 4-алкинилимиазольные производные по настоящему изобретению также являются особенно полезными в качестве фармацевтических средств, предназначенных для лечения, то есть терапии или профилактики, иммунных

25 заболеваний, которые являются результатом воспалений, вызываемых деструкцией ткани в результате активации Th1 клеток и/или Th17 клеток. Соединения, обладающие антагонистическим действием в отношении EP4 рецепторов, имеют терапевтический эффект на указанные выше иммунные заболевания, поскольку множество соединений с разными скелетами, которые обладают антагонистическим действием в отношении

30 EP4 рецептора, были подтверждены как эффективные в ЕАЕ (экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит) моделях, которые являются животными моделями для указанных выше иммунных заболеваний. Поэтому может быть полностью признано, в порядке предположения, что 4-алкинилимиазольные производные по настоящему изобретению, которые обладают превосходным антагонистическим действием в

35 отношении EP4 рецептора, также будут оказывать терапевтические эффекты на указанные выше иммунные заболевания. Кроме того, в отличие от НСПВЛС/СОХ ингибиторов, 4-алкинилимиазольные производные по настоящему изобретению с их уникальным механизмом действия не будут ингибировать каскад арахидоновой кислоты, но будут блокировать только участок действия PGE2, и, следовательно, как

40 предполагают, они не будут иметь никаких побочных эффектов, которые являются характерными для НСПВЛС/СОХ ингибиторов.

[0102] К настоящему времени опубликовано большое количество сообщений, касающихся взаимосвязи между EP4 рецептор-опосредованным действием PGE2 и рядом различных заболеваний. Из заболеваний, связанных с EP4 рецептор-опосредованным действием PGE2, типичными являются такие заболевания, которые вызывают воспаления (воспалительные заболевания), или заболевания, которые вызывают боли, индуцируемые воспалением (воспалительные боли), и конкретные примеры включают: артритные боли (Ссылочные документы 1, 2, 3), суставный

ревматизм (Сылочные документы 2, 3), остеоартрит (Сылочный документ 3), люмбаго (Сылочный документ 1), плечелопаточный периартрит (Сылочный документ 1), цервико-омо-брахиальный синдром (Сылочный документ 1), тендинит (Сылочный документ 4), тендовагинит (Сылочный документ 4), рассеянный склероз (Сылочные документы 2, 6), системную красную волчанку (Сылочный документ 1), подагру (Сылочный документ 1), множественный миозит/дерматомиозит (Сылочный документ 1), ангиит (Сылочный документ 1), анкилозирующий спондилит (Сылочный документ 1), острый нефрит (Сылочный документ 14), хронический нефрит (Сылочный документ 14), язвенный колит (Сылочный документ 2), болезнь Крона (Сылочный документ 2), атопический дерматит (Сылочный документ 6), псориаз (Сылочный документ 6), контактный дерматит (Сылочный документ 6), бурсит (Сылочный документ 5), интерстициальный цистит (Сылочный документ 12), головную боль (Сылочный документ 15), артериосклероз (Сылочный документ 1) и т.п.

[0103] Из указанных выше заболеваний, рассеянный склероз, язвенный колит, болезнь

Крона, атопический дерматит, псориаз и контактный дерматит представляют собой иммунные заболевания, которые являются результатом воспалений, вызываемых деструкцией ткани в результате активации Th1 клеток и/или Th17 клеток (т.е. иммунные заболевания, в которые вовлечены Th1 клетки и/или Th17 клетки) (Сылочные документы 2, 6).

[0104] Из заболеваний, связанных с EP4 рецептор-опосредованным действием PGE2, также типичными являются заболевания, которые вызывают боли, индуцируемые стимуляцией ноцицепторов периферических нервов (т.е. ноцицептивная боль), и конкретные примеры включают: послеоперационную боль (Сылочный документ 1), пост-экстракционную боль (Сылочный документ 1), опухание/боль после травмы (синяк, растяжение, контузия, ожог) (Сылочный документ 1), раковую боль (Сылочный документ 1), гингивит (Сылочный документ 1) и т.п. Кроме того, заболевания, связанные с EP4 рецептор-опосредованным действием PGE2, также включают невропатические боли, которые представляют собой заболевания, которые вызывают боль, индуцируемую поврежденным по некоторым причинам нервом (Сылочный документ 7), и конкретные примеры могут включать: аллодинию, постгерпетическую боль, фибромиалгию, боль или онемение при диабетических осложнениях, ишиас, а также боли в результате удара или поражения спинного мозга.

[0105] Другие заболевания, связанные с EP4 рецептор-опосредованным действием PGE2, включают: болезнь Альцгеймера (Сылочный документ 8), злокачественные опухоли (Сылочный документ 9) и их метастазы (Сылочный документ 10), аневризму аорты (Сылочный документ 11), гиперактивность мочевого пузыря (Сылочный документ 12), почечную недостаточность (Сылочный документ 14), незаращение артериального протока (Сылочный документ 13), острое легочное поражение/острый респираторный дистресс-синдром (Сылочный документ 16), диабетическую ретинопатию (Сылочный документ 17), возрастную дегенерацию желтого пятна (Сылочный документ 17) и послеоперационную адгезию (Сылочный документ 18). Однако следует отметить, что заболевания, связанные с EP4 рецептор-опосредованным действием PGE2, никоим образом не ограничиваются примерами, перечисленными выше.

[0106] СЫЛОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Сылочный документ 1: Handbook on How to Select and Use NSAIDs, ed. by S. Sano, Yodosha

Сылочный документ 2: Sakata D, et al, J Pharmacol Sci, 112, 1-5, 2010

Сылочный документ 3: Clark P, et al, J Pharmacol Exp Ther, 325, 425-434, 2008

Сылочный документ 4: Thampatty BP, et al, Gene, 386, 154-161, 2007

Сылочный документ 5: Petri M, et al. J Rheumatol 31, 1614-1620, 2004

Сылочный документ 6: Yao C, et al, Nature Medicine, 15, 633-640, 2009

5 Сылочный документ 7: St-Jacques B, et al, J Neurochem, 118, 841-854, 2011

Сылочный документ 8: Hoshino T, et al, J Neurochem, 120, 795-805, 2012

Сылочный документ 9: Katoh H, et al, Inflammation and Regeneration, 31, 316-324, 2011

Сылочный документ 10: Ma X, et al, Oncoimmunology, 2, e22647, 2013

Сылочный документ 11: Yokoyama U, et al, PloS One, 7, e36724, 2012

10 Сылочный документ 12: Chuang YC, et al, BJU Int, 106, 1782-1787, 2010

Сылочный документ 13: Wright DH, et al, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 281, R1345-1360, 2001

Сылочный документ 14: WO2003/099857

Сылочный документ 15: Antonova M, et al. J Headache Pain 12, 551-559, 2011

15 Сылочный документ 16: Aso H, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 302, L266-73, 2011

Сылочный документ 17: Yanni SE, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 50, 5479-5486, 2009

Сылочный документ 18: Zhang Y, et al. Blood 118, 5355-5364, 2011

[0107] Как продемонстрировано в примерах испытаний, которые описаны ниже, 4-

20 алкинилимидазольные производные по настоящему изобретению показали превосходный анальгетический эффект, существенно снижая болевые пороги в моделях каррагенин-индуцированной боли и моделях адьювант-индуцированного хронического артрита, и они также подавляли суставную боль в моделях индуцированной моноиодуксусной кислотой суставной боли.

25 [0108] Кроме того, как продемонстрировано в примерах испытаний, которые описаны ниже, 4-алкинилимидазольные производные по настоящему изобретению показали превосходный противовоспалительный эффект в моделях каррагенин-индуцированной боли, и они также показали превосходный противовоспалительный эффект моделях адьювант-индуцированного хронического артрита.

30 [0109] Из этих фактов можно видеть, что 4-алкинилимидазольные производные по настоящему изобретению обладают превосходным противовоспалительным и/или анальгетическим эффектом в моделях острой и/или хронической воспалительной боли.

[0110] Следовательно, против заболеваний, связанных с EP4 рецептор-опосредованным действием PGE2, соединения по настоящему изобретению являются 35 более предпочтительными в качестве фармацевтических средств, специально предназначенных для противовоспалительного и/или болеутоляющего действия при заболеваниях, которые вызывают воспаления (воспалительные заболевания), или заболеваниях, которые вызывают боли, индуцируемые воспалением (воспалительные боли); они являются еще более предпочтительными в качестве фармацевтических 40 средств, специально предназначенных для противовоспалительного и/или болеутоляющего действия при по меньшей мере одном заболевании, выбранном из группы, состоящей из артритной боли, суставного ревматизма, остеоартрита, люмбаго, плечелопаточного периартра, цервико-омо-брахиального синдрома, тендинита и тендовагинита.

45 [0111] Кроме того, 4-алкинилимидазольные производные по настоящему изобретению, которые обладают превосходным антагонистическим действием в отношении EP4 рецептора, являются полезными в качестве антагонистов EP4 рецепторов и также являются полезными в качестве фармацевтических средств, специально

предназначенных для лечения иммунных заболеваний, которые являются результатом воспалений, вызываемых деструкцией ткани в результате активации Th1 клеток и/или Th17 клеток (т.е. иммунных заболеваний, в которые вовлечены Th1 клетки и/или Th17 клетки). В частности, они являются более предпочтительными в качестве

5 фармацевтических средств, которые можно использовать для лечения по меньшей мере одного заболевания, выбранного из группы, состоящей из рассеянного склероза, язвенного колита, болезни Крона, атопического дерматита, псориаза и контактного дерматита, и они являются еще более предпочтительными в качестве фармацевтических средств, специально предназначенных для лечения рассеянного склероза.

10 [0112] Фармацевтические композиции, включающие 4-алкинилимидаэольные производные по настоящему изобретению, вводят либо системно, либо местно, пероральным или парентеральным путем, например, чрескожным, трансназальным, транстрахеальным, транспульмональным, офтальмическим путем, при помощи внутривенной инъекции, подкожной инъекции, ректальным путем и т.п. Лекарственные

15 формы могут быть выбраны, в зависимости от обстоятельств, для пути введения, и они включают, например, таблетки, пастилки, сублингвальные таблетки, таблетки с сахарным покрытием, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жидкости, эмульсии, кремы, мази, лосьоны, желе, суспензии, сиропы, глазные капли, назальные капли, препараты для ингаляций, суппозитории, инъекции и т.п. Кроме того, фармацевтические композиции,

20 включающие 4-алкинилимидаэольные производные по настоящему изобретению, могут содержать фармакологически приемлемые носители, в частности, эксципиенты, и, при необходимости, могут дополнительно содержать различные традиционно используемые добавки, включая связующие, разрыхлители, агенты покрытий, смазывающие вещества, антисептики, смачивающие вещества, эмульгаторы, стабилизаторы, консерванты,

25 красители, подсластители, солюбилизирующие вещества и т.п.; такие фармацевтические композиции можно получить в соответствии со способами, традиционно используемыми в данной области.

[0113] Дозы фармацевтических средств, включающих 4-алкинилимидаэольные производные по настоящему изобретению, можно определить, в зависимости от обстоятельств, с учетом различных факторов, включая субъекта, которому вводят средство, путь введения и симптомы, которые нужно контролировать; например, в случае перорального введения взрослому пациенту, обычно является достаточной одноразовая доза соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента в пределах около 0,01~1000 мг, предпочтительно в пределах 0,1~400 мг, и 35 предпочтительным является введение от одного до трех раз в день.

ПРИМЕРЫ

[0114] Примеры и примеры испытаний представлены ниже для более конкретного описания характерных признаков настоящего изобретения. Используемые вещества, количества, в которых их используют, их пропорции, характерные особенности и 40 процедуры обработки и т.п. могут варьироваться, в зависимости от обстоятельств, без отступления от сути настоящего изобретения. Следовательно, объем настоящего изобретения ни в коем случае нельзя рассматривать как ограничиваемый конкретными примерами, описанными ниже.

[0115] Необходимо отметить, что ^1H -ЯМР спектры, представленные ниже, были 45 получены с использованием спектрометра Модели JNM-ECA400 (400 МГц, JEOL Ltd.) с использованием дейтерохлороформа (CDCl_3), дейтерометанола (CD_3OD) или дейтерированного диметилсульфоксида (DMSO-d_6) в качестве растворителя и с

использованием тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта. Измеренные химические сдвиги указаны как δ значения в м.д., и J значения (константа взаимодействия) указаны в Гц. Аббревиатуры с, д, т, кв., м и шир. означают синглет, дублет, триплет, квартет, мультиплет и широкий, соответственно. Для измерения масс-спектров (электрораспылительная ионизация: ESI-MS) использовали Exactive от компании-изготовителя Thermo Fisher Scientific K.K.

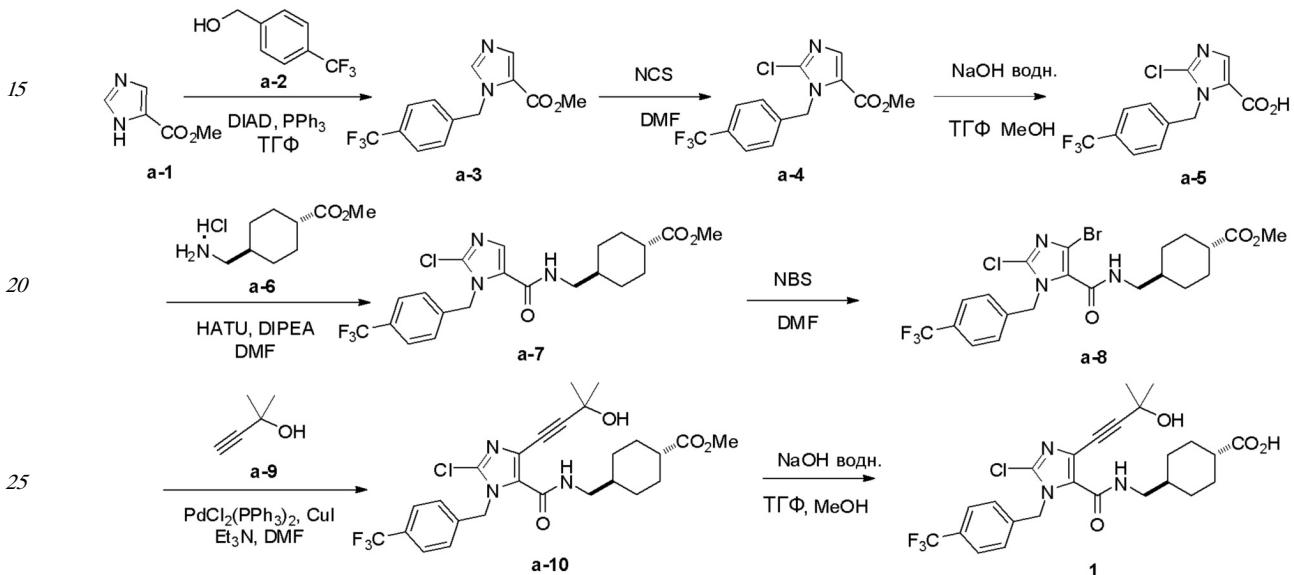
[0116] Пример 1

транс-4-({2-Хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоновая кислота (Соединение 1)

Соединение 1 получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже:

[0117]

[Формула 22]



[0118] (1) К раствору метил 4-имидазолкарбоксилата (а-1) (5,0 г, 39 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (100 мл) добавляли п-трифторметилбензиловый спирт (а-2) (6,5 мл, 48 ммоль) и трифенилfosфин (PPh₃) (12 г, 47 ммоль) и после добавления по каплям толуольного раствора (25 мл, 48 ммоль) 1,9 моль/л диизопропилазодикарбоксилата (DIAD) полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После отгонки растворителей при пониженном давлении остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 50:50 ~ 0:100) и снова очищали колоночной хроматографией на силикагеле снова (NH) (н-гексан:этилацетат = 90:10 ~ 50:50), с получением метил 1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксилата (а-3) (количество, 7,7 г; выход 69%).

(2) К раствору указанного выше соединения (а-3) (7,7 г, 27 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (54 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (NCS) (3,6 г, 27 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и, после экстрагирования этилацетатом, органический слой промывали последовательно водой и насыщенным солевым раствором. После сушки органического слоя над безводным сульфатом натрия растворители отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 90:10 ~ 50:50) с получением метил 2-хлор-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксилата (а-4) (количество 3,7 г; выход 43%).

(3) К раствору указанного выше соединения (а-4) (3,72 г, 11,7 ммоль) в смеси

растворителей, состоящей из ТГФ (80 мл) и метанола (80 мл), добавляли водный раствор (14,6 мл, 58,4 ммоль) 4 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли 6 моль/л хлористоводородной кислоты для доведения pH до 5 или ниже и осуществляли

5 экстрагирование этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворители отгоняли при пониженном давлении, с получением 2-хлор-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имиазол-5-карбоновой кислоты (а-5) (количество 3,50 г; выход 98%).

(4) К раствору указанного выше соединения (а-5) (0,390 г, 1,28 ммоль) в DMF (3,9

10 мл) добавляли гидрохлорид метил транс-4-аминометилциклогексанкарбоксилата (а-6) (0,293 г, 1,41 ммоль), N,N-дизопропилэтиламин (DIPEA) (0,543 мл, 3,20 ммоль) и гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурона (HATU) (0,535 г, 1,41 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду и осуществляли экстрагирование

15 этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 50:50 ~ 0:100), с получением метил транс-4-({2-хлор-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имиазол-5-карбоксамидо}

20 метил)циклогексанкарбоксилата (а-7) (количество 0,516 г; выход 88%).

(5) К раствору указанного выше соединения (а-7) (0,516 г, 1,23 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли N-бромууксусный имид (NBS) (0,261 г, 1,47 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 часов. К реакционной смеси добавляли воду и осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой последовательно

25 промывали водой и насыщенным солевым раствором и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 70:30 ~ 30:70), с получением метил транс-4-({4-бром-2-хлор-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имиазол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоксилата (а-8) (количество 0,536

30 г; выход 82%).

(6) К раствору указанного выше соединения (а-8) (0,476 г, 0,888 ммоль) в DMF (7,5 мл) добавляли 2-метил-3-бутин-2-ол (а-9) (0,260 мл, 2,66 ммоль) и триэтиламин (2,5 мл). Полученную смесь в растворе дегазировали и после добавления дихлорбис

(трифенилfosфин)палладия (0,0311 г, 0,0444 ммоль) и иодида меди (0,0169 г, 0,0887

35 ммоль) смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворители отгоняли при пониженном давлении.

Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 50:50 ~ 0:100) с получением метил транс-4-({2-хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имиазол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоксилата (а-10) (количество 0,442 г; выход 92%).

(7) К раствору указанного выше соединения (а-10) (68 мг, 0,13 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (0,70 мл) и метанола (0,70 мл), добавляли водный

45 раствор (0,70 мл, 1,4 ммоль) 2 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали при помощи 2 моль/л хлористоводородной кислоты и, после экстрагирования хлороформом, органический слой сушили над безводным сульфатом

натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 98:2 ~ 90:10), с получением транс-4-(2-хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоновой кислоты

5 (Соединение 1) (количество 59 мг; выход 90%). Структурная формула соединения 1 и данные, относящиеся к его свойствам, представлены ниже в таблице 1.

(8) Таким же способом были получены соединения 15~17, 23, 24, 26, 27, 29~34, 36, 38 и 39, также представленные ниже в таблице 1, из соответствующих исходных веществ. Структурные формулы этих соединений и данные, относящиеся к их свойствам,

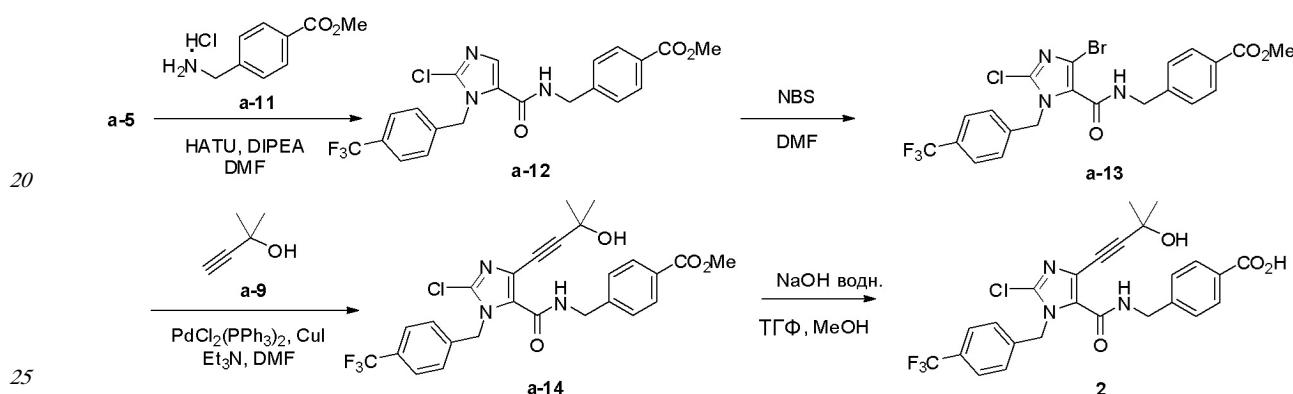
10 представлены ниже в таблице 1.

[0119] Пример 2

4-(2-Хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)бензойная кислота (Соединение 2)

Соединение 2 получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже:

15 [0120] [Формула 23]



[0121] (1) К раствору в DMF (87 мл) соединения (a-5) (8,7 г, 29 ммоль), полученного в примере 1, добавляли гидрохлорид метил п-(аминометил)бензоата (a-11) (6,9 г, 34 ммоль), DIPEA (12 мл, 71 ммоль) и HATU (12 г, 31 ммоль) и полученную смесь

перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду и после экстрагирования этилацетатом органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором. После сушки органического слоя над безводным сульфатом натрия растворители отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 50:50 ~ 0:100) с получением метил 4-(2-хлор-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)бензоата (а-12) (количество 11 г; выход 85%).

(2) К раствору указанного выше соединения (а-12) (56 мг, 0,12 ммоль) в DMF (0,6 мл) добавляли NBS (24 мг, 0,14 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа, затем перемешивали при 60°C в течение 3 часов. К 40 реакционной смеси добавляли воду и после экстрагирования этилацетатом органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором. После сушки органического слоя над безводным сульфатом натрия растворители отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 90:10 ~ 50:50) с получением метил 4-(4-бром-2-хлор-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)бензоата (а-13) (количество 44 мг; выход 66%).

(3) К раствору указанного выше соединения (а-13) (6,9 г, 13 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли 2-метил-3-бутил-2-ол (а-9) (3,8 мл, 39 ммоль) и триэтиламин (34 мл).

Полученную смесь в растворе дегазировали и после добавления дихлорбис (трифенилfosфин)палладия (0,45 г, 0,65 ммоль) и иодида меди (0,25 г, 1,3 ммоль) полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворители отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 70:30 ~ 0:100) с получением метил 4-(2-хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)бензоата (а-14) (количество 4,5 г; выход 65%).

(4) К раствору указанного выше соединения (а-14) (31 мг, 0,058 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (0,3 мл) и метанола (0,3 мл), добавляли водный раствор (87 мкл, 0,17 ммоль) 2 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали при помощи 2 моль/л хлористоводородной кислоты и после экстрагирования хлороформом органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 98:2 ~ 80:20) с получением 4-(2-хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)бензойной кислоты (Соединение 2) (количество 19 мг; выход 70%). Структурная формула соединения 2 и данные, относящиеся к его свойствам, представлены ниже в таблице 1.

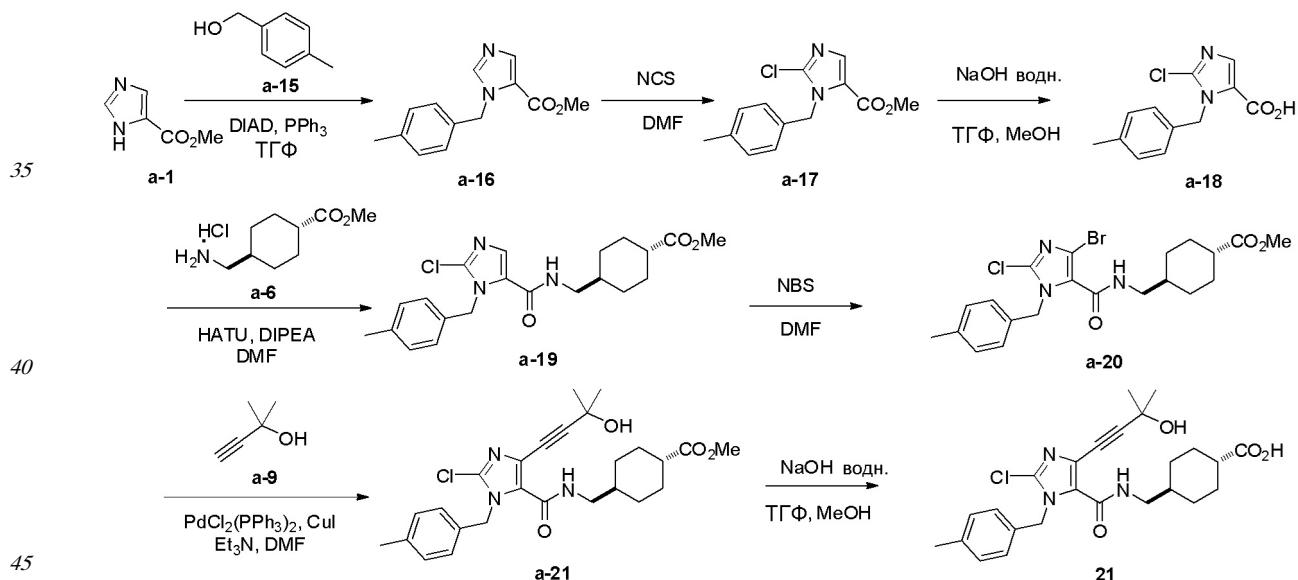
(5) Таким же способом были получены соединения 3~5 и 44, также представленные ниже в таблице 1, из соответствующих исходных веществ. Структурные формулы этих соединений и данные, относящиеся к их свойствам, представлены ниже в таблице 1.

[0122] Пример 3

транс-4-{[2-Хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-(4-метилбензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил}циклогексанкарбоновая кислота (Соединение 21)

Соединение 21 получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже:

[0123] [Формула 24]



[0124] (1) К раствору метил 4-имидазолкарбоксилата (а-1) (3,0 г, 24 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли п-метилбензиловый спирт (а-15) (2,9 г, 24 ммоль) и PPh₃ (16 г, 60 ммоль) и после добавления по каплям толуольного раствора (32 мл, 60 ммоль) 1,9

моль/л DIAD полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. После отгонки растворителей при пониженном давлении осуществляли очистку колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 1:1) с получением метил 1-(4-метилбензил)-1Н-имида⁵зол-5-карбоксилата (а-16) (количество 4,3 г; выход 78%).

(2) К раствору указанного выше соединения (а-16) (4,3 г, 19 ммоль) в DMF (90 мл) добавляли NCS (2,7 г, 21 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и после экстрагирования этилацетатом органический слой

¹⁰ последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором. После сушки органического слоя над безводным сульфатом натрия растворители отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 1:1) с получением метил 2-хлор-1-(4-метилбензил)-1Н-имида¹⁰зол-5-карбоксилата (а-17) (количество 2,3 г; выход 46%).

¹⁵ (3) К раствору указанного выше соединения (а-17) (0,54 г, 2,0 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (5 мл) и метанола (5 мл), добавляли водный раствор (3,1 мл, 6,1 ммоль) 2 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К реакционной смеси добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для доведения pH до 5 или меньше и осаждающиеся ²⁰ твердые частицы выделяли фильтрованием с получением 2-хлор-1-(4-метилбензил)-1Н-имида²⁰зол-5-карбоновой кислоты (а-18) (количество 0,42 г; выход 81%).

(4) К раствору указанного выше соединения (а-18) (0,42 г, 1,7 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли гидрохлорид метил транс-4-аминометилциклогексанкарбоксилата (а-6) (0,45 г, 2,2 ммоль), DIPEA (0,89 мл, 5,0 ммоль) и НАТУ (0,82 г, 2,2 ммоль) и полученную смесь ²⁵ перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду и осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: ³⁰ этилацетат = 1:1) с получением метил транс-4-{[2-хлор-1-(4-метилбензил)-1Н-имида³⁰зол-5-карбоксамидо]метил}циклогексанкарбоксилата (а-19) (количество 0,56 г; выход 83%).

(5) К раствору указанного выше соединения (а-19) (0,55 г, 1,4 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NBS (0,32 г, 1,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната ³⁵ натрия и осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 3:1), с получением метил транс-4-{[4-бром-2-хлор-1-(4-метилбензил)-1Н- ⁴⁰ имида⁴⁰зол-5-карбоксамидо]метил}циклогексанкарбоксилата (а-20) (количество 0,44 г; выход 66%).

(6) К раствору указанного выше соединения (а-20) (0,18 г, 0,38 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 2-метил-3-бутил-2-ол (а-9) (56 мкл, 0,57 ммоль) и триэтиламин (0,27 мл). Смесь в растворе дегазировали и после добавления дихлорбис(трифенилfosфин) ⁴⁵ палладия (13 мг, 0,019 ммоль) и иодида меди (3,6 мг, 0,019 ммоль) полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой сушили над безводным

сульфатом натрия и растворители отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 1:1) с получением метил транс-4-{[2-хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-(4-метилбензил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо]метил}циклогексанкарбоксилата (а-21) (количество 0,097 г; выход 53%).

(7) К раствору указанного выше соединения (а-21) (97 мг, 0,20 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (1 мл) и метанола (1 мл), добавляли водный раствор (1 мл, 2,0 ммоль) 2 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали при помощи 1 моль/л хлористоводородной кислоты и после экстрагирования хлороформом органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 10:1), с получением транс-4-{[2-хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-(4-метилбензил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо]метил}циклогексанкарбоновой кислоты (Соединение 21) (количество 81 мг; выход 86%). Структурная формула соединения 21 и данные, относящиеся к его свойствам, представлены ниже в таблице 1.

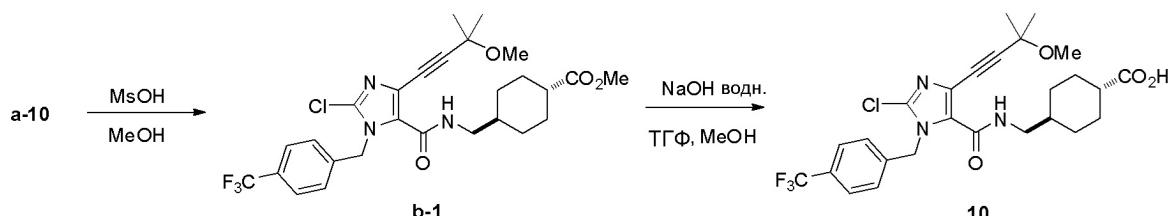
[0125] Пример 4

транс-4-{[2-Хлор-4-(3-метокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо]метил}циклогексанкарбоновая кислота (Соединение 10)

Соединение 10 получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже:

[0126]

[Формула 25]



30 [0127] (1) К раствору в метаноле (1,6 мл) соединения (а-10) (81 мг, 0,15 ммоль), полученного в примере 1, добавляли метансульфоновую кислоту (MsOH) (10 мкл, 0,15 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Осуществляли экстрагирование этилацетатом и после сушки органического слоя над безводным сульфатом натрия растворители отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 90:10 ~ 30:70) с получением метил транс-4-{[2-хлор-4-(3-метокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо]метил}циклогексанкарбоксилата (б-1 (количество 70 мг; выход 84%).

40 (2) К раствору указанного выше соединения (б-1) (70 мг, 0,13 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (1 мл) и метанола (1 мл), добавляли водный раствор (0,19 мл, 0,38 ммоль) 2 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали при помощи 2 моль/л хлористоводородной кислоты и после экстрагирования хлороформом органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 98:2 ~ 90:10) с получением транс-4-{[2-хлор-4-(3-метокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-

карбоксамидо}метил}циклогексанкарбоновой кислоты (Соединение 10) (количество 60 мг; выход 88%). Структурная формула соединения 10 и данные, относящиеся к его свойствам, представлены ниже в таблице 1.

(3) Таким же способом были получены соединения 11~13, 25, 28, 35, 37, 40, 41, 43, 45,

5 66, и 69, также представленные ниже в таблице 1, из соответствующих исходных веществ. Структурные формулы этих соединений и данные, относящиеся к их свойствам, представлены ниже в таблице 1.

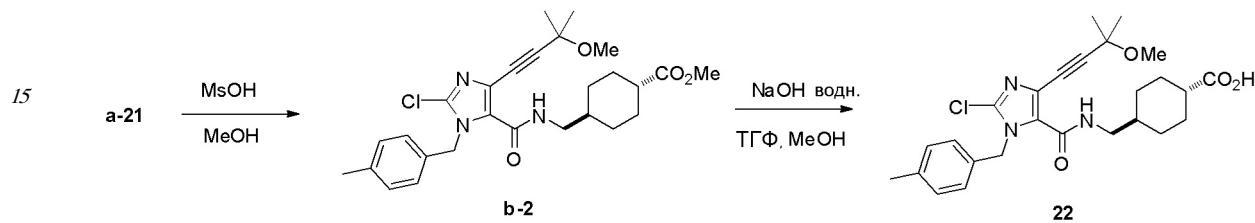
[0128] Пример 5

транс-4-{[2-Хлор-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-(4-метилбензил)-1Н-имидазол-

10 5-карбоксамидо]метил}циклогексанкарбоновая кислота (Соединение 22)

Соединение 22 получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже:

[0129] [Формула 26]



[0130] (1) К раствору в метаноле (76 мл) соединения (а-21) (3,7 г, 7,61 ммоль),

20 полученного в примере 3, добавляли MsOH (2,5 мл, 38 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Осуществляли экстрагирование этилацетатом и после сушки органического слоя над безводным сульфатом натрия растворители отгоняли при пониженном давлении.

25 Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 1:1) с получением метил транс-4-{[2-хлор-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-(4-метилбензил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо]метил}циклогексанкарбоксилата (b-2) (количество 2,8 мг; выход 74%).

(2) К раствору указанного выше соединения (b-2) (23 мг, 0,047 ммоль) в смеси

30 растворителей, состоящей из ТГФ (0,2 мл) и метанола (0,2 мл), добавляли водный раствор (0,11 мл, 0,47 ммоль) 4 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь нейтрализовали при помощи 2 моль/л хлористоводородной кислоты и после

35 экстрагирования хлороформом, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 4:1), с получением транс-4-{[2-хлор-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-(4-метилбензил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо]метил}циклогексанкарбоновой кислоты (Соединение 22) (количество 18 мг; выход 77%). Структурная формула соединения 22 и данные, относящиеся к его

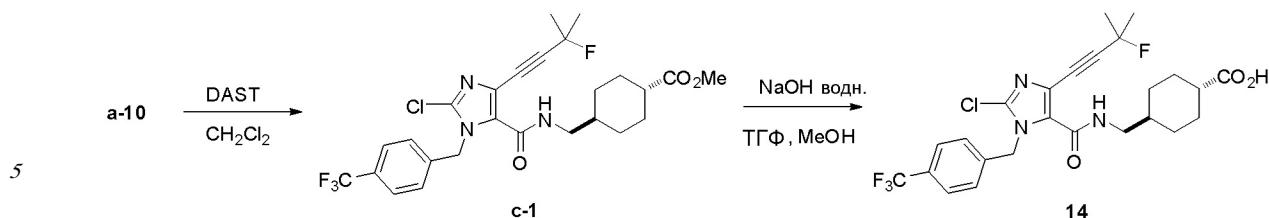
40 свойствам, представлены ниже в таблице 1.

[0131] Пример 6

транс-4-{[2-Хлор-4-(3-фтор-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил}циклогексанкарбоновая кислота (Соединение 14)

Соединение 14 получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже:

45 [0132] [Формула 27]



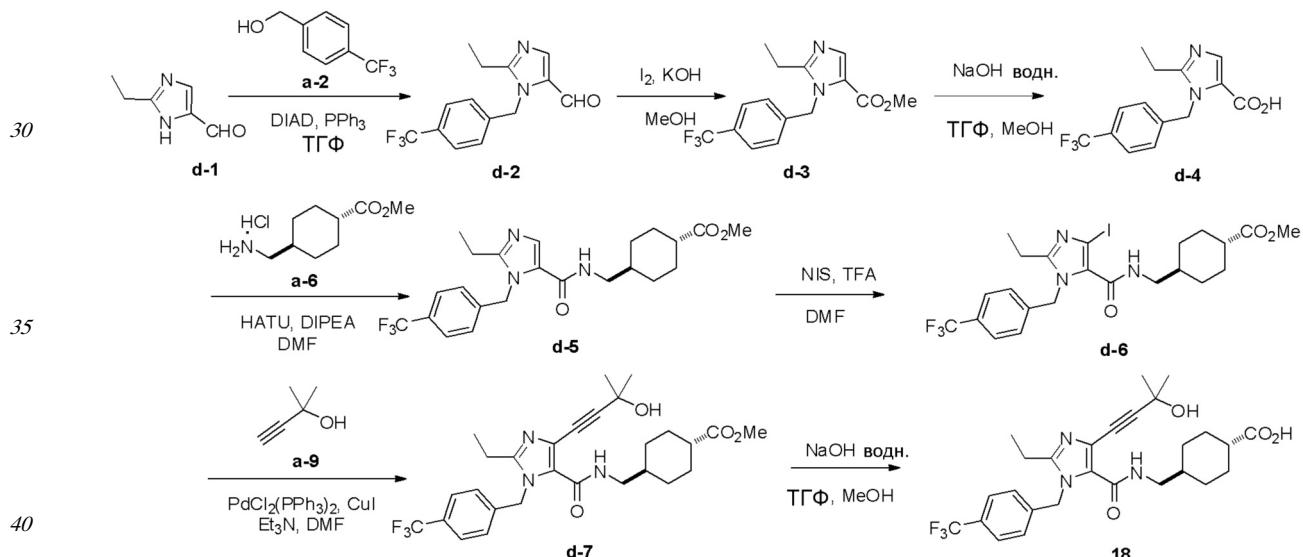
[0133] (1) Раствор в дихлорметане (1,9 мл) соединения (а-10) (100 мг, 0,185 ммоль), полученного в примере 1, охлаждали до 0°C. К охлажденному раствору добавляли (диэтиламино)сульфат трифтормид (DAST) (29 мкл, 0,22 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли воду и после экстрагирования хлороформом органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 70:30 ~ 0:100), с получением метил транс-4-({2-хлор-4-(3-фтор-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1H-имидазол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоксилата (с-1) (количество 68 мг; выход 68%).

(2) Указанное выше соединение (с-1) гидролизовали таким же способом, как в примере 1(7), с получением транс-4-({2-хлор-4-(3-фтор-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1H-имидазол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоновой кислоты
20 (Соединение 14). Структурная формула соединения 14 и данные, относящиеся к его свойствам, представлены ниже в таблице 1.

[0134] Пример 7

транс-4-({2-Этил-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1H-имидазол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоновая кислота (Соединение 18)
25 Соединение 18 получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже:

[0135] [Формула 28]



[0136] (1) К раствору 2-этап-1H-имидазол-5-карбальдегида (d-1) (1,0 г, 8,1 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли 4-трифторметилбензиловый спирт (a-2) (1,56 г, 8,87 ммоль) и PPh₃ (2,5 г, 9,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C. К реакционной смеси добавляли раствор в толуоле (5,1 мл, 9,7 ммоль) 1,9 моль/л DIAD и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 60:40 ~ 0:100), с получением 2-этап-1-[4-(трифторметил)

бензил]-1Н-имида^zол-5-карбальдегида (d-2) в виде неочищенного продукта. К раствору указанного выше соединения (d-2) в метаноле (5,6 мл) добавляли раствор иода (4,10 г, 16 ммоль) в метаноле (60 мл) и раствор гидроксида калия (1,80 г, 32 ммоль) в метаноле (41 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

- 5 часов. К реакционной смеси добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для доведения pH до около 5 и после добавления насыщенного водного раствора тиосульфата натрия осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворители отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 60:40 ~ 0:100) с получением метил 2-этил-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имида^zол-5-карбоксилата (d-3) (количество 780 мг; выход 31% (за 2 стадии)).

(2) К раствору указанного выше соединения (d-3) (250 мг, 0,801 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (4,0 мл) и метанола (4,0 мл), добавляли водный раствор (2,0 мл, 8,0 ммоль) 4 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь

- 15 перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь нейтрализовали при помощи 1 моль/л хлористоводородной кислоты и растворители отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 99:1 ~ 80:20) с получением 2-этил-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имида^zол-5-карбоновой кислоты (d-4) в виде неочищенного продукта. К раствору указанного выше соединения (d-4) в DMF (9,4 мл) добавляли последовательно гидрохлорид метил транс-4-аминометилциклогексанкарбоксилата (a-6) (270 мг, 1,30 ммоль), НАТУ (390 мг, 0,103 ммоль) и DIPEA (0,410 мл, 2,35 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и осуществляли 25 экстрагирование хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 99:1 ~ 70:30) и очищали снова колоночной хроматографией на силикагеле снова (NH) (н-гексан: этилацетат = 60:40 ~ 0:100), с получением метил транс-4-(2-этил-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имида^zол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоксилата (d-5) (количество 30 240 мг; выход 57% (в 2 стадии)).

(3) К раствору указанного выше соединения (d-5) (50 мг, 0,11 ммоль) в DMF (0,60 мл) добавляли N-иодсукцинимид (NIS) (75 мг, 0,33 ммоль) и трифтормукусную кислоту (TFA) (0,055 мл) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 часов.

- 35 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и подвергали экстрагированию этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 99:1 ~ 70:30) и очищали снова колоночной хроматографией на силикагеле снова (NH) (н-гексан: этилацетат = 60:40 ~ 0:100), с получением метил транс-4-(2-этил-4-иод-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имида^zол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоксилата (d-6) (количество 40 мг; выход 63%).

- (4) К раствору указанного выше соединения (d-6) (73 мг, 0,13 ммоль) в DMF (1,3 мл) добавляли 2-метил-3-бутиⁿ-2-ол (a-9) (0,037 мл, 0,38 ммоль), триэтиламин (0,43 мл), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (4,4 мг, 6,3 мкмоль) и иодид меди (2,4 мг, 0,013 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления насыщенного раствора

хлорида аммония осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и после отгонки растворителей при пониженном давлении остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH) (н-гексан:этилацетат = 80:20 ~ 0:100), с получением метил транс-4-(2-этил-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоксилата (d-7) (количество 69 мг; выход 100%).

(5) К раствору указанного выше соединения (d-7) (22 мг, 0,040 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (0,20 мл) и метанола (0,20 мл), добавляли водный раствор (0,10 мл, 0,41 ммоль) 4 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для нейтрализации и после экстрагирования хлороформом органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (хлороформ:метанол = 99:1 ~ 70:30) с получением транс-4-(2-этил-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоновой кислоты (Соединение 18) (количество 21 мг; выход 98%).

[0137] С использованием соединения 18 осуществляли способ, аналогичный описанному в примере 4, с получением соединения 19.

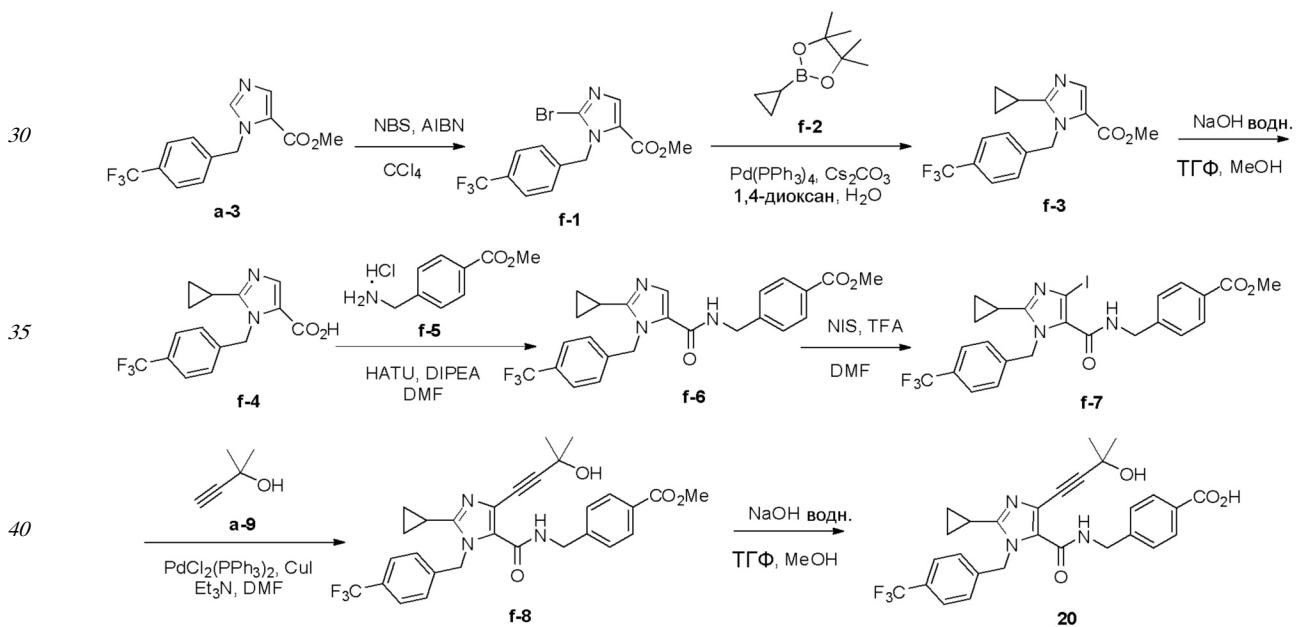
Структурные формулы этих соединений 18 и 19 и данные, относящиеся к их свойствам, представлены ниже в таблице 1.

[0138] Пример 8

4-((2-Циклопропил-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-карбоксамидо}метил)бензойная кислота (Соединение 20)

Соединение 20 получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже:

[0139] [Формула 29]



[0140] (1) К раствору соединения (a-3) (1,83 г, 6,45 ммоль), полученного способом примера 1, в тетрахлориде углерода (18,3 мл) добавляли NBS (2,30 г, 12,9 ммоль) и 2,2'-азобис(изобутиронитрил) (AIBN) (53 мг, 0,323 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления насыщенного водного раствора гидросульфита натрия осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой

и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия.

Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 2:1), с получением метил 2-бром-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксилата (f-1) (количество 1,48 г; выход 63%).

- 5 (2) К раствору указанного выше соединения (f-1) (741 мг, 2,04 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из 1,4-диоксана (1,0 мл) и воды (0,10 мл), добавляли пинаконовый эфир циклопропилбороновой кислоты (f-2) (0,559 мл, 3,06 ммоль) и полученную смесь дегазировали. К реакционной смеси добавляли тетракис 10 (трифенилфосфин)палладий (236 мг, 0,204 ммоль) и карбонат цезия (2,00 г, 6,12 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. К реакционной смеси добавляли воду и осуществляли экстрагирование этилацетатом, с последующей сушкой над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 15 1:1), с получением метил 2-цикlopропил-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксилата (f-3) (количество 80,5 мг; выход 12%).

- 10 (3) К раствору указанного выше соединения (f-3) (142 мг, 2,04 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (1 мл) и метанола (1 мл), добавляли водный раствор (1,10 мл, 4,38 ммоль) 4 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали 20 при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для нейтрализации и осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на 25 силикагеле (хлороформ:метанол = 10:1) с получением 2-цикlopропил-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты (f-4) (количество 153 мг; выход 100%).

- 25 (4) К раствору указанного выше соединения (f-4) (136 мг, 0,438 ммоль) в DMF (4,4 мл) добавляли гидрохлорид метил 4-аминометилбензоата (f-5) (106 мг, 0,526 ммоль), 30 DIPEA (0,191 мл, 1,10 ммоль) и НАТУ (183 мг, 0,482 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду и после экстрагирования этилацетатом органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворители отгоняли при пониженном 35 давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 10:1) с получением метил 4-({2-цикlopропил-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)бензоата (f-6) (количество 178 мг; выход 89%).

- 40 (5) К раствору указанного выше соединения (f-6) (50 мг, 0,11 ммоль) в DMF (1,1 мл) добавляли N-иодсукцинимид (74 мг, 0,33 ммоль) и TFA (0,11 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном 45 давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 10:1) с получением метил 4-({2-цикlopропил-4-иод-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)бензоата (f-7) (количество 38 мг; выход 59%).

(6) К раствору указанного выше соединения (f-7) (35 мг, 0,060 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли 2-метил-3-бутин-2-ол (a-9) (0,018 мл, 0,18 ммоль) и триэтиламин (0,35 мл). Реакционную смесь дегазировали и добавляли дихлорбис(трифенилfosфин)палладий (2,1 мг, 3,0 мкмоль) и иодид меди (1,1 мг, 6,0 мкмоль), с последующим перемешиванием при 50°C в течение часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворители отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 10:1) с получением метил 4-(2-циклогексил-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)бензоата (f-8) (количество 23 мг; выход 70%).

(7) К раствору указанного выше соединения (f-8) (22 мг, 0,041 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (0,30 мл) и метанола (0,30 мл), добавляли водный раствор (0,10 мл, 0,41 ммоль) 4 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь нейтрализовали при помощи 2 моль/л хлористоводородной кислоты и после экстрагирования хлороформом органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 10:1), с получением 4-(2-циклогексил-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)бензойной кислоты (Соединение 20) (количество 22 мг; выход 100%).

[0141] С использованием соединения 20 осуществляли способ, аналогичный

описанному в примере 4, с получением соединения 46.

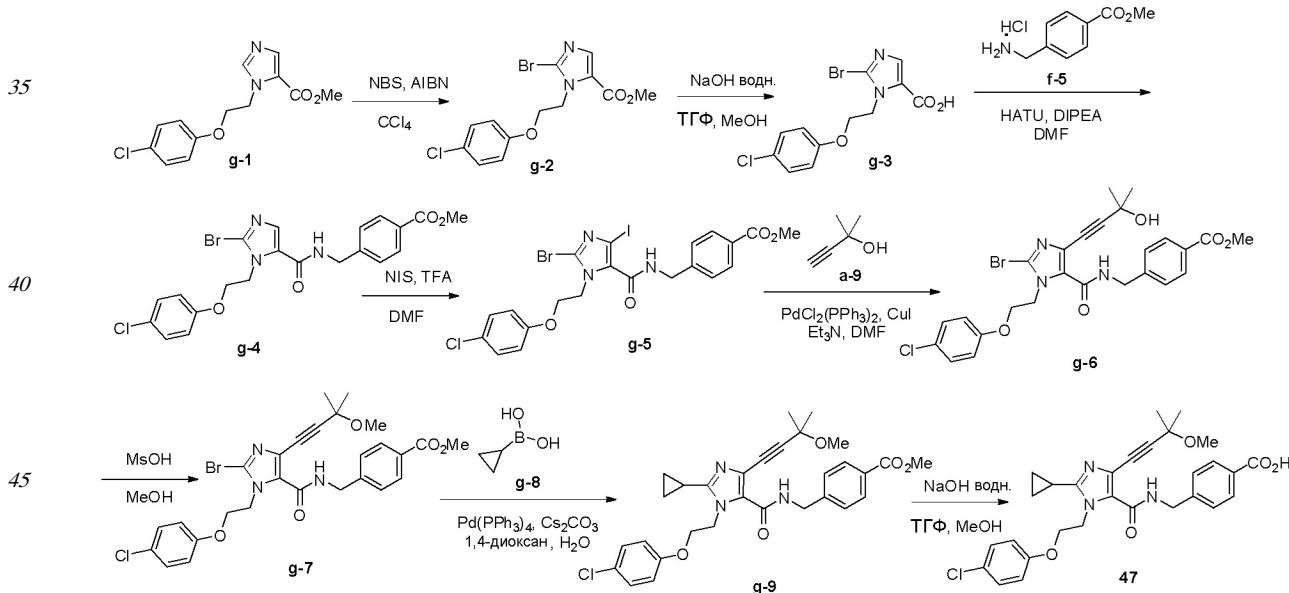
[0142] Структурные формулы этих соединений 20 и 46 и данные, относящиеся к их свойствам, представлены ниже в таблице 1.

[0143] Пример 9

4-(1-[2-(4-Хлорфенокси)этил]-2-циклогексил-4-(3-метокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)бензойная кислота (Соединение 47)

Соединение 47 получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже:

[0144] [Формула 30]



[0145] (1) К раствору в тетрахлориде углерода (10 мл) метил 1-[2-(4-хлорфенокси)

этил]-1Н-имида^зол-5-карбоксилата (g-1) (1,00 г, 3,56 ммоль), полученного таким же способом, как в Примерах 1~3, добавляли NBS (1,27 г, 7,12 ммоль) и 2,2'-азобис (изобутиронитрил) (29 мг, 0,18 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и после 5 добавления насыщенного водного раствора гидросульфита натрия, осуществляли экстрагирование хлороформом. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором гидросульфита натрия, водой и насыщенным солевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на 10 силикагеле (н-гексан:этилацетат = 1:1) с получением метил 2-бром-1-[2-(4-хлорфенокси) этил]-1Н-имида^зол-5-карбоксилата (g-2) (количество 398 г; выход 31%).

(2) К раствору указанного выше соединения (g-2) (388 мг, 1,08 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (1,4 мл) и метанола (1,4 мл), добавляли водный раствор (2,7 мл, 11 ммоль) 4 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь

15 перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли 2 моль/л хлористоводородной кислоты и осаждающиеся твердые частицы выделяли фильтрованием и промывали водой. Полученные твердые частицы сушили при пониженном давлении с получением 2-бром-1-[2-(4-хлорфенокси) этил]-1Н-имида^зол-5-карбоновой кислоты (g-3) (количество 325 мг; выход 87%).

20 (3) К раствору указанного выше соединения (g-3) (314 мг, 0,909 ммоль) в DMF (9,1 мл) добавляли гидрохлорид метил 4-аминометилбензоата (f-5) (220 мг, 1,09 ммоль), DIPEA (0,397 мл, 2,27 ммоль) и НАТУ (380 мг, 1,00 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду и осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой 25 последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 10:1) с получением метил 4-({2-бром-1-[2-(4-хлорфенокси) этил]-1Н-имида^зол-5-карбоксамидо}метил)бензоата (g-4) (количество 398 мг; выход 89%).

30 (4) К раствору указанного выше соединения (g-4) (175 мг, 0,354 ммоль) в DMF (3,5 мл) добавляли N-иодсукцинимид (NIS) (399 мг, 1,77 ммоль) и TFA (0,41 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления насыщенного водного раствора гидросульфита натрия осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой 35 последовательно промывали насыщенным водным раствором гидросульфита натрия, водой и насыщенным солевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 1:1) с получением метил 4-({2-бром-1-[2-(4-хлорфенокси) этил]-4-иод-1Н-имида^зол-5-карбоксамидо}метил)бензоата (g-5) (количество 88,8 мг; выход 41%).

40 (5) К раствору указанного выше соединения (g-5) (84,1 мг, 0,136 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триэтиламин (0,35 мл) и полученную смесь дегазировали. К реакционной смеси добавляли 2-метил-3-бутиⁿ-2-ол (a-9) (0,023 мл, 0,23 ммоль), дихлорбис (трифенилfosфин)палладий (4,8 мг, 0,0068 ммоль) и иодид меди (2,6 мг, 0,014 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К 45 реакционной смеси добавляли воду и осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при

пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 1:1) с получением метил 4-(2-бром-1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)бензоата (g-6) (количество 120 мг; выход 75%).

⁵ (6) К раствору указанного выше соединения (g-6) (49 мг, 0,085 ммоль) в метаноле (1,0 мл) добавляли MsOH (0,028 мл, 0,42 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой

¹⁰ и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 1:1) с получением метил 4-(2-бром-1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)бензоата (g-7) (количество 38 мг; выход 76%).

¹⁵ (7) К раствору указанного выше соединения (g-7) в смеси растворителей, состоящей из 1,4-диоксана (1,0 мл) и воды (0,10 мл), добавляли моногидрат циклогексилбороновой кислоты (g-8) (32 мг, 0,31 ммоль) и реакционную смесь дегазировали. Добавляли карбонат цезия (60 мг, 0,18 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (7,1 мг, 6,1 мкмоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную

²⁰ смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 1:1) с получением метил 4-(2-(4-хлорфенокси)этил]-2-циклогексил-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)бензоата (g-9) (количество 21 мг; выход 64%).

²⁵ (8) К раствору указанного выше соединения (g-9) (20 мг, 0,037 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (0,50 мл) и метанола (0,50 мл), добавляли водный раствор (46 мкл, 0,19 ммоль) 4 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли 2 моль/л хлористоводородной кислоты для доведения pH до около 5 и осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 10:1) с получением 4-(2-(4-хлорфенокси)этил]-2-циклогексил-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)бензойной кислоты (Соединение 47) (количество 20 мг; выход 100%). Структурная формула соединения 47 и данные, относящиеся к его

³⁰ свойствам, представлены ниже в таблице 1.

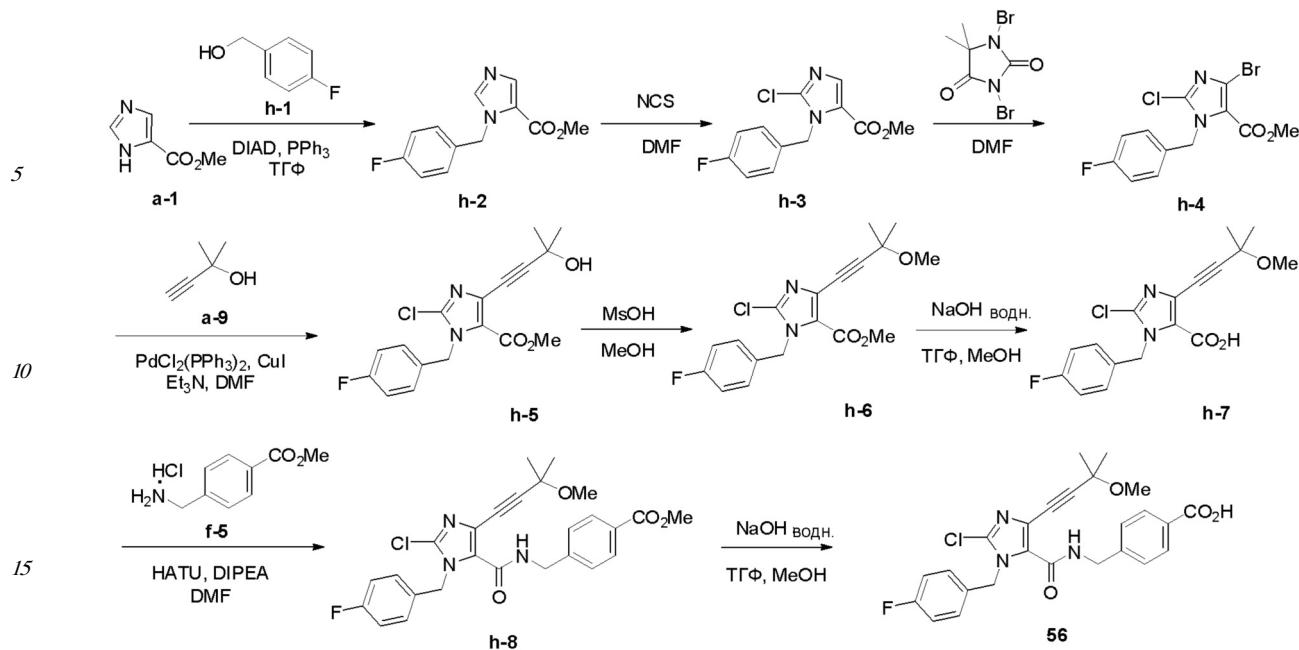
[0146] Пример 10

4-{[2-Хлор-1-(4-фторбензил)-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо]метил}бензойная кислота (Соединение 56)

Соединение 56 получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже:

³⁵ [0147]

[Формула 31]



[0148] (1) К раствору метил 4-имидазолкарбоксилата (а-1) (1,2 г, 9,5 ммоль) и (4-фторфенил)метанола (h-1) (1,2 мл, 11 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляли PPh_3 (3,0 г, 11 ммоль) и DIAD (2,2 мл, 11 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и добавляли этилацетат и н-гексан; полученные твердые частицы выделяли фильтрованием. Растворители в фильтрате отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 90:10 ~ 50:50), с получением метил 1-(4-фторбензил)-1Н-имидазол-5-карбоксилата (h-2) (количество 1,6 г; выход 73%).

(2) Раствор указанного выше соединения (h-2) (1,6 г, 7,0 ммоль) и NCS (1,0 г, 7,7 ммоль) в DMF (11 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и после экстрагирования этилацетатом органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, с последующей сушкой над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 90:10 ~ 50:50), с получением метил 2-хлор-1-(4-фторбензил)-1Н-имидазол-5-карбоксилата (h-3) (количество 0,96 г; выход 52%).

(3) Раствор указанного выше соединения (h-3) (0,96 г, 3,6 ммоль) и 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолин-2,4-диона (1,0 г, 3,6 ммоль) в DMF (7,0 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C. К перемешиваемому раствору затем добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолин-2,4-дион (1,0 г, 3,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и осуществляли экстрагирование этилацетатом; органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 90:10 ~ 50:50) с получением метил 4-бром-2-хлор-1-(4-фторбензил)-1Н-имидазол-5-карбоксилата (h-4) (количество 0,82 г; выход 66%).

(4) Раствор указанного выше соединения (h-4) (0,66 г, 1,9 ммоль), иодида меди (36

мг, 0,19 ммоль) и триэтиламина (3,3 мл, 24 ммоль) в DMF (10 мл) дегазировали и затем последовательно добавляли дихлорбис(трифенилfosфин)палладий (66 мг, 0,094 ммоль) и 2-метил-3-бутил-2-ол (0,55 мл, 5,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение

ночи при 60°C в атмосфере аргона. К перемешиваемому раствору добавляли воду и этилацетат и полученную смесь фильтровали через Целит; органический слой в фильтрате промывали насыщенным солевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 70:30 ~ 30:70), с получением метил 2-хлор-1-(4-фторбензил)-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1Н-имида^zол-5-карбоксилата (h-5) (количество 0,45 г; выход 68%).

(5) К раствору указанного выше соединения (h-5) (0,45 г, 1,3 ммоль) в метаноле (8,5 мл) добавляли MsOH (0,41 мл, 6,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и после экстрагирования хлороформом органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 90:10 ~ 50:50), с получением метил 2-хлор-1-(4-фторбензил)-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1Н-имида^zол-5-карбоксилата (h-6) (количество 0,34 г; выход 73%).

(6) К раствору указанного выше соединения (h-6) (0,34 г, 0,94 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (3,5 мл) и метанола (3,5 мл), добавляли по каплям водный раствор (1,4 мл, 2,8 ммоль) 2 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли 2 моль/л хлористоводородной кислоты для нейтрализации и затем растворители отгоняли при пониженном давлении; к остатку добавляли хлороформ и воду и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении с получением 2-хлор-1-(4-фторбензил)-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1Н-имида^zол-5-карбоновой кислоты (h-7) (количество 0,35 г; выход 100%).

(7) К раствору указанного выше соединения (h-7) (0,12 г, 0,33 ммоль) и гидрохлорида метил 4-аминометилбензоата (f-5) (67 мг, 0,33 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли по каплям DIPEA (0,15 мл, 0,83 ммоль) и затем добавляли НАТУ (0,14 г, 0,37 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду и осуществляли экстрагирование этилацетатом; органический слой промывали насыщенным солевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 70:30 ~ 30:70) с получением метил 4-{[2-хлор-1-(4-фторбензил)-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1Н-имида^zол-5-карбоксамидо]метил}бензоата (h-8) (количество 0,10 г; выход 63%).

(8) К раствору указанного выше соединения (h-8) (4,8 г, 9,6 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (24 мл) и метанола (24 мл), добавляли по каплям водный раствор (24 мл, 96 ммоль) 4 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли 3 моль/л хлористоводородной кислоты для нейтрализации и затем осаждающиеся твердые частицы выделяли фильтрованием, с получением 4-{[2-хлор-1-(4-фторбензил)-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1Н-имида^zол-5-карбоксамидо]метил}

бензойной кислоты (Соединение 56) (количество 4,3 г; выход 93%). Структурная формула соединения 56 и данные, относящиеся к его свойствам, представлены ниже в таблице 1.

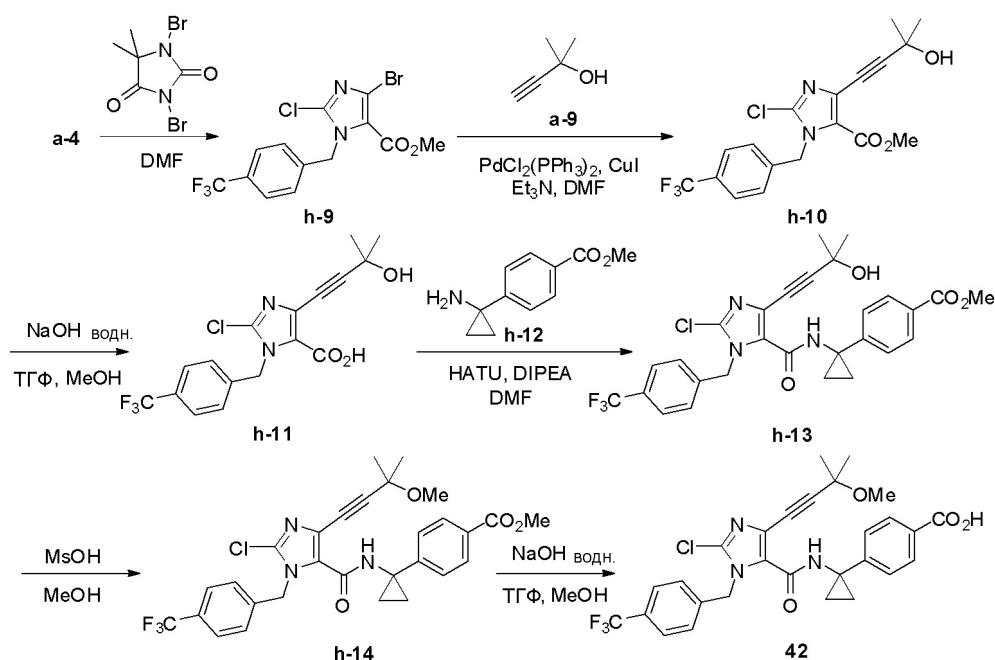
(9) Таким же способом, как в примере 10, были получены соединения 48~55 и 57, также представленные ниже в таблице 1, из соответствующих исходных веществ. Также таким же способом, как в примере 10, были получены соединения 58 и 59, также представленные ниже в таблице 1, из соответствующих исходных веществ, при условии, что реакцию для преобразования гидроксильной группы в метокси группу, как из соединения (h-5) в соединение (h-6), не осуществляли.

10 [0149] Пример 11

4-(1-{2-Хлор-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}циклогексипропил)бензойная кислота (Соединение 42)

Соединение 42 получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже:

[0150] [Формула 32]



[0151] (1) Раствор в DMF (42 мл) соединения (a-4) (4,0 г, 13 ммоль), полученного способом примера 1, и 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолин-2,4-диона (7,2 г, 25 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 12 часов. К перемешиваемому раствору затем добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолин-2,4-дион (3,6 г, 13 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 часов. К перемешиваемому раствору добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и осуществляли экстрагирование этилацетатом; органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 97:3 ~ 76:24), с получением метил 4-бром-2-хлор-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксилата (h-9) (количество 3,9 г; выход 79%).

(2) Раствор указанного выше соединения (h-9) (0,30 г, 0,77 ммоль), иодида меди (14 мг, 0,075 ммоль) и триэтиламина (1,5 мл, 11 ммоль) в DMF (4,5 мл) дегазировали и затем последовательно добавляли дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (53 мг, 0,075 ммоль) и 2-метил-3-бутил-2-ол (a-9) (0,22 мл, 2,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали в

течение ночи при 60°C в атмосфере аргона. К перемешиваемому раствору добавляли воду и этилацетат и полученную смесь фильтровали через Целит; органический слой в фильтрате промывали насыщенным солевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном

давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 90:10 ~ 30:70), с получением метил 2-хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидаэол-5-карбоксилата (h-10) (количество 0,22 г; выход 72%).

(3) К раствору указанного выше соединения (h-10) (0,22 г, 0,55 ммоль) в смеси

растворителей, состоящей из ТГФ (2 мл) и метанола (2 мл), добавляли по каплям водный раствор (0,55 мл, 1,1 ммоль) 2 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. К реакционной смеси добавляли 2 моль/л хлористоводородной кислоты для нейтрализации и затем растворители отгоняли при пониженном давлении; к остатку добавляли хлороформ и воду и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении с получением 2-хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидаэол-5-карбоновой кислоты (h-11) (количество 0,21 г, выход 100%).

(4) К раствору указанного выше соединения (h-11) (0,21 г, 0,55 ммоль) и метил 4-(1-

аминоциклогексил)бензоата (h-12) (0,12 г, 0,60 ммоль) в DMF (3,2 мл) добавляли по каплям DIPEA (0,24 мл, 1,4 ммоль) и затем добавляли НАТУ (0,23 г, 0,60 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду и осуществляли экстрагирование этилацетатом; органический слой промывали насыщенным солевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 70:30 ~ 0:100) с получением метил 4-(1-{2-хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидаэол-5-карбоксамидо}циклогексил)бензоата (h-13) (количество 0,26 г; выход 84%).

(5) К раствору указанного выше соединения (h-13) (98 мг, 0,18 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли MsOH (0,057 мл, 0,88 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и после экстрагирования хлороформом органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 70:30 ~ 30:70) с получением метил 4-(1-{2-хлор-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидаэол-5-карбоксамидо}циклогексил)бензоата (h-14) (количество 96 мг; выход 95%).

(6) К раствору указанного выше соединения (h-14) (96 мг, 0,17 ммоль) в смеси

растворителей, состоящей из ТГФ (1 мл) и метанола (1 мл), добавляли по каплям водный раствор (0,25 мл, 0,50 ммоль) 2 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты для нейтрализации и затем добавляли этилацетат и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении, и очистка колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 98:2 ~ 90:10) давала 4-(1-{2-хлор-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидаэол-5-карбоксамидо}циклогексил)бензойную кислоту (Соединение 42) (количество 58 мг;

выход 62%). Структурная формула соединения 42 и данные, относящиеся к его свойствам, представлены ниже в таблице 1.

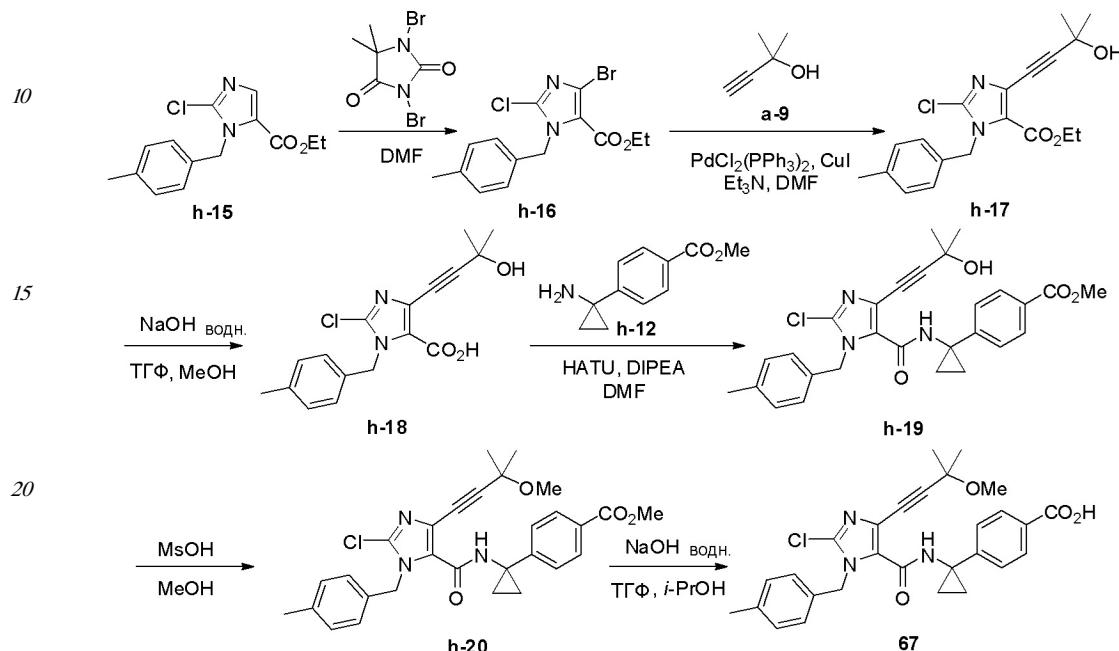
[0152] Пример 12

4-(1-{2-Хлор-4-(3-метокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-(4-метилбензил)-1Н-имидазол-5-

5 карбоксамидо}циклогексипил)бензойная кислота (Соединение 67)

Соединение 67 получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже:

[0153] [Формула 33]



[0154] (1) Раствор этил 2-хлор-1-(4-метилбензил)-1Н-имидазол-5-карбоксилата (h-15) (7,5 г, 27 ммоль) и 1,3-дигром-5,5-диметилимидазолин-2,4-диона (20 г, 67 ммоль) в DMF (67 мл) перемешивали при 60°C в течение 5 часов. К перемешиваемому раствору добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и осуществляли экстрагирование этилацетатом; органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 2:1), с получением этил 4-бром-2-хлор-1-(4-метилбензил)-1Н-имидазол-5-карбоксилата (h-16) (количество 5,6 г; выход 58%).

(2) Раствор указанного выше соединения (h-16) (5,5 г, 15 ммоль), иодида меди (29 мг, 0,15 ммоль) и триэтиламина (32 мл, 230 ммоль) в DMF (0,65 мл) дегазировали и затем последовательно добавляли дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (0,22 г, 0,31 ммоль) и 2-метил-3-бутин-2-ол (a-9) (3,0 мл, 31 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 20 часов в атмосфере аргона. К перемешиваемой смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и осуществляли экстрагирование этилацетатом; органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 2:1), с получением этил 2-хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-(4-метилбензил)-1Н-имидазол-5-карбоксилата (h-17) (количество 4,2 г; выход 75%).

(3) К раствору указанного выше соединения (h-17) (4,1 г, 11 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (16 мл) и метанола (16 мл), добавляли по каплям

водный раствор (14 мл, 57 ммоль) 4 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли 2 моль/л хлористоводородной кислоты для нейтрализации и осаждающиеся твердые частицы выделяли фильтрованием, с получением 2-хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-(4-метилбензил)-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты (h-18) (количество 3,8 г; выход 100%).

(4) К раствору указанного выше соединения (h-18) (3,0 г, 8,9 ммоль) и метил 4-(1-аминоциклогексил)бензоата (h-12) (2,0 г, 11 ммоль) в DMF (22 мл) добавляли по каплям DIPEA (3,9 мл, 22 ммоль); затем добавляли НАТУ (3,7 г, 9,8 ммоль) и полученную смесь

10 перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь добавляли в воду и затем осаждающиеся твердые частицы выделяли фильтрованием, с получением метил 4-(1-{2-хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-(4-метилбензил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}циклогексил)бензоата (h-19) (количество 4,2 г; выход 93%).

15 (5) К раствору указанного выше соединения (h-19) (4,1 г, 8,1 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли MsOH (2,6 мл, 40 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 часов. Реакционную смесь добавляли в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и осаждающиеся твердые частицы выделяли фильтрованием; затем осуществляли очистку колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: 20 этилацетат = 1:1), с получением метил 4-(1-{2-хлор-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-(4-метилбензил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}циклогексил)бензоата (h-20) (количество 3,3 г; выход 78%).

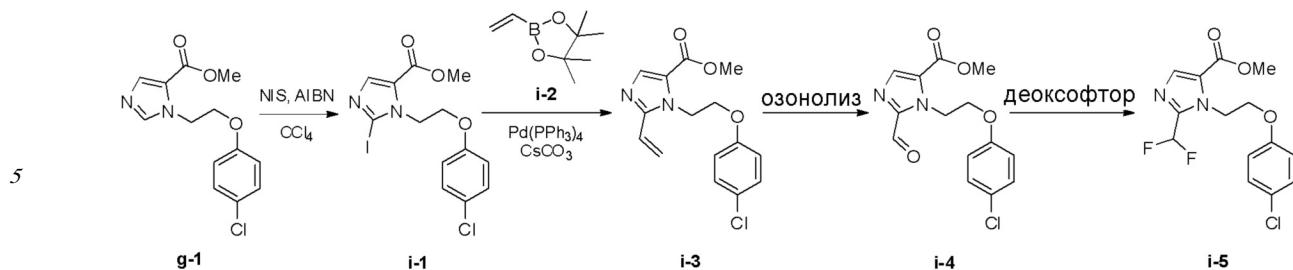
25 (6) К раствору указанного выше соединения (h-20) (3,3 г, 6,3 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из ТГФ (9 мл) и изопропанола (9 мл), добавляли по каплям водный раствор (7,8 мл, 31 ммоль) 4 моль/л гидроксида натрия и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли 2 моль/л хлористоводородной кислоты и осаждающиеся твердые частицы выделяли фильтрованием; затем осуществляли очистку колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 10:1), с получением 4-(1-{2-хлор-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-(4-метилбензил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}циклогексил)бензойной кислоты (Соединение 67) (количество 2,1 г; выход 67%). Структурная формула соединения 67 и данные, относящиеся к его свойствам, представлены ниже в таблице 1.

30 (7) Соединение (h-19) гидролизовали таким же способом, как на стадии (6) примера 12, с получением соединения 68, охарактеризованного ниже в таблице 1.

35 [0155] Пример 13
транс-4-(1-[2-(4-Хлорфенокси)этил]-2-(дифторметил)-4-(3-метокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо)метил)циклогексанкарбоновая кислота (Соединение 63)

40 После получения соединения (i-5) в соответствии со схемой реакций, представленной ниже, использовали такие же процедуры, которые описаны в примерах 1~3, с получением соединения 63.

[0156] [Формула 34]



[0157] (1) К раствору в тетрахлориде углерода (150 мл) метил 1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-1Н-имида^зол-5-карбоксилата (g-1) (4,1 г, 15 ммоль), полученного таким же способом, как в примерах 1~3, добавляли NIS (3,3 г, 15 ммоль) и 2,2'-азобис (изобутиронитрил) (0,12 г, 0,73 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором тиосульфата натрия; после экстрагирования этилацетатом органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 1:1), с получением метил 1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-2-иод-1Н-имида^зол-5-карбоксилата (i-1) (количество 3,7 г; выход 62%).

(2) К раствору указанного выше соединения (i-1) (0,50 г, 1,2 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из 1,4-диоксана (9,0 мл) и воды (2,0 мл), добавляли пинаконовый эфир винилбороновой кислоты (i-2) (0,63 мл, 3,7 ммоль) и затем реакционную смесь дегазировали. К реакционной смеси добавляли тетракис (трифенилфосфин)палладий (0,14 г, 0,12 ммоль) и карбонат цезия (1,2 г, 3,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 30 минут в герметично закрытой пробирке в условиях микроволнового облучения. К реакционной смеси добавляли воду и осуществляли экстрагирование этилацетатом; органический слой промывали водой и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 1:1), с получением метил 1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-2-винил-1Н-имида^зол-5-карбоксилата (i-3) (количество 0,16 мг; выход 42%).

(3) Раствор указанного выше соединения (i-3) (80 мг, 0,26 ммоль) в смеси растворителей, состоящей из дихлорметана (1,3 мл) и метанола (1,3 мл), барботировали озоном в течение часа при перемешивании при -78°C. К реакционной смеси добавляли диметилсульфид (96 мкл) и затем смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 3 часов. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 1:1) с получением метил 1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-2-формил-1Н-имида^зол-5-карбоксилата (i-4) (количество 74 мг; выход 92%).

(4) Раствор указанного выше соединения (i-4) (50 мг, 0,16 ммоль) в дихлорметане (0,81 мл) охлаждали до 0°C. К охлажденному раствору добавляли этанол (5 мкл) и бис (2-метоксиэтил)аминосульфат трифтогрид (Deoxo Fluor®) (36 мкл, 0,19 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли воду и осуществляли экстрагирование хлороформом; органический слой промывали водой и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан: этилацетат = 1:1) с получением метил 1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-2-(дифторметил)-1Н-имида^зол-5-карбоксилата (i-5) (количество 45 мг; выход 84%).

(5) Соединение 63 получали такими же способами, как в примерах 1~3 и примере 4, за исключением того, что соединение (a-4) заменяли соединением (i-5).

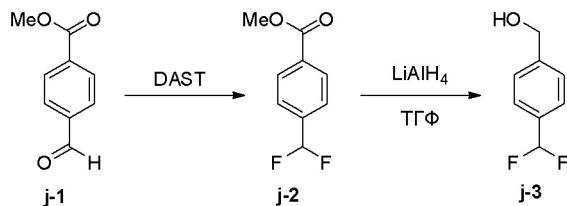
[0158] Соединение 64 получали такими же способами, как в примерах 1~3 и примере 4, за исключением того, что соединение (a-4) заменяли соединением (i-5), и соединение 5 (a-6) заменяли соединением (f-5). Структурные формулы соединений 63 и 64 и данные, относящиеся к их свойствам, представлены ниже в таблице 1.

[0159] Пример 14

транс-4-({2-Хлор-1-[4-(дифторометил)бензил]-4-(3-метокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1Н-имида¹⁰зол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоновая кислота (Соединение 60)

После осуществления синтеза [4-(дифторометил)фенил]метанола (j-3) в соответствии со схемой реакций, представленной ниже, использовали такой же способ получения, который описан в примере 10, с получением соединения 60.

[0160] [Формула 35]



[0161] Ниже описан способ для получения [4-(дифторометил)фенил]метанола (j-3).

(1) Раствор метил 4-формилбензоата (j-1) (0,90 г, 5,5 ммоль) в (диэтиламино)сульфат трифтогриде (DAST) (3,6 мл, 27 ммоль) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям воду.

Осуществляли экстрагирование этилацетатом и органический слой промывали водой 25 и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-тексан: этилацетат = 1:1) с получением метил 4-(дифторометил)бензоата (j-2) (количество 0,98 г; выход 96%).

(2) Раствор указанного выше соединения (j-2) (1,0 г, 5,4 ммоль) в ТГФ (27 мл) 30 охлаждали до 0°C. К охлажденному раствору добавляли литийалюминийгидрид (0,20 г, 5,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли безводный сульфат натрия, с последующим фильтрованием через Целит. Растворитель в фильтрате отгоняли при пониженном давлении с получением [4-(дифторометил)фенил]метанола (j-3) (количество 0,60 г; выход 70%).

(3) Соединение 60 получали таким же способом, как соединение примера 10, за исключением того, что соединение (h-1) заменяли соединением (j-3), и соединение (f-5) заменяли соединением (a-6). Структурная формула соединения 60 и данные, относящиеся к его свойствам, представлены ниже в таблице 1.

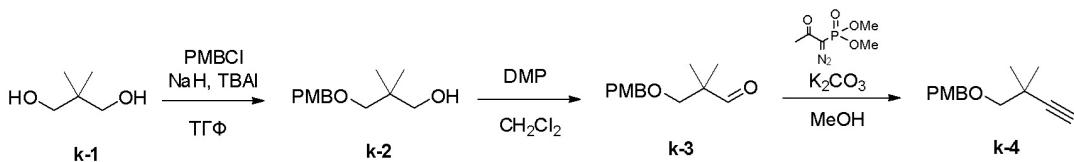
[0162] Пример 15

Транс-4-({2-хлор-1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-4-(4-гидрокси-3,3-диметил-1-бутин-1-ил)-1Н-имида⁶¹зол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоновая кислота (Соединение 61)

[0163] (1) 1-{[2,2-Диметил-3-бутин-1-ил]окси}метил}-4-метоксибензол (Соединение k-4)

Соединение (k-4) получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже:

[0164] [Формула 36]



(2) Раствор 2,2-диметилпропан-1,3-диола (k-1) (1,0 г, 9,6 ммоль) в ТГФ (120 мл) охлаждали до 0°C и после добавления гидрида натрия (60% в масле, 0,38 г, 9,6 ммоль) полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 50 минут. Затем последовательно добавляли иодид тетра-н-бутиламмония (3,6 г, 120 ммоль) и п-метоксибензилхлорид (PMBCl) (1,5 г, 9,6 ммоль), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 6 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и осуществляли экстрагирование этилацетатом; затем растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 70:30 ~ 0:100), с получением 3-[
10 (4-метоксибензил)окси]-2,2-диметилпропан-1-ола (k-2) (количество 1,5 г; выход 70%).

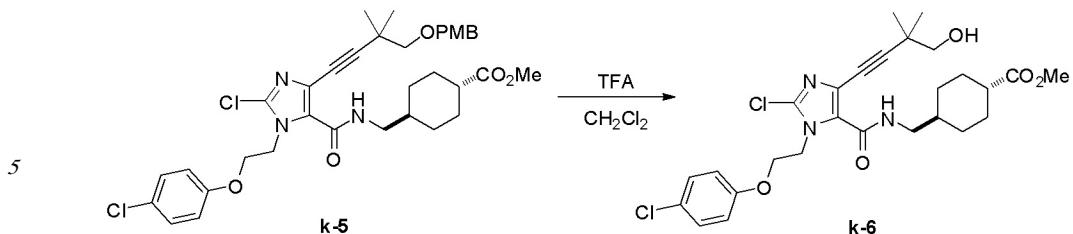
(3) К раствору указанного выше соединения (k-2) (1,5 г, 6,7 ммоль) в дихлорметане (33 мл) добавляли при охлаждении льдом периодинан Десса-Мартина (3,4 г, 8,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия и после экстрагирования этилацетатом органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 80:20 ~ 20:80), с получением 3-[
15 (4-метоксибензил)окси]-2,2-диметилпропаналя (k-3) (количество 1,4 г; выход 95%).

(4) К раствору указанного выше соединения (k-3) (0,70 г, 3,2 ммоль) в метаноле (13 мл) добавляли карбонат калия (1,3 г, 9,5 ммоль) и диметил (1-диазо-2-оксопропил) фосфонат (0,66 мл, 4,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на диокside кремния (н-гексан:этилацетат = 80:20 ~ 20:80), с получением 1-{[
20 2,2-диметил-3-бутин-1-ил]окси}метил}-4-метоксибензола (k-4) (количество 0,66 г; выход 95%).

(5) Метил транс-4-({2-хлор-1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-4-(4-гидрокси-3,3-диметил-1-бутин-1-ил)-1Н-имиазол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоксилат (Соединение k-6)

С использованием указанного выше соединения (k-4), осуществляли такой же способ получения, который описан в примере 1, с получением метил транс-4-[(2-хлор-1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-4-{4-[(4-метоксибензил)окси]-3,3-диметил-1-бутин-1-ил}-1Н-имиазол-5-карбоксамидо)метил]циклогексанкарбоксилата (k-5). Затем, в соответствии со схемой реакций, представленной ниже, п-метоксибензильную группу удаляли из указанного выше соединения (k-5), с получением, таким образом, соединения (k-6):

[0165] [Формула 37]



(6) К раствору указанного выше соединения (к-5) (0,14 г, 0,22 ммоль) в дихлорметане (2,1 мл) добавляли по каплям TFA (0,17 мл, 2,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли 10 насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия для нейтрализации и затем добавляли хлороформ и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении с получением метил транс-4-(2-хлор-1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-4-(4-гидрокси-3,3-диметил-1-бутил-1-ил)-1Н-имиазол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоксилата (к-6) (количество 15 83 мг; выход 70%).

(7) таким же способом, как в примере 1(7), соединение (k-6) гидролизовали с получением соединения 61.

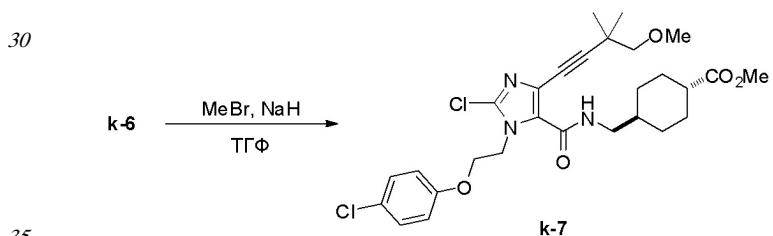
[0166] Также таким же способом, как в примере 15, получали соединение 65 из соответствующего исходного вещества. Структурные формулы соединений 61 и 65 и данные, относящиеся к их свойствам, представлены ниже в таблице 1.

[0167] Пример 16

транс-4-(2-Хлор-1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-4-(4-метокси-3,3-диметил-1-бутин-1-ил)-1Н-имиазол-5-карбоксамидо)метил)циклогексанкарбоксилат (Соединение 62)

²⁵ Соединение (k-6), синтезированное в примере 15, обрабатывали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже, с получением метил транс-4-(*{*2-хлор-1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-4-(4-метокси-3,3-диметил-1-бутин-1-ил)-1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоксилата (Соединение k-7):

[0168] [Формула 38]



[0169] (1) К раствору указанного выше соединения (к-6) (0,14 г, 0,25 ммоль) в ТГФ (2,4 мл) добавляли гидрид натрия (60% в масле, 21 мг, 0,52 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут; затем к реакционной смеси добавляли бромметан (0,18 мл, 0,37 ммоль), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и хлороформ и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители в органическом слое отгоняли при пониженном давлении с получением метил транс-4-({2-хлор-1-[2-(4-хлорfenокси)этил]-4-(4-метокси-3,3-диметил-1-бутил-1-ил)-1Н-имиазол-5-карбоксамидо}метил)циклогексанкарбоксилата (к-7) (количество 25 мг; выход 18%).

(2) таким же способом, как в примере 1(7), соединение (к-7) гидролизовали с получением соединения 62. Структурная формула соединения 62 и данные, относящиеся к его свойствам, представлены ниже в таблице 1.

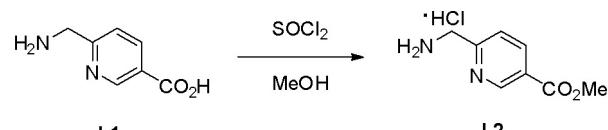
[0170] Пример 17

6-(2-Хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутил-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамило)метил)никотиновая кислота (Соединение 6)

Метил 6-(аминометил)никотинат гидрохлорид (1-2) получали в соответствии со

5 схемой реакций, представленной ниже:

[0171] [Формула 39]



[0172] (1) К раствору 6-(аминометил)никотиновой кислоты (1-1) (201 мг, 1,32 ммоль) в метаноле (5,0 мл) добавляли тионилхлорид (0,950 мл, 13,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением гидрохлорида метил 6-(аминометил)никотината (1-2) в виде неочищенного продукта.

(2) Соединение б получали таким же способом, как в примерах 1~3, за исключением того, что соединение (а-б) заменяли соединением (1-2). Структурная формула соединения б и данные, относящиеся к его свойствам, представлены ниже в таблице 1.

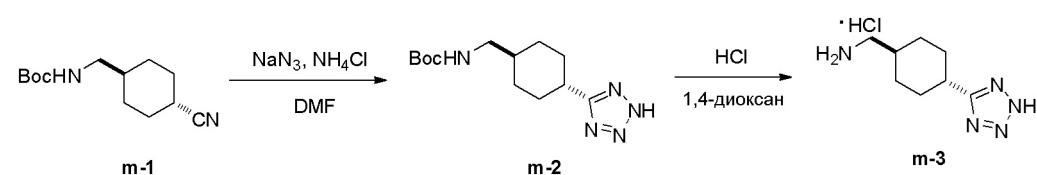
[0173] Пример 18

20 транс-4-(2-Хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-
1Н-имидазол-5-карбоксамидо}метил)-1-(2Н-тетразол-5-ил)циклогексан (Соединение 8)

[0174] (1) Транс-4-(2Н-тетразол-5-ил)циклогексилметанамин гидрохлорид (m-3)

Соединение (m-3) получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже: [0175] [Формула 40]

[0175] [Формула 40]



[0176] (1) К раствору трет-бутил транс-4-цианоциклогексилметилкарбамата (m-1) (1,50 г, 6,29 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли хлорид аммония (1,01 г, 18,9 ммоль) и азид натрия (1,23 г, 18,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 140°C в течение 5 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления воды осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол = 98:2 ~ 90:10), с получением трет-бутил транс-4-(2Н-тетразол-5-ил)циклогексилметилкарбамата (m-2) (количество 1,35 г; выход 76%).

40 (2) К раствору указанного выше соединения (m-2) (1,35 г, 4,80 ммоль) в 1,4-диоксане
(13 мл), добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в 1,4-диоксане (40 мл, 160
ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.
Растворитель в реакционную смесь отгоняли при пониженном давлении с получением
транс-4-(2Н-тетразол-5-ил)циклогексилметанамин гидрохлорида (m-3) (количество 1,09
45 г; выход 100%).

(3) Соединение 8 получали таким же способом, как в примере 1, за исключением того, что соединение (а-б) заменяли указанным выше соединением (т-3).

[0177] Также, соединение 7 получали таким же способом, как в примере 1, за

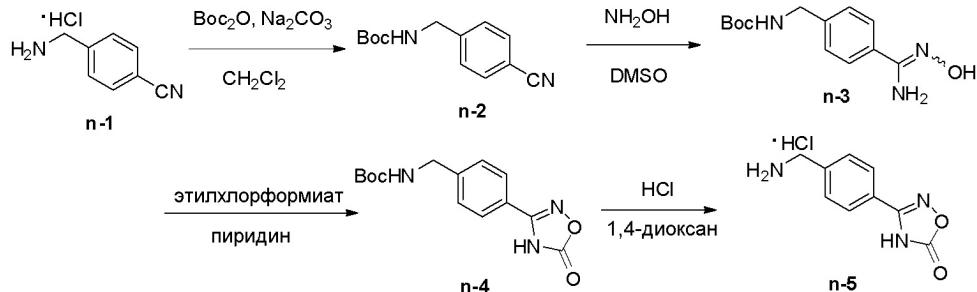
исключением того, что использовали 4-(2Н-тетразол-5-ил)фенилметанамин гидрохлорид, полученный таким же способом, как соединение (m-3), вместо соединения (a-6). Структурные формулы этих соединений 7 и 8 и данные, относящиеся к их свойствам, представлены ниже в таблице 1.

5 [0178] Пример 19

3-[4-(2-Хлор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-1-[4-(трифторметил)бензил]-1Н-имидазол-5-карбоксамидо]метил-фенил]-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он (Соединение 9)

3-[4-(Аминометил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он гидрохлорид (n-5) получали в соответствии со схемой реакций, представленной ниже:

10 [0179] [Формула 41]



20 [0180] (1) К раствору 4-аминометилбензонитрил гидрохлорида (n-1) (5,00 г, 29,7 ммоль) в дихлорметане (167 мл) добавляли карбонат натрия (7,54 г, 71,2 ммоль).

Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (7,57 мл, 32,6 ммоль); полученную смесь доводили до комнатной температуры, при которой смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и

25 осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH) (н-гексан:этилацетат = 1:1), с получением трет-бутил 4-цианобензилкарбамата (n-2) (количество 6,48 г; выход 94%).

30 (2) К раствору гидроксиламина гидрохлорида (2,24 г, 32,3 ммоль) в

диметилсульфоксиде (10,6 мл) добавляли триэтиламин (4,51 мл, 32,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа.

Осаждающуюся соль фильтровали и промывали при помощи ТГФ. ТГФ отгоняли при пониженном давлении и после добавления указанного выше соединения (n-2) (1,50 г, 6,46 ммоль) полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления воды осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(N'-гидроксикарбамидоил)бензилкарбамата (n-3) (количество 1,70 г; выход 99%).

40 (3) Раствор указанного выше соединения (n-3) (1,46 г, 5,50 ммоль) в пиридине (27,5 мл) охлаждали до 0°C. К охлажденному раствору добавляли этилхлороформиат (0,550 мл, 5,78 ммоль) и после перемешивания в течение одного часа при 0°C температуру реакции повышали до 100°C, при которой продолжали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и после добавления воды осуществляли экстрагирование этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворители отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали

колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат = 1:1), с получением трет-бутил 4-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензилкарбамата (n-4) (количество 1,14 г; выход 71%).

(4) К раствору указанного выше соединения (n-4) (147 мг, 0,504 ммоль) в 1,4-диоксане

5 1,5 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в 1,4-диоксане (1,50 мл, 6,00 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением 3-[4-(аминометил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он гидрохлорида (n-5) (122 мг, 100%).

(5) Соединение 9 получали таким же способом, как описано в примере 1, за

10 исключением того, что соединение (a-6) заменяли соединением (n-5). Структурная формула соединения 9 и данные, относящиеся к его свойствам, представлены ниже в таблице 1.

[0181]

[Таблица 1-1]		
Соединение №	Структурная формула	ЯМР, масса
1		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,95-1,05 (2H, м), 1,33-1,48 (2H, м), 1,50-1,60 (1H, м), 1,63 (6H, с), 1,82-1,91 (2H, м), 2,01-2,09 (2H, м), 2,18-2,30 (1H, м), 3,24 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 5,78 (2H, с), 7,20-7,28 (3H, м), 7,57 (2H, д, J=8,2 Гц). ESI-MS m/z: 524 (M-H) ⁻ .
2		¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 1,44 (6H, с), 4,56 (2H, с), 5,69 (2H, с), 7,31 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,37 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,63 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,95 (2H, д, J=8,7 Гц). ESI-MS m/z: 520 (M+H) ⁺ .
3		¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 1,42 (3H, д, J=6,9 Гц), 1,44 (3H, с), 1,46 (3H, с), 5,00-5,08 (1H, м), 5,46-5,56 (2H, м), 5,60 (1H, с), 7,22 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,42 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,65 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,83 (2H, д, J=8,2 Гц). ESI-MS m/z: 534 (M+H) ⁺ .
4		¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 1,35-1,39 (4H, м), 1,55 (6H, с), 5,63 (2H, с), 7,14 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,27 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,65 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,85 (2H, д, J=8,2 Гц). ESI-MS m/z: 546 (M+H) ⁺ .

[0182]

[Таблица 1-2]

5		¹ H-ЯМР (CD3OD) δ: 1,40 (6H, c), 2,53 (3H, c), 4,50-4,54 (2H, m), 5,71 (2H, c), 7,16 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,21 (1H, c), 7,30 (2H, d, J=8,2 Гц), 7,61 (2H, d, J=8,2 Гц), 7,85 (1H, d, J=7,8 Гц), 8,39-8,45 (1H, m). ESI-MS m/z: 534 (M+H) ⁺ .
10		¹ H-ЯМР (CD3OD) δ: 1,54 (6H, c), 4,88 (2H, c), 5,70 (2H, c), 7,29 (2H, d, J=7,8 Гц), 7,38 (1H, d, J=5,5 Гц), 7,62 (2H, d, J=8,2 Гц), 8,49 (1H, d, J=5,5 Гц), 9,02 (1H, c). ESI-MS m/z: 521 (M+H) ⁺ .
15		¹ H-ЯМР (CD3OD) δ: 1,45 (6H, c), 4,58-4,61 (2H, m), 5,70 (2H, c), 7,32 (2H, d, J=8,2 Гц), 7,52 (2H, d, J=8,7 Гц), 7,62 (2H, d, J=8,2 Гц), 7,97 (2H, d, J=8,7 Гц), 8,50-8,55 (1H, m). ESI-MS m/z: 542 (M-H) ⁻ .
20		¹ H-ЯМР (CD3OD) δ: 1,11-1,22 (2H, m), 1,51-1,62 (8H, m), 1,62-1,73 (1H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 2,92-3,02 (1H, m), 3,21-3,27 (2H, m), 5,70 (2H, c), 7,32 (2H, d, J=7,8 Гц), 7,65 (2H, d, J=8,2 Гц), 8,01-8,08 (1H, m). ESI-MS m/z: 550 (M+H) ⁺ .
25		¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 1,39 (6H, c), 4,49 (2H, d, J=6,0 Гц), 5,55-5,61 (3H, m), 7,29 (2H, d, J=7,8 Гц), 7,45 (2H, d, J=8,2 Гц), 7,68-7,76 (4H, m), 8,64 (1H, t, J=6,4 Гц). ESI-MS: m/z 558 (M-H) ⁻ .
30		

[0183]

[Таблица 1-3]

35		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,92-1,05 (2H, m), 1,37-1,60 (9H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 3,24 (2H, dd, J=6,4, 6,4 Гц), 3,40 (3H, m), 5,77 (2H, c), 7,22 (1H, t, J=6,0 Гц), 7,27 (2H, d, J=8,2 Гц), 7,57 (2H, d, J=8,2 Гц). ESI-MS m/z: 540 (M+H) ⁺ .
40		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,93-1,04 (2H, m), 1,21 (3H, t, J=6,9 Гц), 1,37-1,50 (2H, m), 1,50-1,61 (7H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 3,24 (2H, dd, J=6,4, 6,4 Гц), 3,65 (2H, кв., J=7,0 Гц), 5,77 (2H, c), 7,21-7,29 (3H, m), 7,57 (2H, d, J=8,2 Гц). ESI-MS m/z: 554 (M+H) ⁺ .
45		

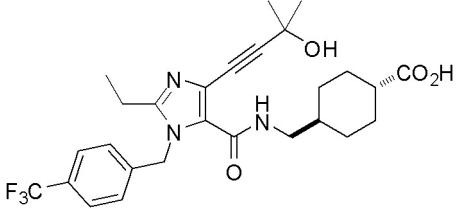
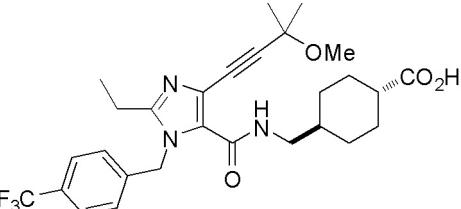
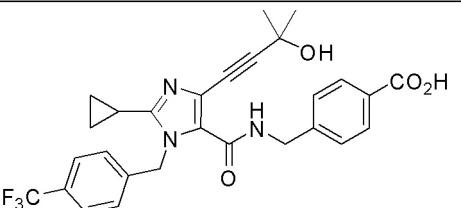
5	 12	¹ H-ЯМР (CDCl_3) δ: 0,93-1,07 (2H, м), 1,20 (6H, д, $J=6,4$ Гц), 1,35-1,48 (2H, м), 1,50-1,58 (7H, м), 1,83-1,91 (2H, м), 2,01-2,09 (2H, м), 2,22-2,33 (1H, м), 3,21-3,28 (2H, м), 4,03-4,14 (1H, м), 5,77 (2H, с), 7,20-7,30 (3H, м), 7,58 (2H, д, $J=8,2$ Гц). ESI-MS m/z : 568 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
10	 13	¹ H-ЯМР (CDCl_3) δ: 0,19-0,24 (2H, м), 0,53-0,57 (2H, м), 0,94-1,07 (3H, м), 1,37-1,47 (2H, м), 1,51-1,61 (7H, м), 1,81-1,90 (2H, м), 2,01-2,10 (2H, м), 2,22-2,32 (1H, м), 3,24 (2H, дд, $J=6,4, 6,4$ Гц), 3,42 (2H, д, $J=6,9$ Гц), 5,77 (2H, с), 7,21-7,29 (3H, м), 7,58 (2H, д, $J=8,2$ Гц). ESI-MS m/z : 580 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

15 [0184]

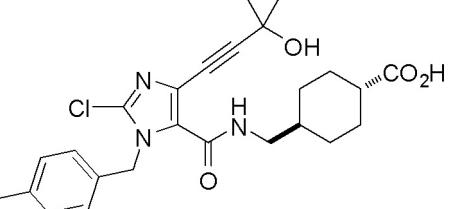
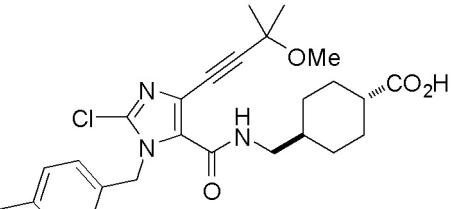
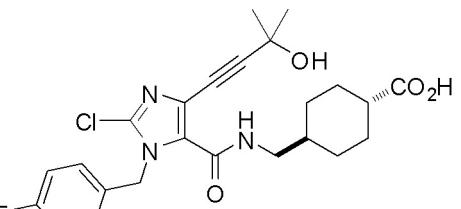
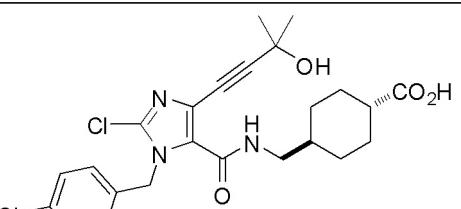
[Таблица 1-4]		
20	 14	¹ H-ЯМР (CDCl_3) δ: 0,95-1,08 (2H, м), 1,37-1,49 (2H, м), 1,50-1,62 (1H, м), 1,72 (3H, с), 1,77 (3H, с), 1,85-1,92 (2H, м), 1,98-2,09 (2H, м), 2,21-2,32 (1H, м), 3,25 (2H, дд, $J=6,4, 6,4$ Гц), 5,76 (2H, с), 7,09 (1H, т, $J=5,7$ Гц), 7,26 (2H, д, $J=7,8$ Гц), 7,57 (2H, д, $J=8,2$ Гц). ESI-MS m/z : 528 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
25	 15	¹ H-ЯМР (CDCl_3) δ: 0,92-1,14 (8H, м), 1,34-1,47 (2H, м), 1,47-1,60 (1H, м), 1,72-1,90 (6H, м), 1,99-2,07 (2H, м), 2,21-2,30 (1H, м), 3,23 (2H, дд, $J=6,4, 6,4$ Гц), 5,77 (2H, с), 7,22-7,29 (3H, м), 7,57 (2H, д, $J=8,2$ Гц). ESI-MS m/z : 554 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
30	 16	¹ H-ЯМР (CDCl_3) δ: 0,94-1,07 (2H, м), 1,36-1,48 (2H, м), 1,49-1,60 (1H, м), 1,76-1,95 (6H, м), 2,00-2,08 (6H, м), 2,20-2,32 (1H, м), 3,24 (2H, дд, $J=6,4, 6,4$ Гц), 5,77 (2H, с), 7,23-7,29 (3H, м), 7,57 (2H, д, $J=8,2$ Гц). ESI-MS m/z : 552 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
35	 17	¹ H-ЯМР (CDCl_3) δ: 0,92-1,05 (2H, м), 1,20-2,15 (17H, м), 2,20-2,35 (1H, м), 3,23 (2H, дд, $J=6,4, 6,4$ Гц), 5,77 (2H, с), 7,23-7,32 (3H, м), 7,57 (2H, д, $J=8,2$ Гц). ESI-MS m/z : 566 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
45		

45 [0185]

[Таблица 1-5]

5	 18	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,91-1,05 (2H, м), 1,22-1,29 (3H, м), 1,33-1,47 (2H, м), 1,48-1,63 (7H, м), 1,83-1,91 (2H, м), 1,98-2,08 (2H, м), 2,19-2,30 (1H, м), 2,61 (2H, кв., J=7,5 Гц), 3,22 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 5,73 (2H, с), 7,08 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,25-7,31 (1H, м), 7,55 (2H, д, J=8,2 Гц). ESI-MS m/z 520 (M+H) ⁺ .
10	 19	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,92-1,06 (2H, м), 1,22-1,31 (3H, м), 1,33-1,47 (2H, м), 1,48-1,60 (7H, м), 1,83-1,91 (2H, м), 1,98-2,10 (2H, м), 2,19-2,31 (1H, м), 2,61 (2H, кв., J=7,5 Гц), 3,22 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 3,42 (3H, с), 5,73 (2H, с), 7,08 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,25-7,31 (1H, м), 7,55 (2H, д, J=8,2 Гц). ESI-MS m/z 534 (M+H) ⁺ .
15	 20	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 0,85-0,89 (4H, м), 1,36 (6H, с), 1,98-2,02 (1H, м), 4,48 (2H, д, J=6,4 Гц), 5,50 (1H, с), 5,74 (2H, с), 7,24 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,70 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,84 (2H, д, J=8,2 Гц), 8,27 (1H, т, J=6,4 Гц). ESI-MS: m/z 526 (M+H) ⁺ .

[0186]

[Таблица 1-6]		
25	 21	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 0,84-0,95 (2H, м), 1,16-1,27 (2H, м), 1,45 (6H, с), 1,70-1,74 (2H, м), 1,84-1,88 (2H, м), 2,10 (1H, тт, J=12,1, 3,3 Гц), 2,26 (3H, с), 2,49-2,52 (1H, м), 3,07 (2H, т, J=6,4 Гц), 5,44 (2H, с), 5,54 (1H, с), 6,99 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,13 (2H, д, J=8,2 Гц), 8,05 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,03 (1H, с). ESI-MS m/z 472 (M+H) ⁺ .
30	 22	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,92-1,06 (2H, м), 1,35-1,49 (2H, м), 1,49-1,60 (7H, м), 1,81-1,90 (2H, м), 2,00-2,10 (2H, м), 2,21-2,34 (4H, м), 3,25 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 3,39 (3H, с), 5,67 (2H, с), 7,06-7,13 (5H, м). ESI-MS: m/z 486 (M+H) ⁺ .
35	 23	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 0,84-0,95 (2H, м), 1,16-1,29 (3H, м), 1,45 (6H, с), 1,70-1,74 (2H, м), 1,84-1,88 (2H, м), 2,07-2,15 (1H, м), 3,07 (2H, т, J=6,4 Гц), 5,47 (2H, с), 5,56 (1H, с), 7,16-7,20 (4H, м), 8,04 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,04 (1H, шир.с.). ESI-MS m/z 476 (M+H) ⁺ .
40	 24	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,93-1,07 (2H, м), 1,36-1,48 (2H, м), 1,50-1,66 (7H, м), 1,84-1,92 (2H, м), 2,00-2,09 (2H, м), 2,22-2,32 (1H, м), 3,25 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 5,66 (2H, с), 7,11 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,19 (1H, т, J=6,0 Гц), 7,26-7,29 (2H, м). ESI-MS m/z 492, 494 (M+H) ⁺ .

[0187]

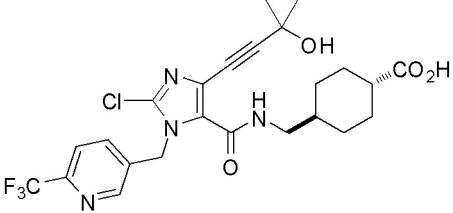
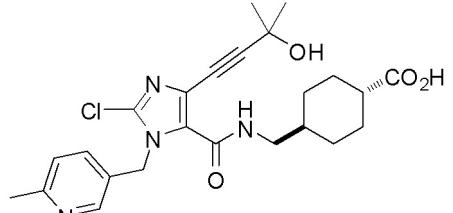
[Таблица 1-7]

5	 25	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,92-1,07 (2H, м), 1,35-1,49 (2H, м), 1,49-1,60 (7H, м), 1,81-1,91 (2H, м), 2,00-2,10 (2H, м), 2,21-2,40 (1H, м), 3,25 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 3,40 (3H, с), 5,67 (2H, с), 7,13 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,17 (1H, т, J=6,0 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,2 Гц). ESI-MS: m/z 506 (M+H) ⁺ .
10	 26	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,93-1,06 (2H, м), 1,34-1,48 (2H, м), 1,49-1,58 (1H, м), 1,63 (6H, с), 1,82-1,90 (2H, м), 1,96-2,04 (2H, м), 2,19-2,28 (1H, м), 3,25 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 3,66 (3H, с), 5,77 (2H, с), 7,19 (1H, т, J=6,0 Гц), 7,35 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,43 (1H д, J=7,8 Гц), 7,55 (1H, д, J=7,8 Гц). ESI-MS m/z: 526 (M+H) ⁺ .
15	 27	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,93-1,06 (2H, м), 1,35-1,48 (2H, м), 1,53-1,63 (7H, м), 1,83-1,91 (2H, м), 2,00-2,08 (2H, м), 2,21-2,31 (1H, м), 3,25 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 5,70 (2H, с), 6,82-6,87 (1H, м), 6,92-6,99 (2H, м), 7,18-7,23 (1H, м), 7,24-7,31 (1H, м). ESI-MS m/z: 576 (M+H) ⁺ .
20	 28	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,93-1,06 (2H, м), 1,34-1,48 (2H, м), 1,49-1,59 (7H, м), 1,82-1,90 (2H, м), 2,01-2,09 (2H, м), 2,21-2,32 (1H, м), 3,25 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 3,40 (3H, с), 5,71 (2H, с), 6,84-6,89 (1H, м), 6,94-7,00 (2H, м), 7,18 (1H, т, J=6,0 Гц), 7,24-7,31 (1H, м). ESI-MS m/z: 490 (M+H) ⁺ .

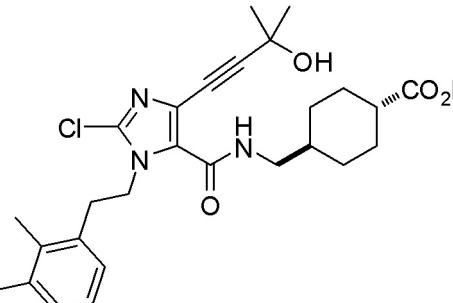
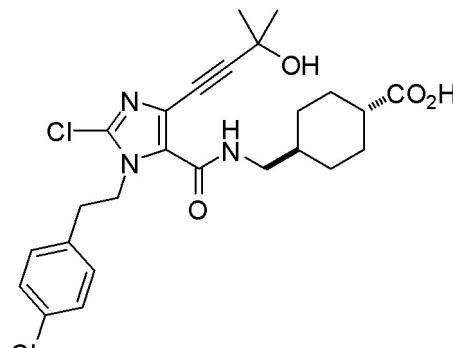
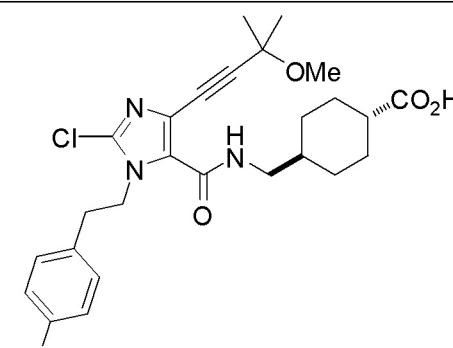
[0188]

30	 29	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 0,94-1,07 (2H, м), 1,31-1,43 (2H, м), 1,51-1,61 (7H, м), 1,78-1,86 (2H, м), 1,94-2,02 (2H, м), 2,16-2,26 (1H, м), 3,18 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 5,56 (2H, с), 6,95-7,00 (1H, м), 7,09-7,16 (1H, м), 7,20-7,28 (1H, м), 7,96-8,02 (1H, м). ESI-MS m/z: 494 (M+H) ⁺ .
35	 30	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,95-1,08 (2H, м), 1,36-1,49 (2H, м), 1,51-1,60 (7H, м), 1,84-1,93 (2H, м), 2,02-2,10 (2H, м), 2,23-2,33 (1H, м), 3,26 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 3,40 (3H, с), 5,66 (2H, с), 6,94-6,99 (1H, м), 7,00-7,15 (2H, м), 7,22 (1H, т, J=6,4 Гц). ESI-MS m/z: 508 (M+H) ⁺ .

45

5 15	 <p>31</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,95-1,09 (2H, м), 1,37-1,50 (2H, м), 1,51-1,68 (7H, м), 1,85-1,93 (2H, м), 2,00-2,09 (2H, м), 2,22-2,32 (1H, м), 3,25 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 5,80 (2H, с), 7,26-7,31 (1H, м), 7,65 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,73 (1H, дд, J=8,3, 1,8 Гц), 8,65 (1H, д, J=1,8 Гц). ESI-MS <i>m/z</i> : 527 (M+H) ⁺ .
10	 <p>32</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,93-1,06 (2H, м), 1,34-1,48 (2H, м), 1,49-1,58 (1H, м), 1,63 (6H, с), 1,82-1,90 (2H, м), 1,96-2,04 (2H, м), 2,19-2,28 (1H, м), 3,25 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 3,66 (3H, с), 5,77 (2H, с), 7,19 (1H, т, J=6,0 Гц), 7,35 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,43 (1H д, J=7,8 Гц), 7,55 (1H, д, J=7,8 Гц). ESI-MS <i>m/z</i> : 473 (M+H) ⁺ .

[0189]

[Таблица 1-9]		
20 25	 <p>33</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 0,92-1,03 (2H, м), 1,20-1,32 (2H, м), 1,46-1,55 (7H, м), 1,79-1,94 (4H, м), 2,09-2,17 (1H, м), 2,19 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,96 (2H, т, J=7,4 Гц), 3,13 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 4,35 (2H, т, J=7,4 Гц), 5,58 (1H, с), 6,82 (2H, д, J=6,8 Гц), 6,97 (2H, дд, J=7,8, 7,4 Гц), 7,04 (2H, д, J=7,4 Гц), 7,87 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,03 (1H, с). ESI-MS: <i>m/z</i> 500 (M+H) ⁺ .
30 35	 <p>34</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 0,98-1,04 (2H, м), 1,19-1,24 (2H, м), 1,46-1,56 (7H, м), 1,78-1,95 (4H, м), 2,08-2,20 (1H, м), 2,92 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,12 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 4,42 (2H, т, J=7,3 Гц), 5,58 (1H, с), 7,11 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,34 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,91 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,03 (1H, с). ESI-MS: <i>m/z</i> 504 (M-H) ⁻ .
40 45	 <p>35</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 0,95-1,04 (2H, м), 1,20-1,32 (2H, м), 1,46-1,55 (7H, м), 1,78-1,92 (4H, м), 2,10-2,21 (1H, м), 2,91 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,11 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 3,29 (3H, с), 4,38 (2H, т, J=6,9 Гц), 7,12 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,34 (2H, д, J=8,3 Гц), 8,14 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,04 (1H, с). ESI-MS: <i>m/z</i> 520 (M+H) ⁺ .

[0190]

[Таблица 1-10]

5	<p>36</p>	¹ Н-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 0,98-1,04 (2H, м), 1,19-1,24 (2H, м), 1,46-1,56 (7H, м), 1,78-1,95 (4H, м), 2,08-2,20 (1H, м), 2,92 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,12 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 4,42 (2H, т, J=7,3 Гц), 5,58 (1H, с), 7,11 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,34 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,91 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,03 (1H, с). ESI-MS: <i>m/z</i> 556 (M+H) ⁺ .
10	<p>37</p>	¹ Н-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 0,92-1,03 (2H, м), 1,20-1,31 (2H, м), 1,46-1,52 (7H, м), 1,78-1,95 (4H, м), 2,10-2,18 (1H, м), 2,96 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,11 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 3,29 (3H, с), 4,39 (2H, т, J=6,8 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,2 Гц), 8,15 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,04 (1H, с). ESI-MS: <i>m/z</i> 568 (M-H) ⁻ .
15	<p>38</p>	¹ Н-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 0,90-1,00 (2H, м), 1,19-1,29 (3H, м), 1,45 (6H, с), 1,78-1,89 (7H, м), 2,09 (3H, с), 2,10-2,18 (2H, м), 2,21 (3H, с), 3,12 (2H, т, J=6,4 Гц), 4,28 (2H, т, J=7,1 Гц), 5,56 (1H, с), 6,92-6,98 (3H, м), 8,04 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,03 (1H, шир.с). ESI-MS <i>m/z</i> : 512 (M-H) ⁻ .

[0191]

30	[Таблица 1-11]	
35	<p>39</p>	¹ Н-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 0,90-1,02 (2H, м), 1,18-1,32 (2H, м), 1,45-1,55 (7H, м), 1,78-1,92 (4H, м), 2,08-2,18 (1H, м), 3,11 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 4,21 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,62 (2H, т, J=5,0 Гц), 5,54 (1H, с), 6,89 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,30 (2H, д, J=9,2 Гц), 8,02 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,02 (1H, с). ESI-MS: <i>m/z</i> 522 (M+H) ⁺ .
40	<p>40</p>	¹ Н-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 0,91-1,02 (2H, м), 1,20-1,29 (2H, м), 1,45-1,55 (7H, м), 1,76-1,92 (4H, м), 3,09 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 3,28 (3H, с), 4,20 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,59 (2H, т, J=5,0 Гц), 6,89 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,7 Гц), 8,26 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,02 (1H, с). ESI-MS: <i>m/z</i> 536 (M+H) ⁺ .

45

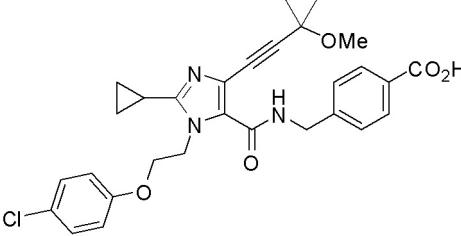
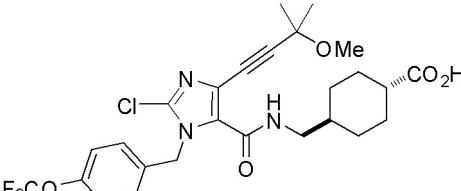
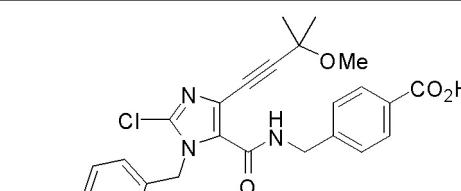
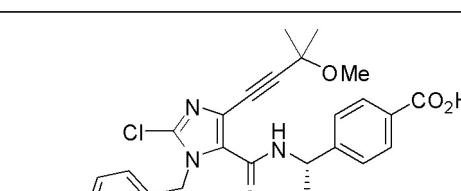
5	<p>Chemical structure 41: 2-(2-(2-(4-(2-(2-methoxyethyl)amino)-5-chloropyrimidin-2-yl)ethyl)phenyl)acetic acid.</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,38 (6H, c), 3,28 (3H, c), 4,64 (2H, d, J=6,0 Гц), 5,80 (2H, c), 7,28 (2H, d, J=8,2 Гц), 7,38 (2H, d, J=8,7 Гц), 7,54-7,62 (3H, m), 8,07 (2H, d, J=8,7 Гц). ESI-MS <i>m/z</i> : 534 (M+H) ⁺ .
10	<p>Chemical structure 42: 2-(2-(2-(4-(2-(2-methoxyethyl)amino)-5-chloropyrimidin-2-yl)ethyl)cyclopropyl)phenylacetic acid.</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,39-1,47 (4H, m), 1,55 (6H, c), 3,39 (3H, c), 5,74 (2H, c), 7,19 (2H, d, J=8,2 Гц), 7,28 (2H, d, J=8,2 Гц), 7,56 (2H, d, J=8,2 Гц), 7,83 (1H, c), 7,97 (2H, d, J=8,7 Гц). ESI-MS <i>m/z</i> : 560 (M+H) ⁺ .

[0192]

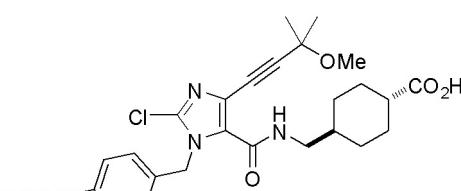
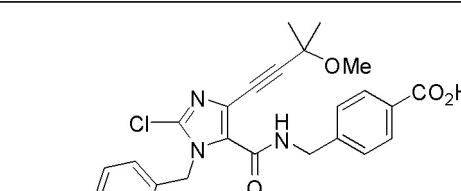
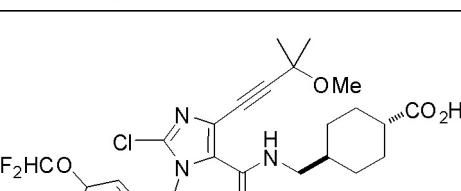
15	[Таблица 1-12]	
20	<p>Chemical structure 43: 2-(2-(2-(4-(2-(2-methoxyethyl)amino)-5-chloropyrimidin-2-yl)ethyl)phenyl)acetic acid.</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,57 (6H, c), 1,74 (6H, c), 3,44 (3H, c), 5,64 (2H, c), 7,20 (2H, d, J=7,8 Гц), 7,40 (1H, c), 7,42 (2H, d, J=8,7 Гц), 7,54 (2H, d, J=7,8 Гц), 8,01 (2H, d, J=8,7 Гц). ESI-MS: <i>m/z</i> 562 (M+H) ⁺ .
25	<p>Chemical structure 44: 2-(2-(2-(4-(2-hydroxyethyl)amino)-5-chloropyrimidin-2-yl)ethyl)phenylacetic acid.</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 1,36 (6H, c), 4,21 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,54 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,63 (2H, т, J=5,0 Гц), 5,52 (1H, c), 6,86 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,29 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,48 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,89 (2H, д, J=8,2 Гц), 8,65 (1H, т, J=6,4 Гц). ESI-MS: <i>m/z</i> 516 (M+H) ⁺ .
30	<p>Chemical structure 45: 2-(2-(2-(4-(2-methoxyethyl)amino)-5-chloropyrimidin-2-yl)ethyl)phenylacetic acid.</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6) δ: 1,34 (6H, c), 3,19 (3H, c), 4,20 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,52 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,62 (2H, т, J=5,0 Гц), 6,86 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,29 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,47 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,89 (2H, д, J=8,7 Гц), 8,87 (1H, т, J=6,0 Гц). ESI-MS: <i>m/z</i> 530 (M+H) ⁺ .
35	<p>Chemical structure 46: 2-(2-(2-(4-(2-methoxycyclopropyl)amino)-5-chloropyrimidin-2-yl)ethyl)phenylacetic acid.</p>	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 0,95-1,00 (4H, м), 1,38 (6H, с), 1,91-2,00 (1H, м), 3,29 (3H, с), 4,55 (2H, шир., с), 5,80 (2H, с), 7,27 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,35 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,63 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,94 (2H, д, J=8,2 Гц). ESI-MS <i>m/z</i> : 540 (M+H) ⁺ .

[0193]

45	[Таблица 1-13]	
----	----------------	--

5	 <p>47</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,03-1,08 (2H, м), 1,12-1,17 (2H, м), 1,36 (6H, с), 2,08-2,18 (1H, м), 3,25 (3H, с), 4,33 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,67 (2H, д, J=5,5 Гц), 4,89 (2H, д, J=5,0 Гц), 6,76 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,20 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,44 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,74 (1H, т, J=5,5 Гц), 8,07 (2H, д, J=8,2 Гц). ESI-MS: <i>m/z</i> 536 (M+H) ⁺ .
10	 <p>48</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,95-1,05 (2H, м), 1,37-1,60 (9H, м), 1,83-1,92 (2H, м), 2,01-2,10 (2H, м), 2,22-2,32 (1H, м), 3,26 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,40 (3H, с), 5,71 (2H, с), 7,12-7,29 (5H, м). ESI-MS <i>m/z</i> : 556 (M+H) ⁺ .
15	 <p>49</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,37 (6H, с), 3,27 (3H, с), 4,65 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,66 (2H, с), 7,10 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,19 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,31 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,56 (1H, т, J=5,7 Гц), 8,06 (2H, д, J=7,9 Гц). ESI-MS <i>m/z</i> : 550 (M+H) ⁺ .
20	 <p>50</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,50 (3H, с), 1,51 (3H, с), 1,59 (3H, д, J=6,9 Гц), 3,38 (3H, с), 5,21-5,31 (1H, м), 5,60 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,75 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,13 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,43 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,48 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,08 (2H, д, J=8,2 Гц). ESI-MS <i>m/z</i> : 564 (M+H) ⁺ .
25		

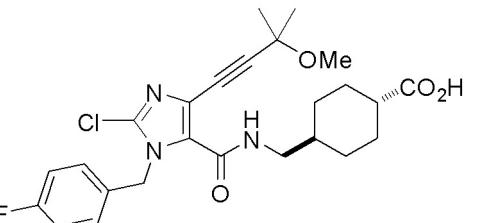
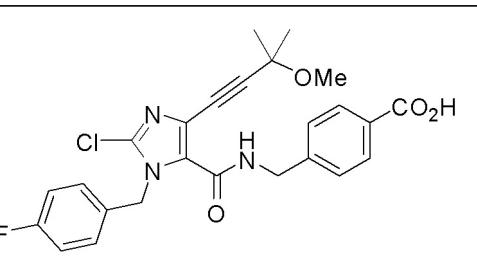
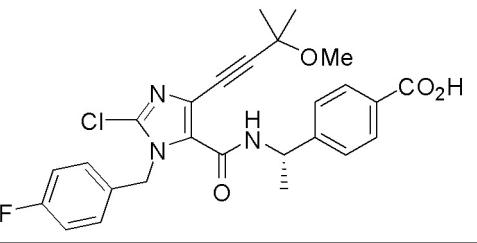
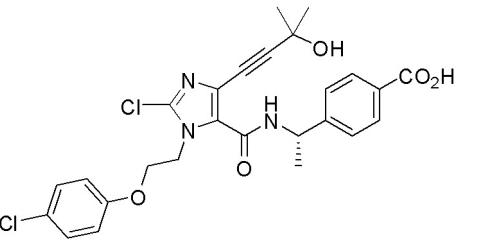
[0194]

[Таблица 1-14]		
30	 <p>51</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,95-1,05 (2H, м), 1,37-1,48 (3H, м), 1,55 (6H, с), 1,85-1,89 (2H, м), 2,03-2,07 (2H, м), 2,23-2,31 (1H, м), 3,25 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,40 (3H, с), 5,69 (2H, с), 6,48 (1H, т, JH-F = 73,7 Гц), 7,06 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,17-7,22 (3H, м). ESI-MS <i>m/z</i> : 538 (M+H) ⁺ .
35	 <p>52</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,38 (6H, с), 3,28 (3H, с), 4,66 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,71 (2H, с), 6,50 (1H, т, JH-F = 73,5 Гц), 7,07 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,22 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,39 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,55 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,07 (2H, д, J=8,2 Гц). ESI-MS <i>m/z</i> : 532 (M+H) ⁺ .
40	 <p>53</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,95-1,05 (2H, м), 1,37-1,48 (3H, м), 1,56 (6H, с), 1,85-1,89 (2H, м), 2,03-2,07 (2H, м), 2,23-2,31 (1H, м), 3,25 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,40 (3H, с), 5,72 (2H, с), 6,49 (1H, т, JH-F = 73,5 Гц), 6,95 (1H, с), 7,00-7,05 (2H, м), 7,19 (1H, т, J=6,0 Гц), 7,31 (1H, дд, J=8,0, 8,0 Гц). ESI-MS <i>m/z</i> : 538 (M+H) ⁺ .
45		

54		¹ H-ЯМР (CDCl_3) δ: 1,39 (6H, c), 3,28 (3H, c), 4,66 (2H, d, $J=5,5 \text{ Гц}$), 5,74 (2H, c), 6,49 (1H, t, $J\text{-F} = 73,7 \text{ Гц}$), 6,98 (1H, c), 7,02–7,07 (2H, m), 7,32 (1H, dd, $J=8,0, 8,0 \text{ Гц}$), 7,39 (2H, d, $J=8,2 \text{ Гц}$), 7,56 (1H, t, $J=5,7 \text{ Гц}$), 8,07 (2H, d, $J=8,2 \text{ Гц}$). ESI-MS m/z : 532 ($\text{M}+\text{H}^+$).
----	--	---

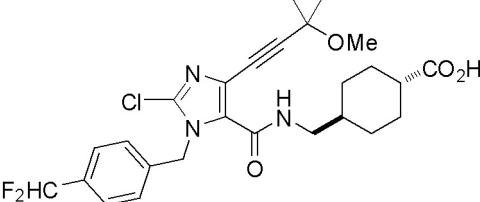
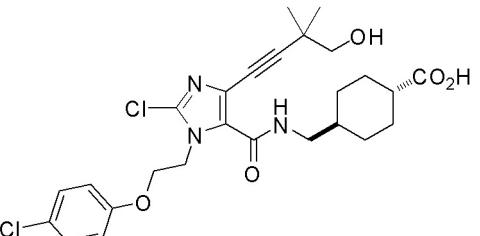
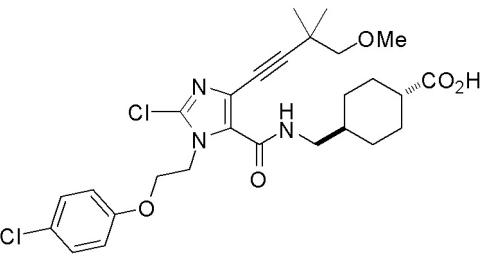
[0195]

[Таблица 1-15]

10	55 	^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,95-1,05 (2H, м), 1,37-1,59 (9H, м), 1,82-1,91 (2H, м), 2,01-2,10 (2H, м), 2,22-2,31 (1H, м), 3,26 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,40 (3H, с), 5,67 (2H, с), 6,96-7,02 (2H, м), 7,14-7,22 (3H, м). ESI-MS m/z : 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
15	56 	^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,38 (6H, с), 3,27 (3H, с), 4,66 (2H, д, $J=5,5$ Гц), 5,70 (2H, с), 6,99-7,04 (2H, м), 7,20-7,23 (2H, м), 7,39 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,54 (1H, т, $J=5,7$ Гц), 8,07 (2H, д, $J=8,2$ Гц). ESI-MS m/z : 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
20	57 	^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,50 (3H, с), 1,51 (3H, с), 1,59 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 3,38 (3H, с), 5,24-5,32 (1H, м), 5,57 (1H, д, $J=15,1$ Гц), 5,70 (1H, д, $J=15,1$ Гц), 6,94-6,99 (2H, м), 7,14-7,21 (2H, м), 7,40-7,48 (3H, м), 8,08 (2H, д, $J=8,2$ Гц). ESI-MS m/z : 498 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
25	58 	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 1,53 (3H, с), 1,54 (3H, с), 1,60 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 4,09-4,22 (2H, м), 4,65-4,75 (2H, м), 5,21 (1H, кв., $J=6,9$ Гц), 6,72 (2H, д, $J=9,6$ Гц), 7,19 (2H, д, $J=9,6$ Гц), 7,54 (2H, д, $J=8,2$ Гц), 7,99 (2H, д, $J=8,2$ Гц). ESI-MS m/z : 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
30		
35		

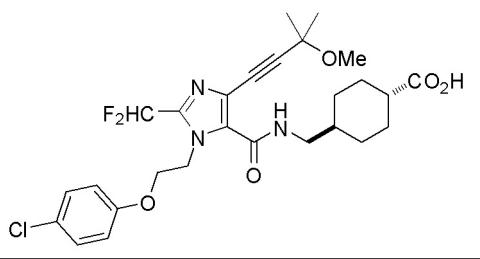
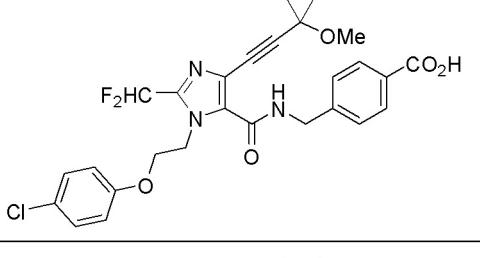
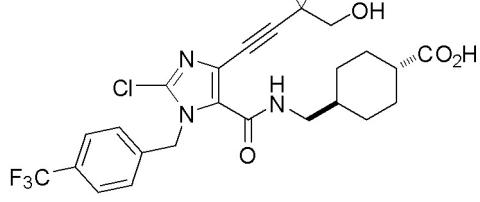
[0196]

[Таблица 1-16]		
40	59	 <p>¹H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,41-1,51 (4H, м), 1,55 (6H, с), 4,22 (2H, т, $J=5,3$ Гц), 4,73 (2H, т, $J=5,0$ Гц), 6,80 (2H, д, $J=9,8$ Гц), 7,21 (2H, д, $J=9,6$ Гц), 7,38 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,92 (2H, д, $J=8,5$ Гц).</p> <p>ESI-MS m/z: 542 ($\text{M}+\text{H}^+$).</p>
45		

5	 60	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,92-1,07 (2H, м), 1,34-1,48 (2H, м), 1,48-1,62 (7H, м), 1,80-1,91 (2H, м), 1,98-2,10 (2H, м), 2,20-2,31 (1H, м), 3,24 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,40 (3H, с), 5,75 (2H, с), 6,61 (1H, т, J=5,6,3 Гц), 7,19 (1H, т, J=5,7 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,45 (2H, д, J=7,8 Гц). ESI-MS m/z: 522 (M+H) ⁺ .
10	 61	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,95-1,08 (2H, м), 1,27-1,50 (8H, м), 1,52-1,65 (1H, м), 1,87-2,10 (4H, м), 2,20-2,34 (1H, м), 3,25 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,53 (2H, с), 4,24 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,82 (2H, т, J=4,8 Гц), 6,74 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,19 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,53 (1H, т, J=6,0 Гц). ESI-MS m/z: 536 (M+H) ⁺ .
15	 62	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,91-1,05 (2H, м), 1,28-1,66 (9H, м), 1,80-1,89 (2H, м), 1,98-2,09 (2H, м), 2,20-2,31 (1H, м), 3,22 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,31 (2H, с), 3,40 (3H, с), 5,78 (2H, с), 7,25 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,56 (1H, т, J=8,2 Гц). ESI-MS m/z: 554 (M+H) ⁺ .

[0197]

[Таблица 1-17]

25	 63	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 0,98-1,12 (2H, м), 1,38-1,51 (2H, м), 1,52-1,66 (7H, м), 1,85-1,95 (2H, м), 2,02-2,12 (2H, м), 2,22-2,34 (1H, м), 3,29 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,39 (3H, с), 4,27 (2H, т, J=5,3 Гц), 4,95 (2H, т, J=5,3 Гц), 6,74 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,91 (1H, т, JH-F = 52,6 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,34 (1H, т, J=5,9 Гц). ESI-MS m/z: 552 (M+H) ⁺ .
30	 64	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 1,38 (6H, с), 3,27 (3H, с), 4,28 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,69 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,98 (2H, т, J=5,3 Гц), 6,73 (2H, д, J=9,1 Гц), 6,91 (1H, т, JH-F = 52,6 Гц), 7,20 (2H, д, J=9,1 Гц), 7,45 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,70 (1H, т, J=5,9 Гц), 8,08 (2H, д, J=7,8 Гц). ESI-MS m/z: 546 (M+H) ⁺ .
35	 65	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 0,92-1,03 (2H, м), 1,28-1,61 (9H, м), 1,80-1,88 (2H, м), 1,98-2,08 (2H, м), 2,20-2,30 (1H, м), 3,22 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,55 (2H, с), 5,77 (2H, с), 7,25 (2H, д, J=9,6 Гц), 7,46 (1H, т, J=6,2 Гц), 7,56 (2H, д, J=8,2 Гц). ESI-MS m/z: 540 (M+H) ⁺ .

5 66		¹ H-ЯМР (CDCl_3) δ : 0,95-1,05 (2H, м), 1,37-1,48 (3H, м), 1,54 (6H, с), 1,85-1,89 (2H, м), 2,03-2,07 (2H, м), 2,24-2,30 (1H, м), 3,26 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,39 (3H, с), 3,77 (3H, с), 5,64 (2H, с), 6,82 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,12 (1H, т, $J=6,2$ Гц), 7,17 (2H, д, $J=8,7$ Гц). ESI-MS m/z : 502 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
---------	--	---

[0198]

[Таблица 1-18]		
10 67		¹ H-ЯМР ($\text{ДМСО}-d_6$) δ : 1,22-1,34 (4H, м), 1,45 (6H, с), 2,32 (3H, с), 3,28 (3H, с), 5,37 (2H, с), 6,98 (2H, д, $J=8,2$ Гц), 7,10 (2H, д, $J=8,2$ Гц), 7,17 (2H, д, $J=8,2$ Гц), 7,73 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 9,15 (1H, с). ESI-MS m/z : 506 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
15 68		¹ H-ЯМР ($\text{ДМСО}-d_6$) δ : 1,27-1,34 (4H, м), 1,45 (6H, с), 2,31 (3H, с), 5,38 (2H, с), 5,56 (1H, с), 6,97 (2H, д, $J=8,2$ Гц), 7,10 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,16 (2H, д, $J=8,2$ Гц), 7,74 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 8,97 (1H, с). ESI-MS m/z : 492 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
20 69		¹ H-ЯМР ($\text{ДМСО}-d_6$) δ : 3,27 (3H, с), 4,31 (2H, с), 4,48 (2H, д, $J=6,0$ Гц), 5,56 (2H, с), 7,30 (2H, д, $J=8,2$ Гц), 7,35 (2H, д, $J=8,2$ Гц), 7,71 (2H, д, $J=8,2$ Гц), 7,85 (2H, д, $J=8,2$ Гц), 8,95 (1H, т, $J=6,0$ Гц). ESI-MS m/z : 506 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

[0199] Пример испытаний 1

Испытание для оценки антагонистического действия в отношении EP4 рецептора крысы с использованием анализа репортерного гена

Первая стадия включала клонирование EP4 рецептора крысы. Тотальную РНК получали из почки, извлеченной у крыс. С тотальной РНК, используемой в качестве матрицы, ген EP4 рецептора крысы клонировали с использованием RT-PCR и его транслированную область встраивали в вектор экспрессии pShooter (Invitrogen) с получением вектора, экспрессирующего EP4 рецептор крысы (ratEP4-pShooter).

[0200] На следующей стадии получали клетки, экспрессирующие EP4 рецептор крысы, для использования в анализе репортерного гена. COS-7 клетки (выделенные из почки *Cercopithecus aethiops*) культивировали в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM) (дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой) в 75-см² колбе для клеточной культуры. После пролиферации клеток до субкофлюентного состояния, среду удаляли и промывали фосфатно-буферным физиологическим солевым раствором (PBS). Трипсин-EDTA и питательную среду использовали для выделения клеток, которые затем центрифугировали. Супернатант удаляли и клетки суспендировали в DMEM. Клеточную супензию высевали на 96-луночный планшет при плотности 2×10^4 клеток/100 мкл/лунка и культивировали. DMEM смешивали с Plus реагентом, Липофектамином 2000, вектором, экспрессирующим EP4 рецептор крысы (ratEP4-pShooter), и содержащим CRE-

LUC репортер вектором (CLONTECH) с получением раствора для трансфекции. Через три часа после посева клеток, 50 мкл среды удаляли и добавляли 50 мкл/лунка раствора для трансфекции, с последующим культивированием в течение ночи. Отрицательные контрольные клетки получали с использованием pShooter вместо экспрессирующего 5 рецептора вектора. Клетки высевали на 96-луночный планшет для анализа репортерного гена и культивировали.

[0201] Среду из 96-луночного планшета удаляли и добавляли испытываемое соединение в количестве 50 мкл/лунка. После примерно 30-минутного культивирования, добавляли раствор PGE₂ (2×10^{-8} моль/л) в количестве 50 мкл/лунка (конечная 10 концентрация PGE₂: 1×10^{-8} моль/л). В качестве не содержащего PGE₂ контроля, обеспечивали лунки, в которые была добавлена контрольная идентификационная среда в количестве 50 мкл/лунка. Примерно через три часа среду удаляли и осуществляли анализ репортерного гена в соответствии с протоколом, прилагаемым к набору Steady- 15 Glo Luciferase Assay System. Интенсивность люминесценции измеряли при помощи считающего устройства для микропланшетов (Fusion-FPα, PerkinElmer), и антагонистическую активность в отношении EP4 рецептора (%) определяли с использованием следующей формулы для расчета:

Антагонистическая активность в отношении EP4 рецептора (%) = $[1 - (RLU(A,X) - 20 RLU(0))/(RLU(PGE_2) - RLU(0))] \times 100$

RLU(A,X): Интенсивность люминесценции, выраженная в относительных единицах люминесценции (RLU), для случая, когда добавляли как испытываемое соединение (A) X (моль/л), так и PGE₂ 10^{-8} моль/л;

25 RLU(PGE₂): Интенсивность люминесценции для случая, когда добавляли только PGE₂ 10^{-8} моль/л;

RLU(0): Интенсивность люминесценции для случая, когда не добавляли ни испытываемое соединение, ни PGE₂.

30 [0202] Кроме того, кривую доза-ответ строили на основании антагонистических активностей в отношении EP4 рецептора при изменяющихся концентрациях каждого испытываемого соединения и с использованием следующей приближенной формулы, значение IC₅₀ (концентрация испытываемого соединения, необходимая для ингибирования PGE₂ индуцирующей активности на 50%) рассчитывали для определения 35 степени проявления соединением антагонистической активности в отношении EP4 рецептора. Результаты представлены в таблице 2:

$Y = \text{Нижнее значение} + (\text{Верхнее значение} - \text{Нижнее значение}) / \{1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - \text{LogX})}\}$

40 Нижнее значение: 0

Верхнее значение: 100

X: Концентрация испытываемого соединения (моль/л)

Y: антагонистическая активность в отношении EP4 рецептора (%)

[0203] [Таблица 2]

45

Таблица 2	
Степень проявления антагонистической активности в отношении EP4 рецептора	
Соединение №	ИК ₅₀ (нмоль/л)
1	23,8

	2	14,1
	4	3,0
	10	10,9
	16	7,3
	20	64,6
5	21	26,4
	22	11,8
	39	35,0
	40	9,5
	41	8,4
10	42	1,7
	44	17,5
	45	5,1
	47	34,7
	50	1,1
	51	7,9
15	52	7,9
	54	16,1
	56	49,9
	60	10,2
	61	26,6
	64	26,1
20	67	2,1
	68	6,1

(Каждое значение представляет собой среднее геометрическое от трех случаев).

[0204] Пример испытаний 2

Испытание для оценки противовоспалительного эффекта на каррагенин-

индуцированный отек лапы у крыс

Животные представляли собой самцов крыс Wistar (7-недельного возраста). Объем лапы правой задней конечности измеряли с использованием устройства для измерения объема лапы (PLETHYSMOMETER, Ugo Basile Модель 7141 или 7150). Через один час после перорального введения испытываемого соединения при дозе 10 мг/5 мл/кг, группа обработки каррагенином получала 1 масс/об% раствор каррагенина, а группа, которую не обрабатывали, получала дистиллированную воду, при этом каждое вещество вводили подкожно в подушечку стопы правой задней конечности при дозе 0,1 мл. Через четыре часа после обработки каррагенином (или дистиллированной водой) измеряли объем лапы и рассчитывали изменение объема лапы от значения, полученного до обработки.

Противовоспалительный эффект испытываемого соединения подтверждался с использованием процента супрессии отека лапы (см. ниже) в качестве индикатора. В этих экспериментальных моделях использовали Церекоксиб (СОХ ингибитор, уже поступающий на рынок в качестве противовоспалительного/анальгетического средства) в качестве положительного контроля. Церекоксиб, при введении в эти модели, продемонстрировал максимальную эффективность при дозах 10~30 мг/кг, и процент супрессии отека лапы, определенный как показано ниже, составлял 32~37(%) при максимальной эффективности:

Процент супрессии отека лапы (%) = [(изменение объема лапы в контрольной группе - объем лапы в каждой группе обработки)/(изменение объема лапы в контрольной группе - изменение объема лапы в необрабатываемой группе)] × 100

[0205] Результаты для соединений по настоящему изобретению представлены в таблице 3. Было подтверждено, что 4-алкинилимидаэльные производные по настоящему изобретению обладают противовоспалительным эффектом, на основании определенного

для них процента супрессии отека лапы.

[0206]

[Таблица 3]

Таблица 3	
Противовоспалительный эффект на каррагенин-индуцированный отек лапы у крыс	
Соединение №	Процент супрессии отека лапы (%)
10	26
22	19
39	22
40	29
42	28
47	26

(Значения представляют собой средние значения от 5~8 случаев).

[0207] Пример испытаний 3

Испытание для оценки анальгетического эффекта на каррагенин-индуцированную гипералгезию у крыс

Животные представляли собой самцов крыс SD (5-недельного возраста). Перед обработкой каррагенином (или дистиллированной водой) крыс подвергали измерению для определения ноцицептивных порогов в их правой задней лапе методом Рэндалла-Селитто и делили на группу обработки каррагенином и необрабатываемую группу для обеспечения равномерности ноцицептивного порога. Группа обработки каррагенином получала 1% масс./об. раствора каррагенина, а группа, которую не обрабатывали, получала дистиллированную воду, при этом каждое вещество вводили подкожно в подушечку стопы правой задней конечности при дозе 0,1 мл. Через пять часов после обработки измеряли ноцицептивные пороги и животных с пониженными порогами отбирали и группировали таким образом, чтобы не было разницы в пороге между группами. Через шесть часов после обработки каждое испытываемое соединение перорально вводили при дозе 10 мг/5 мл/кг. Контрольной группе вводили 0,5% раствор метилцеллюлозы. Через два часа после введения испытываемого соединения (8 часов после обработки) измеряли ноцицептивный порог. Животные в группе введения испытываемого соединения, которые имели ноцицептивные пороги больше чем [(средний ноцицептивный порог контрольной группы) + 2 × стандартное отклонение], были определены как “эффективные животные”, и рассчитывали процент эффективности каждого соединения.

[0208] Результаты представлены в таблице 4. Было подтверждено, что 4-алкинилимидазольные производные по настоящему изобретению обладают анальгетическим эффектом, на основании определенного для них процента эффективности.

[0209]

[Таблица 4]

Таблица 4	
Аналгетический эффект на каррагенин-индуцированную гипералгезию у крыс	
Соединение №	Процент эффективности (%)
10	100
22	83
39	100
40	100
42	83
44	50

45	50
47	67
67	100

(Значения представляют собой средние значения от 5~7 случаев).

5 [0210] Пример испытаний 4

Испытание для оценки противовоспалительного и анальгетического эффектов на адьювант-индуцированный артрит у крыс

Животные представляли собой самцов крыс Lewis (6-недельного возраста). Раствор адьюванта (2 мг/мл) вводили внутрекожно в подушечку стопы левой задней лапы 10 каждого животного при дозе 0,1 мл для создания модели артрита. Объем лапы измеряли с использованием устройства для измерения объема лапы (PLETHYSMOMETER, Ugo Basile Модель 7141). Для определения болевых порогов использовали зонд, соединенный с сенсорным устройством от Pressure Application Measurment (PAM, Ugo Basile Модель 38500), для поворота подошвы лапы крысы вверх (дорсифлексия), пока животное не 15 обнаруживало признаков боли или дискомфорта (издавание звуков), и прилагаемую нагрузку измеряли. Через восемь дней после обработки адьювантом, измеряли объем лапы и болевой порог каждой обрабатываемой стопы и животных делили на группы для перорального введения каждого испытываемого соединения (0,3 мг/кг), которое осуществляли в течение девяти дней по схеме введения раз в день, начиная с дня 9 и 20 заканчивая в день 17 после обработки. В день 18 после обработки измеряли объем лапы и болевой порог каждой необработанной стопы.

Противовоспалительный эффект испытываемого соединения подтверждали с использованием процента супрессии отека лапы в качестве индикатора.

Процент супрессии отека лапы (%) = [(изменение объема лапы в контрольной группе

25 - объем лапы в каждой группе обработки)/(изменение объема лапы в контрольной группе - изменение объема лапы в необрабатываемой группе)] × 100

[0211] Что касается анальгетического эффекта, животные в группе введения испытываемого соединения, которые имели ноцицептивные пороги больше чем [(средний ноцицептивный порог контрольной группы) + 2 × стандартное отклонение], были 30 определены как “эффективные животные”, и рассчитывали процент эффективности каждого соединения.

[0212] Результаты для противовоспалительного эффекта представлены в таблице 5, а результаты для анальгетического эффекта представлены в таблице 6. Было подтверждено, что 4-алкинилимидаэольные производные по настоящему изобретению 35 обладают противовоспалительным эффектом, на основании определенного для них процента супрессии отека лапы, и что они обладают анальгетическим эффектом, на основании определенного для них процента эффективности.

[0213] [Таблица 5]

40 Таблица 5	
Противовоспалительный эффект на адьювант-индуцированный артрит у крыс	
Соединение №	Процент супрессии отека лапы (%)
1	54
2	21
10	82
21	53
22	90
42	88

(Значения представляют собой средние значения от 8~10 случаев).

[0214] [Таблица 6]

Таблица 6	
Анальгетический эффект на адьювант-индуцированный артрит у крыс	
Соединение №	Процент эффективности (%)
1	30
2	38
10	78
21	20
22	60
42	90

(Значения представляют собой средние значения от 8~10 случаев).

[0215] Пример испытаний 5

Испытание для оценки анальгетического эффекта на индуцированную мономиодуксусной кислотой суставную боль у крыс

Животные представляли собой самцов крыс SD (6-недельного возраста). Правое колено каждого животного обрабатывали внутрисуставно мономиодуксусной кислотой (МИА) для индукции суставной боли. Через три дня после МИА обработки перорально вводили испытываемое соединение (10 мг/кг) и через два часа измеряли нагрузки на правую и левую задние лапы с использованием устройства для контроля состояния недееспособности (Linton). Как оказалось, в группах, которым вводили Соединения 10, 22 и 42, супрессия суставной боли в правом колене была подтверждена, при этом в качестве показателя использовали отношение между нагрузками на правую и левую задние лапы.

[0216] Следовательно, примером испытаний 5 также было подтверждено, что 4-алкинилимидаэольные производные по настоящему изобретению обладают удовлетворительным анальгетическим эффектом.

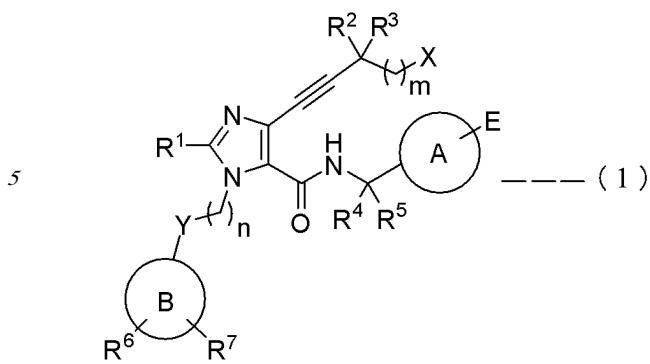
ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

[0217] 4-Алкинилимидаэольные производные (I) по настоящему изобретению обладают превосходным антагонистическим действием в отношении EP4 рецептора и являются полезными в качестве фармацевтических средств, специально предназначенных для лечения заболеваний, связанных с EP4 рецептором. Например, они являются эффективными в качестве противовоспалительных и/или анальгетических лекарственных средств для лечения воспалительных заболеваний и заболеваний, которые вызывают различные типы боли. Кроме того, они также являются полезными для лечения иммунных заболеваний, которые являются результатом воспалений, вызываемых деструкцией ткани в результате активации Th1 клеток и/или Th17 клеток.

(57) Формула изобретения

1. 4-Алкинилимидаэольное производное, представленное общей формулой (1), или его фармацевтически приемлемая соль:

[Формула 1]



5 где кольцо А представляет собой C_4 - C_8 циклоалкил, фенил, необязательно замещенный
 10 C_1 - C_4 алкильной группой или 6-членный гетероарил, содержащий один атом азота в
 качестве кольцевого атома;

15 кольцо В представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий один
 атом азота в качестве кольцевого атома;

т представляет собой целое число, имеющее любое значение из 0-1;

п представляет собой целое число, имеющее любое значение из 1-3;

20 R^1 представляет собой C_1 - C_4 алкильную группу, атом галогена, C_3 - C_8 циклоалкил
 или C_1 - C_4 галогеналкильную группу;

25 R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, атом галогена или
 C_1 - C_4 алкильную группу, или, взятые вместе с атомом углерода, с которым R^2 и R^3
 являются смежными, могут образовывать C_3 - C_6 углеродное кольцо;

30 R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой атом водорода или C_1 - C_4 алкильную
 группу, или, взятые вместе с атомом углерода, с которым R^4 и R^5 являются смежными,
 могут образовывать C_3 - C_6 углеродное кольцо, и R^6 и R^7 , каждый независимо,
 представляют собой атом водорода, C_1 - C_4 алкильную группу, C_1 - C_4 алкокси группу,
 атом галогена, C_1 - C_4 галогеналкильную группу или C_1 - C_4 галогеналкокси группу;

Х представляет собой $-OR^8$, или атом галогена;

R^8 представляет собой атом водорода или C_1 - C_4 алкильную группу;

35 Y представляет собой простую связь или атом кислорода; и

E представляет собой $-CO_2H$, $-CO_2P$, который представляет собой сложный алкиловый
 эфир или биоизостеру карбоксильной группы, выбранную из тетразолила или
 оксациазолонила.

2. 4-Алкинилимидаольное производное по п. 1 или его фармацевтически приемлемая

40 соль, где в представленной выше общей формуле (1) X представляет собой $-OR^8$ (R^8
 имеет значение, определенное в п. 1) и т имеет значение 0.

3. 4-Алкинилимидаольное производное по п. 1 или 2 или его фармацевтически
 приемлемая соль, где в представленной выше общей формуле (1) R^2 и R^3 оба
 представляют собой метильную группу.

45 4. 4-Алкинилимидаольное производное по п. 1 или его фармацевтически приемлемая
 соль, где в представленной выше общей формуле (1) R^1 представляет собой метильную
 группу, этильную группу, циклопропильную группу, атом хлора, дифторметильную
 группу или трифторметильную группу.

5. 4-Алкинилимидаольное производное по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где в представленной выше общей формуле (1) R¹ представляет собой атом хлора.

6. 4-Алкинилимидаольное производное по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где в представленной выше формуле (1) кольцо А представляет собой циклогексил, замещенный группой Е в 4 положении, или фенил, замещенный группой Е в 4 положении (где Е имеет значение, определенное в п. 1).

7. 4-Алкинилимидаольное производное по любому одному из пп. 1, 2, 4, 5 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где в представленной выше формуле (1) Е представляет собой -CO₂H или тетразолил.

8. 4-Алкинилимидаольное производное по любому одному из пп. 1, 2, 4, 5 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где в представленной выше формуле (1) кольцо В представляет собой фенил, n имеет значение 1 и Y представляет собой простую связь.

9. 4-Алкинилимидаольное производное по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где в представленной выше формуле (1) кольцо В представляет собой фенил, замещенный группой R⁶ в 4 положении, R⁷ представляет собой атом водорода, и R⁶ представляет собой любую группу, выбранную из C₁-C₄ алкильной группы, C₁-C₄ аллокси группы, атома галогена, C₁-C₄ галогеналкильной группы и C₁-C₄ галогеналлокси группы.

10. 4-Алкинилимидаольное производное по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение, представленное приведенной выше формулой (1), представляет собой любое из следующих:

[Формула 2]

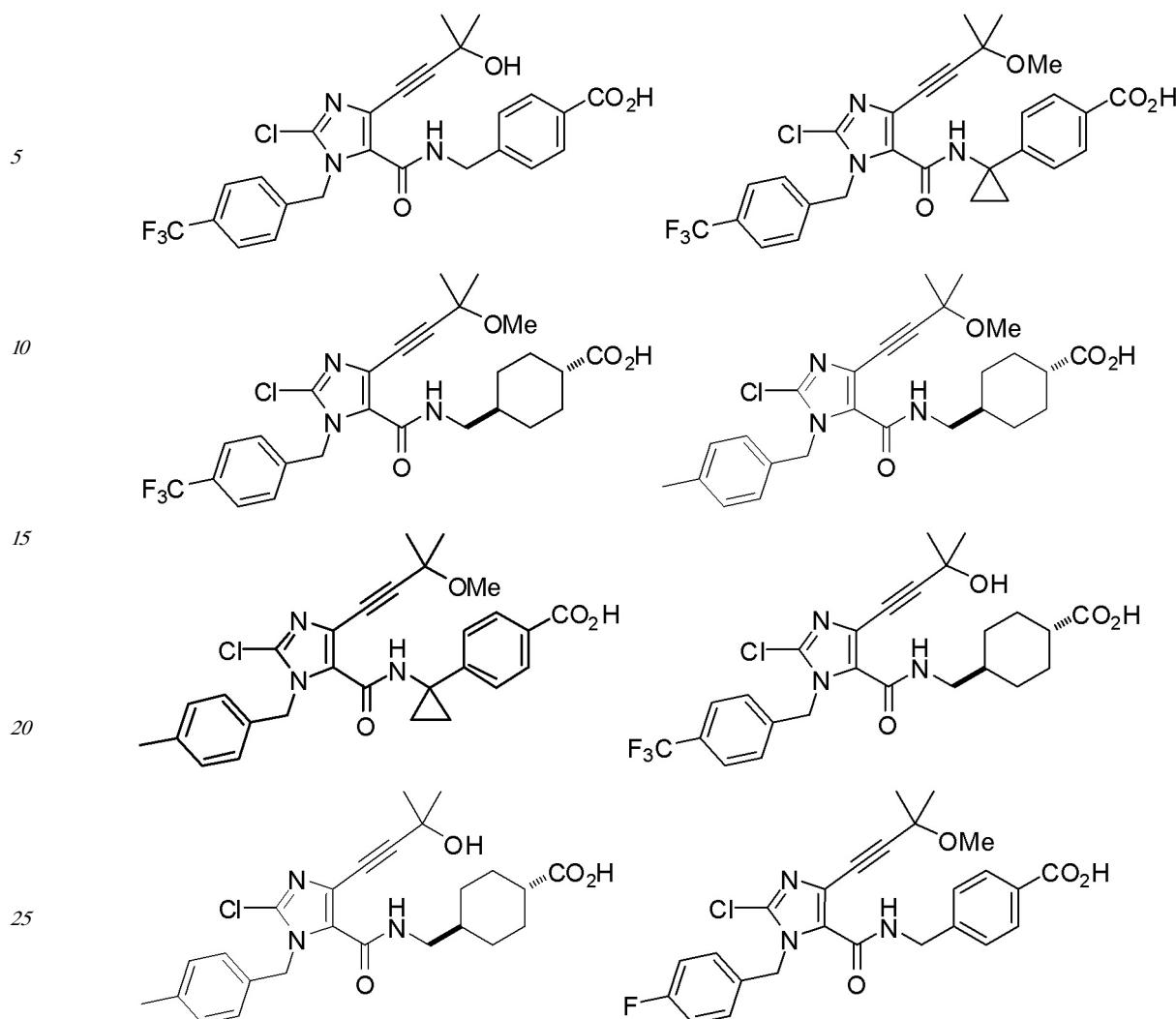
25

30

35

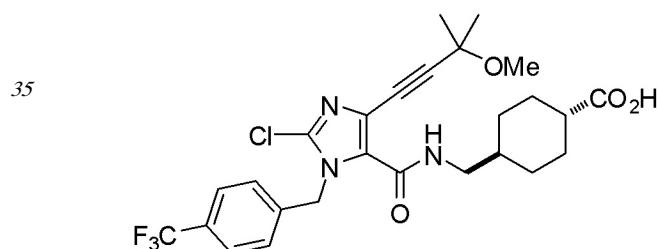
40

45



11. 4-Алкинилимиазольное производное по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение, представленной приведенной выше формулой (1), представляет собой:

[Формула 3]



40 12. Фармацевтическое средство, обладающее антагонистическим действием в отношении EP4, содержащее 4-алкинилимиазольное производное по любому одному из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

13. Антагонист EP4 рецептора, содержащий 4-алкинилимиазольное производное по любому одному из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемую соль.

45 14. Фармацевтическое средство по п. 12, которое используют для лечения заболевания, связанного с EP4 рецептор-опосредованым действием PGE2.

15. Фармацевтическое средство по п.14, где заболевание представляет собой воспалительное заболевание или воспалительную боль.

16. Фармацевтическое средство по п. 14 или 15, где заболевание представляет собой по меньшей мере одно заболевание, выбранное из группы, состоящей из артритной боли, суставного ревматизма, остеоартрита, люмбаго, плечелопаточного периартирита, цервико-омо-брахиального синдрома, тендинита и тендовагинита.

⁵ 17. Фармацевтическое средство по п. 14 или 15, где лечение является противовоспалительным и/или обезболивающим.

18. Фармацевтическое средство по п. 14, где заболевание представляет собой иммунное заболевание, в которое вовлечены Th1 клетки и/или Th17 клетки.

¹⁰ 19. Фармацевтическое средство по п. 14 или 18, где заболевание представляет собой по меньшей мере одно заболевание, выбранное из группы, состоящей из рассеянного склероза, язвенного колита, болезни Крона, атопического дерматита, псориаза и контактного дерматита.

20. Фармацевтическое средство по п. 19, где заболевание представляет собой рассеянный склероз.

15

20

25

30

35

40

45