

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-122128

(P2017-122128A)

(43) 公開日 平成29年7月13日(2017.7.13)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------------|-------------------|-------------|
| C07D 233/64 (2006.01) | C07D 233/64 I O 6 | 4C063 |
| C07D 405/12 (2006.01) | C07D 405/12 C S P | 4C086 |
| C07D 403/06 (2006.01) | C07D 403/06 | |
| C07D 401/12 (2006.01) | C07D 401/12 | |
| A61K 31/4172 (2006.01) | A61K 31/4172 | |

審査請求 有 請求項の数 42 O L (全 123 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|--------------|-------------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2017-80427 (P2017-80427) | (71) 出願人 | 307010166 第一三共株式会社 |
| (22) 出願日 | 平成29年4月14日 (2017. 4. 14) | | 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 |
| (62) 分割の表示 | 特願2015-129154 (P2015-129154) の分割 | (74) 代理人 | 100146581 弁理士 石橋 公樹 |
| 原出願日 | 平成23年3月14日 (2011. 3. 14) | (74) 代理人 | 100113583 弁理士 北野 範子 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2010-62155 (P2010-62155) | (74) 代理人 | 100161160 弁理士 竹元 利泰 |
| (32) 優先日 | 平成22年3月18日 (2010. 3. 18) | (74) 代理人 | 100119622 弁理士 金原 玲子 |
| (33) 優先権主張国 | 日本国 (JP) | (72) 発明者 | 永田 勉 兵庫県神戸市中央区港島南町六丁目4番3号 アスピオファーマ株式会社内 |

最終頁に続く

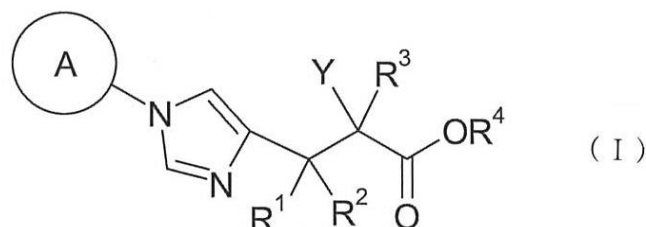
(54) 【発明の名称】 シクロアルキル基で置換されたイミダゾール誘導体

(57) 【要約】

【課題】 T A F I a 酵素阻害活性を有する、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などの治療薬を提供する。

【解決手段】 下記の一般式 (I)

【化 1】



[式中、A はフルオロ基、水酸基、C 1 ~ C 6 アルキル基等から選ばれる 1 ~ 3 個で置換されていてもよい C 3 ~ C 1 2 シクロアルキル基を示し、R 1、R 2 及び R 3 は各々独立して水素原子、フルオロ基又は C 1 ~ C 6 アルキル基を示し、R 4 は水素原子又はプロドラッグ基を示し、Y は - C H 2 - C H R 5 - C H 2 - N H R 6 (ここで、R 5 は水素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基又は C 1 ~ C 6 アルコキシ基を示し、R 6 は水素原子又はプロドラッグ基を示す。) 等を示す。] で表される化合物、またはその薬理上許容される塩。

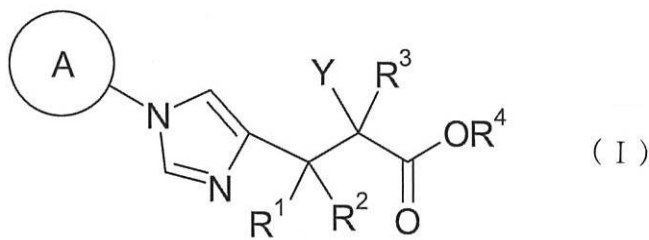
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】

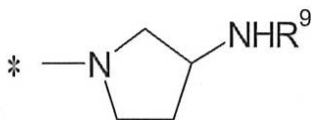


10

[式中、A はフルオロ基、水酸基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、アリールオキシ基及びヘテロシクリルオキシ基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されている C 3 ~ C 12 シクロアルキル基 (但し、トランス - 4 - メチルシクロヘキシル基を除く) を示し、R¹、R² 及び R³ は各々独立して水素原子、フルオロ基又は C 1 ~ C 6 アルキル基を示し、R⁴ は水素原子又はプロドラッグ基を示し、Y は基 - CH₂ - CHR⁵ - CH₂ - NHR⁶ (ここで、R⁵ は水素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基又は C 1 ~ C 6 アルコキシ基を示し、R⁶ は水素原子又はプロドラッグ基を示す。)、- O - CHR⁷ - CH₂ - NHR⁸ (ここで、R⁷ は水素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基又は C 1 ~ C 6 アルコキシ基を示し、R⁸ は水素原子又はプロドラッグ基を示す。) 又は

20

【化 2】



(ここで、R⁹ は水素原子又はプロドラッグ基を示し、* は結合位置を示す。) を示す。
] で表される化合物、又はその薬理上許容される塩。

但し、R⁴ におけるプロドラッグ基は、C 2 ~ C 6 アルカノイルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい C 1 ~ C 6 アルキル基、オキソ基及び C 1 ~ C 6 アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル基、又は、[(イソプロポキシカルボニル) オキシ] エチル基であり、

30

R⁶、R⁸ 又は R⁹ におけるプロドラッグ基は、アミノ基、ハロゲノ基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、アリール基及びヘテロシクリル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい C 1 ~ C 6 アルカノイル基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 2 ~ C 6 アルカノイルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい (C 1 ~ C 6 アルコキシ) カルボニル基、又は、オキソ基及び C 1 ~ C 6 アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキルオキシカルボニル基である。

40

【請求項 2】

A が、フルオロ基、水酸基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、アリールオキシ基及びヘテロシクリルオキシ基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されている、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキシル基、ビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル基又はアダマンチル基 (但し、トランス - 4 - メチルシクロヘキシル基を除く) である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項 3】

A が、水酸基、メチル基及びエチル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換

50

されている、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビスクロ〔3・1・0〕ヘキシル基、ビスクロ〔2・2・1〕ヘプチル又はアダマンチル基（但し、トランス-4-メチルシクロヘキシル基を除く）である、請求項1に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項4】

Aが、フルオロ基、水酸基、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、アリーロキシ基及びヘテロシクリルオキシ基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されているシクロヘキシル基（但し、トランス-4-メチルシクロヘキシル基を除く）である、請求項1に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項5】

Aが、同一又は異なる1又は2個のC1～C6アルキル基で置換されているC3～C12シクロアルキル基（但し、トランス-4-メチルシクロヘキシル基を除く）である、請求項1に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項6】

Aが、メチル基又はエチル基で置換されているC3～C12シクロアルキル基（但し、トランス-4-メチルシクロヘキシル基を除く）である、請求項1に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項7】

Aが、同一又は異なる1又は2個のC1～C6アルキル基で置換されているシクロヘキシル基（但し、トランス-4-メチルシクロヘキシル基を除く）である、請求項1に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項8】

Aが、メチル基又はエチル基で置換されているシクロヘキシル基（但し、トランス-4-メチルシクロヘキシル基を除く）である、請求項1に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項9】

Aが、シス-4-メチルシクロヘキシル基である、請求項1に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項10】

Yが基-CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶（ここで、R⁵は水素原子、C1～C6アルキル基又はC1～C6アルコキシ基を示し、R⁶は水素原子又はプロドラッグ基を示す。）である、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項11】

R⁵が水素原子である、請求項10に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項12】

R⁶が水素原子である、請求項10又は11に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項13】

Yが基

【化3】



（ここで、*は結合位置を示す。）である、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項14】

R¹、R²及びR³がいずれも水素原子である、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項15】

10

20

30

40

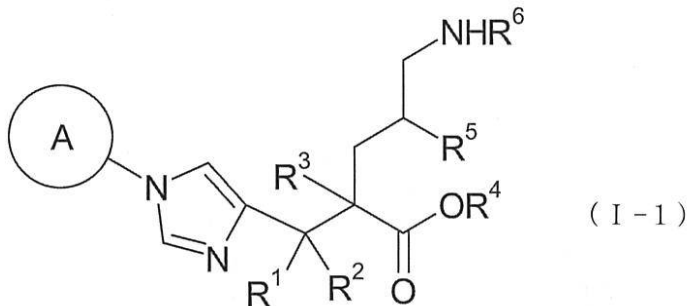
50

R⁴ が水素原子である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項 16】

一般式 (I - 1)

【化 4】



10

[式中、Aはフルオロ基、水酸基、C1~C6アルキル基、C1~C6アルコキシ基、アリールオキシ基及びヘテロシクリルオキシ基から選ばれる同一又は異なる1~3個の基で置換されているC3~C12シクロアルキル基(但し、トランス-4-メチルシクロヘキシル基を除く)を示し、R¹、R²及びR³は各々独立して水素原子、フルオロ基又はC1~C6アルキル基を示し、R⁴は水素原子又はプロドラッグ基を示し、R⁵は水素原子、C1~C6アルキル基又はC1~C6アルコキシ基を示し、R⁶は水素原子又はプロドラッグ基を示す。]で表される化合物、又はその薬理上許容される塩。

20

但し、R⁴におけるプロドラッグ基は、C2~C6アルカノイルオキシ基、(C3~C6シクロアルキル)カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよいC1~C6アルキル基、オキソ基及びC1~C6アルキル基から選ばれる同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル基、又は、[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]エチル基であり、

R⁶におけるプロドラッグ基は、アミノ基、ハロゲノ基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、C1~C6アルコキシ基、アリール基及びヘテロシクリル基から選ばれる同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよいC1~C6アルカノイル基、C1~C6アルキル基、C2~C6アルカノイルオキシ基、(C3~C6シクロアルキル)カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよい(C1~C6アルコキシ)カルボニル基、又は、オキソ基及びC1~C6アルキル基から選ばれる同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキルオキシカルボニル基である。

30

【請求項 17】

Aが、水酸基、メチル基及びエチル基から選ばれる同一又は異なる1~3個の基で置換されている、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ピシクロ[3.1.0]ヘキシル基、ピシクロ[2.2.1]ヘプチル又はアダマンチル基(但し、トランス-4-メチルシクロヘキシル基を除く)であり、R¹、R²及びR³がいずれも水素原子であり、R⁴が、水素原子であり、R⁵が水素原子であり、R⁶が、水素原子である、請求項 16 に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

40

【請求項 18】

Aが、同一又は異なる1又は2個のC1~C6アルキル基で置換されているシクロヘキシル基(但し、トランス-4-メチルシクロヘキシル基を除く)であり、R¹、R²及びR³がいずれも水素原子であり、R⁴が、水素原子であり、R⁵が水素原子であり、R⁶が、水素原子である、請求項 16 に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項 19】

5-アミノ-2-{[1-(trans-4-エチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸、

5-アミノ-2-{[1-(3-エチルシクロブチル)-1H-イミダゾール-4-イル

50

]メチル}吉草酸、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (3 - メチルシクロブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸、5 - アミノ - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (3 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸、5 - アミノ - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - フェノキシシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (3 , 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (c i s - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸、

5 - アミノ - 2 - ({ 1 - [t r a n s - 4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) シクロヘキシル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル }メチル)吉草酸、及び、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (c i s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸からなる群より選ばれる請求項 1 に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する T A F I a 阻害薬。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する線溶促進剤。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、線溶が阻害されることにより引き起こされる疾患の予防薬若しくは治療薬。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の予防薬若しくは治療薬。ここで、該血栓症・塞栓症は、急性冠症候群；静脈血栓塞栓症；外科的手術後の心臓血管系に起こる血栓症若しくは塞栓症；人工関節置換手術後の血栓症若しくは塞栓症；炎症に関連する血管内の疾患；末梢血管障害に由来・関連する疾患；腫瘍に関連する疾患；又は、血栓・塞栓に起因する臓器の障害である。

【請求項 25】

血栓症・塞栓症が、心筋梗塞、安定狭心症、不安定狭心症；深部静脈血栓症、肺塞栓症；血管再開通術、血管形成術、ステント留置術、若しくはバイパス手術後の心臓血管系に起こる血栓症若しくは塞栓症；膝関節置換手術、若しくは股関節置換手術後の血栓症若しくは塞栓症；敗血症、若しくは播種性血管内凝固症候群（D I C）に関連する血管内の疾患；末梢動脈塞栓症（P A O）、動脈硬化、若しくは糖尿病に由来・関連する疾患；固形癌、若しくは血液癌に関連する疾患；又は、肺塞栓、脳梗塞、若しくは腎梗塞に起因する臓器の障害である、請求項 24 に記載の血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の予防薬若しくは治療薬。

【請求項 26】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血栓症・塞栓症の予防薬若しくは治療薬。ここで、該血栓症・塞栓症は

10

20

30

40

50

、体内の異物との接触によって起こる疾患；又は、体外の医療器具と血液が接触することによって起こる疾患である。

【請求項 27】

血栓症・塞栓症が、医療機器との接触によって起こる疾患である、請求項 26 に記載の血栓症・塞栓症の予防薬若しくは治療薬。

【請求項 28】

血栓症・塞栓症が、関節置換術時の人工関節、血管カテーテル、人工血管、血管ステント、若しくは人工弁との接触によって起こる疾患である、請求項 27 に記載の血栓症・塞栓症の予防薬若しくは治療薬。

【請求項 29】

血栓症・塞栓症が、心臓手術時の人工心肺装置、若しくは血液透析時の医療器具と血液が接触することによって起こる疾患である、請求項 26 に記載の血栓症・塞栓症の予防薬若しくは治療薬。

【請求項 30】

請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血栓・塞栓症に関連する又はフィブリン沈着若しくは線維化を伴う疾患の予防薬若しくは治療薬。ここで、該疾患は、肺の疾患；腎臓の疾患；肝臓の疾患；眼部フィブリン沈着に伴う眼部の疾患；臓器移植若しくは切除術後の臓器機能障害；微小血栓による微小循環障害；又は、癌細胞の遊走・転移に伴う疾患・症状である。

【請求項 31】

疾患が、肺高血圧症、成人呼吸切迫症候群、肺線維症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症；糸球体腎炎、腎臓梗塞、糖尿病性腎炎；肝線維症、肝炎、肝硬変；又は、血栓性微小血管症である、請求項 30 に記載の血栓・塞栓症に関連する又はフィブリン沈着若しくは線維化を伴う疾患の予防薬若しくは治療薬。

【請求項 32】

疾患が、急性糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、ネフローゼ性腎炎、若しくは急性進行性糸球体腎炎である、請求項 31 に記載の血栓・塞栓症に関連する又はフィブリン沈着若しくは線維化を伴う疾患の予防薬若しくは治療薬。

【請求項 33】

請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群又は肺線維症の治療薬。

【請求項 34】

請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩及び薬理上許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項 35】

心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群又は肺線維症の治療における使用のための請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 36】

請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する注射用医薬。

【請求項 37】

請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する注射用 T A F I a 阻害薬。

【請求項 38】

請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群又は肺線維症の注射用治療薬。

【請求項 39】

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血栓塞栓症に由来する疾患の注射用治療薬。

【請求項 40】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩及び薬理上許容される担体を含有する注射用医薬組成物。

【請求項 41】

心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群又は肺線維症の注射での治療における使用のための請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 42】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、並びに、抗凝固薬、抗血小板薬、線溶に関わる酵素、抗癌薬、抗炎症薬、抗線維化薬、降圧薬、抗肺高血圧薬及び免疫抑制薬から選ばれる 1 種又は 2 種以上の薬剤を有効成分として含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、優れた T A F I a 阻害活性を有するシクロアルキル基で置換された新規なイミダゾール誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

生体内では、血管内での障害が起こると、血液の漏出を防ぐために血小板及び/又は凝固カスケードが活性化され、血栓が形成されて出血が抑えられる。凝固カスケードが活性化されて生成されたトロンビン (thrombin) がフィブリノーゲン (fibrinogen) を切断し、不溶性のフィブリン (fibrin) が形成される。フィブリンは血栓中に網目状に存在し、血栓を強固にする働きがある。この反応が凝固 (coagulation) と呼ばれる。形成されたフィブリンはその後、生体内の反応により分解される。この反応が線溶 (fibrinolysis) である。正常な条件下では凝固と線溶のバランスが調節され、異常量の血栓が血管内に蓄積することは無い。しかし、一旦そのバランスが崩れ凝固が亢進すると、血管内で血栓が形成されやすい状態になり、血栓症に起因する様々な疾患へと移行する場合がある。血栓形成は3つの要因 (Virchowの3原則: 血管壁の性状変化、血液成分の変化、血流の変化) により起こる。血栓形成に起因する疾患は先進諸国の間で最も一般的な死因のひとつである。

【0003】

T A F I (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) は肝臓で生産され血液中に分泌されるカルボキシペプチダーゼ (carboxypeptidase) のひとつで、トロンビンやトロンビン/トロンボモジュリン (thrombomodulin) の複合体によってN末端92アミノ酸残基が切断されて活性化される。T A F I は procarboxypeptidase U、procarboxypeptidase R 又は plasma procarboxypeptidase B とも呼ばれている。

【0004】

活性化された T A F I は T A F I a と呼ばれる。T A F I a は血栓の主要成分であるフィブリン (fibrin) やフィブリン部分分解物 (FDP、Fibrin Degradation Products) のC末端の Lys 又は Arg 残基を除去することで線溶を阻害する。線溶を誘導し促進する2つの酵素、t P A (tissue-type plasminogen activator: 組織プラスミノゲンアクチベータ) 及びプラスミノゲン (plasminogen) は自身の Lys 結合部位を介してフィブリン及び FDP の Lys 残基に結合する。続いて、フィブリン分子表面で t P A がプラスミノゲンを活性化してプラスミン (plasmin) に変換し、線溶を開始する。プラス

10

20

30

40

50

ミンがフィブリンを切断し生成されたFDPのC末端にLys又はArg残基が現れる。線溶が続くことで、FDPのLys残基に新たなプラスミノゲンとtPAが結合して、さらにプラスミンが生成され、線溶が効率的に進むようになる(線溶のポジティブフィードバック機構)。TAFIaがFDPのC末端Lys残基を除去することによってフィブリン分子上でのtPAによるプラスミノゲンの活性化が阻害され、効率的な線溶反応が起こらなくなる。TAFIaは線溶のポジティブフィードバック機構を抑制する。これらの知見はTAFI及びその阻害薬に関する総説(非特許文献1)に詳細が記載されている。

【0005】

上述のように生体内では凝固と線溶の精妙なバランスが成り立っている。疾患等により凝固が亢進した場合、血栓が形成されやすくなり、種々の疾患が発症する。そのような疾患には、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群及び肺線維症などがある。

10

【0006】

これまでの血栓症の治療には凝固カスケード中の酵素が標的となることが多かった。それらには、活性化凝固第X因子(Xa)やトロンピンなどがある。これらの酵素に対する阻害薬には、出血などの潜在的副作用のリスクが存在する。ヘパリンや低分子ヘパリンは経口投与での薬効は期待できず、病院内での投与が必要になる。ワーファリンは経口投与が可能であるが、他の薬物との相互作用等の理由によって、定期的な血液検査が必要である。アスピリンは血小板の活性化を抑制して血栓形成を阻害する経口投与可能な薬剤であるが、胃出血などの副作用がある。現状の治療法をさらに向上させるための目標のひとつは、薬剤投与によって高い治療効果を保ったまま出血時間を延長させないことである。TAFIa阻害薬は、凝固及び血小板による止血のプロセスに影響を与えないことから出血に対するリスクは小さいと考えられている。

20

【0007】

凝固反応が亢進し血栓が出来やすい状態になっている病態では、TAFIaを阻害することで線溶反応を効率化して、より早く血栓を除去することができる。このことで、血栓に起因する疾患の治療・予防に優れた効果を発揮することが期待できる。これまでに、TAFIaを阻害することで抗血栓効果を示した動物実験の例がいくつか報告されている。

30

【0008】

TAFIaを阻害する39アミノ酸からなるポリペプチドpotato carboxypeptidase inhibitor(PCI)をマウスに静脈内投与することで塩化鉄誘導血栓モデルにて抗血栓効果を示したという報告がある(非特許文献2)。

【0009】

低分子量TAFIa阻害薬はウサギ静脈血栓症モデルにおいて、静脈投与で血栓量を約35%低下させた(非特許文献3)。

【0010】

低分子量TAFIa阻害化合物はラットの血栓塞栓症モデルで腎臓への血栓の沈着量の低下、線溶マーカーD-dimerの増加効果、tPAとの併用で、tPAの用量を低減したうえで、同等の抗血栓効果を示した(非特許文献4及び5)。

40

【0011】

特許文献1~5には、TAFIa阻害活性を示す化合物が開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】国際公開第2002/014285号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2003/061652号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2003/061653号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2005/105781号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2003/013526号パンフレット

50

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Willemse JL, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009, 7, 1962-71

【非特許文献2】Wang X. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006, 3, 403-410

【非特許文献3】Bunnage ME., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6095-6103

【非特許文献4】Muto, Y., et al., Critical Care Med., 2009, 37, 1744-1749,

【非特許文献5】Suzuki, K., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, 309, 607-615

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

現在知られているTAFIa阻害活性を有する化合物は、有効性又は出血リスクなどの安全性の面で満足できるものではなく、安全性及び有効性に優れたTAFIa阻害薬が切望されている。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明者らは、優れたTAFIa阻害活性を有する、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群又は肺線維症の治療薬の獲得を目指して種々の合成検討を行った。その結果、特定の構造を有するシクロアルキル基で置換されたイミダゾール誘導体又はその薬理上許容される塩が、優れたTAFIa阻害活性を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0016】

本発明は、優れたTAFIa阻害活性を示すシクロアルキル基で置換されたイミダゾール誘導体又はその薬理上許容される塩及びこれらを含む医薬を提供する。

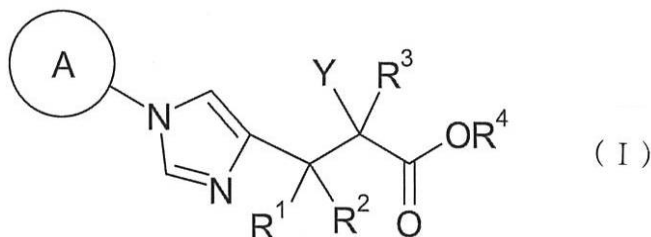
【0017】

すなわち、本発明は、

(1)一般式(I)

【0018】

【化1】



【0019】

[式中、Aはフルオロ基、水酸基、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、アリールオキシ基及びヘテロシクリルオキシ基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいC3～C12シクロアルキル基を示し、R¹、R²及びR³は各々独立して水素原子、フルオロ基又はC1～C6アルキル基を示し、R⁴は水素原子又はプロドラッグ基を示し、Yは基-CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶(ここで、R⁵は水素原子、C1～C6アルキル基又はC1～C6アルコキシ基を示し、R⁶は水素原子又はプロドラッグ基を示す。)、-O-CHR⁷-CH₂-NHR⁸(ここで、R⁷は水素原

10

20

30

40

50

子、C 1 ~ C 6 アルキル基又は C 1 ~ C 6 アルコキシ基を示し、R⁸ は水素原子又はプロドラッグ基を示す。)又は

【0020】

【化2】



【0021】

(ここで、R⁹ は水素原子又はプロドラッグ基を示し、* は結合位置を示す。)を示す。

10]で表される化合物、又はその薬理上許容される塩、

(2) A が、フルオロ基、水酸基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、アリールオキシ基及びヘテロシクリルオキシ基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビスクロロ〔3.1.0〕ヘキシル基、ビスクロロ〔2.2.1〕ヘプチル基又はアダマンチル基である、前記(1)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(3) A が、水酸基、メチル基及びエチル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビスクロロ〔3.1.0〕ヘキシル基、ビスクロロ〔2.2.1〕ヘプチル又はアダマンチル基である、前記(1)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(4) A が、フルオロ基、水酸基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、アリールオキシ基及びヘテロシクリルオキシ基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよいシクロヘキシル基である、前記(1)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(5) A が、同一又は異なる 1 又は 2 個の C 1 ~ C 6 アルキル基で置換されている C 3 ~ C 12 シクロアルキル基である、前記(1)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(6) A が、メチル基又はエチル基で置換されている C 3 ~ C 12 シクロアルキル基である、前記(1)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(7) A が、同一又は異なる 1 又は 2 個の C 1 ~ C 6 アルキル基で置換されているシクロヘキシル基である、前記(1)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(8) A が、メチル基又はエチル基で置換されているシクロヘキシル基である、前記(1)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(9) A が、基

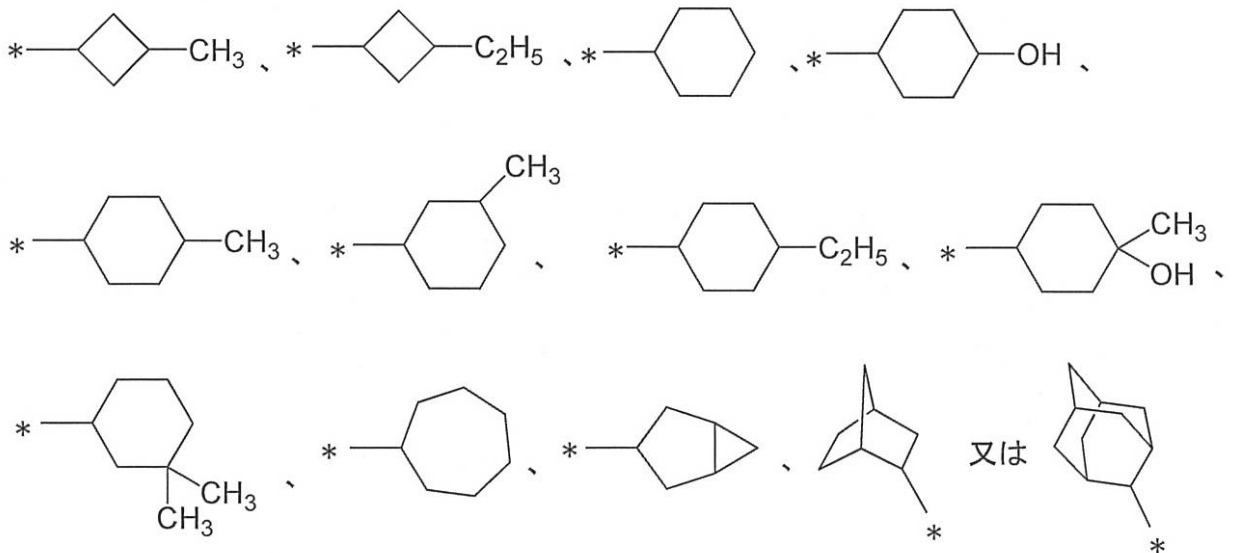
【0022】

10

20

30

【化3】



10

【0023】

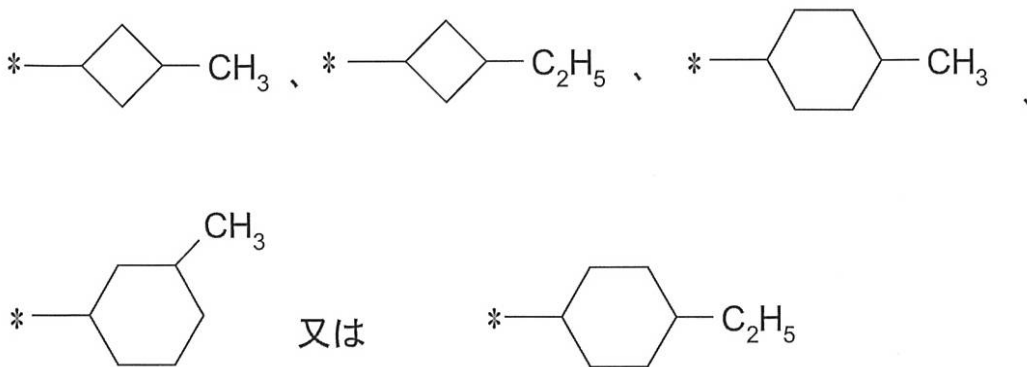
(ここで、*は結合位置を示す。)である、前記(1)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(10) Aが、基

20

【0024】

【化4】



30

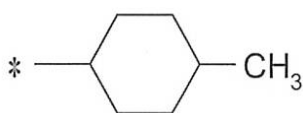
【0025】

(ここで、*は結合位置を示す。)である、前記(1)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(11) Aが、基

【0026】

【化5】



40

【0027】

(ここで、*は結合位置を示す。)である、前記(1)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(12) Aが、基

【0028】

【化6】



【0029】

(ここで、*は結合位置を示す。)である、前記(1)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(13) Yが基 - CH₂ - CHR⁵ - CH₂ - NHR⁶ (ここで、R⁵は水素原子、C1 ~ C6アルキル基又はC1 ~ C6アルコキシ基を示し、R⁶は水素原子又はプロドラッグ基を示す。)である、前記(1) ~ (12)のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(14) R⁵が水素原子である、前記(13)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(15) R⁶が水素原子である、前記(13)又は(14)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(16) R⁶がプロドラッグ基である、前記(13)又は(14)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(17) R⁶におけるプロドラッグ基が、アミノ基、ハロゲン基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、C1 ~ C6アルコキシ基、アリール基及びヘテロシクリル基から選ばれる同一又は異なる1 ~ 3個の基で置換されていてもよいC1 ~ C6アルカノイル基、C1 ~ C6アルキル基、C2 ~ C6アルカノイルオキシ基、(C3 ~ C6シクロアルキル)カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる1 ~ 3個の基で置換されていてもよい(C1 ~ C6アルコキシ)カルボニル基、又は、オキシ基及びC1 ~ C6アルキル基から選ばれる同一又は異なる1 ~ 3個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキルオキシカルボニル基である、前記(16)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(18) R⁶におけるプロドラッグ基が、フェニルアラニル基、L-ノルロイシル基、[(5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ]カルボニル基、[1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル基、[1-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)エトキシ]カルボニル基、({1-[シクロヘキシルカルボニル]オキシ}エトキシ)カルボニル基、又は、(1-アセトキシエトキシ)カルボニル基である、前記(16)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(19) Yが基 - O - CHR⁷ - CH₂ - NHR⁸ (ここで、R⁷は水素原子、C1 ~ C6アルキル基又はC1 ~ C6アルコキシ基を示し、R⁸は水素原子又はプロドラッグ基を示す。)である、前記(1) ~ (12)のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(20) R⁷が水素原子である、前記(19)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(21) R⁸が水素原子である、前記(19)又は(20)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(22) R⁸がプロドラッグ基である、前記(19)又は(20)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(23) R⁸におけるプロドラッグ基が、アミノ基、ハロゲン基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、C1 ~ C6アルコキシ基、アリール基及びヘテロシクリル基から選ばれる同一又は異なる1 ~ 3個の基で置換されていてもよいC1 ~ C6アルカノイル基、C1 ~ C6アルキル基、C2 ~ C6アルカノイルオキシ基、(C3 ~ C6シクロアルキル)カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる1 ~ 3個の基で置換されていてもよい(C1 ~ C6アルコキシ)カルボニル基、又は、オキシ基及びC1 ~ C6アルキル基から選ばれる同一又は異なる1 ~ 3個の基で置換されていてもよいヘテロシクリ

10

20

30

40

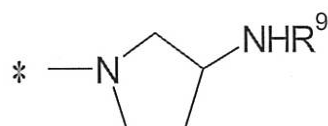
50

ルアルキルオキシカルボニル基である、前記(22)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(24) Yが基

【0030】

【化7】



【0031】

(ここで、R⁹は水素原子又はプロドラッグ基を示し、*は結合位置を示す。)である、前記(1)~(12)のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(25) Yが基

【0032】

【化8】



【0033】

(ここで、*は結合位置を示す。)である、前記(1)~(12)のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(26) Yが基

【0034】

【化9】



【0035】

(ここで、*は結合位置を示す。)である、前記(1)~(12)のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(27) R¹、R²及びR³がいずれも水素原子である、前記(1)~(26)のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(28) R⁴が水素原子である、前記(1)~(27)のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(29) R⁴がプロドラッグ基である、前記(1)~(27)のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(30) R⁴におけるプロドラッグ基が、C₂~C₆アルカノイルオキシ基、(C₃~C₆シクロアルキル)カルボニルオキシ基及びアリアル基から選ばれる同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよいC₁~C₆アルキル基、又は、オキシ基及びC₁~C₆アルキル基から選ばれる同一又は異なる1~3個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル基である、前記(29)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(31) R⁴におけるプロドラッグ基が、ベンジル基又は[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]エチル基である、前記(29)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(32) 一般式(I-1)

【0036】

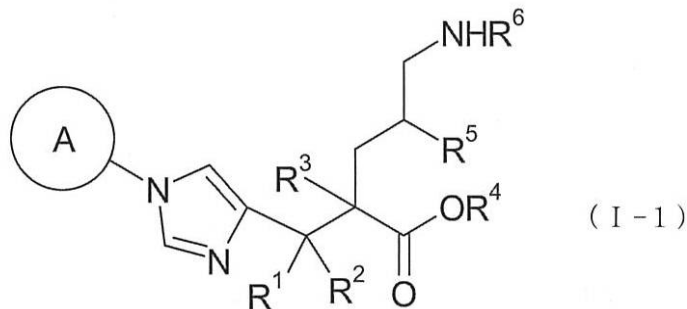
10

20

30

40

【化10】



10

【0037】

[式中、Aはフルオロ基、水酸基、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、アリールオキシ基及びヘテロシクリルオキシ基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されているもよいC3～C12シクロアルキル基を示し、R¹、R²及びR³は各々独立して水素原子、フルオロ基又はC1～C6アルキル基を示し、R⁴は水素原子又はプロドラッグ基を示し、R⁵は水素原子、C1～C6アルキル基又はC1～C6アルコキシ基を示し、R⁶は水素原子又はプロドラッグ基を示す。]で表される化合物、又はその薬理上許容される塩、

(33) Aが、水酸基、メチル基及びエチル基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されているもよい、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ピシクロ[3.1.0]ヘキシル基、ピシクロ[2.2.1]ヘプチル又はアダマンチル基であり、R¹、R²及びR³がいずれも水素原子であり、R⁴が、水素原子、C2～C6アルカノイルオキシ基、(C3～C6シクロアルキル)カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されているもよいC1～C6アルキル基、又は、オキソ基及びC1～C6アルキル基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されているもよいヘテロシクリルアルキル基であり、R⁵が水素原子であり、R⁶が、水素原子、アミノ基、ハロゲン基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、C1～C6アルコキシ基、アリール基及びヘテロシクリル基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されているもよいC1～C6アルカノイル基、C1～C6アルキル基、C2～C6アルカノイルオキシ基、(C3～C6シクロアルキル)カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されているもよい(C1～C6アルコキシ)カルボニル基、又は、オキソ基及びC1～C6アルキル基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されているもよいヘテロシクリルアルキルオキシカルボニル基である、前記(32)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

20

30

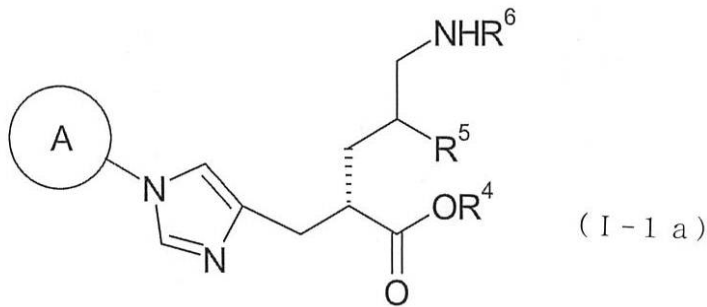
(34) Aが、同一又は異なる1又は2個のC1～C6アルキル基で置換されているシクロヘキシル基であり、R¹、R²及びR³がいずれも水素原子であり、R⁴が、水素原子、ベンジル基又は[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]エチル基であり、R⁵が水素原子であり、R⁶が、水素原子、フェニルアラニル基、L-ノルロイシル基、[(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシ]カルボニル基、[1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル基、[1-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)エトキシ]カルボニル基、({1-[(シクロヘキシルカルボニル)オキシ]エトキシ}カルボニル)基、又は、(1-アセトキシエトキシ)カルボニル基である、前記(32)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

40

(35) 一般式(I-1a)

【0038】

【化 1 1】



10

【0039】

[式中、A は水酸基、メチル基及びエチル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビスシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシル基、ビスシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル又はアダマンチル基を示し、R⁴ は水素原子、C 2 ~ C 6 アルカノイルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい C 1 ~ C 6 アルキル基、又は、オキソ基及び C 1 ~ C 6 アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル基を示し、R⁵ は水素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基又は C 1 ~ C 6 アルコキシ基を示し、R⁶ は水素原子、アミノ基、ハロゲン基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、C 1 ~ C 6

20

アルコキシ基、アリール基及びヘテロシクリル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい C 1 ~ C 6 アルカノイル基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 2 ~ C 6 アルカノイルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい (C 1 ~ C 6 アルコキシ) カルボニル基、又は、オキソ基及び C 1 ~ C 6 アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキルオキシカルボニル基を示す。] で表される化合物、又はその薬理上許容される塩、

(36) A が、同一又は異なる 1 又は 2 個の C 1 ~ C 6 アルキル基で置換されているシクロヘキシル基であり、R¹、R² 及び R³ がいずれも水素原子であり、R⁴ が、水素原子、ベンジル基又は [(イソプロポキシカルボニル) オキシ] エチル基であり、R⁵ が水素

30

原子であり、R⁶ が、水素原子、フェニルアラニル基、L - ノルロイシル基、[(5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル) メトキシ] カルボニル基、[1 - (イソブチリルオキシ) エトキシ] カルボニル基、[1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイルオキシ) エトキシ] カルボニル基、({ 1 - [(シクロヘキシルカルボニル) オキシ] エトキシ } カルボニル) 基、又は、(1 - アセトキシエトキシ) カルボニル基である、前記 (35) に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

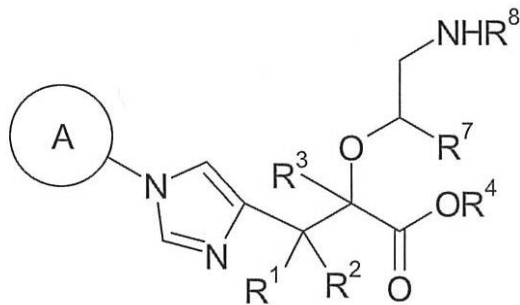
(37) A が、メチル基又はエチル基で置換されているシクロヘキシル基であり、R⁴、R⁵ 及び R⁶ がいずれも水素原子である、前記 (35) に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(38) 一般式 (I - 2)

40

【0040】

【化 1 2】



(I-2)

10

【 0 0 4 1】

[式中、A はフルオロ基、水酸基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、アリールオキシ基及びヘテロシクリルオキシ基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているもよい C 3 ~ C 1 2 シクロアルキル基を示し、R¹、R² 及び R³ は各々独立して水素原子、フルオロ基又は C 1 ~ C 6 アルキル基を示し、R⁴ は水素原子又はプロドラッグ基を示し、R⁷ は水素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基又は C 1 ~ C 6 アルコキシ基を示し、R⁸ は水素原子又はプロドラッグ基を示す。] で表される化合物、又はその薬理上許容される塩、

(3 9) A が、水酸基、メチル基及びエチル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているもよい、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシル基、ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル又はアダマンチル基であり、R¹、R² 及び R³ がいずれも水素原子であり、R⁴ が、水素原子、C 2 ~ C 6 アルカノイルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているもよい C 1 ~ C 6 アルキル基、又は、オキソ基及び C 1 ~ C 6 アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているもよいヘテロシクリルアルキル基であり、R⁷ が水素原子であり、R⁸ が、水素原子、アミノ基、ハロゲン基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、アリール基及びヘテロシクリル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているもよい C 1 ~ C 6 アルカノイル基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 2 ~ C 6 アルカノイルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているもよい (C 1 ~ C 6 アルコキシ) カルボニル基、又は、オキソ基及び C 1 ~ C 6 アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているもよいヘテロシクリルアルキルオキシカルボニル基である、前記 (3 8) に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(4 0) A が、同一又は異なる 1 又は 2 個の C 1 ~ C 6 アルキル基で置換されているシクロヘキシル基であり、R¹、R² 及び R³ がいずれも水素原子であり、R⁴ が、水素原子、ベンジル基又は [(イソプロポキシカルボニル) オキシ] エチル基であり、R⁷ 及び R⁸ がいずれも水素原子である、前記 (3 8) に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(4 1) 一般式 (I - 2 a)

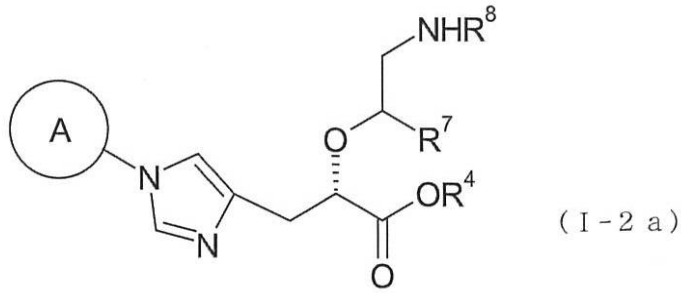
【 0 0 4 2】

20

30

40

【化 1 3】



10

【0043】

[式中、A は水酸基、メチル基及びエチル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているとしてもよい、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビスシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシル基、ビスシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル又はアダマンチル基を示し、R⁴ は水素原子、C 2 ~ C 6 アルカノイルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているとしてもよい C 1 ~ C 6 アルキル基、又は、オキソ基及び C 1 ~ C 6 アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているとしてもよいヘテロシクリルアルキル基を示し、R⁷ は水素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基又は C 1 ~ C 6 アルコキシ基を示し、R⁸ は水素原子又はプロドラッグ基を示す。] で表される化合物、又はその薬理上許容される塩

20

(4 2) A が、同一又は異なる 1 又は 2 個の C 1 ~ C 6 アルキル基で置換されているシクロヘキシル基であり、R¹、R² 及び R³ がいずれも水素原子であり、R⁴ が、水素原子、ベンジル基又は [(イソプロポキシカルボニル) オキシ] エチル基であり、R⁷ が水素原子であり、R⁸ が、水素原子、アミノ基、ハロゲノ基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、アリール基及びヘテロシクリル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているとしてもよい C 1 ~ C 6 アルカノイル基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 2 ~ C 6 アルカノイルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているとしてもよい (C 1 ~ C 6 アルコキシ) カルボニル基、又は、オキソ基及び C 1 ~ C 6 アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているとしてもよいヘテロシクリルアルキルオキシカルボニル基である、前記 (4 1) に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

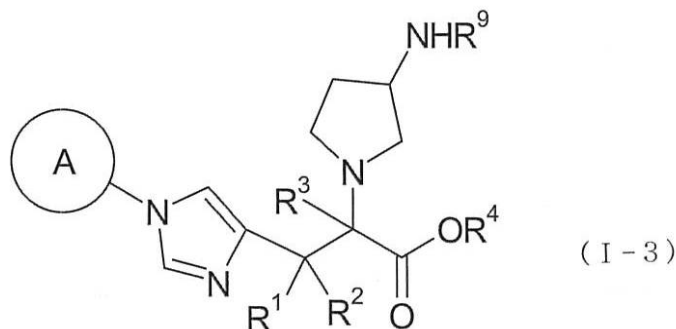
30

(4 3) A が、メチル基又はエチル基で置換されているシクロヘキシル基であり、R⁴、R⁷ 及び R⁸ がいずれも水素原子である、前記 (4 1) に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(4 4) 一般式 (I - 3)

【0044】

【化 1 4】



40

【0045】

[式中、A はフルオロ基、水酸基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、ア

50

リールオキシ基及びヘテロシクリルオキシ基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい C 3 ~ C 12 シクロアルキル基を示し、R¹、R² 及び R³ は各々独立して水素原子、フルオロ基又は C 1 ~ C 6 アルキル基を示し、R⁴ は水素原子又はプロドラッグ基を示し、R⁹ は水素原子又はプロドラッグ基を示す。] で表される化合物、又はその薬理上許容される塩、

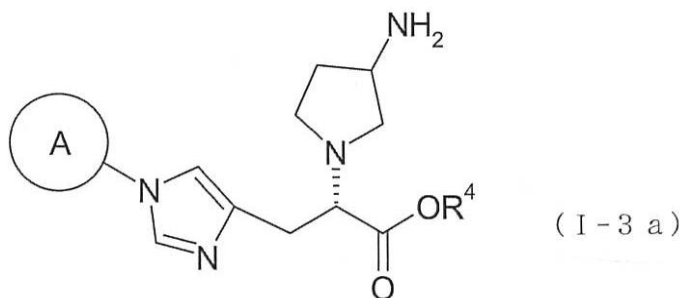
(45) A が、水酸基、メチル基及びエチル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシル基、ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル又はアダマンチル基であり、R¹、R² 及び R³ がいずれも水素原子であり、R⁴ が、水素原子、C 2 ~ C 6 アルカノイルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい C 1 ~ C 6 アルキル基、又は、オキソ基及び C 1 ~ C 6 アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル基であり、R⁹ が、水素原子、アミノ基、ハロゲノ基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、アリール基及びヘテロシクリル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい C 1 ~ C 6 アルカノイル基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 2 ~ C 6 アルカノイルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい (C 1 ~ C 6 アルコキシ) カルボニル基、又は、オキソ基及び C 1 ~ C 6 アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキルオキシカルボニル基である、前記 (4 4) に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(46) A が、同一又は異なる 1 又は 2 個の C 1 ~ C 6 アルキル基で置換されているシクロヘキシル基であり、R¹、R² 及び R³ がいずれも水素原子であり、R⁴ が、水素原子、ベンジル基又は [(イソプロポキシカルボニル) オキシ] エチル基であり、R⁹ が水素原子である、前記 (4 4) に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(47) 一般式 (I - 3 a)

【 0 0 4 6 】

【 化 1 5 】



【 0 0 4 7 】

[式中、A は水酸基、メチル基及びエチル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシル基、ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル又はアダマンチル基を示し、R⁴ は水素原子、C 2 ~ C 6 アルカノイルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい C 1 ~ C 6 アルキル基、又は、オキソ基及び C 1 ~ C 6 アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル基を示す。] で表される化合物、又はその薬理上許容される塩、

(48) A が、同一又は異なる 1 又は 2 個の C 1 ~ C 6 アルキル基で置換されているシクロヘキシル基であり、R⁴ が、水素原子、ベンジル基又は [(イソプロポキシカルボニル) オキシ] エチル基である、前記 (4 7) に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

、

10

20

30

40

50

(49) Aが、メチル基又はエチル基で置換されているシクロヘキシル基であり、R⁴が水素原子である、前記(48)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(50) 5 - アミノ - 2 - [(1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] 吉草酸、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (4 - エチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (3 - エチルシクロブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (3 - メチルシクロブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸、

5 - アミノ - 2 - ({ 1 - [(1 R , 3 s , 5 S) - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メチル) 吉草酸、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (3 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸、

5 - アミノ - 2 - [(1 - シクロヘプチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] 吉草酸、

5 - アミノ - 2 - ({ 1 - [e x o - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メチル) 吉草酸、

5 - アミノ - 2 - ({ 1 - [e n d o - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メチル) 吉草酸、

2 - [(1 - アダマンタン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - アミノ吉草酸、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (4 - フェノキシシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸、

5 - アミノ - 2 - { [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸ベンジル、

2 - { [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 5 - (L - フェニルアラニルアミノ) 吉草酸、

2 - { [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 5 - (L - ノルロイシルアミノ) 吉草酸、

2 - { [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 5 - ({ [(5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル) メトキシ] カルボニル } アミノ) 吉草酸、

5 - ({ [1 - (イソブチリルオキシ) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 2 - { [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸、

5 - ({ [1 - (イソブチリルオキシ) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 2 - { [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸 1 - [(イソプロポキシカルボニル) オキシ] エチル、

5 - ({ [1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイルオキシ) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 2 - { [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸、

5 - [({ 1 - [(シクロヘキシルカルボニル) オキシ] エトキシ } カルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸、

10

20

30

40

50

2 - (2 - アミノエトキシ) - 3 - [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]プロピオン酸、

2 - [(1 R) - 2 - アミノ - 1 - メチルエトキシ] - 3 - [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]プロピオン酸、及び、

2 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 3 - [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]プロピオン酸からなる群より選ばれる前記(1)に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

(51) 5 - アミノ - 2 - { [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸、又はその薬理上許容される塩、

(52) 5 - アミノ - 2 - { [1 - (トランス - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸、又はその薬理上許容される塩、

(53) (2 S) - 5 - アミノ - 2 - { [1 - (トランス - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸、又はその薬理上許容される塩、

(54) 薬理上許容される塩が、p - トルエンスルホン酸塩又はベンゼンスルホン酸塩である、前記(1) ~ (53)のいずれか1項に記載の化合物の薬理上許容される塩、

(55) (2 S) - 5 - アミノ - 2 - { [1 - (トランス - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸、

(56) (2 S) - 5 - アミノ - 2 - { [1 - (トランス - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸・ベンゼンスルホン酸塩、

(57) (2 S) - 5 - アミノ - 2 - { [1 - (トランス - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸・p - トルエンスルホン酸塩、

(58) (2 S) - 5 - アミノ - 2 - { [1 - (トランス - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸・p - トルエンスルホン酸塩・無水物、

(59) 銅のK 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d = 23.9$ 、 11.9 、 4.5 、 4.3 及び 3.6 オングストロームに主要なピークを示す結晶である(58)に記載の(2 S) - 5 - アミノ - 2 - { [1 - (トランス - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸・p - トルエンスルホン酸塩・無水物、

(60) (2 S) - 5 - アミノ - 2 - { [1 - (トランス - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸・p - トルエンスルホン酸塩・一水和物、

(61) 銅のK 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d = 22.9$ 、 5.0 、 4.9 、 4.7 及び 4.0 オングストロームに主要なピークを示す結晶である(60)に記載の(2 S) - 5 - アミノ - 2 - { [1 - (トランス - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]メチル}吉草酸・p - トルエンスルホン酸塩・一水和物、

(62) 前記(1) ~ (61)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

(63) 前記(1) ~ (61)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有するTAFIa阻害薬、

(64) 前記(1) ~ (61)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する線溶促進剤、

(65) 前記(1) ~ (61)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、線溶が阻害されることにより引き起こされる疾患の予防薬若しくは治療薬、

(66) 前記(1) ~ (61)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、心筋梗塞、狭心症(安定狭心症、不安定狭心症)などの急性冠症候群; 深部静脈血栓症、肺塞栓症などの静脈血栓塞栓症; 血管再開通術、血管形成術、ステント留置術、バイパス出術などの外科的手術後の心臓血管系に起こる血栓症若し

10

20

30

40

50

くは塞栓症；膝関節置換手術、股関節置換手術などの人工関節置換手術後の血栓症若しくは塞栓症；敗血症、播種性血管内凝固症候群（DIC）のような炎症に関連する血管内の疾患；末梢動脈塞栓症（PAO）、動脈硬化、糖尿病などの末梢血管障害に由来・関連する疾患；固形癌、血液癌などの腫瘍に関連する疾患；又は、肺塞栓、脳梗塞、腎梗塞などの血栓・塞栓に起因する臓器の障害のような血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の予防薬若しくは治療薬、

（67）前記（1）～（61）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、関節置換術時の人工関節、血管カテーテル、人工血管、血管ステント、人工弁などの医療機器のような体内の異物との接触によって起こる疾患；又は、心臓手術時の人工心肺装置、血液透析時の医療器具などの体外の医療器具と血液が接触することによって起こる疾患のような血栓症・塞栓症の予防薬若しくは治療薬、

（68）前記（1）～（61）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、肺高血圧症、成人呼吸切迫症候群、肺線維症、慢性血栓性肺高血圧症などの肺の疾患；糸球体腎炎（急性糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、ネフローゼ性腎炎、急性進行性糸球体腎炎など）、腎臓梗塞、糖尿病性腎炎などの腎臓の疾患；肝線維症、肝炎、肝硬変などの肝臓の疾患；眼部フィブリン沈着に伴う眼部の疾患；臓器移植又は切除術後の臓器機能障害；血栓性微小血管症を始めとする微小血栓による微小循環障害；又は、癌細胞の遊走・転移に伴う疾患・症状のような血栓・塞栓症に関連する又はフィブリン沈着若しくは線維化に伴う疾患の予防薬若しくは治療薬、

（69）前記（1）～（61）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群又は肺線維症の治療薬、

（70）前記（1）～（61）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩及び薬理上許容される担体を含有する医薬組成物、

（71）前記（1）～（61）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物を投与することによる、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群又は肺線維症の治療方法、

（72）心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群又は肺線維症の治療における使用のための前記（1）～（61）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

（73）前記（1）～（61）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する注射用医薬、

（74）前記（1）～（61）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する注射用TAFIa阻害薬、

（75）前記（1）～（61）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群又は肺線維症の注射用治療薬、

（76）前記（1）～（61）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血栓塞栓症に由来する疾患の注射用治療薬、

（77）前記（1）～（61）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩及び薬理上許容される担体を含有する注射用医薬組成物、

（78）前記（1）～（61）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する注射用医薬組成物を投与することによる、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群又は肺線維症の治療方法、

（79）心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群又は肺線維症の注射での治療における使

10

20

30

40

50

用のための前記(1)～(61)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、並びに、

(80)前記(1)～(61)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、並びに、抗凝固薬、抗血小板薬、線溶に関わる酵素、抗癌薬、抗炎症薬、抗線維化薬、降圧薬、抗肺高血圧薬及び免疫抑制薬から選ばれる1種又は2種以上の薬剤を有効成分として含有する医薬組成物を提供するものである。

【0048】

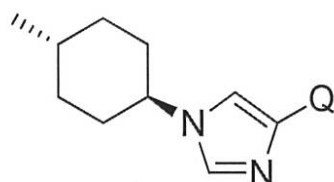
また、本発明は、一般式(I)を有するシクロアルキル基で置換されたイミダゾール誘導体又はその薬理上許容される塩の製造中間体として、

(81)一般式

10

【0049】

【化16】



(A)

【0050】

20

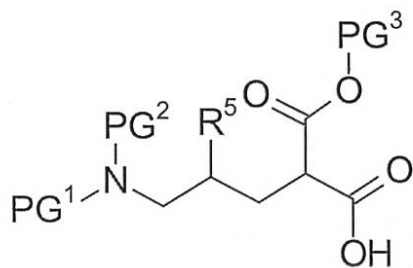
(式中、Qは、基COOR、ヒドロキシメチル基又はホルミル基を示し、Rは、C1～C6アルキル基を示す。)

で表される化合物又はその塩、

(82)一般式

【0051】

【化17】



(B)

30

【0052】

(式中、R⁵は前記と同意義を示し、PG¹はアミノ基の保護基、PG²は水素原子又はアミノ基の保護基、PG³はカルボキシ基の保護基を示す。)

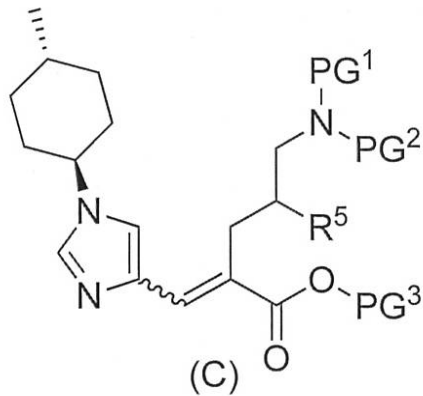
で表される化合物又はその塩、

40

(83)一般式

【0053】

【化 18】



10

【0054】

(式中、 R^5 、 PG^1 、 PG^2 及び PG^3 は前記と同意義を示す。) で表される化合物又はその塩、を提供するものである。

【発明の効果】

【0055】

本発明の一般式 (I) を有するシクロアルキル基で置換されたイミダゾール誘導体又はその薬理上許容される塩は、優れた TAFIa 阻害活性を有し、かつ高い経口吸収性、血漿中濃度及び血中滞留性を示し、優れた薬理作用を示した。また、本発明の一般式 (I) の化合物又はその薬理上許容される塩は、体内分布、血中滞留性等の体内動態に優れ、出血時間の延長がなく、安全性も高い。

20

【0056】

したがって、本発明の一般式 (I) を有するシクロアルキル基で置換されたイミダゾール誘導体又はその薬理上許容される塩は医薬 (特に、線溶が阻害されることにより引き起こされる疾患の予防薬若しくは治療薬、好適には治療薬) として有用であり、特に心筋梗塞、狭心症 (安定狭心症、不安定狭心症) などの急性冠症候群; 深部静脈血栓症、肺塞栓症などの静脈血栓塞栓症; 血管再開通術、血管形成術、ステント留置術、バイパス手術などの外科的手術後の心臓血管系に起こる血栓症若しくは塞栓症; 膝関節置換手術、股関節置換手術などの人工関節置換手術後の血栓症若しくは塞栓症; 敗血症、播種性血管内凝固症候群 (DIC) のような炎症に関連する血管内の疾患; 末梢動脈塞栓症 (PAO)、動脈硬化、糖尿病などの末梢血管障害に由来・関連する疾患; 固形癌、血液癌などの腫瘍に関連する疾患; 又は、肺塞栓、脳梗塞、腎梗塞などの血栓・塞栓に起因する臓器の障害のような血栓症・塞栓症及びそれらの後遺症の予防薬又は治療薬 (好ましくは、治療薬) として有用である。また、本発明化合物は、関節置換術時の人工関節、血管カテーテル、人工血管、血管ステント、人工弁などの医療機器のような体内の異物との接触によって起こる疾患; 又は、心臓手術時の人工心肺装置、血液透析時の医療器具などの体外の医療器具と血液が接触することによって起こる疾患のような血栓症・塞栓症の予防薬又は治療薬 (好ましくは、治療薬) として有用である。更に、本発明化合物は、肺高血圧症、成人呼吸切迫症候群、肺線維症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症などの肺の疾患; 糸球体腎炎 (急性糸球体腎炎、慢性糸球体腎炎、ネフロゼ性腎炎、急性進行性糸球体腎炎など)、腎臓梗塞、糖尿病性腎炎などの腎臓の疾患; 肝線維症、肝炎、肝硬変などの肝臓の疾患; 眼部フィブリン沈着に伴う眼部の疾患; 臓器移植又は切除術後の臓器機能障害; 血栓性微小血管症を始めとする微小血栓による微小循環障害; 又は、癌細胞の遊走・転移に伴う疾患・症状の予防薬又は治療薬 (好ましくは、治療薬) のような血栓・塞栓症に関連する又はフィブリン沈着若しくは線維化を伴う疾患の予防薬又は治療薬 (好ましくは、治療薬) として有用である。

30

40

【図面の簡単な説明】

【0057】

50

【図1】図1は、(2S)-5-アミノ-2-{[1-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸・p-トルエンスルホン酸塩・無水物のI型結晶について、2次元検出器を備えたブルカー製透過型HT対応粉末X線回折装置D8 DISCOVER with GADDS CSTにおいて、Cu K α 1.54オングストロームのX線を照射し、マイラーフィルムを用いて、粉末X線回折データを測定した。尚、粉末X線回折パターンのはたて軸は回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値で示す。ピーク位置は 2θ が $\pm 0.2^\circ$ の範囲内である。

【図2】図2は、(2S)-5-アミノ-2-{[1-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸・p-トルエンスルホン酸塩・無水物のI型結晶についての、熱分析の結果である。尚、熱分析(TG/DTA)は乾燥室素200mL/分気流下、昇温速度10 $^\circ$ /分で測定した。

【図3】図3は、(2S)-5-アミノ-2-{[1-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸・p-トルエンスルホン酸塩・一水和物のII型結晶について、2次元検出器を備えたブルカー製透過型HT対応粉末X線回折装置D8 DISCOVER with GADDS CSTにおいて、Cu K α 1.54オングストロームのX線を照射し、マイラーフィルムを用いて、粉末X線回折データを測定した。尚、粉末X線回折パターンのはたて軸は回折強度をカウント/秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値で示す。ピーク位置は 2θ が $\pm 0.2^\circ$ の範囲内である。

【図4】図4は、(2S)-5-アミノ-2-{[1-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸・p-トルエンスルホン酸塩・一水和物のII型結晶についての、熱分析の結果である。尚、熱分析(TG/DTA)は乾燥室素200mL/分気流下、昇温速度10 $^\circ$ /分で測定した。

【発明を実施するための形態】

【0058】

以下に、本明細書中における置換基について説明する。

【0059】

「ハロゲン基」は、フルオロ基、クロロ基、プロモ基、又はヨード基、すなわち、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味する。

【0060】

「C1~C6アルキル基」とは、炭素数1から6の直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、イソブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、1-エチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基などが挙げられる。

【0061】

「C1~C6アルコキシ基」とは、炭素数1~6の直鎖状又は分岐鎖状のアルキルオキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、tert-ブトキシ基などが挙げられる。

【0062】

「(C1~C6アルコキシ)カルボニル基」とは、前記C1~C6アルコキシ基とカルボニル基からなる基を意味し、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基などが挙げられる。

【0063】

「C1~C6アルカノイル基」とは、1~6個の炭素原子を有する直鎖状又は分岐鎖状のアルカノイル基を意味し、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基などが挙げられる。

【0064】

「C2~C6アルカノイルオキシ基」とは、2~6個の炭素原子を有する直鎖状又は分

10

20

30

40

50

岐鎖状のアルカノイル基とオキシ基からなる基を意味し、例えば、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基などが挙げられる。

【0065】

「C₃～C₁₂シクロアルキル基」とは、炭素数3～12の飽和炭化水素環を意味し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等で例示されるモノシクロアルキル基の他に、ポリシクロアルキル基、例えば、ビシクロアルキル基、トリシクロアルキル基等も包含され、ビシクロアルキル基としては、ノルボルニル基、例えば、exo-2-ノルボルニル基、endo-2-ノルボルニル基、3-ピナニル基、ビシクロ〔3.1.0〕ヘキシル基、ビシクロ〔2.2.1〕ヘプチル基、ビシクロ〔2.2.2〕オクト-2-イル基等、トリシクロアルキル基としては、アダマンチル基、例えば、1-アダマンチル基、2-アダマンチル基などが挙げられる。

10

【0066】

「(C₃～C₆シクロアルキル)カルボニルオキシ基」とは、炭素数3～6の飽和炭化水素環とカルボニルオキシ基からなる基を意味し、例えば、シクロプロピルカルボニルオキシ基、シクロヘキシルカルボニルオキシ基などが挙げられる。

【0067】

「アリール基」とは、炭素数6～14のアリール基を意味し、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基が挙げられる。

【0068】

「ヘテロシクリル基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1～3個の原子を含有する単環若しくは二環性の3～10員の飽和若しくは不飽和の複素環基を意味し、例えば、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、モルホリニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、キノリル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基などが挙げられる。

20

【0069】

「アリールオキシ基」とは、前記アリール基とオキシ基からなる基を意味し、例えば、フェノキシ基、ナフトキシ基などが挙げられる。

30

【0070】

「ヘテロシクリルオキシ基」とは、前記ヘテロシクリル基とオキシ基からなる基を意味し、例えば、ピロリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-4-イルオキシ基などが挙げられる。

【0071】

「ヘテロシクリルアルキル基」とは、前記ヘテロシクリル基及び前記C₁～C₆アルキル基からなる基を意味し、例えば、1,3-ジオキソール-4-イルメチル基などが挙げられる。

【0072】

「ヘテロシクリルアルキルオキシカルボニル基」とは、前記ヘテロシクリル基、前記C₁～C₆アルコキシ基及びカルボニル基からなる基を意味し、例えば、1,3-ジオキソール-4-イルメトキシカルボニル基などが挙げられる。

40

【0073】

「プロドラッグ基」とは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の医薬組成物の有効成分である化合物(I)に変換せしめる基、すなわち、酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化せしめる基、又は胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)変化せしめる基を意味し、例えば、フェニルアラニル基、L-ノルロイシル基、[(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ]カルボニル基、[1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル基、

50

[1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイルオキシ) エトキシ] カルボニル基、 { 1 - [(シクロヘキシルカルボニル) オキシ] エトキシ } カルボニル基、 (1 - アセトキシエトキシ) カルボニル基、ベンジル基、 [(イソプロポキシカルボニル) オキシ] エチル基などが挙げられる。R⁴におけるプロドラッグ基は、カルボキシ基に対するプロドラッグ基であり、好適には、C 2 ~ C 6 アルカノイルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) カルボニルオキシ基及びアリアル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているもよい C 1 ~ C 6 アルキル基、又は、オキソ基及び C 1 ~ C 6 アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているもよいヘテロシクリルアルキル基であり、より好適には、ベンジル基又は [(イソプロポキシカルボニル) オキシ] エチル基である。R⁶、R⁸又はR⁹におけるプロドラッグ基は、アミノ基に対するプロドラッグ基であり、好適には、アミノ基、ハロゲノ基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、アリアル基及びヘテロシクリル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているもよい C 1 ~ C 6 アルカノイル基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 2 ~ C 6 アルカノイルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) カルボニルオキシ基及びアリアル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているもよい (C 1 ~ C 6 アルコキシ) カルボニル基、又は、オキソ基及び C 1 ~ C 6 アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているもよいヘテロシクリルアルキルオキシカルボニル基であり、より好適には、フェニルアラニル基、L - ノルロイシル基、[(5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル) メトキシ] カルボニル基、[1 - (イソブチリルオキシ) エトキシ] カルボニル基、[1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイルオキシ) エトキシ] カルボニル基、({ 1 - [(シクロヘキシルカルボニル) オキシ] エトキシ } カルボニル) 基、又は、(1 - アセトキシエトキシ) カルボニル基である。

10

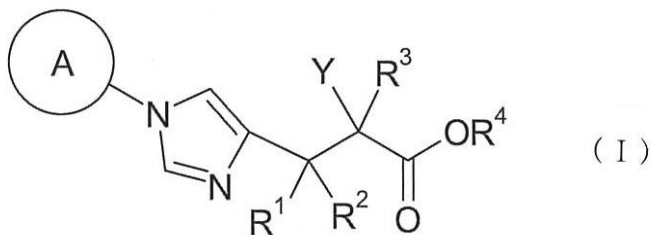
20

【 0 0 7 4 】

以下に、一般式 (I) の化合物について詳細に説明する。

【 0 0 7 5 】

【 化 1 9 】



30

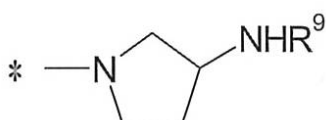
【 0 0 7 6 】

式中、Aはフルオロ基、水酸基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、アリアルオキシ基及びヘテロシクリルオキシ基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されているもよい C 3 ~ C 12 シクロアルキル基を示し、R¹、R²及びR³は各々独立して水素原子、フルオロ基又はC 1 ~ C 6 アルキル基を示し、R⁴は水素原子又はプロドラッグ基を示し、Yは基 - CH₂ - CHR⁵ - CH₂ - NHR⁶ (ここで、R⁵は水素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基又はC 1 ~ C 6 アルコキシ基を示し、R⁶は水素原子又はプロドラッグ基を示す。)、- O - CHR⁷ - CH₂ - NHR⁸ (ここで、R⁷は水素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基又はC 1 ~ C 6 アルコキシ基を示し、R⁸は水素原子又はプロドラッグ基を示す。)又は

40

【 0 0 7 7 】

【 化 2 0 】



50

【0078】

(ここで、R⁹は水素原子又はプロドラッグ基を示し、*は結合位置を示す。)を示す。

【0079】

Aはフルオロ基、水酸基、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、アリールオキシ基及びヘテロシクリルオキシ基から選ばれる同一又は異なる1～3個で置換されていてもよいC3～C12シクロアルキル基を示す。Aはフルオロ基、水酸基、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、アリールオキシ基及びヘテロシクリルオキシ基から選ばれる同一又は異なる1～3個で置換されていてもよい、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビスシクロ〔3.1.0〕ヘキシル基、ビスシクロ〔2.2.1〕ヘプチル基又はアダマンチル基であることが好ましく、水酸基、メチル基及びエチル基から選ばれる同一又は異なる1～3個で置換されていてもよい、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビスシクロ〔3.1.0〕ヘキシル基、ビスシクロ〔2.2.1〕ヘプチル又はアダマンチル基であることがより好ましい。

10

【0080】

また、Aは、フルオロ基、水酸基、C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ基、アリールオキシ基及びヘテロシクリルオキシ基から選ばれる同一又は異なる1～3個で置換されていてもよいシクロヘキシル基であることが好ましい。

【0081】

また、Aは、同一又は異なる1又は2個のC1～C6アルキル基で置換されていてもよいC3～C12シクロアルキル基であることが好ましく、1個のC1～C6アルキル基で置換されているC3～C12シクロアルキル基であることがより好ましく、メチル基又はエチル基で置換されているC3～C12シクロアルキル基であることが更に好ましい。

20

【0082】

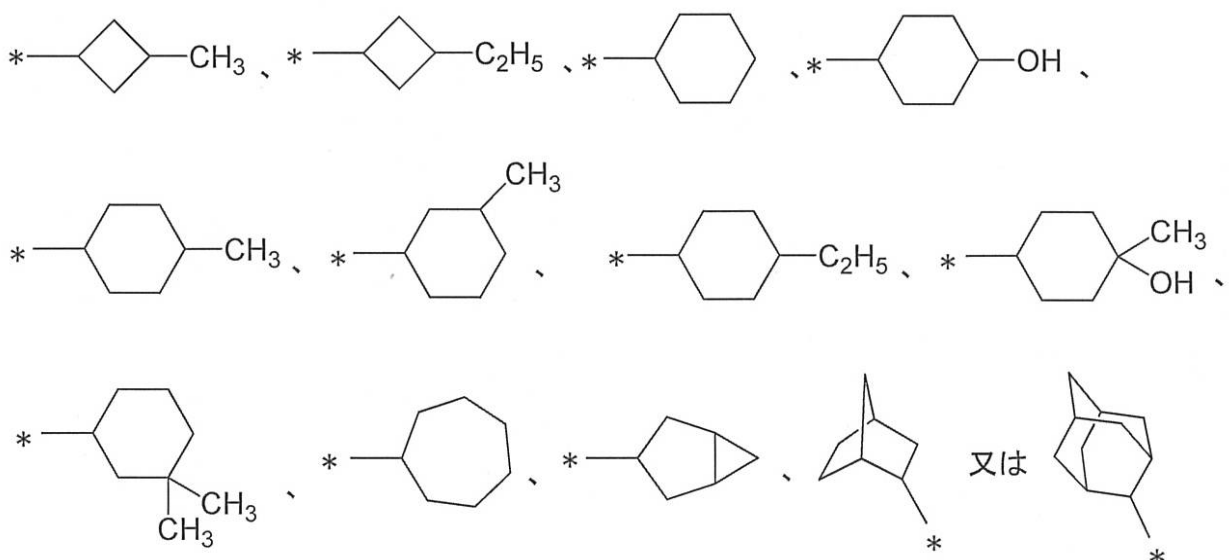
また、Aは、同一又は異なる1又は2個のC1～C6アルキル基で置換されていてもよいシクロヘキシル基であることが好ましく、1個のC1～C6アルキル基で置換されているシクロヘキシル基であることがより好ましく、メチル基又はエチル基で置換されているシクロヘキシル基であることがさらに好ましい。

【0083】

具体的には、Aは、基

【0084】

【化21】



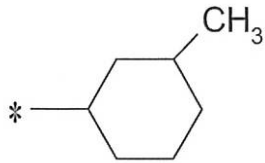
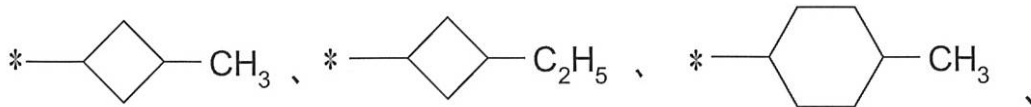
40

【0085】

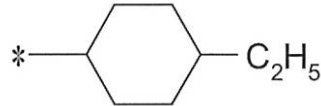
であることが好ましく、基

【0086】

【化 2 2】



又は



10

【0087】

であることがより好ましく、基

【0088】

【化 2 3】



20

【0089】

であることが更により好ましく、基

【0090】

【化 2 4】



【0091】

であることが特に好ましい。

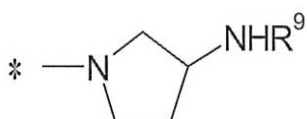
30

【0092】

Yは基 - CH₂ - CHR⁵ - CH₂ - NHR⁶ (ここで、R⁵は水素原子、C1～C6アルキル基又はC1～C6アルコキシ基を示し、R⁶は水素原子又はプロドラッグ基を示す。)、- O - CHR⁷ - CH₂ - NHR⁸ (ここで、R⁷は水素原子、C1～C6アルキル基又はC1～C6アルコキシ基を示し、R⁸は水素原子又はプロドラッグ基を示す。)

【0093】

【化 2 5】



40

【0094】

(ここで、R⁹は水素原子又はプロドラッグ基を示し、*は結合位置を示す。)を示す。

【0095】

以下に、Yが基 - CH₂ - CHR⁵ - CH₂ - NHR⁶ (ここで、R⁵は水素原子、C1～C6アルキル基又はC1～C6アルコキシ基を示し、R⁶は水素原子又はプロドラッグ基を示す。)である場合について詳述する。

【0096】

R⁵は水素原子、C1～C6アルキル基又はC1～C6アルコキシ基を示し、R⁵は水

50

素原子又はメチル基であることが好ましく、水素原子であることが更に好ましい。

【0097】

R⁶ は水素原子又はプロドラッグ基を示す。ここで、プロドラッグ基は、アミノ基に対するプロドラッグ基であり、アミノ基、ハロゲン基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、C1～C6アルコキシ基、アリアル基及びヘテロシクリル基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいC1～C6アルカノイル基、C1～C6アルキル基、C2～C6アルカノイルオキシ基、(C3～C6シクロアルキル)カルボニルオキシ基及びアリアル基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい(C1～C6アルコキシ)カルボニル基、又は、オキソ基及びC1～C6アルキル基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキルオキシカルボニル基であることが好ましく、フェニルアラニル基、L-ノルロイシル基、[(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ]カルボニル基、[1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル基、[1-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)エトキシ]カルボニル基、{1-[(シクロヘキシルカルボニル)オキシ]エトキシ}カルボニル基、又は、(1-アセトキシエトキシ)カルボニル基であることがより好ましい。

10

【0098】

Yは、基

【化26】



20

(ここで、*は結合位置を示す。)であることが好ましい。

【0099】

以下に、Yが基-O-CHR⁷-CH₂-NHR⁸(ここで、R⁷は水素原子、C1～C6アルキル基又はC1～C6アルコキシ基を示し、R⁸は水素原子又はプロドラッグ基を示す。)である場合について詳述する。

【0100】

R⁷は水素原子、C1～C6アルキル基又はC1～C6アルコキシ基を示し、R⁷は水素原子又はメチル基であることが好ましく、水素原子であることが更に好ましい。

30

【0101】

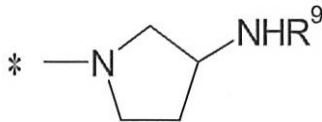
R⁸は水素原子又はプロドラッグ基を示す。ここで、プロドラッグ基は、アミノ基に対するプロドラッグ基であり、アミノ基、ハロゲン基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、C1～C6アルコキシ基、アリアル基及びヘテロシクリル基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいC1～C6アルカノイル基、C1～C6アルキル基、C2～C6アルカノイルオキシ基、(C3～C6シクロアルキル)カルボニルオキシ基及びアリアル基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよい(C1～C6アルコキシ)カルボニル基、又は、オキソ基及びC1～C6アルキル基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキルオキシカルボニル基であることが好ましく、フェニルアラニル基、L-ノルロイシル基、[(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ]カルボニル基、[1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル基、[1-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)エトキシ]カルボニル基、{1-[(シクロヘキシルカルボニル)オキシ]エトキシ}カルボニル基、又は、(1-アセトキシエトキシ)カルボニル基であることがより好ましい。R⁸は水素原子であることが好ましい。

40

【0102】

以下に、Yが基

【化 2 7】



【0103】

(ここで、R⁹ は水素原子又はプロドラッグ基を示し、* は結合位置を示す。) である場合について詳述する。

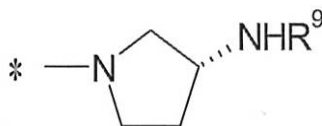
【0104】

R⁹ は水素原子又はプロドラッグ基を示す。ここで、プロドラッグ基は、アミノ基に対するプロドラッグ基であり、アミノ基、ハロゲン基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、アリール基及びヘテロシクリル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい C 1 ~ C 6 アルカノイル基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 2 ~ C 6 アルカノイルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル)カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい (C 1 ~ C 6 アルコキシ)カルボニル基、又は、オキシ基及び C 1 ~ C 6 アルキル基から選ばれる同一又は異なる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキルオキシカルボニル基であることが好ましく、フェニルアラニル基、L-ノルロイシル基、[(5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ]カルボニル基、[1-(イソブチリルオキシ)エトキシ]カルボニル基、[1-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)エトキシ]カルボニル基、{1-[(シクロヘキシルカルボニル)オキシ]エトキシ}カルボニル基、又は、(1-アセトキシエトキシ)カルボニル基であることがより好ましい。R⁹ は水素原子であることが好ましい。

【0105】

Y は、基

【化 2 8】



【0106】

(ここで、R⁹ は水素原子又はプロドラッグ基を示し、* は結合位置を示す。) であることが好ましく、基

【0107】

【化 2 9】



(ここで、* は結合位置を示す。) であることがより好ましい。

【0108】

Y としては、基 -CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶ (ここで、R⁵ は水素原子、C 1 ~ C 6 アルキル基又は C 1 ~ C 6 アルコキシ基を示し、R⁶ は水素原子又はプロドラッグ基を示す。) であることが好ましい。

【0109】

R¹、R² 及び R³ は各々独立して水素原子、フルオロ基又は C 1 ~ C 6 アルキル基を示し、R¹、R² 及び R³ がいずれも水素原子であることが好ましい。ここで C 1 ~ C 6 アルキル基としてはメチル基が好ましい。

【0110】

R⁴ は水素原子又はプロドラッグ基を示す。ここで、プロドラッグ基は、カルボキシ基

に対するプロドラッグ基であり、C₂～C₆アルカノイルオキシ基、(C₃～C₆シクロアルキル)カルボニルオキシ基及びアリール基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいC₁～C₆アルキル基、又は、オキソ基及びC₁～C₆アルキル基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル基であることが好ましく、ベンジル基又は[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]エチル基であることがより好ましい。R⁴は水素原子であることが好ましい。

【0111】

一般式(I)で表される化合物の好ましい具体例としては、以下のものが挙げられる。

5-アミノ-2-[(1-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]吉草酸、

5-アミノ-2-{[1-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸、

5-アミノ-2-{[1-(4-エチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸、

5-アミノ-2-{[1-(3-エチルシクロブチル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸、

5-アミノ-2-{[1-(3-メチルシクロブチル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸、

5-アミノ-2-({ 1 - [(1 R , 3 s , 5 S) - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メチル) 吉草酸、

5-アミノ-2-{[1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸、

5-アミノ-2-{[1-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸、

5-アミノ-2-{[1-(3-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸、

5-アミノ-2-[(1-シクロヘブチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]吉草酸、

5-アミノ-2-({ 1 - [e x o - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メチル) 吉草酸、

5-アミノ-2-({ 1 - [e n d o - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メチル) 吉草酸、

2-[(1-アダマンタン-2-イル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-5-アミノ吉草酸、

5-アミノ-2-{[1-(4-フェノキシシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸、

5-アミノ-2-{[1-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸ベンジル、

2-{[1-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}-5-(L-フェニルアラニルアミノ)吉草酸、

2-{[1-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}-5-(L-ノルロイシルアミノ)吉草酸、

2-{[1-(4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}-5-({[(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ)吉草酸、

5-({ [1 - (イソブチリルオキシ) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 2 - { [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸、

5-({ [1 - (イソブチリルオキシ) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 2 - { [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

1-[(イソプロポキシカルボニル)オキシ]エチル、

10

20

30

40

50

5 - ({ [1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイルオキシ) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 2 - { [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸、

5 - [({ 1 - [(シクロヘキシルカルボニル) オキシ] エトキシ } カルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸、

2 - (2 - アミノエトキシ) - 3 - [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、

2 - [(1 R) - 2 - アミノ - 1 - メチルエトキシ] - 3 - [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、及び、

2 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 3 - [1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸。

【 0 1 1 2 】

以下に、本発明の化合物の代表的な製造方法について説明するが、この方法になんら限定されるものではない。

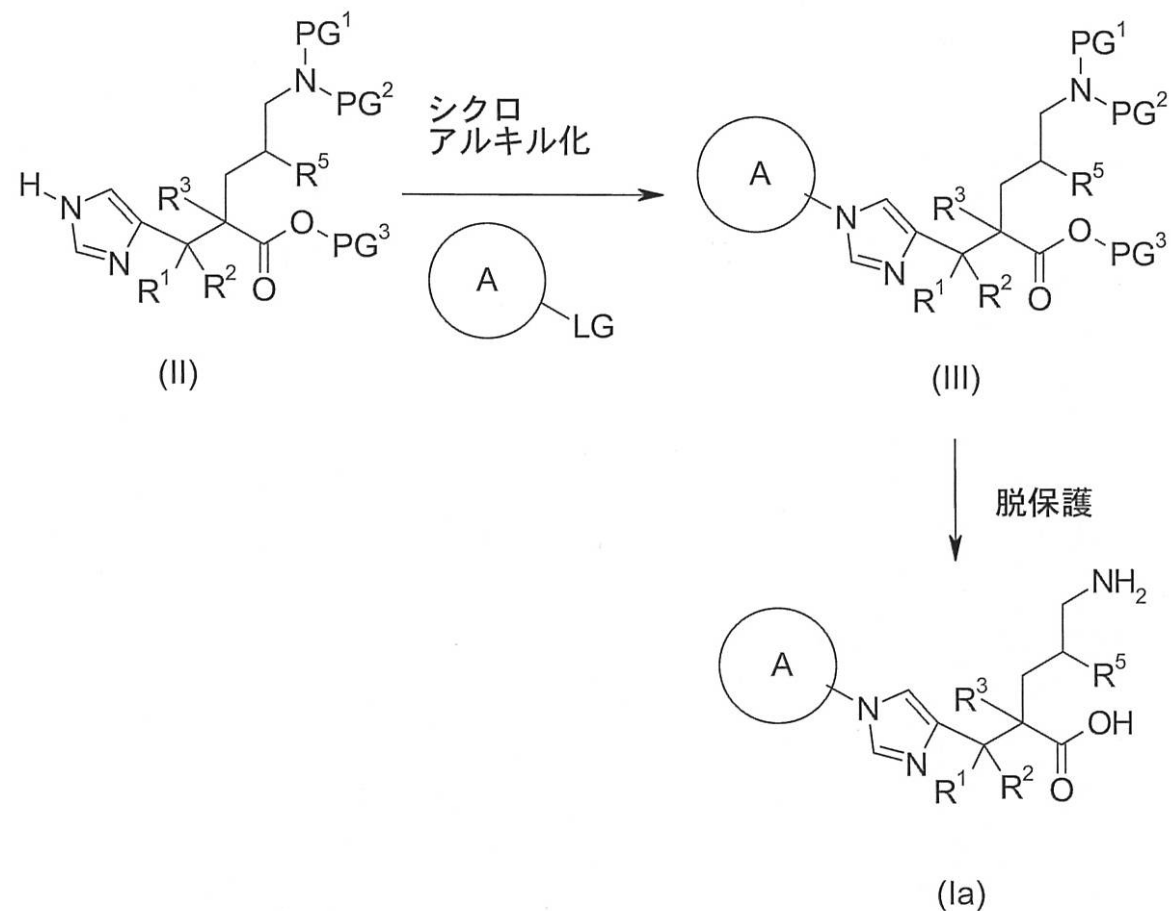
【 0 1 1 3 】

[製造方法 1]

一般式 (I) で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物は、例えば下記の方法で製造することができる。

【 0 1 1 4 】

【 化 3 0 】



【 0 1 1 5 】

[式中、A、R¹、R²、R³及びR⁵は前記と同じものを示し、PG¹はアミノ基の保護基、PG²は水素原子又はアミノ基の保護基、PG³はカルボキシ基の保護基を示し、A-LGは後述のアルキル化剤又はアルコールを示す。]

【 0 1 1 6 】

本製造方法により化合物 (I I) のイミダゾール部分の窒素原子をシクロアルキル化することによって化合物 (I I I) を製造し、さらに化合物 (I I I) の保護基を除去することで化合物 (I a) を製造することができる。

【 0 1 1 7 】

シクロアルキル化反応は、例えば塩基存在下、化合物 (I I) とアルキル化剤である A - L G (L G は脱離基を示す。) から化合物 (I I I) を生成する反応である。反応溶媒としては、非環状、環状若しくは芳香族炭化水素、又は極性非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、N , N - ジメチルホルムアミド又はジエトキシエタンなどや、これらの混合溶媒を用いることができる。塩基としては、例えば炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどを用いることができる。アルキル剤としては、ハロゲン化アルキル (例えば A - I , A - B r など) やアルコールのスルホン酸エステル (例えば、A - O S O ₂ C H ₃ 、 A - O S O ₂ C F ₃ など) を使用することができる。

10

【 0 1 1 8 】

シクロアルキル化反応のもうひとつの方法は、化合物 (I I) とアルコールである A - L G (L G は水酸基を示す。) を光延反応によって縮合させ化合物 (I I I) を生成する方法である。光延反応としては、一般的にアゾジカルボン酸エチルエステル (D E A D) とトリフェニルホスフィンを用いる方法 (S y n t h e s i s , 1 9 8 1 年 , 1 頁) が知られているが、この場合、(シアノメチレン) トリブチルホスホラン (C M B P) や (シアノメチレン) トリメチルホスホラン (C M M P) を用いる方法が好ましい。以下の文献を参考に製造することが可能である。1) T e t r a h e d r o n L e t t . , 1 9 9 5 年 , 3 6 巻 , 2 5 2 9 頁、2) T e t r a h e d r o n L e t t . , 1 9 9 6 年、3 7 巻、2 4 6 3 頁。

20

【 0 1 1 9 】

アミノ基の保護基としては、有機化合物の合成、中でもペプチド合成においてアミノ基の保護基として通常用いられる保護基を使用すればよく、具体的には t e r t - ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基 ; ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ (又はオルト) ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基 ; ベンジル基、4 - メトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアリールメチル基 ; ホルミル基、アセチル基等のアルカノイル基 ; ベンゾイル基等のアロイル基 ; 又は 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホニル基、オルトニトロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基等を挙げることができる。これらのアミノ基の保護基は、アミノ基を保護する化合物の性質などに応じて取捨選択すればよく、それらの保護基の除去に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

30

【 0 1 2 0 】

カルボキシ基の保護基としては、例えば、アルキル基、アリール基又はアリールアルキルエステル基が挙げられる。これらのカルボキシ基の保護基は、カルボキシ基を保護する化合物の性質などに応じて取捨選択すればよく、それらの保護基の除去に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

【 0 1 2 1 】

アミノ基及びカルボキシ基の保護・脱保護に関しては、参考文献として例えば、G r e e n , T . W . , W u t z , P . G . M . , P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s (1 9 9 9) , 3 r d E d . , W i l e y - I n t e r s c i e n c e など を 挙 げ る こ と が 可 能 である。

40

【 0 1 2 2 】

化合物 (I I) は市販又は既知物質を用いて、周知の反応により製造できる。例えば、J . M e d . C h e m . , 2 0 0 7 年 , 5 0 巻 , 6 0 9 5 頁を参考に製造することができる。

【 0 1 2 3 】

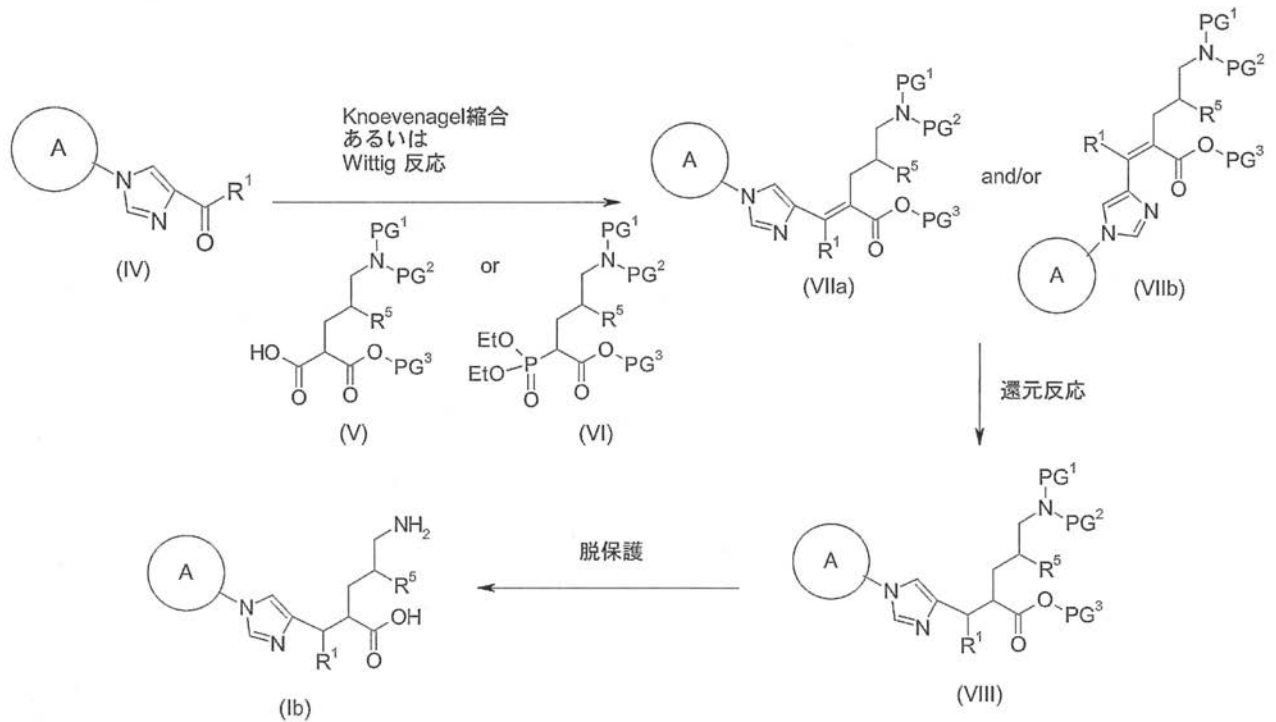
[製造方法 2]

50

本発明の化合物 (I) は、下記の方法でも製造することができる。

【 0 1 2 4 】

【 化 3 1 】



10

20

【 0 1 2 5 】

[式中、A、R¹、R⁵、PG¹、PG² 及び PG³ は前記と同じものを示す。]

【 0 1 2 6 】

化合物 (IV) を出発原料に、Knoevenagel 縮合又は Wittig 反応により化合物 (VIIa) 及び/又は (VIIb) を合成することができる。得られた化合物 (VIIa) 及び/又は (VIIb) のオレフィン還元することで化合物 (VIII) を合成し、化合物 (VIII) の保護基を除去することで化合物 (Ib) を製造することができる。

30

【 0 1 2 7 】

Knoevenagel 縮合は、この場合、アミン触媒存在下で活性メチレンを有する化合物 (V) とカルボニル基を有する化合物 (IV) とを脱水縮合し、 α,β -不飽和エステルである化合物 (VIIa) 及び/又は (VIIb) を生成する反応である。脱炭酸は室温又は 100 に加熱すると起こり不飽和カルボン酸を生じる。触媒には一般的にピペリジンが用いられる。以下の文献を参考に製造することが可能である。1) Org. React. 1967年, 15巻, 204頁。2) Comprehensive Organic Synthesis, 1991年, 2巻, 341頁、3) WO200878330。

40

【 0 1 2 8 】

Wittig 反応は、この場合、塩基の存在下でホスホリル基を有する化合物 (VI) とカルボニル基を有する化合物 (IV) と反応させ、 α,β -不飽和エステルである化合物 (VIIa) 及び/又は (VIIb) を生成する反応である。塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウムなどが使用できる。或いは、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU) 又はトリエチルアミンなどの塩基と塩化リチウムを併用することも可能である。溶媒としてはアルコール類、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどを用いることができる。反応温度は基質により、適切な温度を選択すればよく、 -78 から還流条件下で反応を行うことができる。

50

【0129】

還元反応は、この場合、不均一系触媒による水素化によって化合物(VIIa)及び/又は(VIIb)を化合物(VIII)に水素化する反応である。溶媒としては例えば、水、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸などが使用できる。触媒としては、パラジウム-炭素(Pd/C)、パールマン触媒(Pearlman's catalyst: Pd(OH)₂)、ラネーニッケル、アダムス触媒(Adams' catalyst: PtO₂)などを使用することが可能である。

保護基と脱保護に関しては、製造方法1と同様である。

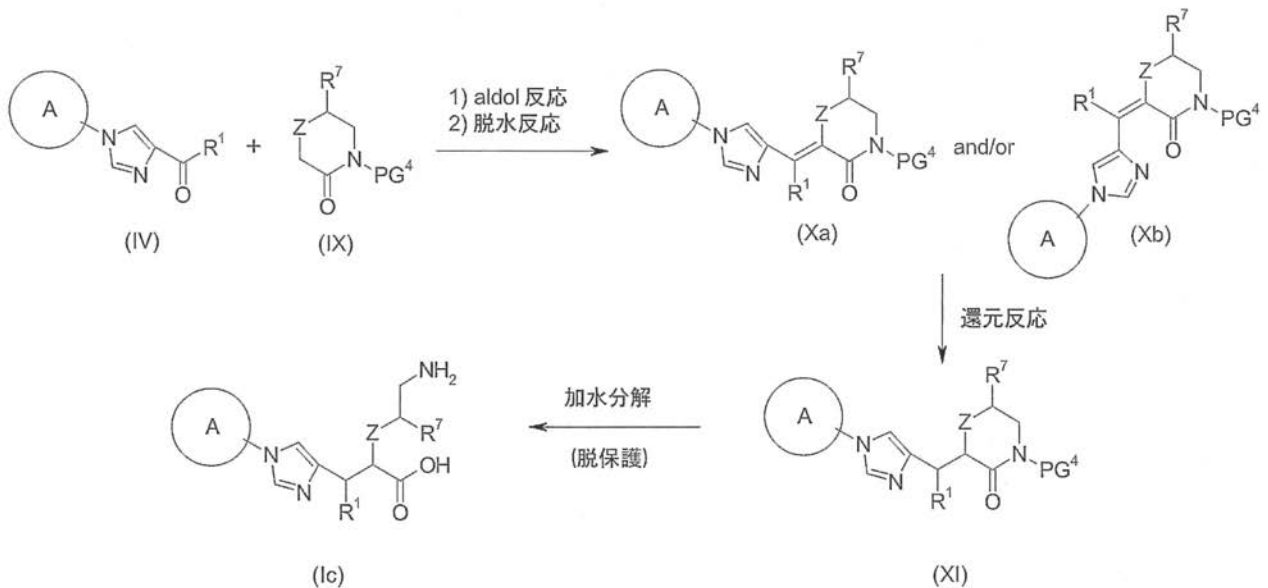
【0130】

[製造方法3]

本発明の化合物(I)は、下記の方法でも製造することができる。

【0131】

【化32】



【0132】

[式中、A、R¹及びR⁷は前記と同じものを示し、PG⁴は水素原子或いはアミド基の保護基を示し、Zは酸素原子又はメチレン基を示す。]

【0133】

化合物(IV)と化合物(IX)をアルドール反応、及び脱水反応により化合物(Xa)及び/又は(Xb)を製造することができる。得られた化合物(Xa)及び/又は(Xb)のオレフィンを還元することで化合物(XI)を合成し、化合物(XI)を加水分解することで化合物(Ic)を製造することができる。

【0134】

化合物(IX)におけるアミド基の保護基としては、例えば、アリル基、tert-ブチル基、パラメトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル基、メトキシメチル基、tert-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。これら保護基の保護・脱保護に関しては、参考文献として例えば、Green, T. W., Wutz, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley-Interscienceなどを挙げる事ができる。

【0135】

アルドール反応は、この場合、CH活性化合物としての化合物(IX)と、カルボニル基を有する化合物(IV)を、強塩基の存在下で結合させ、β-ヒドロキシカルボニル化合物を得る反応である。強塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩；ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような

10

20

30

40

50

アルカリ金属水酸化物；水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、又は *n*-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジドのようなビスシリルアミンなどの有機金属塩基などを使用することができる。反応溶媒としては、非環状、環状若しくは芳香族炭化水素、アルコール類、又は極性非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はジエトキシエタンなどや、これらの混合溶媒を用いることができる。反応温度としては約 -78 ~ 室温が可能である。

【0136】

脱水反応は、上記のアルドール反応で得られた α -ヒドロキシカルボニル化合物の水酸基を、不活性溶媒中、トリエチルアミン存在下に -78 ~ 50 でメタンスルホニルクロリド、又はベンゼンスルホニルクロライドなどで処理後、さらに塩基で処理することにより化合物(X)を生成する反応である。不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒；又は、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒が挙げられ、これらに加えて場合によってはジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒；又はアセトニトリルなどを使用することも可能である。塩基としては、ピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基などが好ましい。尚、場合によっては、上記アルドール反応の条件で脱水反応が進行する場合がある。

【0137】

還元反応に関しては、製造方法2で述べた方法に従って行うことが可能である。

【0138】

加水分解は、化合物(XI)のラクタム環を、酸加水分解することで化合物(IIc)を得る反応である。具体的な反応条件としては、濃塩酸で加熱還流することが挙げられる。下記の文献を参考にすることができる。J. Org. Chem., 1996年, 61巻, 4990頁。

【0139】

なお、PG⁴が酸性条件で脱保護が可能なアミド基の保護基である場合、本条件下で脱保護反応も可能である。酸性条件で脱保護できない保護基の場合には、その保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。参考文献として例えば、Green, T.W., Wutz, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley-Interscienceなどを挙げるすることができる。

【0140】

化合物(IX)は市販又は既知物質を用いて、周知の反応により製造できる。例えば、Org. Lett, 2009年, 11巻, 5410頁を参考にして製造することができる。

【0141】

[製造方法4]

本発明の化合物(I)は、下記の方法でも製造することができる。

【0142】

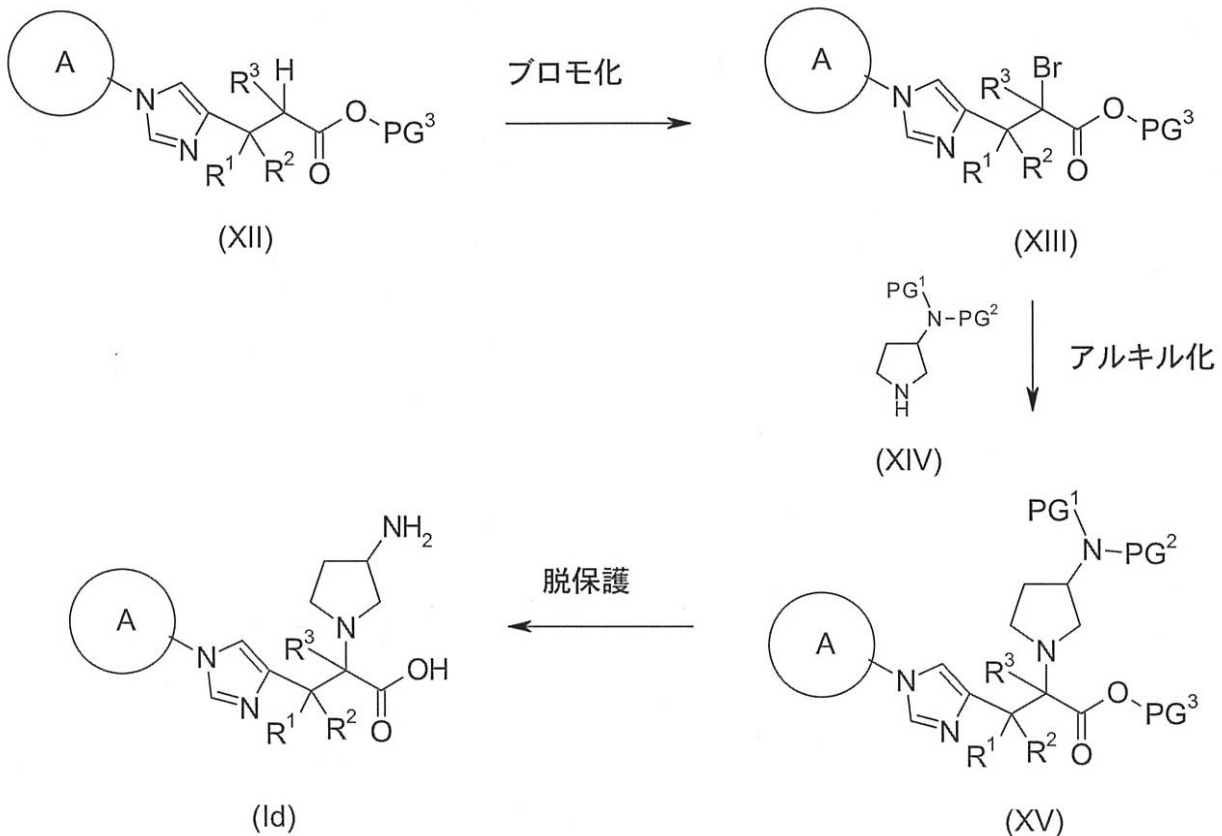
10

20

30

40

【化 3 3】



10

20

【0143】

[式中、A、R¹、R²、R³、PG¹、PG² 及び PG³ は前記と同じものを示す。]

【0144】

化合物 (XII) をプロモ化することにより化合物 (XIII) を合成し、化合物 (XIII) をアルキル化剤として、化合物 (XIV) をアルキル化することによって化合物 (XV) を合成することができる。得られた化合物 (XV) の保護基を除去することで化合物 (Id) を製造することができる。

30

【0145】

プロモ化反応は、化合物 (XII) のカルボニル基の α 位を選択的にプロモ化して化合物 (XIII) を得る反応である。このためには一度、化合物 (XII) をシリルエノールエーテルへと変換した後に、臭素又は N - プロモスクシンイミド (NBS) で処理することで目的物を得ることができる。以下の文献を参考に製造することが可能である。Tetrahedron Asymmetry、1995年、6巻、2291頁。

【0146】

アルキル化反応は、例えば塩基存在下、化合物 (XIV) とアルキル化剤である化合物 (XIII) から化合物 (XV) を生成する反応である。反応溶媒としては、非環状、環状若しくは芳香族炭化水素、又は極性非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、N,N - ジメチルホルムアミド又はジエトキシエタンなどや、これらの混合溶媒を用いることができる。塩基としては、ピリジン、2,6 - ルチジン、コリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N - メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (DBU) のような有機塩基などを用いることができる。

40

【0147】

保護基と脱保護に関しては、製造方法 1 と同様である。

化合物 (XIV) は、市販又は既知物質を用いて、周知の反応により製造できる。

【0148】

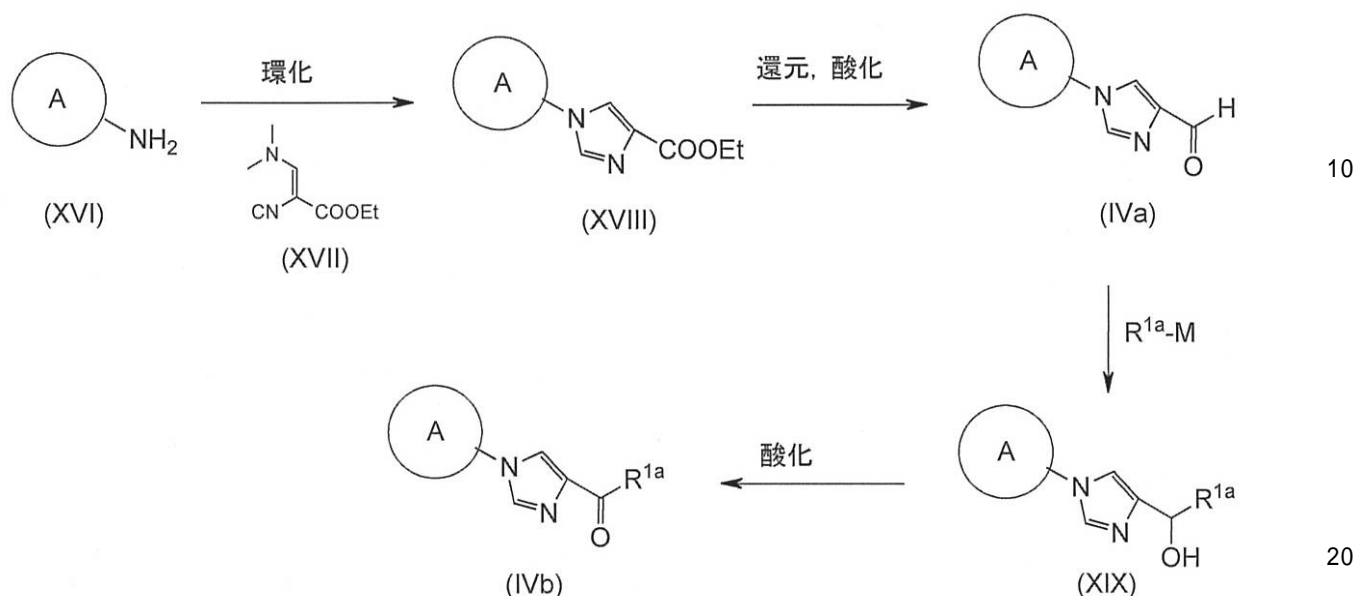
50

[製造方法 5]

本発明化合物の中間体である化合物 (I V) は、例えば下記の方法で製造することができる。

【 0 1 4 9 】

【 化 3 4 】



【 0 1 5 0 】

[式中、A は前記と同じものを示し、R^{1a} は C 1 ~ C 6 アルキル基を示し、M は Li または Mg Br などを示す。]

【 0 1 5 1 】

市販、又は周知の方法を利用して合成される化合物 (X V I) を、化合物 (X V I I) (*Liebigs Annalen der Chemie*、1979年、1444頁) と反応させることによってイミダゾール環を構築し、化合物 (X V I I I) が合成できる。下記の文献を参考に製造することが可能である。 *Org. Lett.* 2002年、4巻、4133頁。

【 0 1 5 2 】

得られた化合物 (X V I I I) は、不活性な溶媒中、金属水素化物を用いた還元によって1級アルコールへ還元した後、アルデヒドに酸化することで化合物 (I V a) を製造することができる。金属水素化物としては水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。酸化方法としては、公知の酸化方法すなわち P C C 酸化、P D C 酸化、スワーン酸化、T P A P 酸化、デス・マーチン酸化、T E M P O 酸化、向山酸化などを用いることができる。中でも T E M P O 酸化が好ましい。下記の文献を参考に製造することが可能である。 *Org. Lett.* 2003年、5巻、285頁。

【 0 1 5 3 】

又は、適切な金属水素化物を用いて低温で反応を行うと、直接的に化合物 (X V I I I) を化合物 (I V a) に変換することもできる。この場合の金属水素化物としては、水素化ジイソブチルアルミニウムなどが挙げられる。

【 0 1 5 4 】

得られた化合物 (I V a) を、有機リチウム化合物又は有機マグネシウム化合物 R^{1a}-M で処理することで化合物 (X I X) を得ることができる。有機リチウム化合物又は有機マグネシウム化合物としては、メチルリチウム、エチルリチウム、ノルマルプロピルリチウム、ノルマルブチルリチウム、イソブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、ノルマルペンチルリチウム、イソペンチルリチウム、ネオペンチルリチウム等のアルキルリチウム；及び、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシ

ウムブロミド、プロピルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムブロミド、ノルマルブチルマグネシウムブロミド、イソブチルマグネシウムブロミド、sec-ブチルマグネシウムブロミド、tert-ブチルマグネシウムブロミド、メチルマグネシウムヨード等のアルキルマグネシウムなどを例示することができる。反応溶媒としては、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素；プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンなどの鎖状若しくは環状の脂肪族炭化水素；又は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒などを用いることができる。反応温度は-78～室温が好ましい。得られた化合物(XIX)から、公知の酸化方法で化合物(IVb)を製造することが可能である。酸化方法としては、PCC酸化、PDC酸化、スワーン酸化、TPAP酸化などを用いればよい。例えばTPAP酸化によるアルコールからカルボニルの酸化反応は、Synthesis、1994年、639頁を参考にして合成することが可能である。

10

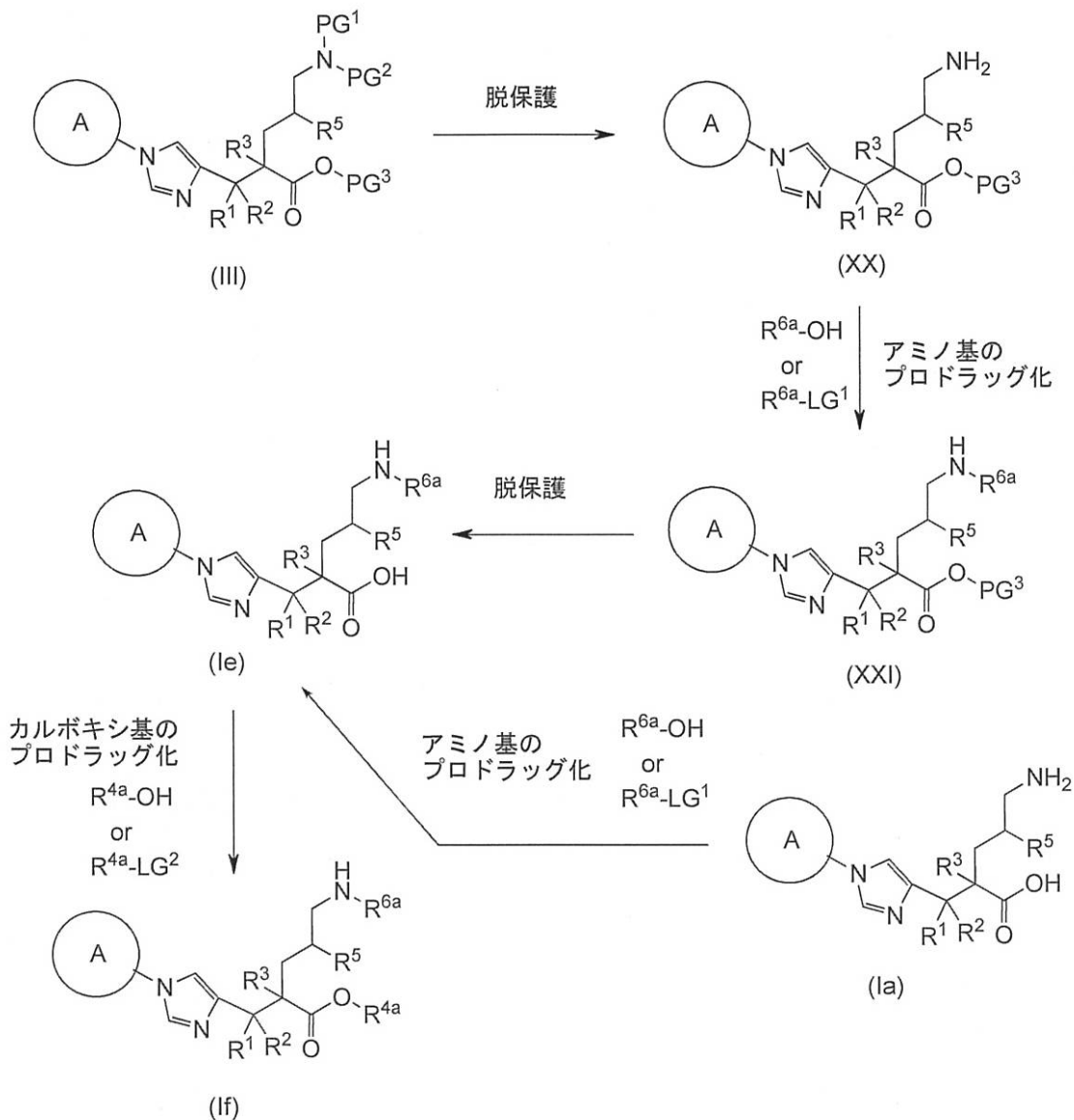
【0155】

[製造方法6]

本発明の化合物(I)のうち、プロドラッグ基を導入した化合物は、下記の方法で製造することができる。

【0156】

【化35】



20

30

40

【0157】

50

[式中、A、R¹、R²、R³、R⁵、PG¹、PG²及びPG³は前記と同じものを示し、R^{4 a}及びR^{6 a}はプロドラッグ基を示す。LG¹及びLG²は脱離基を示す。]

【0158】

製造方法1で得られる化合物(III)のアミノ基の保護基を除去し、化合物(XX)を得ることができる。化合物(XX)のアミノ基をプロドラッグ化することで化合物(XXI)を合成し、化合物(XXI)のカルボキシ基の保護基を除去することで、プロドラッグ体である化合物(Ie)を製造することができる。

【0159】

また、化合物(Ie)は、化合物(Ia)をプロドラッグ化することで直接的に製造することも可能である。

【0160】

得られた化合物(Ie)は、さらにカルボキシ基をプロドラッグ化することで化合物(I f)を製造することが可能である。

【0161】

保護基と脱保護に関しては、製造方法1で述べたような保護基を選択し、それらの保護基の切断(脱保護)に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

【0162】

アミノ基のプロドラッグ化は、化合物(XX)と化合物R^{6 a}-OHから、縮合反応を用いて化合物(XXI)を得る反応である。縮合反応は通常のペプチド合成で使用されているものを用いればよく、縮合剤としては、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(EDC·HCl)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド水和物(DMT-MM)、(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(BOP)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-ベンゾトリアゾリウム-3-オキシドヘキサフルオロホスファート(HBTU)などが挙げられる。例えばTetrahedron、2004年、60巻、2447頁を参考に製造することが可能である。

【0163】

アミノ基のプロドラッグ化の別法として、化合物(XX)と活性エステルである化合物R^{6 a}-LG¹を縮合させることで化合物(XXI)を得ることも可能である。LG¹としてはp-ニトロフェニルオキシ基、ペンタフルオロフェニルオキシ基、クロロ基などが挙げられる。通常のペプチド合成で用いられるカルボン酸と活性エステルとの縮合反応に従った方法が利用できる。

【0164】

化合物(Ia)を、上記の方法と同様に、R^{6 a}-OH又はR^{6 a}-LG¹と縮合させることで、直接的に化合物(Ie)を製造することもできる。

【0165】

カルボキシ基のプロドラッグ化は、化合物(Ie)とアルコールである化合物R⁴-OHを縮合させることで化合物(I f)を得る反応である。縮合剤としてはN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)などを用いることができる。尚、触媒量の4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)を加えておくことで反応性が向上する。

【0166】

カルボキシ基のプロドラッグ化の別法として、化合物(Ie)とアルキル化剤である化合物R^{4 a}-LG²を塩基性条件化で反応させて化合物(I f)を得ることができる。この場合、LG²としてはヨード基、プロモ基などが挙げられる。或いは、R^{4 a}-LG²としてアルコールのスルホン酸エステル(例えば、R^{4 a}-OSO₂CH₃、R^{4 a}-OSO₂CF₃など)を使用することも可能である。反応溶媒としては、水や、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド又はジエトキシエタンなどや、これらの混合溶

10

20

30

40

50

媒を用いることができる。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩などを用いることができる。

【0167】

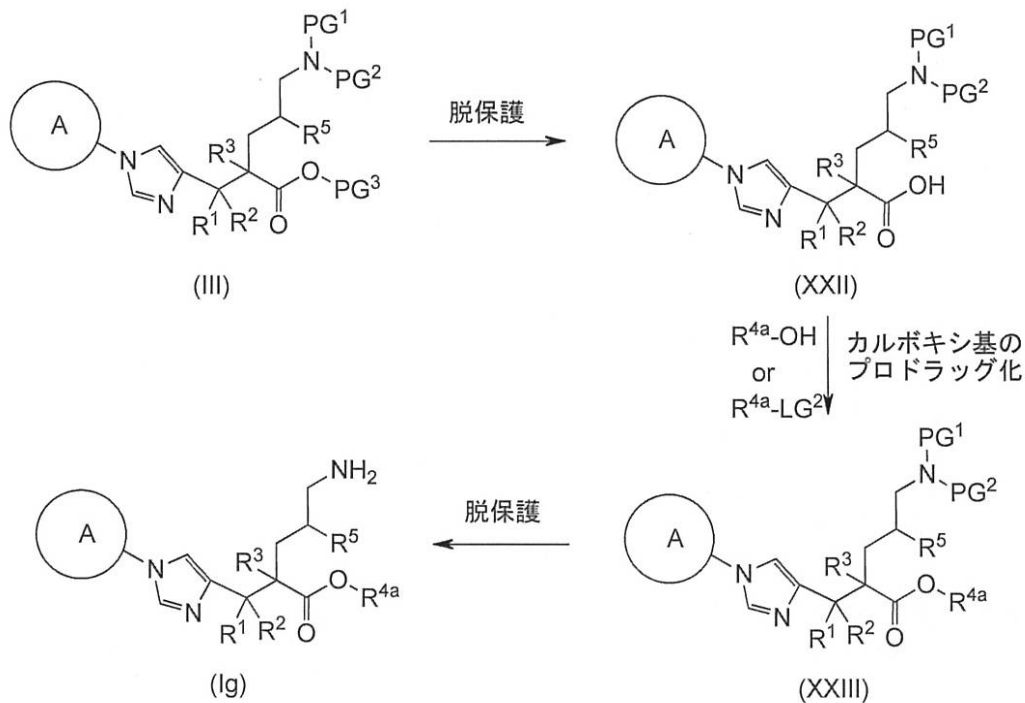
[製造方法7]

本発明の化合物(I)のうち、プロドラッグ基を導入した化合物は、下記の方法で製造することができる。

【0168】

【化36】

10



20

【0169】

[式中、A、R¹、R²、R³、R^{4a}、R⁵、PG¹、PG²、PG³及びLG²は前記と同じものを示す。]

30

【0170】

製造方法1で得られた化合物(III)のカルボキシ基の保護基を除去して、化合物(XXII)が製造できる。続いて、化合物(XXII)のカルボキシ基にプロドラッグ基を導入し、アミノ基の保護基を除去することで、プロドラッグ体である化合物(Ig)を製造することができる。

【0171】

保護基と脱保護は、製造方法1で述べたような保護基を選択し、それらの保護基の切断(脱保護)に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

【0172】

カルボキシ基のプロドラッグ化は、製造方法6述べた方法を参考にすることができる。

40

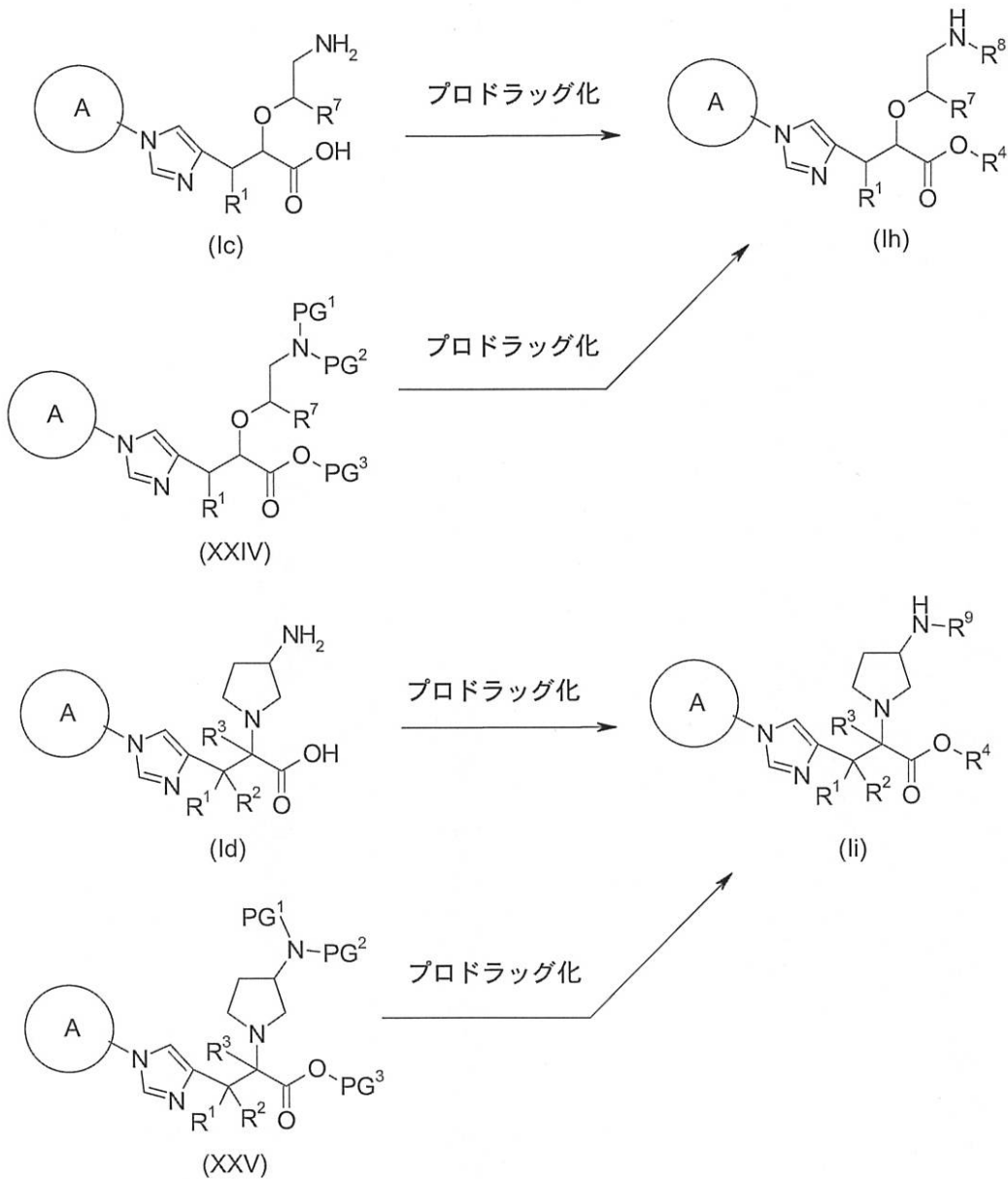
【0173】

[製造方法8]

本発明の化合物(I)のうち、プロドラッグ基を導入した化合物は、下記の方法で製造することができる。

【0174】

【化 3 7】



10

20

30

40

【0175】

[式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R⁸、R⁹、PG¹、PG²及びPG³は前記と同じものを示す。ただし、R⁴及びR⁸は同時に水素原子ではない。]

【0176】

製造方法6又は7と同様の方法で、化合物(Ic)、化合物(XXIV)、化合物(Id)及び化合物(XXV)から、プロドラッグ体である化合物(Ih)又は化合物(Ii)を製造することができる。

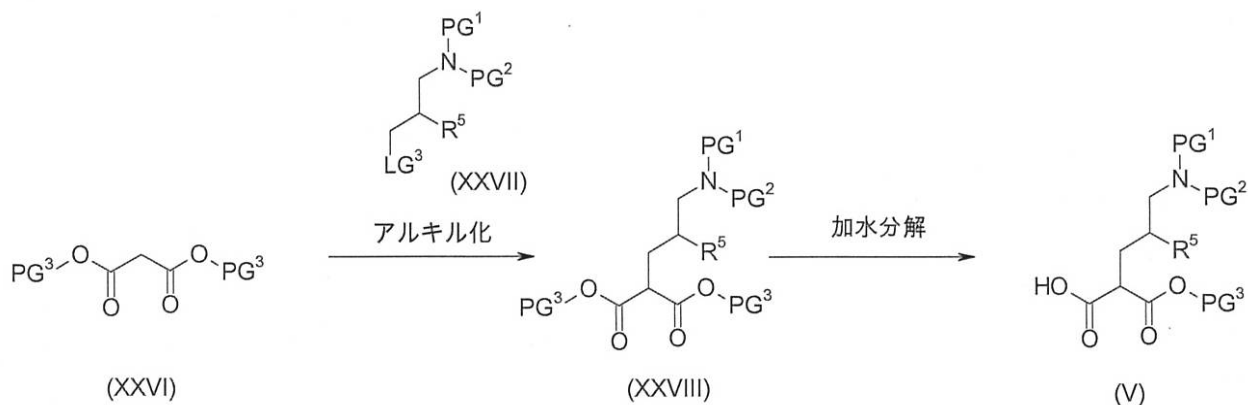
【0177】

化合物(XXIV)及び化合物(XXV)は、製造方法3及び製造方法4で例示された合成中間体化合物或いは最終物に、保護基を導入して製造することが可能である。

【0178】

[製造方法9]

【化 3 8】



10

【 0 1 7 9 】

[式中、 R^5 、 PG^1 、 PG^2 及び PG^3 は前記と同じものを示し、 LG^3 は脱離基を示す。]

【 0 1 8 0 】

アルキル化反応は、マロン酸ジエステル (X X V I) を、塩基存在下、市販又は周知の反応により製造できる化合物 (X X V I I) を用いてアルキル化する反応である。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物；アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩；アルカリ金属アルコキシド；又は、*n*-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジドのようなビスシラルアミンのアルカリ金属塩のような有機金属塩基などを使用することができる。さらに、 LG^3 としては塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子；又は、メシレート、トシレート、若しくは、トリフレートのようなアルキルスルホニルオキシ基若しくはアリールスルホニルオキシ基などを挙げるができる。

20

【 0 1 8 1 】

加水分解は、化合物 (X X V I I I) を塩基存在下、加水分解して化合物 (V) を製造する反応である。塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物を挙げるができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール若しくは水などのプロトン性溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン若しくは 1, 2 - ジメトキシエタンなどの非プロトン性のエーテル系溶媒；又は、それらの溶媒を任意の割合で組み合わせた混合溶媒を用いることができる。

30

【 0 1 8 2 】

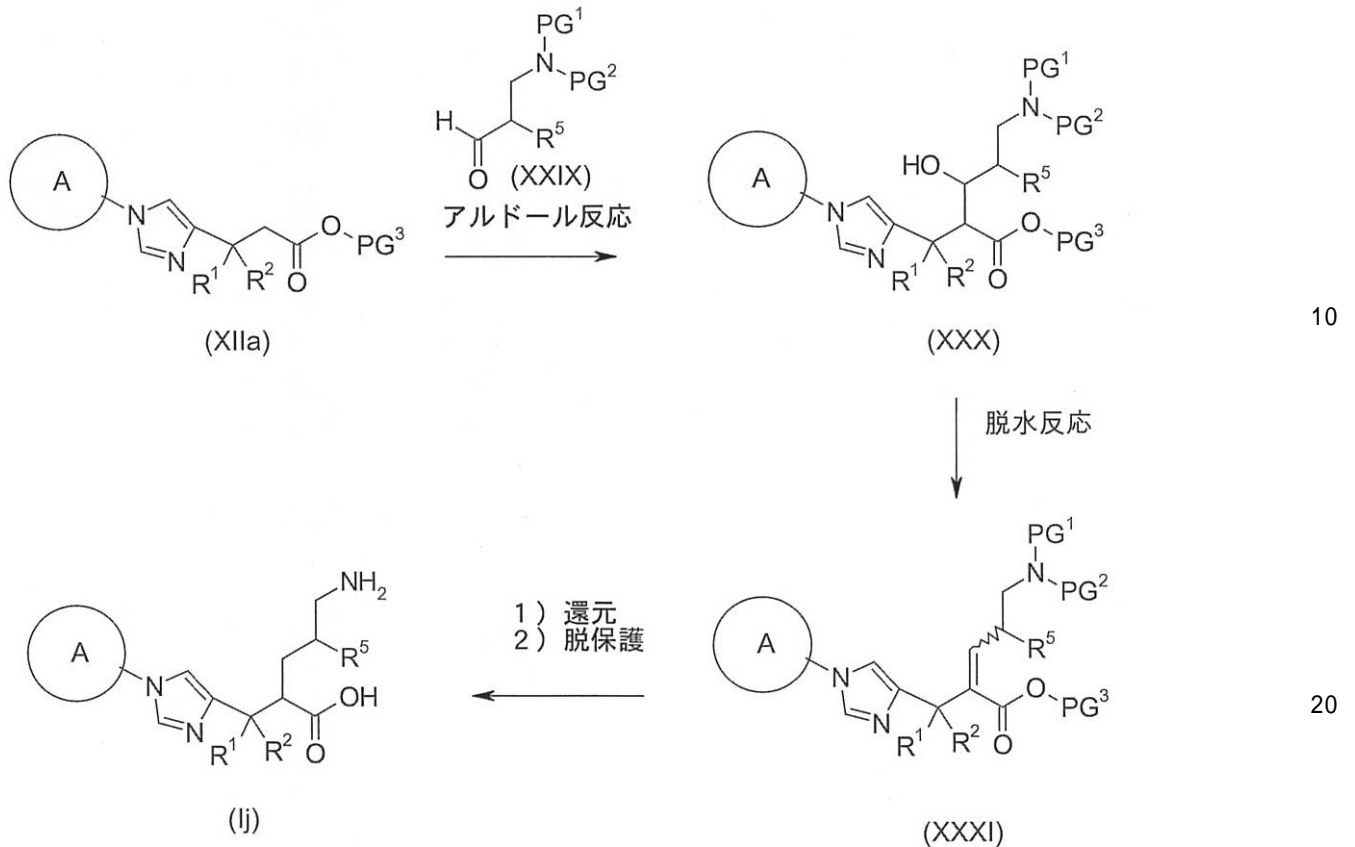
化合物 (V I) は市販又は既知物質を用いて、周知の反応により製造できる。例えば、*J. Med. Chem.*, 2007年, 50巻, 6095頁を参考に製造することができる。

【 0 1 8 3 】

[製造方法 1 0]

40

【化 3 9】



【0184】

[式中、A、R¹、R²、R⁵、PG¹、PG² 及び PG³ は前記と同じものを示す]

【0185】

化合物 (XIIa) と化合物 (XXIX) をアルドール反応させることにより、化合物 (XXX) を製造し、得られた化合物 (XXX) を脱水反応させることで化合物 (XXXI) を製造することができる。続いて、オレフィン部分を還元、及び保護基を除去することで、化合物 (Ij) を製造することができる。

【0186】

アルドール反応とは、この場合、CH 活性化合物としての化合物 (XIIa) と、カルボニル基を含む化合物 (XXIX) を、強塩基の存在下で結合させ化合物 (XXX) を生成する反応である。強塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩；ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物；又は、n-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジドのようなビスシリルアミンなどの有機金属塩基などを使用することができる。反応溶媒としては、非環状、環状若しくは芳香族炭化水素、アルコール類、又は極性非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド又はジエトキシエタンなどや、これらの混合溶媒を用いることができる。反応温度としては約 -78 ~ 室温である。

【0187】

脱水反応は、化合物 (XXX) の水酸基を不活性溶媒中、トリエチルアミン存在下に -78 ~ 50 でメタンスルホニルクロリド、又はベンゼンスルホニルクロライドなどで処理することでスルホン酸エステルに変換後、さらに塩基で処理することにより、化合物 (XXXI) を生成する反応である。不活性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキ

シエタン、ジオキサンのエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒；又は、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジン - 2 - オンなどのアミド系溶媒が挙げられ、これらに加えて場合によってはジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒；又は、アセトニトリルなどを使用することも可能である。塩基としては、ピリジン、2, 6 - ルチジン、コリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N - メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)を用いることができる。尚、場合によっては、上記アルドール反応の際に脱水反応が進行することもある。

【0188】

還元反応に関しては、製造方法2で述べた方法に従って行うことが可能であり、保護基と脱保護に関しては製造方法1に述べた方法に従って行うことが可能である。これらの反応を用いて、化合物(XXXI)から化合物(Ij)を製造することができる。

【0189】

これら製造方法1~10において、目的化合物又は中間体が立体異性体等の異性体の混合物の場合は、適宜、光学活性カラムなどを用いた中圧分取クロマトグラフィー、HPLC等で分離精製することができる。

【0190】

本発明の化合物(I)で表される化合物若しくはその薬理上許容される塩又はその製造中間体が不斉炭素を有する場合には、光学異性体が存在する。これらの光学異性体は、適切な塩と再結晶する分別再結晶(塩分割)やカラムクロマトグラフィー等の常法によって、それぞれの異性体を単離、精製することができる。ラセミ体から光学異性体を分割する方法の参考文献としては、J. Jacquesらの、「Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc.」を挙げることができる。

【0191】

本発明のシクロアルキル基で置換されたイミダゾール誘導体は、優れたTAFIa阻害活性を有し、かつ高い経口吸収性、血中滞留性及び代謝安定性等の体内動態に優れ、安全性も高いことから、医薬として有用であり、特に心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群、肺線維症などの治療薬として有用である。また、血栓塞栓症に由来する疾患の治療薬として有用である。また、移植後の臓器の機能改善のための医薬として有用である。外科手術後の冠状動脈疾患(経皮的経管的冠状動脈血管形成)、代用血管(自家血管、人工血管)の移植又は置換、ステントの設置での再狭窄再開塞の治療薬として有用である。また、血管カテーテル(透析のための留置カテーテル)、体外血液循環装置ならびに人工血管へのコーティング及び管内へのTAFIa阻害薬溶液の充満による血栓形成の予防、血栓の溶解促進として有用である。アテローム性動脈血栓症、線維症(慢性閉塞性肺疾患のような肺線維症、眼科手術後の線維症など)の治療薬としても有用である。

【0192】

本発明の一般式(I)で表される化合物は、アミノ基等の塩基性基を有するため、薬理上許容される酸との酸付加塩とすることができる。そのような塩としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができ、ハロゲン化水素酸塩又はアリールスルホン酸塩がこのましく、塩酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はp - トルエンスルホン酸塩がより好ましく、ベンゼンスルホン酸塩又はp - トルエンスルホン酸塩が更によりこのましく、p - トルエンスルホン酸塩が特に好ましい。

10

20

30

40

50

【0193】

また、一般式(I)で表される化合物は、カルボキシ基等の酸性基を有するため、一般的に塩基付加塩を形成することが可能である。薬理上許容される塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシナルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-N-(2-フェニルエトキシ)アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩等の有機アミン塩；アルギニン塩等のアミノ酸塩；等を挙げることができる。

10

【0194】

本発明の一般式(I)で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、遊離体若しくは溶媒和物として存在することもあり、これらの溶媒和物も本発明の範囲に包含される。溶媒和物としては、薬理上許容され得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等が好ましく、水和物がより好ましい。また、一般式(I)で表される本発明化合物中には窒素原子が存在するが、当該窒素原子はN-オキシド体となってもよく、これら溶媒和物及びN-オキシド体も本発明の範囲に含まれる。

【0195】

一般式(I)で表される本発明化合物又はその薬理上許容される塩及び本発明の化合物の製造中間体は、置換基の種類や組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、又はR体、S体等の光学異性体等の各種異性体が存在し得るが、本発明の化合物は、特に限定していない場合はそれら全ての異性体、立体異性体及びいずれの比率のこれら異性体及び立体異性体混合物をも包含するものである。

20

【0196】

また、本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、このような化合物を構成する原子の1以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素(^2H)、トリチウム(^3H)、炭素-13(^{13}C)、炭素-14(^{14}C)、窒素-15(^{15}N)、塩素-37(^{37}Cl)又はヨウ素-125(^{125}I)などが挙げられる。また、前記化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)又は炭素-14(^{14}C)などの放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療又は予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含されるものとする。

30

【0197】

さらに、本発明は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の医薬組成物の有効成分である化合物(I)に変換される化合物、すなわち、酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化される化合物又は胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)に変化される「医薬的に許容されるプロドラッグ化合物」も本発明に包含する。

40

【0198】

本発明の一般式(I)の化合物又はその薬理上許容される塩は、反応条件及び結晶条件により、複数の異なる内部構造及び物理化学的性質を有する結晶(結晶多形)を生成することがあり得、その各々の結晶又は任意の割合のそれらの混合物は本発明に包含される。また、結晶状の固体及びアモルファス状(無定形)の固体が混在する場合があるが、任意の割合のそれらの混合物は本発明に包含される。すなわち、本発明の特定の結晶形の含有率は、好適には、50%以上であり、より好適には、80%以上であり、更により好適には、90%以上であり、特に好適には、95%以上であり、最も好適には、97%以上である。

【0199】

50

本発明において、結晶とは、その内部構造が三次元的に構成原子（又はその集団）の規則正しい繰返しからなる固体を示し、そのような規則正しい内部構造を有さないアモルファス状の固体とは区別される。ある固体が結晶であるか否かは、結晶学的に周知の方法（例えば、粉末X線結晶解析、示差走査熱量分析等）で調べることができる。例えば、ある固体について銅のK線の照射で得られるX線による粉末X線結晶解析を行い、そのX線回折図において明確なピークが観測される場合には、その固体は結晶であると決定され、明確なピークが観測されない場合にはその固体はアモルファス状であると決定される。当該ピークを読み取ることができるがピークが明確でない（例えば、ブロードである）場合には、その固体は結晶化度の低い結晶であると決定され、そのような結晶化度の低い結晶は本発明の結晶に包含される。

10

【0200】

銅のK線を使用した粉末結晶解析においては、通常、銅のK線（K₁線及びK₂線が分離されていないもの）が試料に照射される。X線回折図は、K線に由来する回折を解析して得ることができ、また、K線に由来する回折から取り出されたK₁線に由来する回折のみを解析して得ることもできる。本発明において、K線の照射で得られる粉末X線回折図は、K線に由来する回折を解析して得られるX線回折図、及び、K₁線に由来する回折を解析して得られるX線回折図を包含し、好適には、K₁線に由来する回折を解析して得られるX線回折図である。

【0201】

本発明の(2S)-5-アミノ-2- {[1-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸・p-トルエンスルホン酸塩・無水物のI型結晶は、例えば、図1に示されるような、銅のK線の照射で得られる粉末X線回折図において、面間隔dが、23.9、11.9、4.5、4.3及び3.6オングストロームに主要なピークを示す結晶であり得る。

20

【0202】

本発明の(2S)-5-アミノ-2- {[1-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸・p-トルエンスルホン酸塩・一水和物のII型結晶は、例えば、図3に示されるような、銅のK線の照射で得られる粉末X線回折図において、面間隔dが、22.9、5.0、4.9、4.7及び4.0オングストロームに主要なピークを示す結晶であり得る。

30

【0203】

以下の図1又は3の粉末X線回折図において、縦軸には回折強度[カウント/秒(cps)]を示し、横軸には回折角度 2θ (度)を示す。また、面間隔d(オングストローム)は、式 $2d\sin\theta = n\lambda$ において $n = 1$ として算出することができる。上記式において、K線の波長 λ は、1.54オングストロームであり、K₁線の波長 λ は、1.541オングストロームである。面間隔dは、測定条件等によりその位置及び相対強度が多少変化し得るものであるため、面間隔dがわずかに異なる場合であっても、適宜スペクトル全体のパターンを参照して結晶形の同一性は認定されるべきである。

【0204】

図2及び4における熱分析(TG/DTA)は、乾燥室素200mL/分気流下、昇温速度10/分で測定した。

40

【0205】

一般式(I)で表される本発明の化合物又はその薬理上許容される塩を含有する医薬組成物は、投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法で調製することができる。

【0206】

一般式(I)で表される本発明化合物又はその薬理上許容される塩を主剤とする医薬組成物を哺乳動物(特にヒト)に投与する場合には、全身的又は局所的に、経口又は非経口で投与することができる。

【0207】

50

経口用の医薬の形態としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等が挙げられる。これら形態の医薬は、通常、一般式（I）で表される本発明化合物又はその薬理上許容される塩を主剤とし、薬学上許容される添加物としての希釈剤、賦形剤又は担体と混合された医薬組成物として調製される。医薬組成物の調製は、薬学上許容される希釈剤、賦形剤又は担体として、又はそれらに加えて、任意の適切な薬学上許容される結合剤、崩壊剤、滑沢剤、膨潤剤、膨潤補助剤、コーティング剤、可塑剤、安定剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、保存剤、緩衝剤、湿潤剤等から必要に応じて適宜選択したものをを用いて、常法に従って行うことができる。

【0208】

10

非経口用の医薬の形態としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、点鼻剤、座剤、吸入剤等が挙げられる。これら形態の医薬は、通常、一般式（I）で表される本発明化合物又はその薬理上許容される塩を主剤とし、薬学上許容される添加物としての希釈剤、賦形剤又は担体と混合された医薬組成物として調製される。医薬組成物の調製は、薬学上許容される希釈剤、賦形剤又は担体として、又はそれらに加えて、任意の適切な薬学上許容される安定化剤、防腐剤、溶解補助剤、保湿剤、保存剤、抗酸化剤、着色剤、ゲル化剤、中和剤、溶解補助剤、緩衝剤、等張剤、界面活性剤、着色剤、緩衝化剤、増粘剤、湿潤剤、充填剤、吸収促進剤、懸濁化剤、結合剤等から必要に応じて適宜選択したものをを用いて、常法に従って行うことができる。

20

【0209】

上記の薬学的に許容される賦形剤に関する参考文献としては、例えば「Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by A. Wade and P. J. Weller」を挙げることができる。

【0210】

また、上記の薬学上許容される担体又は希釈剤に関する参考文献としては、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)」を挙げることができる。

30

【0211】

一般式（I）で表される本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、他の薬剤との併用が可能である。併用可能な薬剤には抗凝固薬（ワーファリン、ヘパリン、低分子ヘパリン、抗トロンピン薬、抗Xa薬など）、抗血小板薬（アスピリン、チクロピジン、クロピドグレル、プラスグレル、ホスホジエステラーゼ阻害剤など）、線溶に関わる酵素（tPA、遺伝子改変型tPA、ウロキナーゼなどのプラスミノゲン活性化因子、ストレプトキナーゼ、プラスミンなど）、抗癌薬、抗炎症薬、抗線維化薬、降圧薬、抗肺高血圧薬、免疫抑制薬などがある。

【0212】

一般式（I）で表される本発明の化合物又はその薬理上許容される塩の投与量は、症状、年齢、体重、組み合わせて投与する薬剤の種類や投与量等によって異なるが、ヒト人体用の医薬として使用する場合、化合物（I）換算量で、成人一人一回につき0.01mg～5000mgの範囲で、好ましくは0.1mg～1000mgの範囲で、より好ましくは1mg～200mgの範囲であり、体重換算量では、化合物（I）を、0.001mg/kg～100mg/kgの範囲で、好ましくは0.005mg/kg～20mg/kgの範囲で、より好ましくは0.01mg/kg～5mg/kgの範囲である。この一日量を、全身的又は局所的に、数日に1回ないし一日1回から数回、経口又は非経口投与されるか、或いは一日1時間～24時間の範囲で静脈内に持続投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

40

【実施例】

50

【0213】

以下、参考例、実施例、試験例及び製剤例により本発明を具体的に説明するが、この方法に何ら限定されるものではない。

【0214】

実施例中の「 $^1\text{H-NMR}$ 」、「 MS 」、「 HRMS 」、「 LRMS 」の記号は、各々「核磁気共鳴スペクトル」、「質量分析スペクトル」、「高分解能質量分析スペクトル」、「低分解能質量分析スペクトル」を意味する。クロマトグラフィーによる分離精製の箇所に記載の溶出溶媒の割合は、特に記載のない場合は体積比を示す。「 $^1\text{H-NMR}$ 」の括弧内は測定溶媒を示し、全て内部標準物質として TMS （テトラメチルシラン）を用いた。 $^1\text{H-NMR}$ における多重度は、 $s = \text{singlet}$ 、 $d = \text{doublet}$ 、 $t = \text{triplet}$ 、 $q = \text{quartet}$ 、 $m = \text{multiplet}$ 、及び $br = \text{broad}$ を意味する。また、本明細書中において、以下の略語を使用した。

10

【0215】

CDCl_3 : 重クロロホルム、

CD_3OD : 重メタノール、

Me : メチル基、

Et : エチル基、

$t\text{Bu}$: tert -ブチル基、

Boc : tert -ブトキシカルボニル基、

Cbz : (ベンジルオキシ)カルボニル基、

TBDMS : tert -ブチル(ジメチル)シリル基、

TBDPS : tert -ブチル(ジフェニル)シリル基。

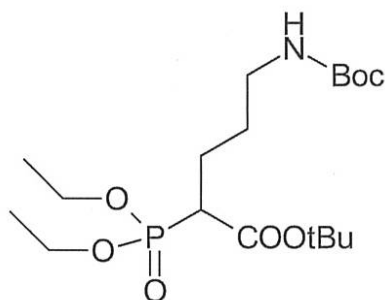
20

【0216】

[参考例1] 5 - [(tert -ブトキシカルボニル)アミノ] - 2 - (ジエトキシホスホリル)吉草酸 tert -ブチル

【0217】

【化40】



30

【0218】

ジエチルホスホノ酢酸 tert -ブチル (20.0 g) をテトラヒドロフラン (500 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (63%、3.32 g) を 0 で加え、0 で15分間、室温で1時間攪拌した。(3-プロモプロピル)カルバミン酸 tert -ブチル (20.0 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を室温でゆっくり加え、室温で18時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 - 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (26.6 g) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.31-1.36 (6H, m), 1.44 (9H, m), 1.48 (9H, m), 1.51-1.59 (2H, m), 1.78-2.00 (2H, m), 2.83 (1H, ddd, $J = 22.9, 10.7, 4.4$ Hz), 3.06-3.18 (2H, m), 4.10-4.18 (4H, m), 4.58 (1H, br)。

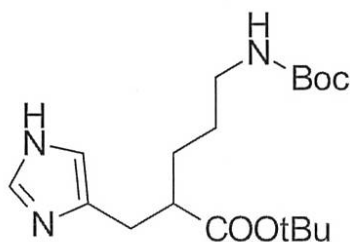
【0219】

50

【参考例 2】5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) 吉草酸 tert - ブチル

【 0 2 2 0 】

【化 4 1】



10

【 0 2 2 1 】

参考例 1 で得られた化合物 (8 . 3 5 g) のアセトニトリル (1 0 0 m L) 溶液に、室温で 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (4 . 5 8 m L) 及び塩化リチウム (1 . 3 0 g) を加えた。この懸濁液に 1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド (6 . 9 0 g) を加えて室温で終夜攪拌し、減圧下、溶媒を留去した。この溶液に酢酸エチル及び 1 0 % クエン酸水溶液を加えて分液後、有機層を順次、飽和食塩水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、(2 E) - 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - [(1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン] 吉草酸 tert - ブチルと (2 Z) - 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - [(1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン] 吉草酸 tert - ブチルの混合物 (1 1 . 3 g) を得た。この混合物をメタノール (5 0 0 m L) に懸濁し、1 0 % パラジウム炭素触媒 (含水、4 g) を加え、水素雰囲気下室温にて 3 日間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 9 / 1) で精製して標題化合物 (5 . 6 0 g) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.41 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.48-1.57 (3H, m), 1.57-1.66 (1H, m), 2.58-2.68 (1H, m), 2.73 (1H, dd, $J = 14.7, 5.3$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 14.7, 8.4$ Hz), 3.02-3.19 (2H, m), 4.67 (1H, br s), 6.79 (1H, s), 7.54 (1H, s)。

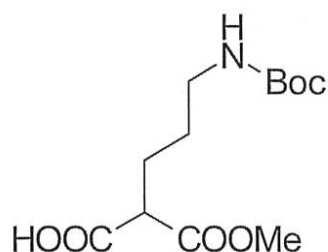
30

【 0 2 2 2 】

【参考例 3】5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (メトキシカルボニル) 吉草酸

【 0 2 2 3 】

【化 4 2】



40

【 0 2 2 4 】

マロン酸ジメチル (1 0 2 m L) にナトリウムメトキシド - メタノール溶液 (2 8 % 、 9 0 . 4 m L) を室温に加え、6 0 で 3 0 分間攪拌した。白色懸濁溶液を室温まで冷却後、(3 - プロモプロピル) カルバミン酸 tert - ブチル (1 0 6 g) を一度に加え、室温で 1 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、有機物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して { 3 - [(tert - ブトキシカルボニル)

50

アミノ]プロピル}マロン酸ジメチルの粗生成物を得た。得られたエステル(94g)をメタノール(100mL)に溶解し、水酸化リチウム一水和物(13.6g)の水(300mL)-メタノール(300mL)溶液を0 で加え、室温で15時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、有機物を酢酸エチルで抽出した。水層に2規定塩酸(160mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン-塩化メチレン/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(69.1g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 (9H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.86-2.01 (2H, m), 3.07-3.20 (2H, m), 3.43 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.64 (1H, br)。

10

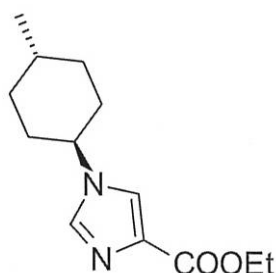
【0225】

[参考例4] 1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

[工程1] 1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル

【0226】

【化43】



20

【0227】

3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリル酸エチル(Liebigs Annalen der Chemie、1979年、1444頁)(1.52g)をtrans-4-メチルシクロヘキシルアミン(3.07g)に溶解し、70 で4時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/2)で精製し、標題化合物(1.90g)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.13 (2H, m), 1.39 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.47 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.12 (2H, m), 3.91 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 4.36 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.66 (1H, s)。

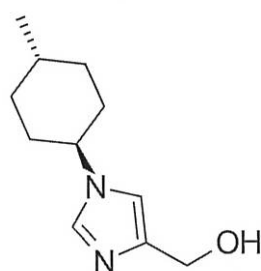
【0228】

[工程2] [1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノール

【0229】

40

【化44】



【0230】

50

水素化アルミニウムリチウム (92%、0.31 g) をテトラヒドロフラン (6 mL) に懸濁した。本参考例の工程 1 で得られた化合物 (1.50 g) をテトラヒドロフラン (6 mL) に溶解し、0 で懸濁液にゆっくりと滴下した。0 で 30 分間攪拌した後、反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、生じた無機塩をセライト濾過により除去した。濾液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをヘキサン及び酢酸エチルからなる混合溶媒 (5 : 1) で洗浄し、標題化合物 (1.09 g) を得た。

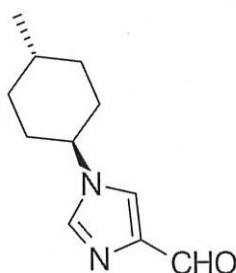
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.04-1.17 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.59-1.73 (2H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.78 (1H, br), 3.84 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 4.59 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.49 (1H, s)。

【0231】

[工程 3] 1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

【0232】

【化 45】



【0233】

本参考例の工程 2 で得られた化合物 (1.04 g) をトルエン (10 mL) に溶解した。炭酸水素ナトリウム (1.35 g) の水溶液 (5 mL)、ヨウ素 (2.72 g) 及び 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ (84 mg) を順次加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 - 1 / 2) で精製し、標題化合物 (0.900 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.09-1.19 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.11-2.18 (2H, m), 3.95 (1H, tt, $J = 12.2, 3.9$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.87 (1H, s)。

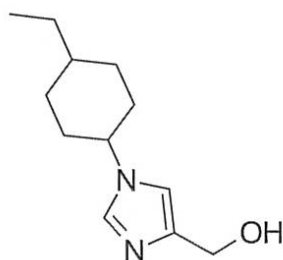
【0234】

[参考例 5] 1 - (trans - 4 - エチルシクロヘキシル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

[工程 1] [1 - (4 - エチルシクロヘキシル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] メタノール

【0235】

【化 46】



【0236】

10

20

30

40

50

3 - (ジメチルアミノ) - 2 - イソシアノアクリル酸エチル (2.00 g) を 4 - エチルシクロヘキシルアミン (3.37 g) に溶解し、70 で 4.5 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。水素化アルミニウムリチウム (92%、0.490 g) をテトラヒドロフラン (12 mL) に懸濁した。製造した粗生成物をテトラヒドロフラン (12 mL) に溶解し、0 で懸濁液にゆっくりと滴下した。0 で 30 分間攪拌した後、反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、生じた無機塩をセライト濾過により除去した。濾液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン - 塩化メチレン/メタノール = 9/1) で精製し、標

10

題化合物 (1.35 g、ジステレオマー混合物、トランス:シス = 4:1) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.91 (0.6H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.92 (2.4H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.01-1.13 (1.6H, m), 1.16-1.40 (2.8H, m), 1.50-1.97 (5H, m), 2.07-2.15 (1.6H, m), 3.85 (0.8H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 3.99 (0.2H, tt, $J = 8.6, 4.3$ Hz), 4.59 (1.6H, s), 4.60 (0.4H, s), 6.91 (0.8H, s), 6.94 (0.2H, s), 7.49 (0.8H, s), 7.53 (0.2H, s)。

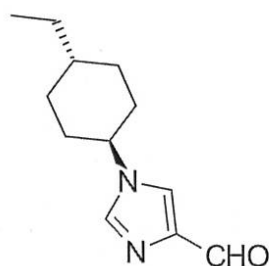
【0237】

[工程2] 1 - (trans - 4 - エチルシクロヘキシル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

【0238】

20

【化47】



【0239】

30

本参考例の工程1で得られた化合物 (1.00 g) をトルエン (10 mL) に溶解した。炭酸水素ナトリウム (1.21 g) の水溶液 (6 mL)、ヨウ素 (2.19 g) 及び 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ (75 mg) を順番に加え、室温で 12 時間攪拌した。反応溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 - 1/1) で精製し、標題化合物 (468 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.10 (2H, m), 1.19-1.34 (3H, m), 1.68 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.17 (2H, m), 3.95 (1H, tt, $J = 12.1, 3.5$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.69 (1H, s), 9.87 (1H, s)。

40

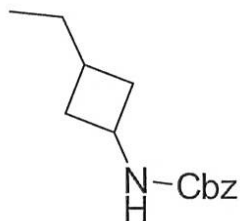
【0240】

[参考例6] 1 - (3 - エチルシクロブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

[工程1] (3 - エチルシクロブチル) カルバミン酸ベンジル

【0241】

【化 4 8】



【 0 2 4 2】

3 - エチルシクロブタンカルボン酸 (1 . 6 7 g) をトルエン (2 0 m L) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (5 . 3 2 m L) を加えた。溶液を 1 0 0 に加熱し、ジフェニルホスホリルアジド (3 . 0 9 m L) のトルエン (1 0 m L) 溶液を 4 0 分間かけて滴下した。1 0 0 で 1 5 分間攪拌した後、ベンジルアルコール (1 . 4 8 m L) を加え、さらに 1 0 0 で 1 5 分間攪拌した。反応溶液を冷却し、0 . 2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 0 / 1 - 1 0 / 1) で精製し、標題化合物 (1 . 8 1 g 、ジアステレオマー混合物、トランス : シス = 1 : 1) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.78 (1.5H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.81 (1.5H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.38 (1H, dq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.46 (1H, dq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.31-1.42 (2H, m), 1.89-2.03 (2H, m), 2.41-2.54 (1H, m), 4.00 (0.5H, m), 4.23 (0.5H, m), 4.75-4.90 (1H, br), 5.06 (2H, s), 7.22-7.40 (5H, m)。

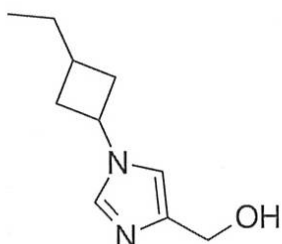
20

【 0 2 4 3】

[工程 2] [1 - (3 - エチルシクロブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メタノール

【 0 2 4 4】

【化 4 9】



30

【 0 2 4 5】

本参考例の工程 1 で得られた化合物 (1 . 8 1 g) を酢酸メチル (7 m L) に溶解し、1 0 % パラジウム炭素触媒 (含水、1 0 0 m g) を加え、常圧水素雰囲気下室温で 8 時間攪拌した。セライト濾過した後、濾液を減圧下濃縮して 3 - エチルシクロブタンアミンの粗生成物を得た。この粗生成物と 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - イソシアノアクリル酸エチル (6 5 0 m g) を混合し、封管中 7 5 で 1 0 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 - 1 / 2) で精製し、1 - (3 - エチルシクロブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルを得た。

40

【 0 2 4 6】

水素化アルミニウムリチウム (9 2 % 、 8 0 m g) をテトラヒドロフラン (4 m L) に懸濁した。この懸濁液に、1 - (3 - エチルシクロブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルのテトラヒドロフラン (5 m L) 溶液を 0 でゆっくりと滴下した。0 で 3 0 分間攪拌した後、反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、飽和硫酸ナトリウム水

50

溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後、生じた無機塩をセライト濾過により除去した。濾液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン - 塩化メチレン/メタノール = 5 / 1）で精製し、標題化合物（119 mg、ジアステレオマー混合物、トランス：シス = 1 : 1）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.86 (1.5H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.90 (1.5H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.48 (1H, dq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.56 (1H, dq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.84-1.93 (1H, m), 1.96-2.08 (0.5H, m), 2.20-2.32 (1.5H, m), 2.39-2.49 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 4.38 (0.5H, tt, $J = 9.4, 7.8$ Hz), 4.59 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.63 (0.5H, tt, $J = 7.8, 7.4$ Hz), 6.93 (0.5H, s), 6.98 (0.5H, s), 7.46 (0.5H, s), 7.49 (0.5H, s)。

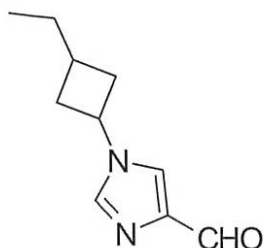
【0247】

10

[工程3] 1 - (3 - エチルシクロブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

【0248】

【化50】



20

【0249】

本参考例の工程2で得られた化合物（119 mg）をトルエン（5 mL）に溶解した。この溶液に、炭酸水素ナトリウム（166 mg）の水溶液（4 mL）、ヨウ素（305 mg）及び2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ（11 mg）を順番に加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1 - 1 / 2）で精製し、標題化合物（115 mg、ジアステレオマー混合物、トランス：シス = 1 : 1）を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.86 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.90 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.51 (1H, dq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.59 (1H, dq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.87-1.97 (1H, m), 2.04-2.13 (0.5H, m), 2.28-2.38 (1.5H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 4.48 (0.5H, tt, $J = 9.0, 7.8$ Hz), 4.72 (0.5H, tt, $J = 7.8, 7.4$ Hz), 7.58 (0.5H, s), 7.61 (0.5H, s), 7.69 (0.5H, s), 7.74 (0.5H, s), 9.87 (0.5H, s), 9.88 (0.5H, s)。

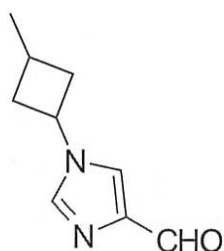
【0250】

[参考例7] 1 - (3 - メチルシクロブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

【0251】

40

【化51】



【0252】

50

参考例 6 と同様にして、3 - メチルシクロブタンカルボン酸 (1 . 7 0 g) から標題化合物 (9 . 1 m g 、ジエステレオマー混合物、トランス : シス = 1 : 1) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.18 (1.5H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.27 (1.5H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.93 (1H, m), 2.22-2.32 (1.5H, m), 2.46-2.60 (1.5H, m), 2.74 (1H, m), 4.46 (0.5H, tt, $J = 9.4, 7.4$ Hz), 4.79 (0.5H, tt, $J = 7.8, 7.4$ Hz), 7.58 (0.5H, s), 7.61 (0.5H, s), 7.70 (0.5H, s), 7.73 (0.5H, s), 9.87 (0.5H, s), 9.88 (0.5H, s)。

【 0 2 5 3 】

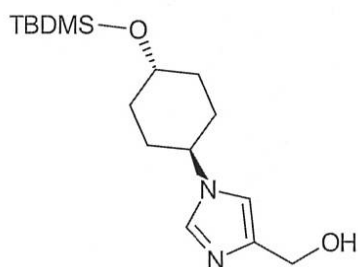
[参考例 8] 1 - (t r a n s - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

[工程 1] [1 - (t r a n s - 4 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } シクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メタノール

10

【 0 2 5 4 】

【 化 5 2 】



20

【 0 2 5 5 】

3 - (ジメチルアミノ) - 2 - イソシアノアクリル酸エチル (3 0 0 m g) を t r a n s - 4 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } シクロヘキシルアミン (S y n t h e t i c C o m m u n i c a t i o n s , 1 9 9 0 年、2 0 巻、1 0 7 3 頁) (1 . 0 2 g) と混合し、8 5 で 1 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 - 1 / 1) で精製した。水素化アルミニウムリチウム (9 2 % 、 1 0 5 m g) をテトラヒドロフラン (8 m L) に懸濁した。製造した粗生成物をテトラヒドロフラン (6 m L) に溶解し、0 で懸濁液にゆっくりと滴下した。0 で 1 時間攪拌した後、反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、生じた無機塩をセライト濾過により除去した。濾液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをヘキサン及び酢酸エチルからなる混合溶媒 (2 : 1) で洗浄し、標題化合物 (2 6 0 m g) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.09 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.50 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.96-2.10 (4H, m), 3.76 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.48 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.64 (1H, s)。

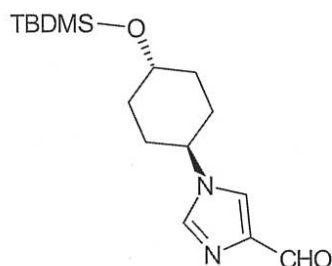
【 0 2 5 6 】

[工程 2] 1 - (t r a n s - 4 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } シクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

40

【 0 2 5 7 】

【化 5 3】



【 0 2 5 8 】

10

本参考例の工程 1 で得られた化合物 (2 6 0 m g) をトルエン (1 0 m L) 及び塩化メチレン (1 m L) に溶解した。炭酸水素ナトリウム (2 1 0 m g 、 2 . 5 0 m m o l) の水溶液 (8 m L) 、ヨウ素 (3 7 0 m g) 及び 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ (1 5 m g) を順番に加え、室温で 1 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 - 1 / 1) で精製し、標題化合物 (2 5 8 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.08 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.52 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.16 (2H, m), 3.68 (1H, m), 4.00 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.67 (1H, s), 9.87 (1H, s)。

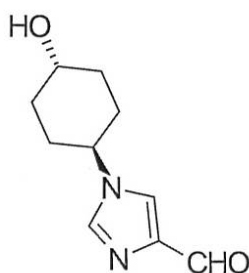
20

【 0 2 5 9 】

[工程 3] 1 - (t r a n s - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

【 0 2 6 0 】

【化 5 4】



30

【 0 2 6 1 】

本参考例の工程 2 で得られた化合物 (5 4 0 m g) をテトラヒドロフラン (8 m L) に溶解した。この溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウムテトラヒドロフラン溶液 (1 . 0 M 、 2 . 6 2 m L) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをジオールシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 - 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (2 5 0 m g) として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.52 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11-2.25 (4H, m), 3.76 (1H, m), 4.03 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.87 (1H, s)。

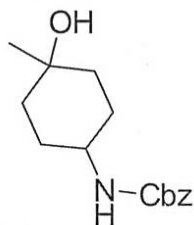
【 0 2 6 2 】

[参考例 9] 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

[工程 1] (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) カルバミン酸ベンジル

【 0 2 6 3 】

【化55】



【0264】

(4-オキシシクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル(2.00g)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、塩化セリウム(5.98g)を加えた。反応溶液を-78に冷却した後、メチルリチウムジエチルエーテル溶液(1.6M、15.2mL)を加え、-78で1時間、0で3時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=9/1-2/1)で精製し、標題化合物のジアステレオマー混合物(1.31g、トランス：シス=3：7)を得た。

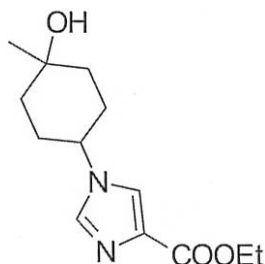
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.23 (3H, s), 1.44-1.67 (6H, m), 1.81 (2H, m), 3.48 (1H, m), 4.65 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.29-7.41 (5H, m)。

【0265】

[工程2] 1-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル

【0266】

【化56】



【0267】

本参考例の工程1で得られた化合物をエタノール(12mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(含水、400mg)を加え、常圧水素雰囲気下室温で15時間撹拌した。セライト濾過した後、濾液を減圧下濃縮し4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノールの粗生成物を得た。この粗生成物と3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリル酸エチル(450mg)を混合し、75で8時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/1-酢酸エチル)で精製し、標題化合物のジアステレオマー混合物(462mg、トランス：シス=1：3)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.31 (2.25H, s), 1.34 (0.75H, s), 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.52-1.70 (2H, m), 1.77-1.96 (4H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 3.93 (0.75H, tt, $J = 12.2, 3.9$ Hz), 4.06 (0.25H, m), 4.12 (0.5H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.36 (1.5H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.68 (0.25H, s), 7.70 (0.75H, s)。

【0268】

[工程3] 1-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

【0269】

10

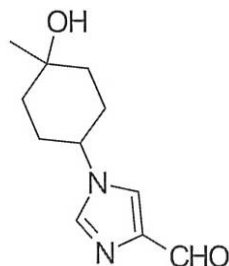
20

30

40

50

【化 5 7】



【 0 2 7 0】

10

水素化アルミニウムリチウム (92%、60 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に懸濁した。この懸濁液に、本参考例の工程 2 で得られた化合物 (455 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を 0 でゆっくりと滴下した。0 で 4 時間、室温で 30 分間攪拌した後、反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、生じた無機塩をセライト濾過により除去した。濾液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を塩化メチレン (8 mL) 及びクロロホルム (4 mL) に溶解し、二酸化マンガン (2.00 g) を加えた。室温で 15 時間攪拌した後、無機塩をセライト濾過により除去した。濾液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 - 酢酸エチル) で精製し、標題化合物のジアステレオマー混合物 (300 mg、トランス: シス = 1:3) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (2.25H, s), 1.36 (0.75H, s), 1.54-1.73 (2H, m), 1.78-2.00 (4H, m), 2.11-2.23 (2H, m), 3.97 (0.75H, tt, $J = 12.2, 3.9$ Hz), 4.10 (0.25H, m), 7.66 (1H, s), 7.72 (0.25H, s), 7.75 (0.75H, s), 9.86 (0.75H, s), 9.87 (0.25H, s)。

【 0 2 7 1】

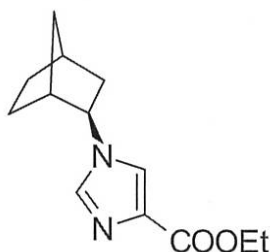
[参考例 10] 1-[exo-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

[工程 1] 1-[exo-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル

30

【 0 2 7 2】

【化 5 8】



40

【 0 2 7 3】

3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリル酸エチル (0.58 g) を exo-2-アミノノルボルナン (0.46 g) に溶解し、150 で 1.5 時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン-塩化メチレン/メタノール = 95/5、及び酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (0.50 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22-1.37 (3H, m), 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.56-1.65 (2H, m), 1.65-1.73 (1H, m), 1.75-1.82 (1H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.52-2.55 (1H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.67 (1H, s)。

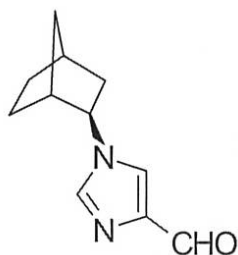
【 0 2 7 4】

50

【工程 2】1 - [e x o - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

【 0 2 7 5 】

【化 5 9】



10

【 0 2 7 6 】

参考例 4 の工程 2 及び工程 3 と同様にして、本参考例の工程 1 で得られた化合物 (0 . 5 0 g) から、標題化合物 (0 . 2 1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.23-1.41 (3H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 1.75-1.82 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.53-2.57 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.69 (1H, s), 9.87 (1H, s)。

【 0 2 7 7 】

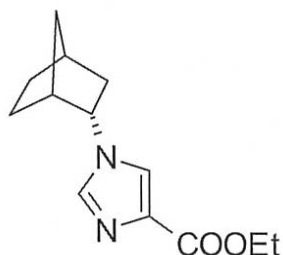
【参考例 11】1 - [e n d o - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

20

【工程 1】1 - [e n d o - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチル

【 0 2 7 8 】

【化 6 0】



30

【 0 2 7 9 】

3 - (ジメチルアミノ) - 2 - イソシアノアクリル酸エチル (0 . 5 8 g) 及び e n d o - 2 - アミノノルボルナン・塩酸塩 (0 . 6 1 g) を n - ブタノール (5 . 8 m L) に溶解後、室温でトリエチルアミン (0 . 5 8 m L) を加え、150 で 6 . 5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 5 0 / 5 0 - 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (0 . 1 3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.19-1.71 (7H, m), 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.19-2.27 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.60 (1H, m), 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.44-4.49 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.65 (1H, s)。

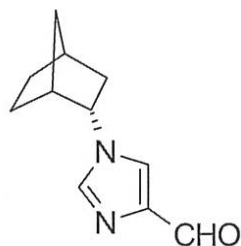
40

【 0 2 8 0 】

【工程 2】1 - [e n d o - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

【 0 2 8 1 】

【化 6 1】



【 0 2 8 2】

10

参考例 4 の工程 2 及び工程 3 と同様にして、本参考例の工程 1 で得られた化合物 (0 . 4 2 g) から、標題化合物 (0 . 1 7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.18-1.25 (1H, m), 1.30-1.37 (1H, m), 1.44-1.73 (5H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.62 (1H, m), 4.47-4.53 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.89 (1H, s)。

【 0 2 8 3】

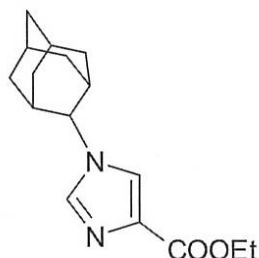
[参考例 1 2] 1 - アダマンタン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

[工程 1] 1 - アダマンタン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチル

【 0 2 8 4】

【化 6 2】

20



【 0 2 8 5】

30

3 - (ジメチルアミノ) - 2 - イソシアノアクリル酸エチル (0 . 5 0 g)、2 - アミノアダマンタン (0 . 5 4 g)、及び n - ブタノール (2 . 5 mL) を加え、150 で 1 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン - 塩化メチレン / メタノール = 9 5 / 5、及び酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (0 . 2 4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.61-2.08 (12H, m), 2.52 (2H, m), 4.20 (1H, m), 4.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.67 (1H, s), 7.76 (1H, s)。

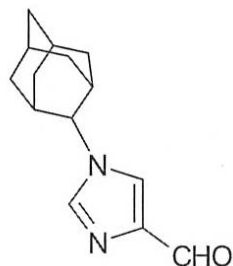
【 0 2 8 6】

[工程 2] 1 - アダマンタン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

【 0 2 8 7】

【化 6 3】

40



【 0 2 8 8】

参考例 4 の工程 2 及び工程 3 と同様にして、本参考例の工程 1 で得られた化合物 (0 .

50

37g) から、標題化合物 (0.15g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.49-2.10 (12H, m), 2.53 (2H, m), 4.24 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.80 (1H, s), 9.90 (1H, s)。

【0289】

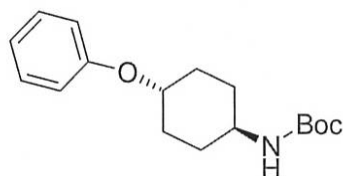
[参考例13] 1-(trans-4-フェノキシシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

[工程1] (trans-4-フェノキシシクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル

【0290】

【化64】

10



【0291】

(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル(2.00g)、フェノール(1.14g)及びトリフェニルホスフィン(3.17g)をテトラヒドロフラン(40.0mL)に溶解後、室温でジイソプロピルアゾジカルボキシラート(6.49mL)を滴下し、室温で63時間攪拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル=90/10)で精製し、標題化合物(1.80g)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20-1.30 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.51-1.61 (2H, m), 2.05-2.16 (4H, m), 3.47-3.58 (1H, m), 4.17 (1H, m), 6.81-6.95 (3H, m), 7.21-7.29 (2H, m)。

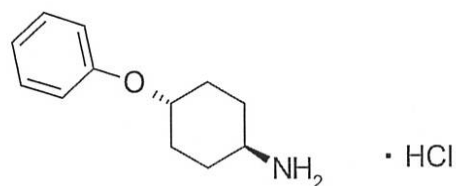
【0292】

[工程2] trans-4-フェノキシシクロヘキサンアミン・塩酸塩

【0293】

【化65】

30



【0294】

本参考例の工程1で得られた化合物(1.80g)を酢酸エチル(18.0mL)に溶解し、室温で4M-塩酸/酢酸エチル(18.0mL)を加え、1時間攪拌した。反応液にヘキサン(18.0mL)を加えた後、析出した固体を濾取し、ヘキサン及び酢酸エチルからなる混合溶媒(50:50)で洗浄して、標題化合物(1.01g)を得た。

40

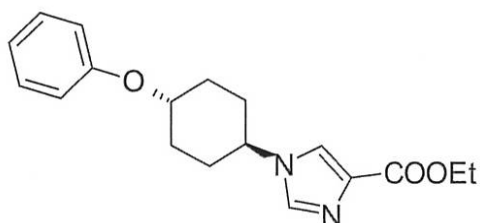
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.48-1.61 (4H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 4.28 (1H, m), 6.87-6.94 (3H, m), 7.21-7.28 (2H, m)。

【0295】

[工程3] 1-(trans-4-フェノキシシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル

【0296】

【化66】



【0297】

3 - (ジメチルアミノ) - 2 - イソシアノアクリル酸エチル (0.70 g) 及び本参考例の工程2で得られた化合物 (1.14 g) を n - ブタノール (7.0 mL) に溶解後、室温でトリエチルアミン (0.70 mL) を加え、150 で3.25時間攪拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 50 / 50 - 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (0.28 g) を得た。

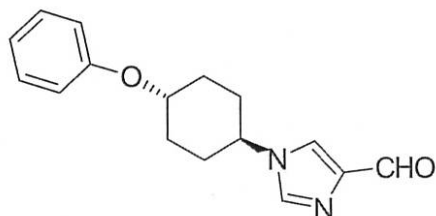
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.39 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.57-1.71 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.22-2.37 (4H, m), 4.08 (1H, m), 4.29 (1H, m), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.69 (1H, s)。

【0298】

[工程4] 1 - (trans - 4 - フェノキシシクロヘキシル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

【0299】

【化67】



【0300】

参考例4の工程2及び工程3と同様にして、工程3で得られた化合物 (0.28 g) から、標題化合物 (0.07 g) を得た。

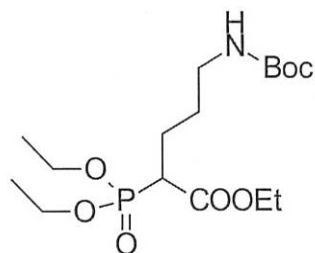
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.62-1.73 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.24-2.38 (4H, m), 4.11 (1H, m), 4.30 (1H, m), 6.88-7.01 (3H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.71 (1H, s), 9.88 (1H, s)。

【0301】

[参考例14] 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - (ジエトキシホスホリル) 吉草酸エチル

【0302】

【化68】



【0303】

参考例1と同様にして、ホスホノ酢酸トリエチル (10 g) から標題化合物 (14.1

10

20

30

40

50

g) を合成した。

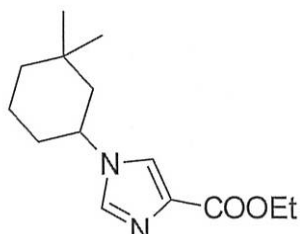
【0304】

[参考例15] 1-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

[工程1] 1-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル

【0305】

【化69】



10

【0306】

ヒドロキシルアミン塩酸塩(8.76g)を水(100mL)に溶解し、酢酸ナトリウム(17.8g)及び3,3-ジメチルシクロヘキサノン(4.55g)のメタノール(20mL)溶液を室温に加え、1.5時間加熱還流した。有機物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒留去し3,3-ジメチルシクロヘキサノンオキシムの粗生成物を得た。

20

【0307】

水素化リチウムアルミニウム(4.11g)をテトラヒドロフラン(100mL)に懸濁させ、上記で得られた3,3-ジメチルシクロヘキサノンオキシムの粗生成物のテトラヒドロフラン(50mL)溶液を氷冷にて滴下し、続いて10.5時間加熱還流した。反応液に硫酸ナトリウム10水和物を氷冷にて加え、続いて酢酸エチルを加え30分間撹拌した。セライト濾過し濾液を減圧下溶媒留去して3,3-ジメチルシクロヘキシルアミンの粗生成物を得た。

【0308】

この粗生成物及び3-(ジメチルアミノ)-2-イソシアノアクリル酸エチル(3.04g)を混合し、70℃で16時間撹拌した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1-1/3)で精製し、標題化合物(3.51g)を得た。

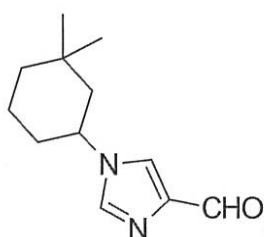
30

【0309】

[工程2] 1-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

【0310】

【化70】



40

【0311】

参考例4の工程2及び工程3と同様にて、本参考例の工程1で得られた化合物(3.51g)から標題化合物(1.23g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92-0.96 (1H, m), 1.03 (6H, s), 1.18-1.26 (1H, m), 1.46-1.68 (3H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 7.62 (1H, s),

50

7.68 (1H, s), 9.86 (1H, s)。

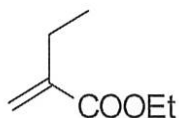
【0312】

[参考例16] (2-ホルミルブチル)カルバミン酸tert-ブチル

[工程1] 2-メチレン酪酸エチル

【0313】

【化71】



10

【0314】

炭酸カリウム (5.5 g) を水 (15 mL) に溶解し、2-(ジエトキシホスホリル)酪酸エチル (5.0 g) 及び37%ホルムアルデヒド水溶液 (6.2 g) を室温にて加え、85 で45分間攪拌した。ジエチルエーテルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧下溶媒留去することで粗生成物を得た。

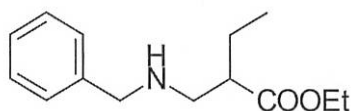
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.08 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.30-2.36 (2H, m), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.51-5.52 (1H, m), 6.12-6.14 (1H, m)。

【0315】

[工程2] 2-[(ベンジルアミノ)メチル]酪酸エチル

【0316】

【化72】



20

【0317】

工程1で得られた化合物をエタノール (7 mL) に溶解し、ベンジルアミン (2.7 mL) を室温にて加え70 で17時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル = 7/3) で精製し、標題化合物 (2.34 g) を得た。

30

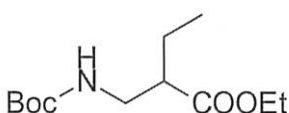
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.53-1.70 (2H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 2.69 (1H, dd, $J = 11.9, 4.9$ Hz), 2.88 (1H, dd, $J = 11.9, 8.8$ Hz), 3.79 (2H, d, $J = 4.3$ Hz), 4.13-4.19 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.29-7.32 (3H, m)。

【0318】

[工程3] 2-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}酪酸エチル

【0319】

【化73】



40

【0320】

工程2で得られた化合物 (2.34 g) をエタノール (50 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 (含水, 1.17 g) を加え水素雰囲気下4時間攪拌した。つぎに二炭酸ジ-tert-ブチル (2.6 g) を加え一晩攪拌した。更に二炭酸ジ-tert-ブチル (1.3 g) を加え1時間攪拌した。触媒を濾過、濾液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル = 8/2) で精製し、標題化合物 (1.97 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.43 (9H,

50

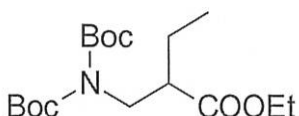
s), 1.49-1.71 (2H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 4.11-4.20 (3H, m), 4.86 (1H, br s)。

【0321】

[工程4] 2 - { [ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル} 酪酸エチル

【0322】

【化74】



10

【0323】

工程3で得られた化合物(578 mg)のテトラヒドロフラン(15 mL)溶液にn-BuLiヘキサン溶液(1.65 M、1.57 mL)を-78℃にて加え、1時間撹拌した。次に二炭酸ジ-tert-ブチル(668 mg)を-78℃にて加え徐々に昇温させそのまま一晩撹拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=98/2-90/10)で精製し、標題化合物(684 mg)を得た。

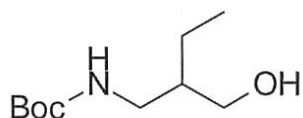
【0324】

[工程5] [2 - (ヒドロキシメチル)ブチル]カルバミン酸tert-ブチル

20

【0325】

【化75】



【0326】

水素化リチウムアルミニウム(153 mg)をテトラヒドロフラン(20 mL)に懸濁させ、工程4で得られた化合物のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液を氷冷にて滴下しそのまま一晩撹拌した。反応液に硫酸ナトリウム10水和物を氷冷にて加え、続いて酢酸エチルを加え撹拌した。セライト濾過し濾液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=9/1-3/7)で精製し、標題化合物(168 mg)を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.19-1.37 (2H, m), 1.45 (9H, s), 3.06-3.13 (1H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 4.78 (1H, br s)。

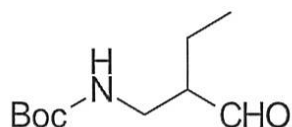
【0327】

[工程6] (2 -ホルミルブチル)カルバミン酸tert-ブチル

【0328】

【化76】

40



【0329】

オキザリルクロライド(141 μL)を塩化メチレン(1 mL)に溶解し、ジメチルスルホキシド(176 μL)の塩化メチレン(1 mL)溶液を-78℃にて滴下し15分間撹拌した。これに工程5で得られた化合物(168 mg)の塩化メチレン(2 mL)溶液を-78℃にて滴下し2時間撹拌した。これにトリエチルアミン(695 μL)を加え0℃に昇温させそのまま一晩撹拌した。反応溶液に塩化メチレンを加え、水及び飽和食塩水

50

で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 9 / 1 - 7 / 3）で精製し、標題化合物（113 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.02 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.42 (9H, s), 1.48-1.54 (1H, m), 1.70-1.81 (1H, m), 2.43-2.51 (1H, m), 3.27-3.40 (2H, m), 4.82 (1H, br s), 9.68-9.69 (1H, m)。

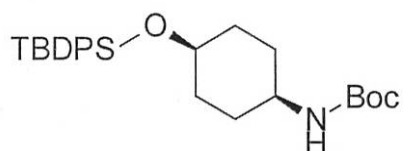
【0330】

[参考例17] 1 - (cis - 4 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } シクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

[工程1] (cis - 4 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } シクロヘキシル) カルバミン酸 tert - ブチル

【0331】

【化77】



【0332】

(cis - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバミン酸 tert - ブチル (2.0 g) のジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液にイミダゾール (756 mg) 及び t - ブチルジフェニルクロロシラン (2.86 mL) を氷冷にて加え24時間攪拌した。更にイミダゾール (226 mg) 及び t - ブチルジフェニルクロロシラン (858 μL) を加え6日間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、10%食塩水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧下溶媒留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン / 酢酸エチル = 98 / 2 - 9 / 1）で精製し標題化合物 (5.09 g) を得た。

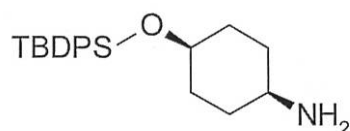
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.07 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.57-1.71 (8H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.88-3.92 (1H, m), 4.50-4.57 (1H, m), 7.34-7.44 (6H, m), 7.64-7.66 (4H, m)。

【0333】

[工程2] cis - 4 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } シクロヘキサンアミン

【0334】

【化78】



【0335】

工程2で得られた化合物を塩化メチレン (25 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を氷冷にて加え45分間攪拌した。トリフルオロ酢酸 (5 mL) を氷冷にて更に加え1時間攪拌した。炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧下溶媒留去することで標題化合物の粗生成物 (4.17 g) を得た。

【0336】

[工程3] 1 - (cis - 4 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } シクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチル

【0337】

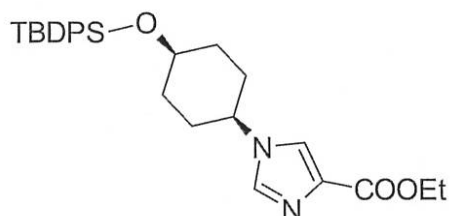
10

20

30

40

【化 79】



【0338】

工程 2 で得られた化合物と 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - イソシアノアクリル酸エチル (1.56 g) を混合し、70 で 33 時間攪拌した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 8 / 2 - 酢酸エチル) で精製し標題化合物 (870 mg) を得た。

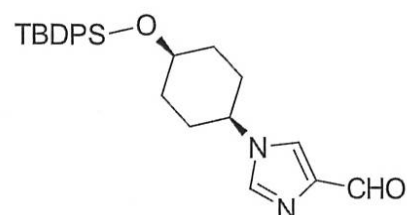
10

【0339】

[工程 4] 1 - (cis - 4 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} シクロヘキシル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

【0340】

【化 80】



20

【0341】

参考例 4 の工程 2 及び 3 と同様にして、本参考例の工程 3 で得られた化合物から標題化合物 (307mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.11 (9H, s), 1.42-1.49 (2H, m), 1.81-1.93 (4H, m), 2.24-2.32 (2H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.07-4.10 (1H, m), 7.37-7.41 (4H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 7.65-7.67 (5H, m), 7.75 (1H, s), 9.90 (1H, s)。

30

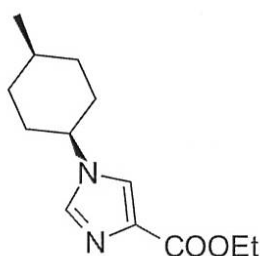
【0342】

[参考例 18] 1 - (cis - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

[工程 1] 1 - (cis - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチル

【0343】

【化 81】



40

【0344】

cis - 4 - メチルシクロヘキシルアミン塩酸塩 (5.0 g) に水及び炭酸水素ナトリウムを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して cis - 4 - メチルシクロヘキシルアミンのフリー体 (770 mg) を調整した。さらに、上記で得ら

50

れた水層に5規定の塩酸を加え、Porapak Rxn CX (イオン交換樹脂、30 g)を加え室温で放置した。樹脂をイオン交換水で洗浄後、0.4規定アンモニア/メタノール溶液で溶出した。溶出液を濃縮し、cis-4-メチルシクロヘキシルアミンのフリー体(1.01 g)を得た。得られたフリー体を合わせて(1.78 g)、参考例4の工程1と同様の反応により、標題化合物(1.67 g)を得た。

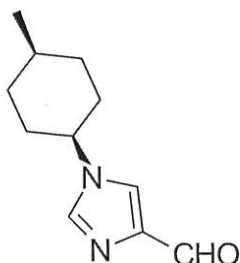
【0345】

[工程2] 1-(cis-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

【0346】

【化82】

10



【0347】

水素化リチウムアルミニウム(0.35 g)をテトラヒドロフラン(10 mL)に懸濁し、氷冷下、本参考例の工程1で得られた化合物(1.67 g)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液を滴下した。0で30分間攪拌した後、室温で2時間40分攪拌し、冷却下、水(2 mL)、5規定水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)及び水(6 mL)を順に加えた。室温で2時間攪拌した後、無水硫酸ナトリウムを加えて濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン(20 mL)に溶解し、二酸化マンガン(21.6 g)を加えて室温で17時間攪拌後セライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=50/50-20/80)にて精製し、標題化合物(0.79 g)を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.45-1.52 (2H, m), 1.64-1.73 (3H, m), 1.85-2.07 (4H, m), 4.06-4.13 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.89 (1H, s)。

30

【0348】

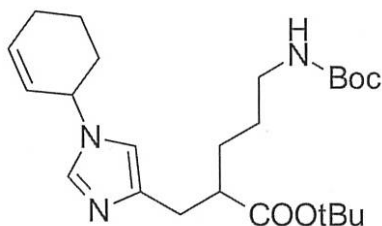
[実施例1] 5-アミノ-2-[(1-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]吉草酸

[工程1] 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(1-シクロヘキサ-2-エン-1-イル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]吉草酸tert-ブチル

【0349】

【化83】

40



【0350】

参考例2で得られた化合物(200 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(63%、43 mg)を0で加えた。0で15分間、室温で45分間攪拌した後、3-プロモシクロヘキセン(90%、0.150 mL)を0

50

で加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン-塩化メチレン/メタノール=10/1）で精製し、標題化合物（220mg）を得た。

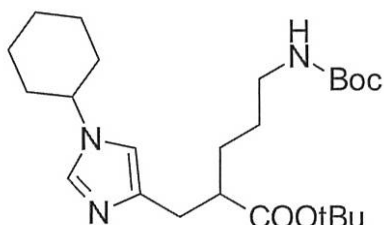
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.39 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.47-2.15 (10H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.02-3.18 (2H, m), 4.61 (1H, m), 4.76 (1H, br), 5.70 (1H, m), 6.05 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.42 (1H, s)。

【0351】

[工程2] 5 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 2 - [(1-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル] 吉草酸 tert-ブチル

【0352】

【化84】



10

20

【0353】

本実施例の工程1で得られた化合物（250mg）のエタノール（6mL）溶液に10%パラジウム炭素触媒（含水、200mg）を懸濁させた。常圧水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=20/1-10/1）で精製し、標題化合物（240mg）を得た。

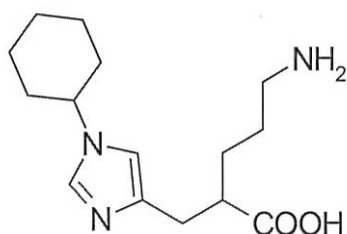
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.19-1.36 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.48-1.64 (5H, m), 1.73 (1H, m), 1.88 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.59-2.70 (2H, m), 2.84 (1H, m), 3.05-3.16 (2H, m), 3.81 (1H, m), 4.76 (1H, br), 6.68 (1H, s), 7.42 (1H, s)。

【0354】

[工程3] 5 - アミノ - 2 - [(1-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル] 吉草酸

【0355】

【化85】



30

40

【0356】

本実施例の工程2で得られた化合物（100mg）をテトラヒドロフラン（1mL）に溶解し、2規定塩酸（5mL）を加えた。2.5時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗塩酸塩を水に溶解し、DOWEX 50WX8-200を加えた。樹脂を水で洗浄した後、4%アンモニア水で溶出した。溶出液を濃縮して標題化合物（7.0mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.23-1.75 (10H, m), 1.87 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.84-2.95 (3H, m), 3.95 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.57 (1H, s)。

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_2$: 302.1845 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; found: 302.1835。

50

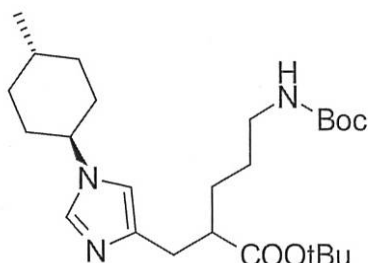
【0357】

[実施例2] 5 - アミノ - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

[工程1] 5 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸 t e r t - ブチル

【0358】

【化86】



10

【0359】

参考例1で得られた化合物(970mg)をアセトニトリル(7mL)に溶解し、塩化リチウム(100mg)を加えた。室温で1時間攪拌した後、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.38mL)を加えた。さらに室温で30分間攪拌した後、参考例4で得られた化合物(350mg)のアセトニトリル(4mL)溶液を加え、室温で14時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をエタノール(10mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(含水、200mg)を加え、常圧水素雰囲気下室温で9時間攪拌した。セライト濾過した後、濾液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール-塩化メチレン/メタノール=20/1)で精製し、標題化合物(435mg)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.05-1.14 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.41-1.68 (7H, m), 1.44 (9H, s), 1.81-1.87 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.60-2.69 (2H, m), 2.84 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.78 (1H, tt, $J = 11.7, 3.9$ Hz), 4.73 (1H, br), 6.67 (1H, s), 7.40 (1H, s)。

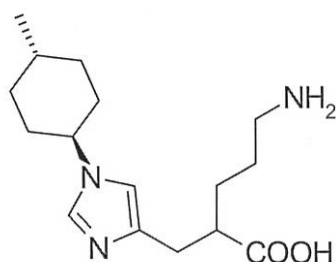
30

【0360】

[工程2] 5 - アミノ - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

【0361】

【化87】



40

【0362】

本実施例の工程1で得られた化合物(430mg)に2規定塩酸(5mL)を加え、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた粗塩酸塩を水に溶解し、DOWEX 50WX8-200を加えた。樹脂を水で洗浄した後、4%アンモニア水で溶出した。溶出液を濃縮し、粗生成物をアセトンで洗浄して標記化合物(90mg)を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.07-1.20 (2H, m), 1.38-1.77 (7H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.43-2.57 (2H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.92 (1H, tt, $J = 11.7, 3.5$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.54 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$: 294.2182 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; found: 294.2183.

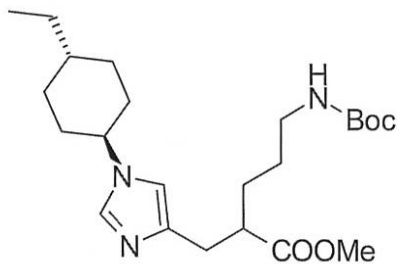
【0363】

[実施例3] 5-アミノ-2- {[1-(trans-4-エチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

[工程1] 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2- {[1-(trans-4-エチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸メチル

【0364】

【化88】



【0365】

参考例5で得られた化合物(100mg)及び参考例3で得られた化合物(267mg)をシクロヘキサン(5mL)に懸濁した。この懸濁液にピペリジン(0.048mL)及びプロピオン酸(0.036mL)のシクロヘキサン溶液(2mL)を加え、10時間加熱還流した。冷却後、反応溶液に炭酸カリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をメタノール(8mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(含水、200mg)を加え、常圧水素雰囲気下室温で8時間攪拌した。セライト濾過した後、濾液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/2)で精製し、標題化合物(185mg)を得た。

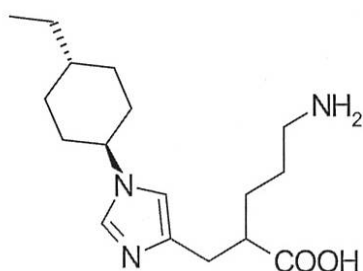
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.91 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.06 (2H, m), 1.15-1.68 (9H, m), 1.44 (9H, s), 1.93 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 13.7, 5.9$ Hz), 2.80 (1H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz), 3.03-3.17 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.81 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 4.76 (1H, br), 6.68 (1H, s), 7.47 (1H, s).

【0366】

[工程2] 5-アミノ-2- {[1-(trans-4-エチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

【0367】

【化89】



【0368】

本実施例の工程1で得られた化合物(180mg)に5規定塩酸(4mL)を加え、3

10

20

30

40

50

時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた粗塩酸塩をメタノールに溶解し、DOWEX 50WX8-200を加えた。樹脂を水で洗浄した後、4%アンモニア水で溶出した。溶出液を濃縮し、粗生成物をアセトンで洗浄して標題化合物(53mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.92 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.10 (2H, m), 1.17-1.33 (3H, m), 1.42-1.75 (6H, m), 1.91 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.43-2.58 (2H, m), 2.79-2.95 (3H, m), 3.93 (1H, tt, $J = 12.1, 3.5$ Hz), 6.94 (1H, s), 7.56 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$: 308.2338 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; found: 308.2338.

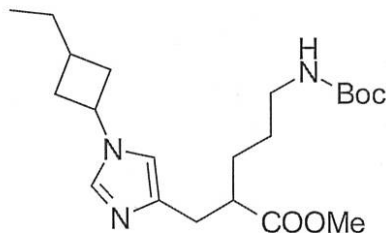
【0369】

[実施例4] 5-アミノ-2-{[1-(3-エチルシクロブチル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

[工程1] 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-{[1-(3-エチルシクロブチル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸メチル

【0370】

【化90】



【0371】

参考例6で得られた化合物(115mg)及び参考例3で得られた化合物(355mg)をシクロヘキサン(6mL)に懸濁した。ピペリジン(0.064mL)及びプロピオン酸(0.048mL)のシクロヘキサン(3mL)溶液を加え、14時間加熱還流した。冷却後、反応溶液に炭酸カリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をエタノール(5mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(含水、200mg)を加え、常圧水素雰囲気下室温で8時間攪拌した。セライト濾過した後、濾液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1-1/2)で精製し、標題化合物(190mg、ジアステレオマー混合物、トランス:シス=1:1)を得た。

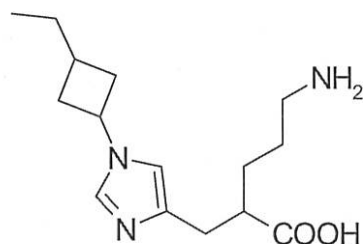
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.86 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.90 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.44-1.70 (6H, m), 1.81-1.90 (1H, m), 1.94-2.04 (0.5H, m), 2.18-2.30 (1.5H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 2.66-2.73 (1H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 3.04-3.17 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.34 (0.5H, tt, $J = 9.3, 7.8$ Hz), 4.58 (0.5H, tt, $J = 7.8, 7.3$ Hz), 4.79 (1H, br), 6.68 (0.5H, s), 6.73 (0.5H, s), 7.39 (0.5H, s), 7.42 (0.5H, s).

【0372】

[工程2] 5-アミノ-2-{[1-(3-エチルシクロブチル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

【0373】

【化 9 1】



【 0 3 7 4 】

10

本実施例の工程 1 で得られた化合物 (1 8 5 m g) に 5 規定塩酸 (4 m L) を加え、3 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた粗塩酸塩をメタノールに溶解し、DOWEX 50WX8 - 200 を加えた。樹脂をメタノールで洗浄した後、4 % アンモニア水で溶出した。溶出液を濃縮し、粗生成物をアセトンで洗浄して標題化合物 (5 1 m g 、ジアステレオマー混合物、トランス : シス = 1 : 1) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.87 (1.5H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.91 (1.5H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.45-1.73 (6H, m), 1.85-2.06 (1H, m), 2.17-2.29 (1.5H, m), 2.41-2.64 (4H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.47 (0.5H, tt, $J = 9.4, 7.8$ Hz), 4.72 (0.5H, tt, $J = 8.2, 7.8$ Hz), 6.97 (0.5H, s), 7.03 (0.5H, s), 7.53 (0.5H, s), 7.56 (0.5H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$: 280.2025 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 280.2015.

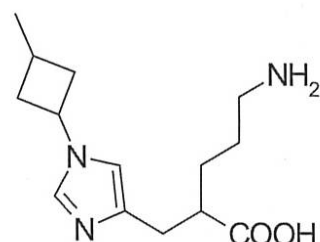
20

【 0 3 7 5 】

[実施例 5] 5 - アミノ - 2 - { [1 - (3 - メチルシクロブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

【 0 3 7 6 】

【化 9 2】



30

【 0 3 7 7 】

実施例 4 と同様にして、参考例 7 で得た化合物 (1 0 m g) から、標題化合物 (2 . 0 m g 、ジアステレオマー混合物、トランス : シス = 1 : 1) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.15 (1.5H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.24 (1.5H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.44-1.72 (4H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.10-2.22 (1.5H, m), 2.41-2.63 (4.5H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 4.45 (0.5H, tt, $J = 9.4, 7.4$ Hz), 4.79 (0.5H, tt, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.98 (0.5H, s), 7.02 (0.5H, s), 7.54 (0.5H, s), 7.57 (0.5H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$: 266.1869 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 266.1874.

40

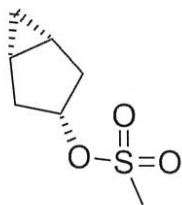
【 0 3 7 8 】

[実施例 6] (2 R S) - 5 - アミノ - 2 - ({ 1 - [(1 R , 3 S , 5 S) - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メチル) 吉草酸

[工程 1] メタンスルホン酸 (1 R , 3 r , 5 S) - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル

【 0 3 7 9 】

【化 9 3】



【0380】

(1R, 3R, 5S) - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - オール (1 . 0 0 g) の塩化メチレン (1 0 m L) 溶液にトリエチルアミン (1 . 7 0 m L) 及び塩化メタンホルホニル (0 . 9 4 m L) を 0 で加え、室温で 1 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、有機物を塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 - 2 / 1) で精製し、標題化合物 (1 . 3 4 g) を得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.44 (1H, m), 0.54 (1H, m), 1.35 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.96 (3H, s), 5.19 (1H, m)。

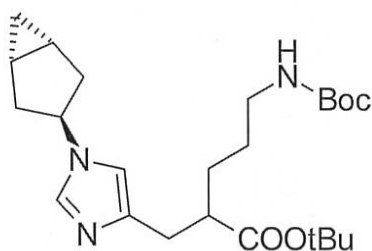
【0381】

[工程 2] (2 R S) - 2 - ({ 1 - [(1 R , 3 S , 5 S) - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メチル) - 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] 吉草酸 tert - ブチル

20

【0382】

【化 9 4】



30

【0383】

参考例 2 で得られた化合物 (2 5 0 m g) を N , N - ジメチルホルムアミド (4 m L) に溶解し、炭酸セシウム (6 9 0 m g) 及び本実施例の工程 1 で得られた化合物 (2 5 0 m g) を加えた。110 で 9 時間攪拌した後、反応溶液に水を加え、有機物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン - 塩化メチレン / メタノール = 1 0 / 1) で精製し、標題化合物 (5 5 m g) を得た。

40

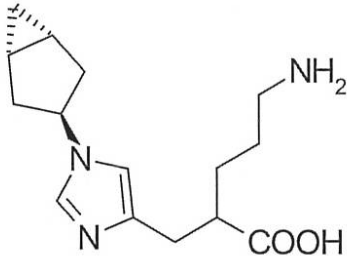
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.26 (1H, dt, J = 5.7, 3.9 Hz), 0.47 (1H, td, J = 7.8, 5.7 Hz), 1.38 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.35-2.07 (8H, m), 2.26-2.33 (2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 4.03 (1H, tt, J = 10.2, 7.4 Hz), 4.75 (1H, br), 6.65 (1H, s), 7.37 (1H, s)。

【0384】

[工程 3] (2 R S) - 5 - アミノ - 2 - ({ 1 - [(1 R , 3 S , 5 S) - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサ - 3 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メチル) 吉草酸

【0385】

【化 9 5】



【0386】

10

本実施例の工程 2 で得られた化合物 (5 5 m g) を塩化メチレン (2 m L) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (1 m L) を加え、室温で 5 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣にトルエンを加え、再び溶媒を減圧留去した。得られた粗トリフルオロ酢酸塩を水に溶解し、D O W E X 5 0 W X 8 - 2 0 0 を加えた。樹脂をメタノールで洗浄した後、4 % アンモニア水で溶出した。溶出液を濃縮し、粗生成物をアセトンで洗浄して標題化合物 (3 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.34 (1H, dt, $J = 5.4, 3.9$ Hz), 0.45 (1H, td, $J = 7.4, 5.4$ Hz), 1.38-1.45 (2H, m), 1.46-1.71 (4H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 2.23-2.30 (2H, m), 2.44-2.57 (2H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.21 (1H, tt, $J = 10.2, 7.4$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.50 (1H, s).

20

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_2$: 300.1688 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; found: 300.1679.

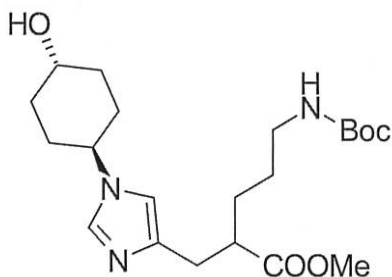
【0387】

[実施例 7] 5 - アミノ - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

[工程 1] 5 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸メチル

【0388】

【化 9 6】



30

【0389】

参考例 8 で得られた化合物 (1 8 5 m g) 及び参考例 3 で得られた化合物 (5 2 4 m g) をシクロヘキサン (6 m L) に懸濁した。ピペリジン (0 . 0 9 4 m L) 及びプロピオン酸 (0 . 0 7 1 m L) のシクロヘキサン (2 m L) 溶液を加え、12 時間加熱還流した。冷却後、反応溶液に炭酸カリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をメタノール (6 m L) に溶解し、10 % パラジウム炭素触媒 (含水、200 m g) を加え、常圧水素雰囲気下室温で 7 時間攪拌した。セライト濾過した後、濾液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン - 塩化メチレン / メタノール = 9 / 1) で精製し、標題化合物 (3 2 6 m g) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40-1.88 (8H, m), 1.43 (9H, s), 2.08-2.16 (4H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 14.6, 6.3$ Hz), 2.80 (1H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 14.6, 8.3$ Hz), 3.03-3.15

50

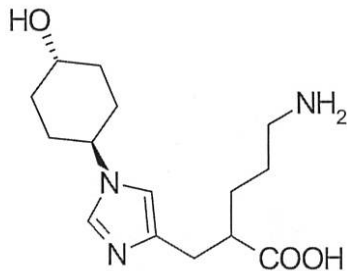
(2H, m), 3.63 (3H, s), 3.72 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.73 (1H, br), 6.67 (1H, s), 7.47 (1H, s)。

【0390】

[工程2] 5-アミノ-2- {[1-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

【0391】

【化97】



10

【0392】

本実施例の工程1で得られた化合物(246mg)に5規定塩酸(5mL)を加え、3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた粗塩酸塩をメタノールに溶解し、DOWEX 50WX8-200を加えた。樹脂を水で洗浄した後、4%アンモニア水で溶出した。溶出液を濃縮し、粗生成物をアセトンで洗浄して標題化合物(74mg)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.39-1.87 (8H, m), 2.01-2.13 (4H, m), 2.53-2.69 (2H, m), 2.84-2.97 (3H, m), 3.64 (1H, m), 4.09 (1H, m), 7.10 (1H, s), 8.01 (1H, s)。

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$: 296.1974 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 296.1975。

【0393】

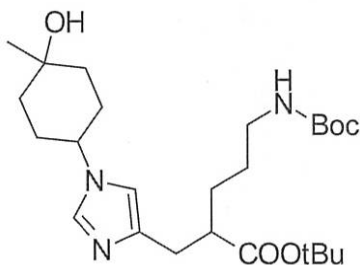
[実施例8] 5-アミノ-2- {[1-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

[工程1] 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2- {[1-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸
tert-ブチル

30

【0394】

【化98】



40

【0395】

参考例1で得られた化合物(796mg)をアセトニトリル(6mL)に溶解し、塩化リチウム(111mg)を加えた。室温で1時間攪拌した後、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.34mL)を加えた。さらに室温で1時間攪拌した後、参考例9で得られた化合物(300mg)のアセトニトリル(4mL)溶液を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をエタノール(10mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(含水、150mg)を加え、常圧水素雰囲気下室温で9時間攪拌した。セライト濾過した後、濾液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶

50

媒：ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 - 1 / 3) で精製し、標題化合物のジアステレオマー混合物 (431 mg、トランス：シス = 1 : 3) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.29 (2.25H, s), 1.33 (0.75H, s), 1.38 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.47-1.69 (6H, m), 1.75-1.90 (4H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 3.04-3.17 (2H, m), 3.81 (0.75H, tt, $J = 12.2, 3.9$ Hz), 3.93 (0.25H, m), 4.74 (1H, br), 6.70 (0.25H, s), 6.72 (0.75H, s), 7.44 (0.25H, s), 7.45 (0.75H, s)。

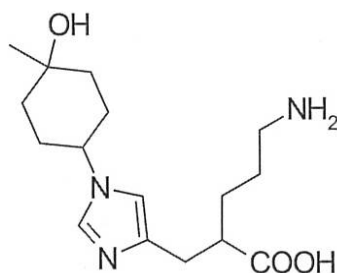
【0396】

[工程2] 5 - アミノ - 2 - { [1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

10

【0397】

【化99】



20

【0398】

本実施例の工程1で得られた化合物 (306 mg) に2規定塩酸 (5 mL) を加え、40 で3時間、55 で5時間撹拌した。冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた粗塩酸塩を水に溶解し、DOWEX 50WX8 - 200を加えた。樹脂を水で洗浄した後、4%アンモニア水で溶出した。溶出液を濃縮し、粗生成物をアセトンで洗浄して標題化合物のジアステレオマー混合物 (50 mg、トランス：シス = 1 : 3) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.23 (2.25H, s), 1.31 (0.75H, s), 1.47-1.90 (10H, m), 1.97-2.11 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.83-2.95 (3H, m), 3.97 (0.75H, tt, $J = 12.2, 3.9$ Hz), 4.04 (0.25H, m), 6.97 (0.25H, s), 6.99 (0.75H, s), 7.63 (0.25H, s), 7.64 (0.75H, s)。

30

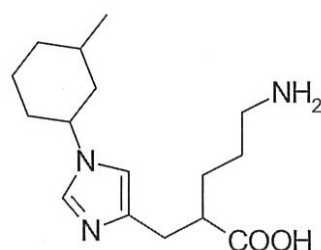
HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$: 310.2131 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 310.2123。

【0399】

[実施例9] 5 - アミノ - 2 - { [1 - (3 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

【0400】

【化100】



40

【0401】

実施例6と同様にして、(1R, 3R, 5S) - ビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - オールの代わりに3 - メチルシクロヘキサノール (1.84 g) を使い、標題化合物 (10 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.05 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.32-1.40 (1H, m), 1.47-1.55 (1H, m), 1.55-1.76 (7H, m), 1.78-1.87 (1H, m), 1.90-2.05 (3H, m), 2.46-2.58 (2H, m), 2

50

.84-2.95 (3H, m), 4.24 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.57 (1H, s).

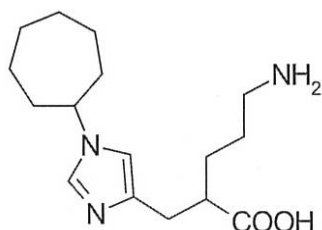
HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{16}H_{28}N_3O_2$: 294.21815 $[M + H]^+$; found: 294.21898.

【0402】

[実施例10] 5-アミノ-2-[(1-シクロヘプチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]吉草酸

【0403】

【化101】



10

【0404】

実施例1の工程1及び工程3と同様にして、3-プロモシクロヘキセンの代わりにプロモシクロヘプタン(890mg)を用い標題化合物(30mg)を得た。

1H -NMR (CD_3OD) : 1.46-1.74 (10H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.45-2.58 (2H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.16 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.57 (1H, s).

20

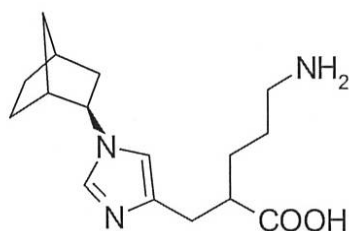
HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{16}H_{28}N_3O_2$: 294.21815 $[M + H]^+$; found: 294.21863.

【0405】

[実施例11] 5-アミノ-2-({1-[exo-ビスシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}メチル)吉草酸

【0406】

【化102】



30

【0407】

実施例3と同様にして、参考例10で得られた化合物(0.21g)から、標題化合物(0.19g)を得た。

1H -NMR (CD_3OD) : 1.21-1.37 (3H, m), 1.46-1.71 (7H, m), 1.77-1.84 (1H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 2.38-2.45 (2H, m), 2.45-2.57 (2H, m), 2.83-2.95 (3H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.56 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{16}H_{26}N_3O_2$: 292.20250 $[M + H]^+$; found: 292.20319.

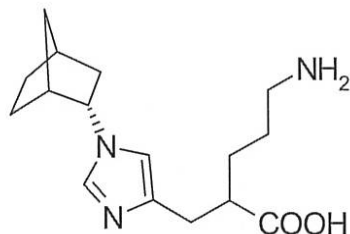
40

【0408】

[実施例12] 5-アミノ-2-({1-[endo-ビスシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}メチル)吉草酸

【0409】

【化 1 0 3】



【 0 4 1 0】

実施例 3 と同様にして、参考例 1 1 で得られた化合物 (0 . 1 7 g) から、標題化合物 (0 . 0 7 g) を得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.15-1.23 (1H, m), 1.33-1.43 (2H, m), 1.44-1.55 (2H, m), 1.55-1.71 (6H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.33-2.37 (1H, m), 2.46-2.59 (3H, m), 2.83-2.95 (3H, m), 4.43-4.50 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.57 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$: 292.20250 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 292.20252.

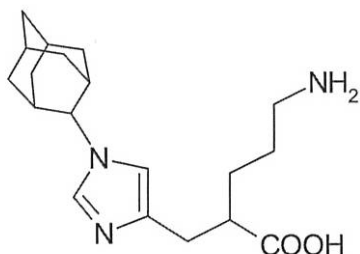
【 0 4 1 1】

[実施例 1 3] 2 - [(1 - アダマンタン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] - 5 - アミノ吉草酸

【 0 4 1 2】

【化 1 0 4】

20



【 0 4 1 3】

実施例 3 と同様にして、参考例 1 2 で得られた化合物 (0 . 1 5 g) から、標題化合物 (0 . 0 4 g) を得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.48-1.57 (1H, m), 1.58-1.72 (5H, m), 1.77-1.86 (5H, m), 1.92-1.99 (3H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.48-2.61 (4H, m), 2.85-2.95 (3H, m), 4.17 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$: 332.23380 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 332.23325.

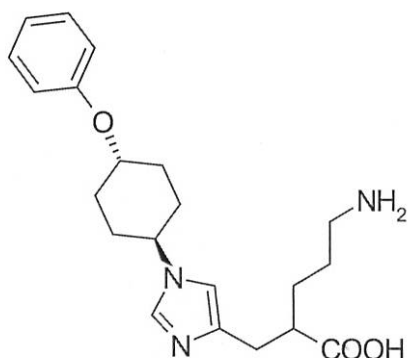
【 0 4 1 4】

[実施例 1 4] 5 - アミノ - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - フェノキシシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

【 0 4 1 5】

【化 1 0 5】

40



50

【0416】

実施例3と同様にして、参考例13で得られた化合物(0.07g)から、標題化合物(7mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.47-1.73 (6H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.21-2.28 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.84-2.95 (3H, m), 4.09 (1H, m), 4.36 (1H, m), 6.88-6.95 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.23-7.28 (2H, m), 7.59 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$: 372.22872 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 372.22850.

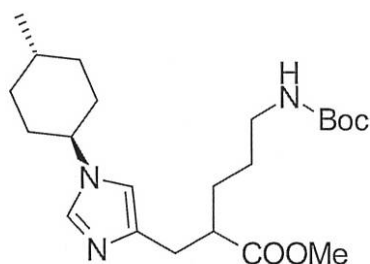
【0417】

[実施例15] (2R)-5-アミノ-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸及び(2S)-5-アミノ-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

[工程1] 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸メチル

【0418】

【化106】



【0419】

参考例4で得られた化合物(300mg)及び参考例3で得られた化合物(860mg)をシクロヘキサン(10mL)に懸濁した。ピペリジン(0.154mL)及びプロピオン酸(0.116mL)のシクロヘキサン(10mL)溶液を加え、48時間加熱還流した。冷却後、反応溶液に炭酸カリウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をエタノール(12mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(含水、250mg)を加え、常圧水素雰囲気下室温で4時間、60で2.5時間攪拌した。セライト濾過した後、濾液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/3)で精製し、標題化合物(562mg)を得た。

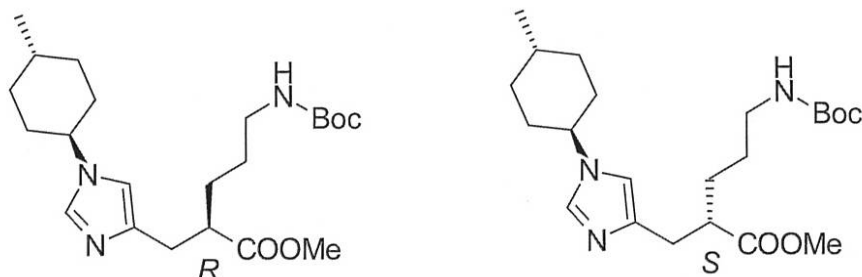
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.02-1.15 (2H, m), 1.34-1.69 (7H, m), 1.43 (9H, s), 1.80-1.87 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.69 (1H, dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz), 2.79 (1H, m), 2.88 (1H, dd, $J = 13.7, 7.4$ Hz), 3.03-3.13 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.79 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 4.76 (1H, br), 6.67 (1H, s), 7.47 (1H, s).

【0420】

[工程2] (2R)-5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸メチル及び(2S)-5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸メチル

【0421】

【化107】



【0422】

10

本実施例の工程1で得られた化合物(40mg)をヘキサン(1.5mL)及びエタノール(0.5mL)に溶解し、CHIRALPAK IAセミ分取カラム(2.0cm×25.0cm)を用いて高速液体クロマトグラフィーにより光学分割した。流速:15mL/min、溶出溶媒:ヘキサン/エタノール=75/25、検出波長:220nm。

【0423】

分割した溶液の溶媒を減圧留去して、両エナンチオマーをそれぞれ得た(15mg)。両エナンチオマーは分析用高速液体クロマトグラフィーにより光学的に純粋であることを確認した。カラム:CHIRALPAK IA(0.46cm×25.0cm)、流速:1mL/min、溶出溶媒:ヘキサン/エタノール=80/20<v/v>、検出波長:220nm、保持時間:(2R)-5-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸メチル(7.2分)、(2S)-5-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸メチル(11.2分)。

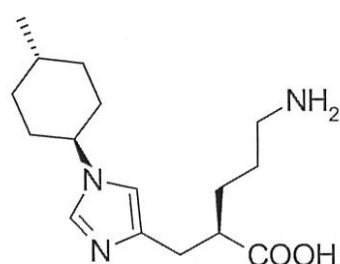
20

【0424】

[工程3](2R)-5-アミノ-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

【0425】

【化108】



30

【0426】

本実施例の工程2で得られた(2R)-5-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸メチル(15.0mg)に5規定塩酸(2mL)を加え、4時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた粗塩酸塩をメタノールに溶解し、DOWEX 50WX8-200を加えた。樹脂を水で洗浄した後、4%アンモニア水で溶出した。溶出液を濃縮し、粗生成物をアセトンで洗浄して標題化合物(2.2mg)を得た。

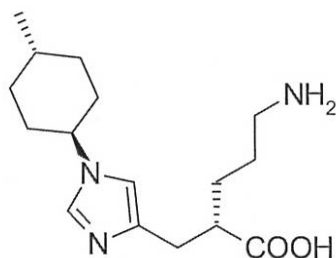
40

【0427】

[工程4](2S)-5-アミノ-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

【0428】

【化109】



【0429】

10

本実施例の工程2で得られた(2S)-5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸メチル(15.0mg)に5規定塩酸(2mL)を加え、4時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた粗塩酸塩をメタノールに溶解し、DOWEX 50WX8-200(200mg)を加えた。樹脂を水で洗浄した後、アンモニア水(4%、80mL)で溶出した。溶出液を濃縮し、粗生成物をアセトンで洗浄して標題化合物(1.8mg)を得た。

【0430】

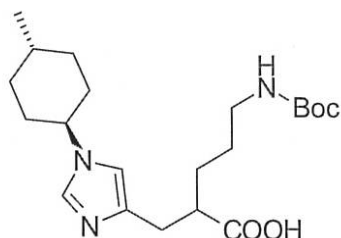
20

[実施例16]5-アミノ-2-[[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸ベンジル・塩酸塩

[工程1]5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

【0431】

【化110】



30

【0432】

実施例15の工程1で得られた化合物(7.00g)をテトラヒドロフラン(70mL)及び水(14mL)からなる混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム・1水和物(1.26g)を室温に加え一晩攪拌した。反応液に2規定塩酸(8.6mL)を加え中和し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣に塩化メチレンを加え無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去し標記化合物の粗生成物を得た。これをそのまま次の反応に用いた。

MS (ESI) m/z 394 [M + H]⁺。

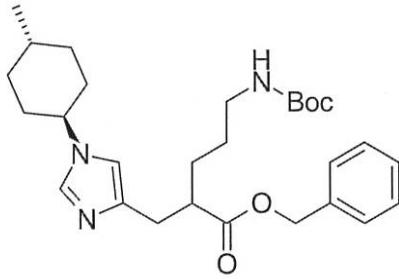
【0433】

40

[工程2]5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸ベンジル

【0434】

【化 1 1 1】



【 0 4 3 5】

10

本実施例の工程 1 で得られた 5 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸を塩化メチレン (1 5 0 m L) に溶解し、ベンジルアルコール (8 . 8 5 m L)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (4 . 9 5 g) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (3 . 1 5 g) を室温で加え 1 8 時間攪拌した。有機物を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られ粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 7 / 3 - 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (8 . 4 5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.01-1.13 (2H, m), 1.38-1.72 (16H, m), 1.79-1.86 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 14.1, 5.9$ Hz), 2.80-2.87 (1H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 14.1, 7.8$ Hz), 3.07 (2H, br s), 3.68-3.76 (1H, m), 4.68 (1H, br s), 5.10 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.29-7.40 (6H, m).

20

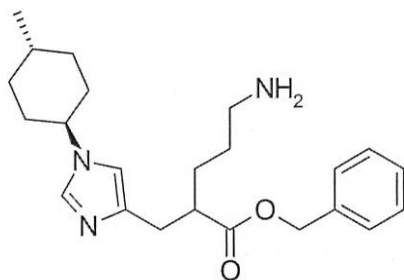
MS (ESI) m/z 484 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【 0 4 3 6】

[工程 3] 5 - アミノ - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸ベンジル・塩酸塩

【 0 4 3 7】

【化 1 1 2】



・ HCl

30

【 0 4 3 8】

本実施例の工程 2 で得られた 5 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸ベンジルを 1 , 4 - ジオキサン (4 0 m L) に溶解し、4 規定塩酸 / 1 , 4 - ジオキサン溶液 (4 0 m L) を室温にて滴下しそのまま 2 4 時間攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去し、標記化合物の粗生成物 (8 . 0 4 g) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.97 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.11-1.22 (2H, m), 1.43-1.54 (1H, m), 1.62-1.89 (8H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.88-3.04 (5H, m), 4.10 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 5.07 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 7.28-7.37 (6H, m), 8.82 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

MS (ESI) m/z 384 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【 0 4 3 9】

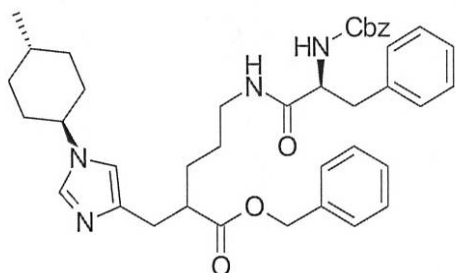
[実施例 1 7] 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 5 - (L - フェニルアラニルアミノ) 吉草酸

50

[工程 1] 5 - ({ N - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - L - フェニルアラニル } アミノ) - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸ベンジル

【 0 4 4 0 】

【 化 1 1 3 】



10

【 0 4 4 1 】

実施例 16 で得た化合物 (2 0 0 m g) を N , N - ジメチルホルムアミド (6 m L) に溶解し、N - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - L - フェニルアラニン (1 9 7 m g)、4 - (4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウムクロリド水和物 (D M T - M M 、 9 0 % 、 1 8 2 m g) 及びトリエチルアミン (1 3 5 μ l) を室温にて加え 3 日間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、10% 食塩水で 3 回洗浄し、続いて飽和重曹水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 - 酢酸エチル) で精製し標題化合物 (2 5 4 m g) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07 (2H, q, J = 12.9 Hz), 1.43-1.55 (7H, m), 1.80-1.84 (2H, m), 1.97-1.99 (2H, m), 2.67-2.88 (3H, m), 3.08-3.15 (3H, m), 3.68-3.70 (0.5H, m), 4.40-4.41 (0.5H, m), 5.05-5.10 (4H, m), 5.60-5.63 (1H, m), 6.54-6.56 (2H, m), 7.16-7.21 (4H, m), 7.29-7.52 (7H, m).

MS (ESI) m/z 665 [M + H]⁺.

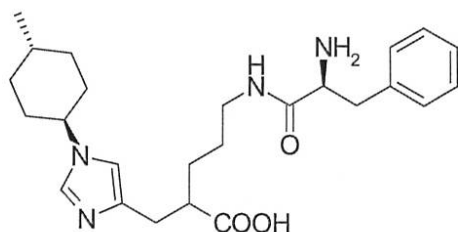
【 0 4 4 2 】

[工程 2] 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 5 - (L - フェニルアラニルアミノ) 吉草酸

30

【 0 4 4 3 】

【 化 1 1 4 】



40

【 0 4 4 4 】

本実施例の工程 1 で得た化合物をエタノール (8 m L) に溶解し、10% パラジウム炭素触媒 (含水、85 m g) を加え常圧水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、逆相 H P L C 分取にて精製し標題化合物 (1 2 8 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.95 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07-1.14 (2H, m), 1.41-1.44 (2H, m), 1.59-1.72 (5H, m), 1.84-1.88 (2H, m), 2.07-2.11 (2H, m), 2.71-2.80 (4H, m), 3.23-3.25 (3H, m), 3.62-3.65 (1H, m), 3.82-3.83 (1H, m), 6.75 (1H, s), 7.23-7.30 (5H, m).

HRMS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3$: 441.28656 [M + H]⁺; found: 441.28690.

【 0 4 4 5 】

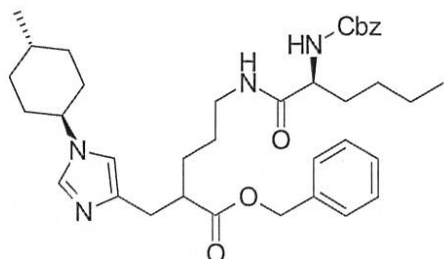
50

[実施例 18] 2 - { [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 5 - (L - ノルロイシルアミノ) 吉草酸

[工程 1] 5 - ({ N - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - L - ノルロイシル } アミノ) - 2 - { [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸ベンジル

【 0 4 4 6 】

【 化 1 1 5 】



10

【 0 4 4 7 】

実施例 17 の工程 1 と同様にして、実施例 16 で得た化合物 (200 mg) 及び N - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - L - ノルロイシル (174 mg) から、標題化合物 (244 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.83-0.88 (3H, m), 0.94 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.02-1.12 (2H, m), 1.23-1.74 (12H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.73-2.95 (3H, m), 3.17-3.32 (2H, m), 3.67-3.76 (1H, m), 4.10-4.18 (1H, m), 5.09-5.11 (4H, m), 5.55-5.58 (1H, m), 6.55 (0.5H, s), 6.57 (0.5H, s), 6.84-6.93 (1H, m), 7.30-7.36 (9H, m), 7.51 (1H, s)。

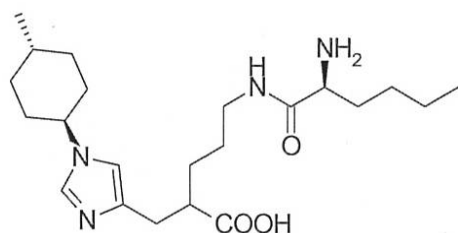
20

【 0 4 4 8 】

[工程 2] 2 - { [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 5 - (L - ノルロイシルアミノ) 吉草酸

【 0 4 4 9 】

【 化 1 1 6 】



30

【 0 4 5 0 】

実施例 17 の工程 2 と同様にして、本実施例の工程 1 で得られた化合物 (244 mg) から標題化合物 (124 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.84-0.89 (3H, m), 0.94 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.04-1.14 (2H, m), 1.26-1.68 (13H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.58-2.69 (2H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 14.5, 7.4$ Hz), 3.11-3.27 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.03 (1H, br s)。

40

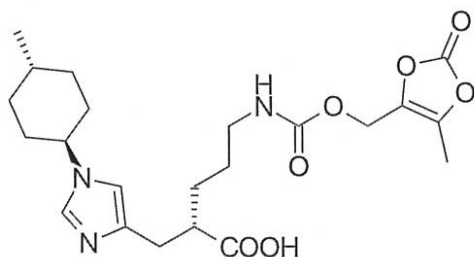
HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_3$: 407.30221 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 407.30257。

【 0 4 5 1 】

[実施例 19] (2 S) - 2 - { [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 5 - ({ [(5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル) メトキシ] カルボニル } アミノ) 吉草酸

【 0 4 5 2 】

【化 1 1 7】



【 0 4 5 3】

10

実施例 15 の工程 4 で得られた化合物 (2 0 0 m g) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 及び水 (1 m L) からなる混合溶媒に溶解し、 (5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル) メチル 4 - ニトロフェニル カルボナート (3 3 6 m g) (J . M e d . C h e m . , 1 9 9 6 年 , 3 9 巻 , 4 8 0 頁) を室温に加え 4 日間攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去後、薄層クロマトグラフィーに付することで精製し、標題化合物 (1 0 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.08-1.18 (2H, m), 1.40-1.51 (2H, m), 1.55-1.78 (5H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.70-2.84 (3H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.79 (2H, s), 5.18 (1H, br s), 6.78 (1H, s), 7.74 (1H, s).

20

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_7$: 450.22402 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 450.22369.

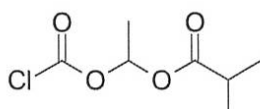
【 0 4 5 4】

[実施例 2 0] (2 S) - 5 - ({ [1 - (イソブチリルオキシ) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

[工程 1] 2 - メチルプロピオン酸 1 - [(クロロカルボニル) オキシ] エチル

【 0 4 5 5】

【化 1 1 8】



30

【 0 4 5 6】

2 - メチルプロピオン酸 1 - { [(エチルチオ) カルボニル] オキシ } エチル (W O 2 0 0 5 / 6 6 1 2 2) (4 1 2 m g) を - 3 0 に冷却し、スルフルクロライド (1 5 7 μl) を加え、そのまま 4 5 分間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、標題化合物の粗生成物を得た。

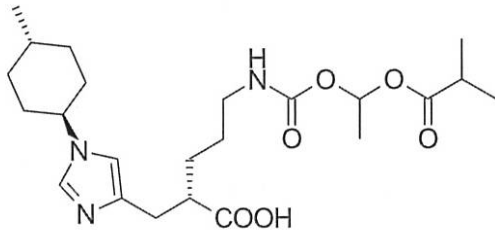
【 0 4 5 7】

[工程 2] (2 S) - 5 - ({ [1 - (イソブチリルオキシ) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

40

【 0 4 5 8】

【化 1 1 9】



【 0 4 5 9】

10

実施例 15 の工程 4 で得られた化合物 (5 0 0 m g) を N , N - ジメチルホルムアミド (6 m L) 及び水 (2 m L) からなる混合溶媒に溶解し、本実施例の工程 1 で得られた化合物の塩化メチレン (1 m L) 溶液を 0 で加え 3 日間攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去後、有機物を酢酸エチル及びメタノールからなる混合溶媒 (9 5 : 5) で 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して粗成生物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル - 塩化メチレン / メタノール = 9 5 / 5) で精製し、得られた個体を更に水で洗浄することにより標記目的化合物 (9 7 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.07-1.13 (2H, m), 1.16 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.41-1.49 (5H, m), 1.57-1.78 (5H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.53 (1H, tt, $J = 7.0, 7.0$ Hz), 2.70-2.85 (3H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 6.76-6.80 (2H, m), 7.71 (1H, s).

20

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6$: 452.27606 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 452.27610.

【 0 4 6 0】

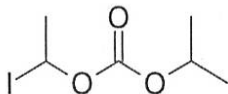
[実施例 2 1] (2 S) - 5 - ({ [1 - (イソブチロキシ) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸 1 - [(イソプロポキシカルボニル) オキシ] エチル

[工程 1] 1 - ヨードエチル イソプロピル カルボナート

【 0 4 6 1】

【化 1 2 0】

30



【 0 4 6 2】

1 - クロロエチル イソプロピル カルボナート (1 . 0 0 g) のトルエン (3 0 m L) 溶液に室温にてヨウ化ナトリウム (2 . 1 0 g) と 1 8 - c r o w n - 6 エーテル (1 8 5 m g) を加え、1 0 0 で 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水及び 5 % チオ硫酸ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去することで標記化合物の粗生成物 (1 . 5 1 g) を得た。

40

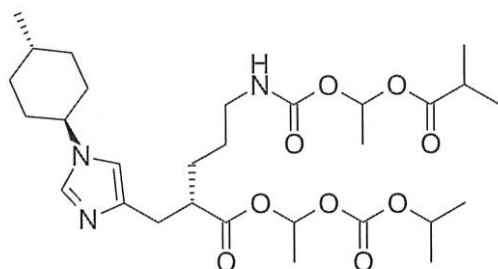
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.24 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.95 (1H, tt, $J = 6.3, 6.3$ Hz), 6.76 (1H, q, $J = 5.9$ Hz).

【 0 4 6 3】

[工程 2] (2 S) - 5 - ({ [1 - (イソブチリルオキシ) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸 1 - [(イソプロポキシカルボニル) オキシ] エチル

【 0 4 6 4】

【化 1 2 1】



【 0 4 6 5】

10

実施例 20 で得られた化合物 (97 mg) をテトラヒドロフラン (1 mL) 及び水 (1 mL) からなる混合溶媒に溶解し、炭酸水素ナトリウム (18 mg) を加え室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去して得られた残渣を、N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、本実施例の工程 1 で得られた化合物 (74 mg) を 0 にて加えた。3 日後、本実施例の工程 1 で得られた化合物 (25 mg) と炭酸水素ナトリウム (6 mg) を加え更に 20 時間攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル - 塩化メチレン/メタノール = 90/10) で精製し、得られた粗成生物を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (43 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.95 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.05-1.17 (8H, m), 1.30-1.32 (6H, m), 1.42-1.69 (13H, m), 1.82-1.87 (2H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.49-2.56 (1H, m), 2.68-2.96 (3H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.76-3.85 (1H, m), 4.85-4.92 (1H, m), 5.23 (0.5H, br s), 5.31 (0.5H, br s), 6.68-6.73 (2H, m), 6.79 (1H, q, $J = 5.5$ Hz), 7.45 (0.5H, s), 7.46 (0.5H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_9$: 582.33905 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 582.33901.

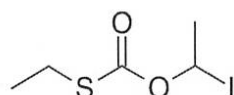
【 0 4 6 6】

[実施例 2 2] (2 S) - 5 - ({ [1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイルオキシ) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 2 - { [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

[工程 1] S - エチル O - (1 - ヨードエチル) チオカルボナート

【 0 4 6 7】

【化 1 2 2】



【 0 4 6 8】

O - (1 - クロロエチル) S - エチル チオカルボナート (Synthesis, 1986 年、8 巻、627 頁) (5.0 g) をトルエン (100 mL) に溶解し、室温にてヨウ化ナトリウム (11.6 g) と 18 - クラウン - 6 (2.35 g) を加え 100 で 4 時間攪拌した。反応液を室温に冷却し酢酸エチルを加え、5% チオ硫酸ナトリウム水溶液で 2 回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒留去することにより、標題化合物の粗生成物を得た。これをそのまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.31 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.84-2.91 (2H, m), 6.89 (1H, q, $J = 6.3$ Hz).

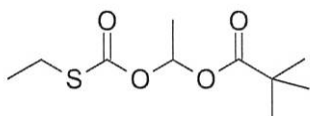
【 0 4 6 9】

[工程 2] ピバル酸 1 - { [(エチルチオ) カルボニル] オキシ } エチル

【 0 4 7 0】

40

【化 1 2 3】



【 0 4 7 1】

ピバル酸 (3 . 0 2 g) を塩化メチレン (1 0 0 m L) 及び水 (5 0 m L) からなる混合溶媒に溶解し、氷冷にて硫酸水素テトラブチルアンモニウム (1 0 . 0 g) 及び炭酸水素ナトリウム (4 . 9 7 g) を順次加え、そのまま 3 0 分間攪拌した。次に本実施例の工程 1 で得られた化合物の塩化メチレン (5 m L) 溶液を加え室温にて 6 日間攪拌した。有機層を分離し無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン - ヘキサン / 酢酸エチル = 9 5 / 5) で精製することにより、標題化合物 (2 . 6 2 g) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20 (9H, s), 1.31 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.50 (3H, d, $J = 5.5$ Hz), 2.84-2.90 (2H, m), 6.92 (1H, q, $J = 5.5$ Hz)。

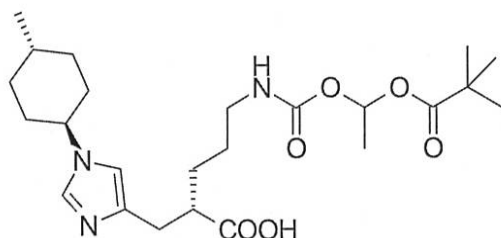
【 0 4 7 2】

[工程 3] (2 S) - 5 - ({ [1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイルオキシ) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

【 0 4 7 3】

20

【化 1 2 4】



【 0 4 7 4】

30

実施例 2 0 の工程 1 及び工程 2 と同様の方法で、本実施例の工程 2 で得た化合物及び実施例 1 5 の工程 4 で得られた化合物 (5 0 0 m g) から標題化合物 (2 6 7 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.95 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.11-1.19 (11H, m), 1.43-1.76 (10H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.13-2.19 (2H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 2.99-3.08 (1H, m), 3.11-3.21 (2H, m), 4.09-4.17 (1H, m), 5.38 (1H, br s), 6.75 (1H, q, $J = 5.4$ Hz), 7.07 (1H, s), 8.79 (1H, s)。

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6$: 466.29171 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 466.29083。

【 0 4 7 5】

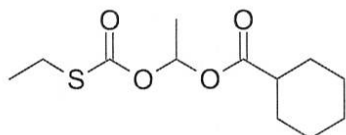
40

[実施例 2 3] (2 S) - 5 - [({ 1 - [(シクロヘキシルカルボニル) オキシ] エトキシ } カルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

[工程 1] シクロヘキサンカルボン酸 1 - { [(エチルチオ) カルボニル] オキシ } エチル

【 0 4 7 6】

【化 1 2 5】



【 0 4 7 7】

実施例 2 2 の工程 1 及び工程 2 と同様の方法で、O - (1 - クロロエチル) S - エチルチオカルボナート (4 . 0 g) とシクロヘキサンカルボン酸 (3 . 0 4 g) から標題化合物 (1 . 6 2 g) を得た。

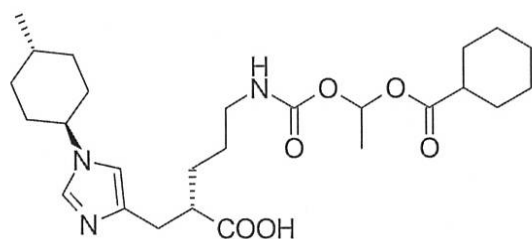
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20-1.28 (3H, m), 1.31 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.39-1.48 (2H, m), 1.49 (3H, d, $J = 5.5$ Hz), 1.60-1.66 (1H, m), 1.73-1.77 (2H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 6.94 (1H, q, $J = 5.5$ Hz)。

【 0 4 7 8】

[工程 2] (2 S) - 5 - [({ 1 - [(シクロヘキシルカルボニル) オキシ] エトキシ } カルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

【 0 4 7 9】

【化 1 2 6】



【 0 4 8 0】

実施例 2 0 の工程 1 及び工程 2 と同様の方法で、本実施例の工程 1 で得た化合物及び実施例 1 5 の工程 4 で得られた化合物 (4 0 0 m g) から標題化合物 (3 1 8 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.07-1.31 (5H, m), 1.39-1.47 (7H, m), 1.57-1.78 (8H, m), 1.84-1.92 (4H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.28 (1H, tt, $J = 11.2, 3.6$ Hz), 2.68-2.84 (3H, m), 3.12-3.21 (2H, m), 3.86 (1H, tt, $J = 12.1, 3.7$ Hz), 4.95 (1H, br s), 6.76 (1H, s), 6.78 (1H, q, $J = 5.7$ Hz), 7.63 (1H, s)。

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_6$: 492.30736 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 492.30677。

【 0 4 8 1】

[実施例 2 4] 2 - (2 - アミノエトキシ) - 3 - [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸

[工程 1] (2 Z) - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチレン } モルホリン - 3 - オン

【 0 4 8 2】

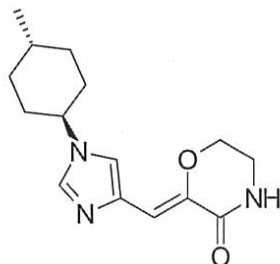
10

20

30

40

【化 1 2 7】



【0 4 8 3】

10

3 - オキソモルホリン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチル (8 5 9 m g) のテトラヒドロフラン (8 m L) 溶液にリチウムビス (トリメチルシリル) アミドヘキサン溶液 (1 . 0 2 M 、 3 . 0 0 m L) を - 7 8 で加え、 - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。この反応溶液に、参考例 4 で得られた化合物 (4 0 0 m g) のテトラヒドロフラン (5 m L) 溶液を - 7 8 で加えた。 - 7 8 で 1 時間攪拌した後、室温までゆっくりと昇温し、 1 4 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン - 塩化メチレン / メタノール = 1 0 / 1) で精製し、標題化合物 (3 3 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.08 (2H, m), 1.43 (1H, m), 1.67 (2 H, m), 1.84 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.85 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 4.24 (2H, m), 6.10 (1H, br), 6.93 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.58 (1H, s)。

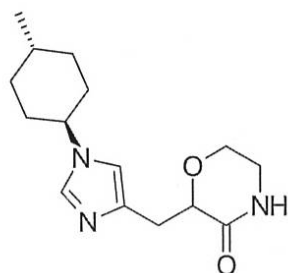
20

【0 4 8 4】

[工程 2] 2 - { [1 - (*trans* - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } モルホリン - 3 - オン

【0 4 8 5】

【化 1 2 8】



30

【0 4 8 6】

本実施例の工程 1 で得られた化合物 (3 3 0 m g) のエタノール (8 m L) 溶液に 1 0 % パラジウム炭素触媒 (含水、 3 0 0 m g) を懸濁させた。常圧水素雰囲気下、室温で 1 時間、 4 5 で 1 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 2 0 / 1 - 1 0 / 1) で精製し、標題化合物 (3 2 5 m g) を得た。

40

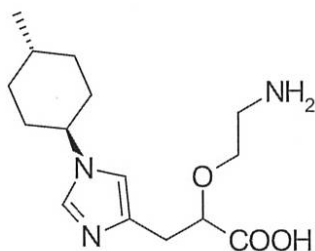
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.09 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.65 (2 H, m), 1.84 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.02 (1H, dd, $J = 15.2, 9.0$ Hz), 3.25-3.32 (2 H, m), 3.54 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.80 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 4.03 (1H, m), 4.47 (1H, dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz), 6.31 (1H, br), 6.80 (1H, s), 7.45 (1H, s)。

【0 4 8 7】

[工程 3] 2 - (2 - アミノエトキシ) - 3 - [1 - (*trans* - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸

【0 4 8 8】

【化 1 2 9】



【 0 4 8 9】

10

本実施例の工程 2 で得られた化合物 (3 0 0 m g) に濃塩酸 (7 m L) を加え、8 時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗塩酸塩をメタノールに溶解し、D O W E X 5 0 W X 8 - 2 0 0 を加えた。樹脂を水で洗浄した後、4 % アンモニア水で溶出した。溶出液を濃縮して標題化合物 (1 5 4 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.15 (2H, m), 1.47 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.83-3.07 (4H, m), 3.58-3.68 (2H, m), 3.90-4.01 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.58 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$: 296.1974 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; found: 296.1962.

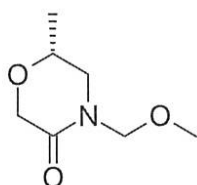
【 0 4 9 0】

20

[実施例 25] 2 - [(1 R) - 2 - アミノ - 1 - メチルエトキシ] - 3 - [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸
[工程 1] (6 R) - 4 - (メトキシメチル) - 6 - メチルモルホリン - 3 - オン

【 0 4 9 1】

【化 1 3 0】



30

【 0 4 9 2】

テトラヒドロフラン (1 0 0 m L) に懸濁した水素化ナトリウム (6 3 % , 4 . 4 g , 1 1 6 m m o l) に、(6 R) - 6 - メチルモルホリン - 3 - オン (E P 3 5 0 0 0 2) (1 2 . 1 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 0 m L) を氷冷下で 3 0 分間かけて滴下した。同温で 3 0 分間攪拌した後、さらに室温で 3 0 分間攪拌した。クロロメチル メチルエーテル (1 0 m L) のテトラヒドロフラン溶液 (5 0 m L) を氷冷下で 3 0 分間かけて滴下した。氷冷下で 3 0 分間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。水を適量加えた後、酢酸エチルで数回抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン - ヘキサン / 酢酸エチル = 4 0 / 6 0) にて精製し、標題化合物 (7 . 8 6 g) を得た。

40

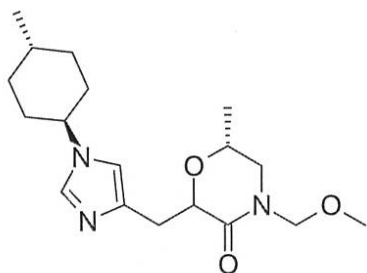
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.30 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.22-3.34 (5H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.19 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.31 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.75 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 9.8$ Hz).

【 0 4 9 3】

[工程 2] (6 R) - 4 - (メトキシメチル) - 6 - メチル - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } モルホリン - 3 - オン

【 0 4 9 4】

【化 1 3 1】



【 0 4 9 5 】

10

ジイソプロピルアミン (1 . 0 5 m L) をテトラヒドロフラン (1 0 m L) に溶解し、
 n - ブチルリチウムヘキサン溶液 (1 . 5 7 M 、 4 . 5 0 m L) を 0 で加え、 0 で 1
 5 分、室温で 5 分間攪拌した。反応溶液を - 7 8 に冷却した後、本実施例の工程 1 で得
 られた化合物 (1 . 1 6 g) のテトラヒドロフラン (5 m L) 溶液を加え、 - 7 8 で 1
 . 5 時間攪拌した。その後、参考例 4 で得られた化合物 (1 . 0 0 g) のテトラヒドロフ
 ラン (5 m L) 溶液を - 7 8 で加えた。 - 7 8 で 3 0 分間攪拌した後、室温まで昇温
 し、 1 4 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エ
 チルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。残
 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 1 0
 / 1) で精製した。得られた粗生成物を塩化メチレン (1 0 m L) に溶解し、トリエチル
 アミン (1 . 4 5 m L) 及び塩化メタンスルホニル (0 . 4 0 m L) を加え、室温で 1 時
 間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出
 した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残
 渣をテトラヒドロフラン (1 0 m L) に溶解し、 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウ
 ンデカ - 7 - エン (0 . 9 0 m L) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化
 アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウ
 ムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をエタノール (1 0 m L) に溶解させ、 1
 0 % パラジウム炭素触媒 (含水、 3 0 0 m g) を懸濁させた。常圧水素雰囲気下、 5 0
 で 6 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた粗生成物をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン - 塩化メチレン / メタノ
 ール = 1 0 / 1) で精製し、標題化合物 (9 4 5 m g) を得た。

20

30

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.15 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.3$
 Hz), 1.48 (1H, m), 1.71 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.97 (1H, dd, $J = 1$
 5.2, 7.0 Hz), 3.14 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.23-3.38 (2H, m), 3.91-3.99 (2H, m),
 4.43 (1H, dd, $J = 7.4, 3.5$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 10.2$
 Hz), 6.96 (1H, s), 7.58 (1H, s)。

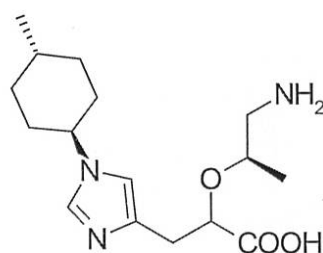
【 0 4 9 6 】

[工程 3] 2 - [(1 R) - 2 - アミノ - 1 - メチルエトキシ] - 3 - [1 - (t r a n s
 s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸

【 0 4 9 7 】

40

【化 1 3 2】



【 0 4 9 8 】

50

本実施例の工程2で得られた化合物(100mg)に濃塩酸(4mL)を加え、20時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗塩酸塩を水に溶解し、DOWEX 50WX8-200を加えた。樹脂を水で洗浄した後、4%アンモニア水で溶出した。溶出液を濃縮して標題化合物(35mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.93 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.95 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.16 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.75 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 14.6, 9.8$ Hz), 2.95 (1H, m), 3.08 (1H, dd, $J = 14.6, 3.4$ Hz), 3.55 (1H, m), 3.96 (1H, tt, $J = 12.2, 3.9$ Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 9.8, 3.4$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.59 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$: 310.2131 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 310.2131.

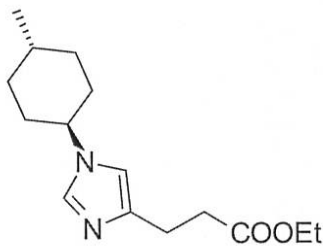
10

【0499】

[実施例26] 2 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 3 - [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸
[工程1] 3 - [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル

【0500】

【化133】



20

【0501】

ジエチルホスホノ酢酸エチル(1.89g)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、水素化ナトリウム(63%、321mg)を0で加えた。0で1時間撹拌した後、参考例4で得られた化合物(1.20g)のテトラヒドロフラン(6mL)溶液を0で加え、0で1時間撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をエタノール(20mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(含水、500mg)を加え、常圧水素雰囲気下55で5時間撹拌した。セライト濾過した後、濾液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/2)で精製し、標題化合物(1.06g)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.03-1.15 (2H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.45 (1H, m), 1.57-1.69 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.79 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.42 (1H, s).

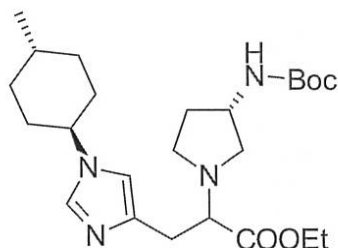
40

【0502】

[工程2] 2 - {(3S) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン - 1 - イル} - 3 - [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル

【0503】

【化 1 3 4】



【 0 5 0 4】

10

本実施例の工程 1 で得られた化合物 (4 0 0 m g) のテトラヒドロフラン (5 m L) 溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドヘキサン溶液 (1 . 0 2 M 、 2 . 0 0 m L) を - 7 8 で加え、 - 7 8 で 1 時間攪拌した。クロロトリメチルシラン (0 . 2 7 m L) を - 7 8 で加え、 - 7 8 で 3 0 分間攪拌した後、N - プロモスクシンイミド (3 8 0 m g) のテトラヒドロフラン (6 m L) 懸濁溶液を - 7 8 でゆっくりと滴下した。 - 7 8 で 1 時間攪拌して原料の消失を確認した後、(3 S) - ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (5 6 3 m g) のテトラヒドロフラン (3 m L) 溶液を - 7 8 で加えた。室温まで昇温し、2 時間攪拌した後、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 7 9 m L) を加えた。5 0 で 1 2 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 - 酢酸エチル - 塩化メチレン / メタノール = 1 0 / 1) で精製し、標題化合物 (2 6 9 m g) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.95 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.05-1.14 (2H, m), 1.18 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.18 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.39-1.70 (13H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.03-2.09 (2H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.57-2.76 (2H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.79 (1H, tt, $J = 12.2, 3.9$ Hz), 4.06-4.22 (3H, m), 5.01 (0.5H, br), 5.18 (0.5H, br), 6.71 (1H, s), 7.43 (1H, s)。

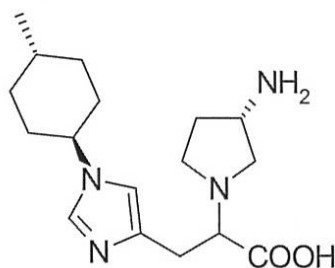
【 0 5 0 5】

30

[工程 3] 2 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 3 - [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸

【 0 5 0 6】

【化 1 3 5】



40

【 0 5 0 7】

本実施例の工程 2 で得られた化合物 (1 6 0 m g) に濃塩酸 (5 m L) を加え、1 0 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗塩酸塩をメタノールに溶解し、D O W E X 5 0 W X 8 - 2 0 0 を加えた。樹脂をメタノールで洗浄した後、4 % アンモニア水で溶出した。溶出液を濃縮して標題化合物 (1 1 1 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.99 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.12-1.25 (2H, m), 1.51 (1H, m), 1.69-1.92 (5H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 2.91-3.14 (3H, m), 3.19 (0.5H, m), 3.27 (0.5H, m), 3.33-3.38 (1H, m), 3.74 (1H, m), 4.00 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.70 (0.5H, s), 7.72

50

(0.5H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{17}H_{29}N_4O_2$: 321.2291 [M + H]⁺; found: 321.2283.

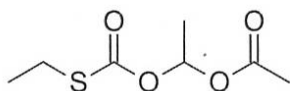
【0508】

[実施例27] (2S) - 5 - { [(1 - アセトキシエトキシ)カルボニル]アミノ} - 2 - { [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル]メチル} 吉草酸

[工程1] 酢酸1 - { [(エチルチオ)カルボニル]オキシ}エチル

【0509】

【化136】



10

【0510】

酢酸 (1.69 mL) を塩化メチレン (100 mL) 及び水 (50 mL) からなる混合溶媒に溶解し、氷冷にて硫酸水素テトラブチルアンモニウム (10.0 g) 及び炭酸水素ナトリウム (4.97 g) を順次加えそのまま1時間撹拌した。次に実施例22の工程1で得られた化合物を加え室温にて3日間撹拌した。有機層を分離し無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン - ヘキサン / 酢酸エチル = 95 / 5) で精製することにより、標題化合物 (1.67 g) を得た。

20

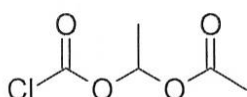
¹H-NMR (CDCl₃) : 1.32 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.51 (3H, d, J = 5.9 Hz), 2.09 (3H, s), 2.81-2.95 (2H, m), 6.94 (1H, q, J = 5.9 Hz)。

【0511】

[工程2] 酢酸1 - [(クロロカルボニル)オキシ]エチル

【0512】

【化137】



30

【0513】

本実施例の工程1で得られた化合物 (394 mg) を -30 に冷却し、スルフルルクロライド (175 μL) を加えそのまま30分間撹拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、標題化合物の粗生成物を得た。

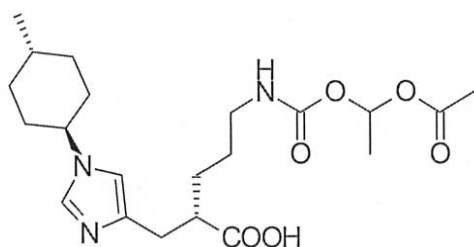
【0514】

[工程3] (2S) - 5 - { [(1 - アセトキシエトキシ)カルボニル]アミノ} - 2 - { [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル]メチル} 吉草酸

【0515】

【化138】

40



【0516】

実施例15の工程4で得られた化合物 (400 mg) をアセトニトリル (12 mL) 及

50

び水 (3 mL) からなる混合溶媒に溶解し、本実施例の工程 2 で得られた化合物の塩化メチレン (1 mL) 溶液を 0 で加え 2 . 5 時間攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去して粗成生物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル - 塩化メチレン / メタノール = 9 0 / 1 0) で精製した。得られた個体を酢酸エチル - アセトン混合溶媒に溶解し、不溶物を濾過除去し濾液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣を逆相 H P L C にて精製し標題化合物 (1 8 5 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.09-1.21 (2H, m), 1.45 (3H, d, $J = 5.5$ Hz), 1.52-1.75 (6H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.13-2.19 (2H, m), 2.82-2.91 (2H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 5.31 (1H, br s), 6.77-6.81 (1H, m), 6.99 (1H, s), 8.97 (1H, s)。

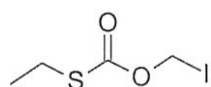
【 0 5 1 7 】

[実施例 2 8] (2 S) - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 5 - [({ [(2 - メチルプロパノイル) オキシ] メトキシ } カルボニル) アミノ] 吉草酸

[工程 1] S - エチル O - (ヨードメチル) チオカーボネート

【 0 5 1 8 】

【 化 1 3 9 】



【 0 5 1 9 】

O - (クロロメチル) S - エチル チオカーボネート (1 0 g) のトルエン溶液 (1 0 0 m L) に、ヨウ化ナトリウム (2 9 . 1 g) 及び 1 8 - クラウン - 6 (5 . 1 g) を加え、室温で 1 9 時間攪拌した。原料が残存していたため、ヨウ化ナトリウム (2 9 . 1 g) 及び 1 8 - クラウン - 6 (5 . 1 g) を追加し、室温で 4 8 時間、さらに 1 0 0 で 5 時間攪拌した。酢酸エチル (1 0 0 m L) を加え、20% チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を分離した。水層に酢酸エチル (5 0 m L) を加え、再抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去、乾燥して、標記化合物 (1 2 . 1 g) を得た。

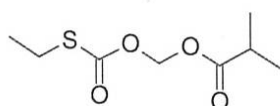
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.93 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.99 (2H, s)。

【 0 5 2 0 】

[工程 2] 2 - メチルプロパン酸 { [(エチルスルファニル) カルボニル] オキシ } メチル

【 0 5 2 1 】

【 化 1 4 0 】



【 0 5 2 2 】

塩化メチレン及び水からなる混合溶媒 (1 : 2 、 1 2 0 m L) に溶解したイソ酪酸 (2 . 9 m L) に、氷冷下で硫酸水素テトラブチルアンモニウム (1 1 . 0 g) と炭酸水素ナトリウム (5 . 5 g) を加え、同温で 1 0 分間攪拌した。この反応液に本実施例の工程 1 で得られた化合物 (4 . 0 g) の塩化メチレン溶液 (1 0 m L) を室温下で加え、終夜攪拌した。有機層を分離した後、さらに水層を塩化メチレンで数回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン - ヘキサン / 酢酸エチル = 9 5 / 5) にて精製し、標題化合物 (2 . 8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.19 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.57-2.64

10

20

30

40

50

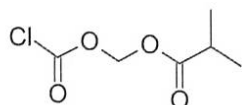
(1H, m), 2.90 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.81 (2H, s)。

【 0 5 2 3 】

[工程 3] 2 - メチルプロパン酸 [(クロロカルボニル) オキシ] メチル

【 0 5 2 4 】

【 化 1 4 1 】



【 0 5 2 5 】

10

本実施例の工程 2 で得られた化合物 (4 0 0 m g) を - 3 0 に冷却し、スルフルクロライド (1 5 9 μ L) を加え、同温で 2 0 分間攪拌した。氷浴に代えて 2 0 分間、さらに室温で 1 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去、乾燥して標題化合物の粗生成物を得た。¹H-NMR (CDCl₃) : 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.60-2.70 (1H, m), 5.83 (2H, s)。

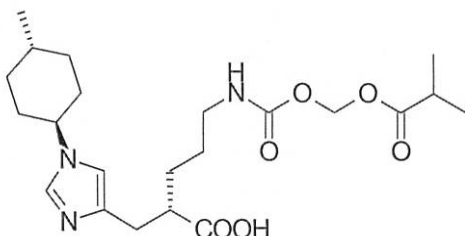
【 0 5 2 6 】

[工程 4] (2 S) - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 5 - [({ [(2 - メチルプロパノイル) オキシ] メトキシ } カルボニル) アミノ] 吉草酸

【 0 5 2 7 】

【 化 1 4 2 】

20



【 0 5 2 8 】

アセトニトリル及び水からなる混合溶媒 (1 / 1、1 2 m L) に溶解した実施例 1 5 の工程 4 で得られた化合物 (4 0 0 m g) に、氷冷下でトリエチルアミン (3 6 7 μ L) を加え、本実施例の工程 3 で得られた化合物のアセトニトリル溶液 (3 . 0 m L) を加え、氷冷下で 1 . 5 時間、室温下で一昼夜攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルで数回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン - 塩化メチレン / メタノール = 8 5 / 1 5) にて精製し、標題化合物 (1 7 8 m g) を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07-1.17 (2H, m), 1.18 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.40-1.51 (2H, m), 1.57-1.81 (5H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 2.78-2.89 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.87 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 5.14 (1H, br s), 5.71 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.66 (1H, s)。

40

LRMS (ESI) m/z 438 [M + H]⁺。

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₂H₃₆N₃O₆: 438.26041 [M + H]⁺; found: 438.26052。

【 0 5 2 9 】

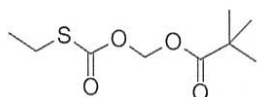
[実施例 2 9] (2 S) - 5 - [({ [(2 , 2 - ジメチルプロパノイル) オキシ] メチルオキシ } カルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

[工程 1] 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 { [(エチルスルファニル) カルボニル] オキシ } メチル

【 0 5 3 0 】

50

【化 1 4 3】



【0 5 3 1】

塩化メチレン及び水からなる混合溶媒（1 / 2、120 mL）に溶解したピバリン酸（4.2 g）に、氷冷下で硫酸水素テトラブチルアンモニウム（11.0 g）及び炭酸水素ナトリウム（6.8 g）を加え、同温で10分間撹拌した。この反応液に実施例28の工程1で得られた化合物（5.0 g）の塩化メチレン溶液（10 mL）を室温下に加え、一昼夜撹拌した。有機層を分離した後、さらに水層を塩化メチレンで数回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。固体が析出したため、ジエチルエーテルに懸濁させて、ろ過して除いた。ろ液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン - ヘキサン / 酢酸エチル = 98 / 2）にて精製し、標題化合物（3.6 g）を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22 (9H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.89 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.81 (2H, s)。

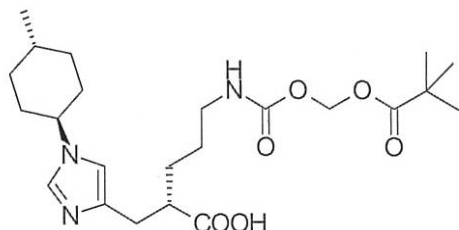
【0 5 3 2】

[工程2] (2S) - 5 - [({ [(2 , 2 - ジメチルプロパノイル) オキシ] メチル オキシ } カルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

20

【0 5 3 3】

【化 1 4 4】



30

【0 5 3 4】

実施例28の工程3及び工程4と同様にして、本実施例の工程1で得られた化合物（437 mg）及び実施例15の工程4で得られた化合物（400 mg）から、標題化合物（297 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.07-1.17 (2H, m), 1.21 (9H, s), 1.41-1.50 (2H, m), 1.58-1.78 (5H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.67-2.74 (1H, m), 2.77-2.89 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.87 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 5.13 (1H, br s), 5.71 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.67 (1H, s)。

LRMS (ESI) m/z 452 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6$: 452.27606 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 452.27619。

40

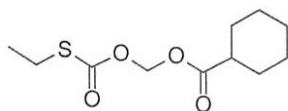
【0 5 3 5】

[実施例30] (2S) - 5 - [({ [(シクロヘキシルカルボニル) オキシ] メトキシ } カルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

[工程1] シクロヘキサンカルボン酸 { [(エチルスルファニル) カルボニル] オキシ } メチル

【0 5 3 6】

【化 1 4 5】



【 0 5 3 7】

実施例 29 の工程 1 と同様にして、シクロヘキサンカルボン酸 (5 . 2 g) 及び実施例 28 の工程 1 で得られた化合物 (5 . 0 g) から、標題化合物 (4 . 1 g) を得た。

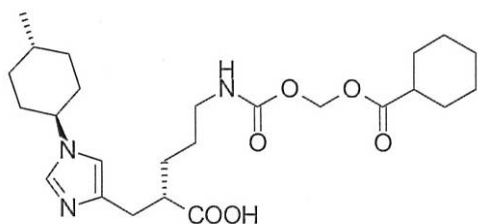
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20-1.31 (3H, m), 1.33 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.40-1.50 (2H, m), 1.60-1.67 (1H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.36 (1H, tt, $J = 11.3, 3.5$ Hz), 2.89 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.80 (2H, s)。

【 0 5 3 8】

[工程 2] (2 S) - 5 - [({ [(シクロヘキシルカルボニル) オキシ] メトキシ } カルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

【 0 5 3 9】

【化 1 4 6】



20

【 0 5 4 0】

実施例 28 の工程 3 及び工程 4 と同様にして、本実施例の工程 1 で得られた化合物 (489 mg) 及び実施例 15 の工程 4 で得られた化合物 (400 mg) から、標題化合物 (281 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.07-1.18 (2H, m), 1.19-1.33 (3H, m), 1.39-1.50 (4H, m), 1.58-1.78 (8H, m), 1.85-1.94 (4H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.35 (1H, tt, $J = 11.3, 3.9$ Hz), 2.67-2.74 (1H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.87 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 5.17 (1H, br s), 5.71 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.68 (1H, s)。

30

LRMS (ESI) m/z 478 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6$: 478.29171 $[M + H]^+$; found: 478.29145.

【 0 5 4 1】

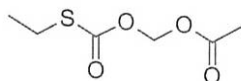
[実施例 31] (2 S) - 5 - ({ [(アセチルオキシ) メトキシ] カルボニル } アミノ) - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

[工程 1] 酢酸 { [(エチルスルファニル) カルボニル] オキシ } メチル

40

【 0 5 4 2】

【化 1 4 7】



【 0 5 4 3】

実施例 29 の工程 1 と同様にして、酢酸 (0 . 78 g) 及び実施例 28 の工程 1 で得られた化合物 (1 . 6 g) から、標題化合物 (0 . 86 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.14 (3H, s), 2.91 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.81 (2H, s)。

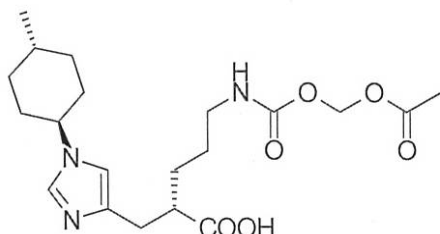
50

【0544】

[工程2] (2S)-5-({[(アセチルオキシ)メトキシ]カルボニル}アミノ)-2-{ [1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

【0545】

【化148】



10

【0546】

実施例28の工程3及び工程4と同様にして、本実施例の工程1で得られた化合物(177mg)及び実施例15の工程4で得られた化合物(200mg)から、標題化合物(201mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.07-1.18 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 1.59-1.80 (5H, m), 1.85-1.91 (2H, m), 2.09-2.14 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.68-2.75 (1H, m), 2.77-2.92 (2H, m), 3.18-3.23 (2H, m), 3.88 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 5.26-5.30 (1H, br m), 5.70 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.78 (1H, s).

20

LRMS (ESI) m/z 410 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

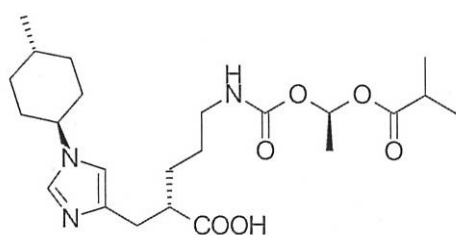
HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6$: 410.22911 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 410.22892.

【0547】

[実施例32] (2S)-5-({[(1R)-1-(イソブチルオキシ)エトキシ]カルボニル}アミノ)-2-{ [1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

【0548】

【化149】



30

【0549】

実施例15の工程4で得られた化合物(0.75g)の水(3.13mL)溶液に、2-メチルプロピオン酸(1R)-1-({[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル}オキシ)エチル(0.70g)のアセトニトリル(12.55mL)溶液を加え、室温で20時間攪拌した。水及び酢酸エチルを添加し、有機層を分離し無水硫酸マグネシウムにより乾燥させた。ヘキサンを添加することで発生した固体をろ取り、減圧下乾燥させることにより、標題化合物(0.15g)を得た。分析条件: Daicel Chiralpak (登録商標) AD-H、4.6mm x 250mm (5 μ m)、溶出溶媒: ヘキサン/イソプロパノール(トリフルオロ酢酸0.5v%、ジエチルアミン0.5v%含有) = 85/15 (1mL/min)。保持時間: 9.4分(異性体A; 観測されず)、11.4分(異性体B; 観測されず)、13.6分(標題化合物)、15.8分(異性体C; 観測されず)。

40

MS (FAB) m/z 452 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6$: 452.27606 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 452.27582.

50

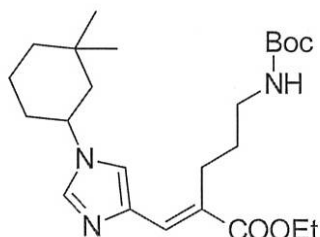
【 0 5 5 0 】

[実施例 3 3] 5 - アミノ - 2 - { [1 - (3 , 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

[工程 1] (2 E) - 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (3 , 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチレン } 吉草酸エチル

【 0 5 5 1 】

【 化 1 5 0 】



10

【 0 5 5 2 】

参考例 1 4 で得られた化合物 (5 5 3 m g) のテトラヒドロフラン (1 5 m L) 溶液に、室温にて塩化リチウム (6 1 m g) を加え 5 分間攪拌した。この反応液に、1, 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (2 1 7 μ L) を氷冷にて加え 2 0 分間攪拌した。さらに参考例 1 5 で得られた化合物 (2 5 0 m g) を氷冷にて加えそのまま一晩攪拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 7 - 1 / 1) で精製して標題化合物 (3 4 7 m g) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.02 (6H, s), 1.18-1.24 (1H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.45-1.63 (16H, m), 1.72-1.82 (4H, m), 2.10-2.15 (1H, m), 2.95 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.11-3.16 (2H, m), 4.05-4.12 (1H, m), 7.04 (1H, br s), 7.15 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.58 (1H, s)。

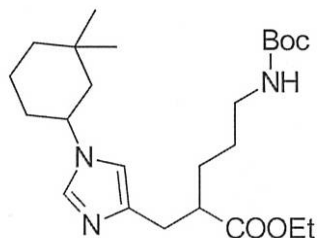
【 0 5 5 3 】

[工程 2] 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (3 , 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸エチル

30

【 0 5 5 4 】

【 化 1 5 1 】



40

【 0 5 5 5 】

本実施例の工程 1 で得られた化合物 (3 4 7 m g) をエタノール (1 0 m L) に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 (含水, 1 7 0 m g) を加え水素雰囲気下室温にて 7 時間攪拌した。触媒を濾過し、ろ液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 - 酢酸エチル) で精製し標題化合物 (3 3 7 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, s), 1.14-1.22 (4H, m), 1.41-1.77 (19H, m), 2.04-2.09 (1H, m), 2.68 (1H, dd, J = 13.9, 6.5 Hz), 2.73-2.80 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J =

50

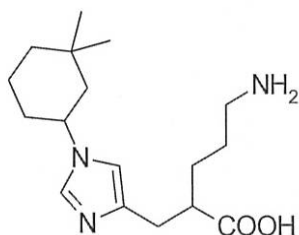
13.7, 7.4 Hz), 3.04-3.15 (2H, m), 4.00 (1H, tt, J = 12.1, 3.8 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.73 (1H, br s), 6.67 (0H, s), 7.41 (1H, s)。

【0556】

[工程3] 5-アミノ-2-{[1-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

【0557】

【化152】



10

【0558】

本実施例の工程2で得られた化合物に5規定塩酸(10 mL)を加え6時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をイオン交換水に溶解し、Porapak Rxn CX(イオン交換樹脂、2.5 g)を加えた。樹脂をイオン交換水で洗浄後、2.8%アンモニア/メタノール溶液(2.8%アンモニア水をメタノールで10倍希釈した溶液)で溶出した。溶出液を濃縮し、標題化合物(158 mg)として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.99 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.21-1.28 (1H, m), 1.40-1.44 (1H, m), 1.50-1.78 (9H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 2.47-2.58 (2H, m), 2.84-2.94 (2.33H, m), 3.55 (0.66H, t, J = 7.1 Hz), 4.13-4.20 (1H, m), 6.94 (0.66H, s), 6.96 (0.33H, s), 7.58 (0.66H, s), 7.62 (0.33H, s)。

【0559】

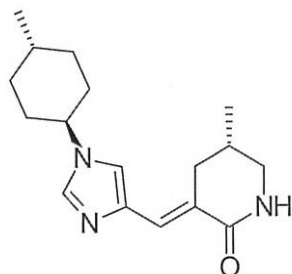
[実施例34] (2R, 4S)-5-アミノ-4-メチル-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸及び(2S, 4S)-5-アミノ-4-メチル-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

[工程1] (3E, 5S)-5-メチル-3-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチレン}ピペリジン-2-オン

30

【0560】

【化153】



40

【0561】

(5S)-5-メチル-2-オキソピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(Org. Lett, 2009年、11巻、5410頁)(1.0 g)をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、リチウムヘキサメチルジシラジド(LHMDS、1規定テトラヒドロフラン溶液、4.04 mL)を-78にて滴下し20分間攪拌した。続いて参考例4の工程3で得られた化合物(519 mg)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液を-78にて滴下し、一晚攪拌した。反応溶液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-酢酸エチル/メタノール=9

50

2 / 8) で精製し、標題化合物 (6 1 2 m g) を得た。

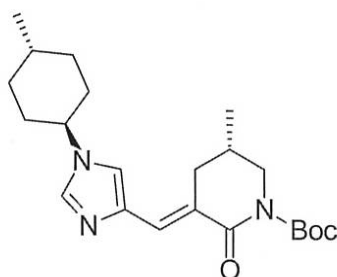
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.09 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.10-1.17 (2H, m), 1.42-1.52 (1H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.07-2.14 (3H, m), 2.47 (1H, ddd, $J = 16.5, 11.1, 2.5$ Hz), 3.06-3.12 (1H, m), 3.31-3.36 (1H, m), 3.55-3.61 (1H, m), 3.88 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 5.78 (1H, br s), 7.12 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, s)。

【 0 5 6 2 】

[工程 2] (3 E , 5 S) - 5 - メチル - 3 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチレン } - 2 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチル

【 0 5 6 3 】

【 化 1 5 4 】



【 0 5 6 4 】

本実施例の工程 1 で得られた化合物 (6 1 2 m g) のテトラヒドロフラン (1 8 m L) 溶液に 1 . 5 7 M - n - B u L i ヘキサン溶液 (1 . 4 9 m L) を - 7 8 にて加え、4 5 分間攪拌した。次に二炭酸ジ - t e r t - プチル (6 0 5 m g) を - 7 8 にて加え徐々に昇温させそのまま一晩攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 7 / 3 - 3 / 7) で精製し、標題化合物 (8 3 3 m g) を得た。

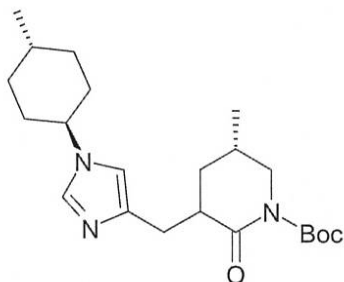
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.11 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.11-1.18 (2H, m), 1.42-1.52 (1H, m), 1.55 (9H, s), 1.63-1.73 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.05-2.14 (3H, m), 2.44 (1H, ddd, $J = 16.8, 11.0, 2.3$ Hz), 3.21 (1H, dd, $J = 12.5, 10.2$ Hz), 3.41-3.47 (1H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.68 (1H, s)。

【 0 5 6 5 】

[工程 3] (5 S) - 5 - メチル - 3 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 2 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチル

【 0 5 6 6 】

【 化 1 5 5 】



【 0 5 6 7 】

本実施例の工程 2 で得られた化合物 (8 3 0 m g) をエタノール (2 5 m L) に溶解し、1 0 % パラジウム炭素触媒 (含水、2 0 7 m g) を加え水素雰囲気下 1 3 時間攪拌した

。触媒を濾過、濾液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1 - 酢酸エチル）で精製し、標題化合物（788 mg）を得た。

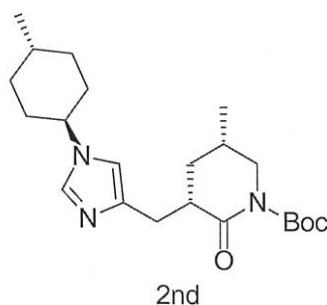
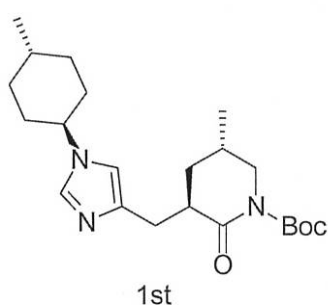
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.96 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.99 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.03-1.23 (3H, m), 1.40-1.48 (1H, m), 1.52 (6H, s), 1.53 (3H, s), 1.55-1.68 (3H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 1.96-2.10 (3H, m), 2.60-2.91 (2H, m), 3.04-3.20 (2H, m), 3.65-3.97 (2H, m), 6.73 (0.7H, s), 6.76 (0.3H, s), 7.41 (1.0H, s)。

【0568】

[工程4] (3R, 5S) - 5 - メチル - 3 - { [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 2 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル及び (3S, 5S) - 5 - メチル - 3 - { [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 2 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【0569】

【化156】



【0570】

本実施例の工程3で得られた化合物（788 mg）をCHIRALPAK AD-Hセミ分取カラム（2.0 cm x 25.0 cm）を用いて高速液体クロマトグラフィーによりジアステレオマー分割した。流速：10 mL/min、溶出溶媒：ヘキサン/イソプロパノール = 88 / 12、検出波長：210 nm。カラム温度：25。

【0571】

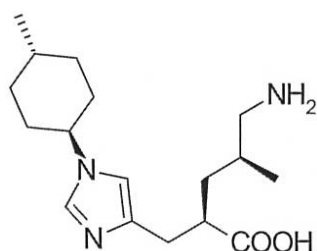
分割した溶液の溶媒を減圧留去して、両ジアステレオマーをそれぞれ得た（(3R, 5S) - 体：72 mg、(3S, 5S) - 体：371 mg）。両ジアステレオマーは分析用高速液体クロマトグラフィーにより光学的に純粋であることを確認した。カラム：CHIRALPAK AD（0.46 cm x 15.0 cm）、流速：1.3 mL/min、溶出溶媒：ヘキサン/イソプロパノール = 80 / 20 - 20 / 80、検出波長：210 nm、保持時間：(3R, 5S) - 体（4.6分）、(3S, 5S) - 体（5.2分）。

【0572】

[工程5] (2R, 4S) - 5 - アミノ - 4 - メチル - 2 - { [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

【0573】

【化157】



10

20

30

40

50

【 0 5 7 4 】

実施例 3 3 の工程 3 と同様にして、本実施例の工程 4 で得られた (3 R , 5 S) - 5 - メチル - 3 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 2 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (7 2 m g) から、標題化合物 (2 5 m g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) : 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.97 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.10-1.19 (2H, m), 1.37-1.50 (2H, m), 1.64-1.75 (3H, m), 1.81-1.92 (3H, m), 2.00-2.05 (2H, m), 2.51 (1H, dd, J = 14.2, 6.3 Hz), 2.54-2.60 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J = 12.7, 6.3 Hz), 2.92-2.85 (2H, m), 3.93 (1H, tt, J = 12.2, 3.9 Hz), 6.93 (1H, s), 7.56 (1H, s).

10

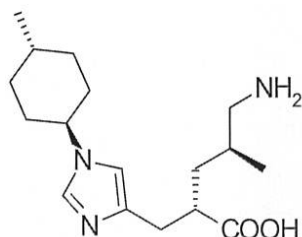
HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₂₉N₃Na₁O₂: 330.21575 [M + H]⁺; found: 330.21629.

【 0 5 7 5 】

[工程 6] (2 S , 4 S) - 5 - アミノ - 4 - メチル - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

【 0 5 7 6 】

【 化 1 5 8 】



20

【 0 5 7 7 】

実施例 3 3 の工程 3 と同様にして、本実施例の工程 4 で得られた (3 S , 5 S) - 5 - メチル - 3 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 2 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (3 7 1 m g) から、標題化合物 (2 1 2 m g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) : 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.10-1.19 (2H, m), 1.22-1.29 (1H, m), 1.43-1.51 (1H, m), 1.64-1.85 (6H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 2.53 (1H, dd, J = 13.9, 6.6 Hz), 2.55-2.61 (1H, m), 2.77 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 13.9, 7.1 Hz), 3.93 (1H, tt, J = 12.0, 3.9 Hz), 6.94 (1H, s), 7.54 (1H, s).

30

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₃₀N₃O₂: 308.23380 [M + H]⁺; found: 308.23370.

【 0 5 7 8 】

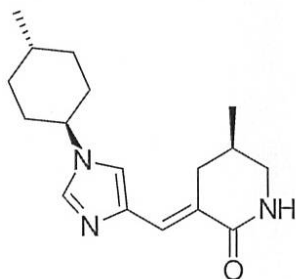
[実施例 3 5] (2 R , 4 R) - 5 - アミノ - 4 - メチル - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸及び (2 S , 4 R) - 5 - アミノ - 4 - メチル - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

[工程 1] (3 E , 5 R) - 5 - メチル - 3 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチレン } - ピペリジン - 2 - オン

40

【 0 5 7 9 】

【化 1 5 9】



【0580】

10

(5R)-5-メチル-2-オキソピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (Org. Lett、2009年、11巻、5410頁) (772 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、リチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS、1規定テトラヒドロフラン溶液、3.12 mL) を -78 にて滴下し1時間攪拌した。続いて1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (600 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を -78 にて滴下し、0 で3時間攪拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-酢酸エチル/メタノール = 92/8) で精製し、標題化合物 (500 mg) を得た。

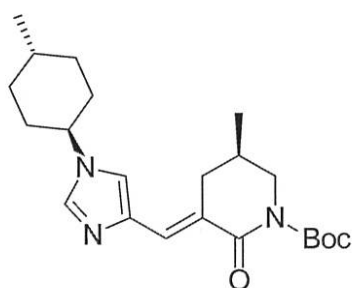
20

【0581】

[工程2] (3E, 5R)-5-メチル-3-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチレン}-2-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0582】

【化 1 6 0】



30

【0583】

実施例34の工程2と同様にして、本実施例の工程1で得られた化合物 (500 mg) から、標題化合物 (492 mg) を得た。

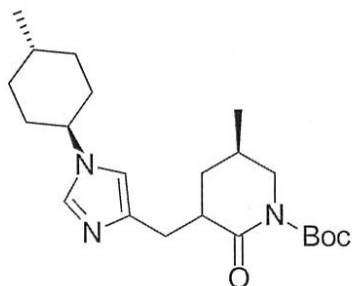
【0584】

[工程3] (5R)-5-メチル-3-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}-2-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

40

【0585】

【化 1 6 1】



【 0 5 8 6】

10

実施例 3 4 の工程 3 と同様にして、本実施例の工程 2 で得られた化合物 (4 9 0 m g) から、標題化合物 (4 6 0 m g) を得た。

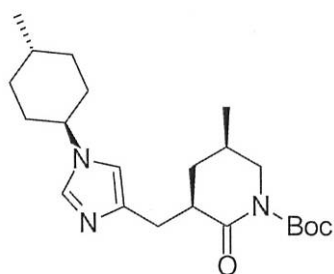
【 0 5 8 7】

[工程 4] (3 R , 5 R) - 5 - メチル - 3 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 2 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチル及び (3 S , 5 R) - 5 - メチル - 3 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 2 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチル

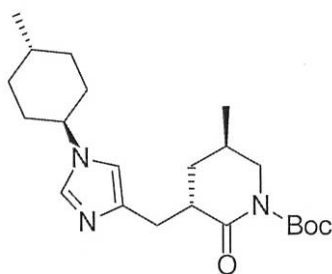
【 0 5 8 8】

20

【化 1 6 2】



1st peak



2nd peak

30

【 0 5 8 9】

本実施例の工程 3 で得られた化合物 (4 6 0 m g) を C H I R A L P A K A D - H セミ分取カラム (2 . 0 c m × 2 5 . 0 c m) を用いて高速液体クロマトグラフィーによりジアステレオマー分割した。流速：1 0 m L / m i n 、溶出溶媒：ヘキサン / イソプロパノール = 9 0 / 1 0 、検出波長：2 1 0 n m 。カラム温度：2 5 。

【 0 5 9 0】

分割した溶液の溶媒を減圧留去して、両ジアステレオマーをそれぞれ得た ((3 R , 5 R) - 体：2 9 8 m g 、 (3 S , 5 R) - 体：1 0 9 m g) 。両ジアステレオマーは分析用高速液体クロマトグラフィーにより光学的に純粋であることを確認した。カラム：C H I R A L P A K A D (0 . 4 6 c m × 1 5 . 0 c m) 、流速：1 m L / m i n 、溶出溶媒：ヘキサン / イソプロパノール = 8 0 / 2 0 、検出波長：2 1 0 n m 、保持時間：(3 R , 5 R) - 体 (5 . 8 分) 、(3 S , 5 R) - 体 (7 . 6 分) 。

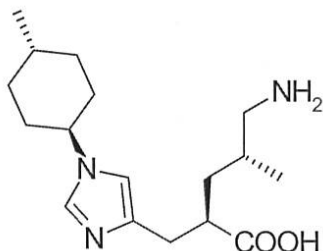
40

【 0 5 9 1】

[工程 5] (2 R , 4 R) - 5 - アミノ - 4 - メチル - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

【 0 5 9 2】

【化 1 6 3】



【 0 5 9 3】

10

実施例 33 の工程 3 と同様にして、本実施例の工程 4 で得られた (3 R , 5 R) - 5 - メチル - 3 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 2 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (2 9 8 m g) から 標 題 化 合 物 (1 3 4 m g) と して 得 た。

¹H-NMR (CD₃OD) : 0.95 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.09-1.27 (3H, m), 1.43-1.52 (1H, m), 1.63-1.86 (6H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.53 (1H, dd, J = 13.5, 6.5 Hz), 2.56-2.62 (1H, m), 2.77 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 13.9, 6.8 Hz), 3.93 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 6.95 (1H, s), 7.55 (1H, s)。

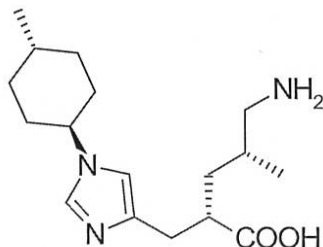
【 0 5 9 4】

20

[工 程 6] (2 S , 4 R) - 5 - アミノ - 4 - メチル - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

【 0 5 9 5】

【化 1 6 4】



30

【 0 5 9 6】

実施例 33 の工程 3 と同様にして、本実施例の工程 4 で得られた (3 S , 5 R) - 5 - メチル - 3 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } - 2 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 0 9 m g) から、 標 題 化 合 物 (1 2 m g) を 得 た。

¹H-NMR (CD₃OD) : 0.95 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.97 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.09-1.19 (2H, m), 1.36-1.51 (2H, m), 1.63-1.77 (3H, m), 1.80-1.91 (3H, m), 2.00-2.05 (3H, m), 2.51 (1H, dd, J = 13.9, 5.7 Hz), 2.54-2.61 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J = 12.9, 6.3 Hz), 2.84-2.93 (2H, m), 3.93 (1H, tt, J = 12.5, 3.5 Hz), 6.93 (1H, s), 7.5 (1H, s)。

40

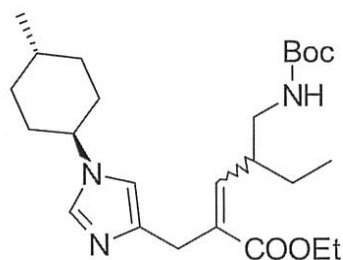
【 0 5 9 7】

[実 施 例 3 6] 4 - (アミノメチル) - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } ヘキサ酸

[工 程 1] 4 - { [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 イル] メチル } ヘキサ - 2 - エン酸エチル

【 0 5 9 8】

【化 1 6 5】



【 0 5 9 9】

10

実施例 26 の工程 1 で得られた化合物 (1 4 8 m g) をテトラヒドロフラン (2 m L) に溶解し、リチウムヘキサメチルジシラジド (L H M D S 、 1 規定テトラヒドロフラン溶液 , 5 6 1 μ L) を - 7 8 にて滴下し 1 時間攪拌した。続いて参考例 16 で得られた化合物 (1 1 3 m g) のテトラヒドロフラン (1 m L) 溶液を - 7 8 にて滴下し - 7 8 で 3 時間攪拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これを塩化メチレン (5 m L) に溶解しメタンスルホニルクロライド (8 7 μ L) 及びトリエチルアミン (2 3 5 μ L) を室温にて加え 3 時間攪拌した。これに 1 , 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (2 5 1 μ L) を室温にて加え一晩攪拌した。反応溶液に塩化メチレンを加え、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム

20

で乾燥、濾過し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 9 5 / 5) で精製し標題化合物 (8 1 m g) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.05-1.16 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.33-1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.55-1.63 (3H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.04-2.09 (2H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 3.04-3.11 (1H, m), 3.32-3.37 (1H, m), 3.49 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.61 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 3.73-3.81 (1H, m), 4.05-4.19 (2H, m), 6.57 (0.5H, s), 6.59 (0.5H, s), 6.76 (1H, s), 7.39 (1H, s), 8.13 (1H, br s)。

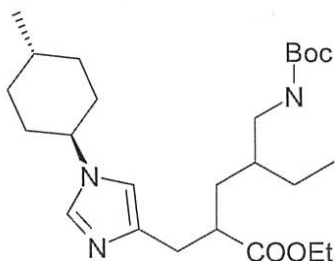
【 0 6 0 0】

30

[工程 2] 4 - { [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } - 2 - { [1 - (trans - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } ヘキサン酸エチル

【 0 6 0 1】

【化 1 6 6】



40

【 0 6 0 2】

実施例 34 の工程 3 と同様にして、本実施例の工程 1 で得られた化合物 (8 0 m g) から、標題化合物 (4 7 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.83 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.88 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.95 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.04-1.15 (2H, m), 1.19 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.20 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.25-1.34 (3H, m), 1.42-1.48 (11H, m), 1.58-1.68 (3H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 2.03-2.09 (2H, m), 2.63-2.72 (1H, m), 2.82-2.99 (2H, m), 3.05-3.18 (2H, m),

50

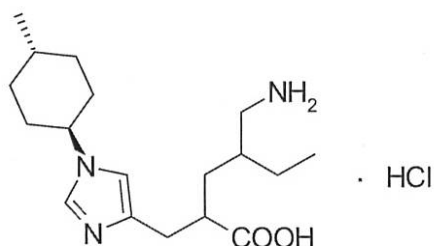
3.75-3.83 (1H, m), 4.09 (1H, q, J = 7.0 Hz), 4.10 (1H, q, J = 7.0 Hz), 5.46 (1H, br s), 6.68 (1H, s), 7.42 (1H, s)。

【0603】

[工程3] 4 - (アミノメチル) - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } ヘキサン酸・塩酸塩

【0604】

【化167】



10

【0605】

本実施例の工程2で得られた化合物(47mg)に5規定塩酸(2mL)を加え5時間加熱還流した。放冷後減圧下溶媒留去した。得られた残渣をイオン交換水に溶解し、メンブランフィルターを通して不要物を除き、再度溶媒留去することで、標記目的化合物(37mg)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.90-0.98 (6H, m), 1.16-1.24 (2H, m), 1.36-1.57 (4H, m), 1.74-1.92 (6H, m), 2.12-2.16 (2H, m), 2.85-3.03 (5H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 7.55 (0.5H, s), 7.56 (0.5H, s), 8.90 (0.5H, s), 8.92 (0.5H, s)。

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$: 322.24945 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 322.24948。

【0606】

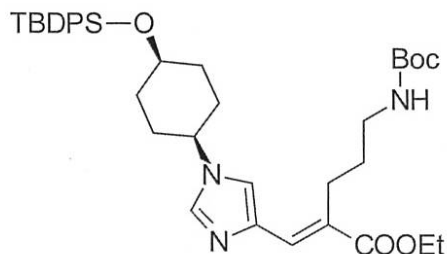
[実施例37] 5 - アミノ - 2 - { [1 - (c i s - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

[工程1] (2E) - 5 - [(t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ] - 2 - { [1 - (c i s - 4 - { [t e r t - ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチレン } 吉草酸エチル

30

【0607】

【化168】



40

【0608】

実施例33の工程1と同様にして、参考例17で得られた化合物(307mg)と参考例14で得られた化合物を用いて、標記化合物(375mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.10 (9H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41-1.46 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.74-1.91 (6H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.14-3.17 (2H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.19 (1H, s), 7.37-7.41 (4H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.64-7.67 (5H, m)。

【0609】

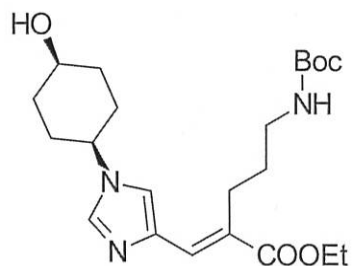
[工程2] (2E) - 5 - [(t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ] - 2 - { [1 -

50

(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチレン
}吉草酸エチル

【0610】

【化169】



10

【0611】

本実施例の工程1で得られた化合物をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムテトラヒドロフラン溶液(1.0 M、682 μL)を室温にて加え一晩攪拌した。さらに、フッ化テトラブチルアンモニウムテトラヒドロフラン溶液(1.0 M、204 μL)を室温にて加え4日間攪拌した。反応溶液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1-酢酸エチル)で精製し、標題化合物(220 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.32 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.66-1.78 (4H, m), 1.88-1.98 (4H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.12-3.16 (2H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.12-4.15 (1H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.94 (1H, br s), 7.21 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.61 (1H, s)。

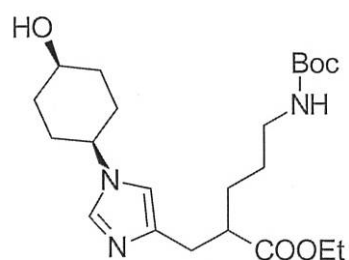
20

【0612】

[工程3] 5-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]-2-{[1-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸エチル

【0613】

【化170】



30

【0614】

実施例33の工程2と同様にして、本実施例の工程2で得られた化合物(50 mg)から、標題化合物(51 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.20 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.43 (9H, s), 1.48-1.71 (6H, m), 1.83-1.94 (4H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.69 (1H, dd, J = 13.9, 6.5 Hz), 2.74-2.81 (1H, m), 2.89 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 3.05-3.14 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.07-4.13 (3H, m), 4.74 (1H, br s), 6.72 (1H, s), 7.45 (1H, s)。

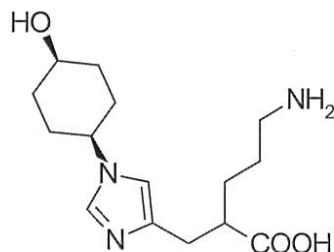
40

【0615】

[工程4] 5-アミノ-2-{[1-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸

【0616】

【化 1 7 1】



【 0 6 1 7】

10

実施例 33 の工程 3 と同様にして、本実施例の工程 3 で得られた化合物 (5 1 m g) から、標題化合物 (2 6 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.61-1.89 (10H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.48-2.59 (2H, m), 2.85-2.92 (3H, m), 3.96-4.02 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.59 (1H, s)。

【 0 6 1 8】

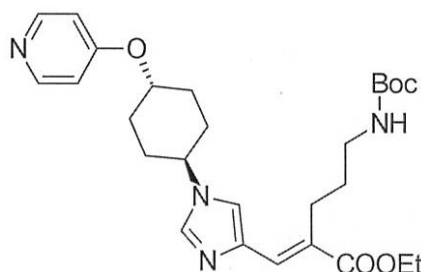
[実施例 38] 5 - アミノ - 2 - ({ 1 - [*trans* - 4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) シクロヘキシル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メチル) 吉草酸

[工程 1] (2 E) - 5 - [(*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - ({ 1 - [*trans* - 4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) シクロヘキシル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メチレン) 吉草酸エチル

20

【 0 6 1 9】

【化 1 7 2】



30

【 0 6 2 0】

実施例 37 の工程 2 で得られた化合物 (1 7 0 m g) をテトラヒドロフラン (6 m L) に溶解し、トリフェニルホスフィン (1 3 7 m g)、4 - ヒドロキシピリジン (5 0 m g) 及び 4 0 % ジイソプロピルアゾジカルボキシレートトルエン溶液 (2 7 6 μL) を加え 5 5 で 5 . 5 時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 7 / 3 - 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (5 1 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.48 (9H, s), 1.68-1.79 (4H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.25-2.36 (4H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 3.12-3.17 (2H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.39-4.45 (1H, m), 6.78-6.82 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.44 (2H, dd, $J = 5.1, 1.6$ Hz)。

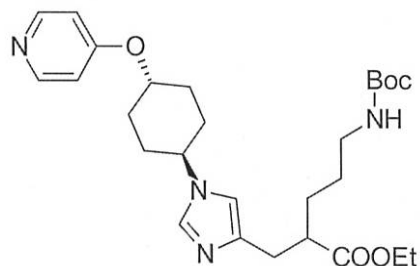
40

【 0 6 2 1】

[工程 2] 5 - [(*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - ({ 1 - [*trans* - 4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) シクロヘキシル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メチル) 吉草酸エチル

【 0 6 2 2】

【化 1 7 3】



【 0 6 2 3】

10

実施例 33 の工程 2 と同様にして、本実施例の工程 1 で得られた化合物 (5 0 m g) から、標題化合物 (4 5 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.51-1.70 (6H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 2.20-2.32 (4H, m), 2.69 (1H, dd, $J = 13.7, 6.7$ Hz), 2.74-2.81 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $J = 13.7, 7.4$ Hz), 3.06-3.14 (2H, m), 3.97 (1H, tt, $J = 11.7, 3.9$ Hz), 4.10 (3H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.38 (1H, tt, $J = 11.0, 3.9$ Hz), 4.70 (1H, br s), 6.70 (1H, s), 6.80 (2H, dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz), 7.45 (1H, s), 8.43 (2H, d, $J = 4.7, 1.6$ Hz)。

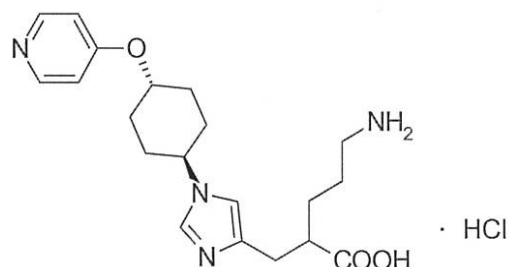
【 0 6 2 4】

20

[工程 3] 5 - アミノ - 2 - ({ 1 - [t r a n s - 4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) シクロヘキシル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } メチル) 吉草酸 ・ 塩酸塩

【 0 6 2 5】

【化 1 7 4】



30

【 0 6 2 6】

実施例 36 の工程 3 と同様にして、本実施例の工程 2 で得られた化合物 (4 5 m g) から、標題化合物 (3 2 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.69-1.89 (6H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.28-2.42 (4H, m), 2.79-2.85 (1H, m), 2.90-2.99 (3H, m), 3.04 (2H, dd, $J = 15.3, 9.0$ Hz), 4.47 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 4.96 (1H, tt, $J = 11.3, 4.3$ Hz), 7.60-7.64 (3H, m), 8.63-8.65 (2H, m), 8.96-8.97 (1H, m)。

【 0 6 2 7】

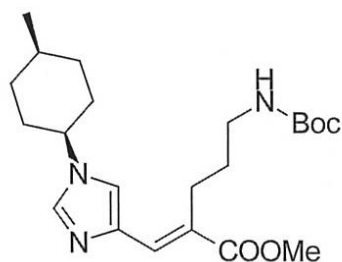
40

[実施例 39] 5 - アミノ - 2 - { [1 - (c i s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

[工程 1] (2 E) - 5 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (c i s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチレン } 吉草酸メチル

【 0 6 2 8】

【化 1 7 5】



【 0 6 2 9】

10

実施例 3 の工程 1 と同様にして、参考例 1 8 で得られた化合物 (0 . 7 9 g) から、標題化合物 (1 . 4 2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.00 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.44-1.53 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.63-1.80 (4H, m), 1.85-2.04 (5H, m), 2.98 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.13-3.17 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.00-4.06 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.65 (1H, s)。

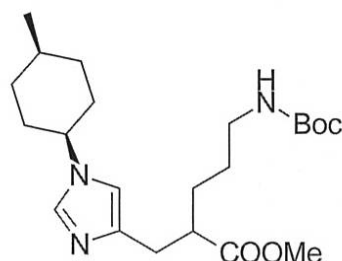
【 0 6 3 0】

[工程 2] 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - { [1 - (cis - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸メチル

【 0 6 3 1】

【化 1 7 6】

20



【 0 6 3 2】

30

実施例 3 3 の工程 2 と同様にして、本実施例の工程 1 で得られた化合物 (1 . 4 2 g) から、標題化合物 (1 . 1 1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.44-1.69 (7H, m), 1.81-1.88 (4H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 2.72 (1H, dd, $J = 13.7, 5.9$ Hz), 2.78-2.85 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz), 3.05-3.15 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.90-3.96 (1H, m), 4.76 (1H, brs), 6.72 (1H, s), 7.50 (1H, s)。

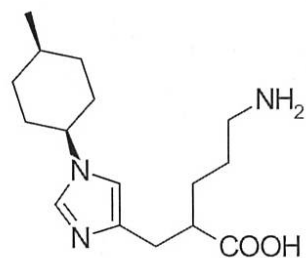
【 0 6 3 3】

[工程 3] 5 - アミノ - 2 - { [1 - (cis - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸

【 0 6 3 4】

【化 1 7 7】

40



【 0 6 3 5】

実施例 3 3 の工程 3 と同様にして、本実施例の工程 2 で得られた化合物 (1 . 1 1 g)

50

から標題化合物 (0 . 3 9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.02 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.46-1.55 (3H, m), 1.58-1.72 (5H, m), 1.80-1.87 (3H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.47-2.58 (2H, m), 2.85-2.94 (3H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.59 (1H, s).

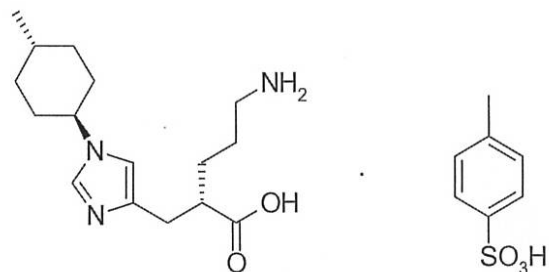
HRMS (ESI) m/z calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$: 294.21815 $[\text{M} + \text{H}]^+$: found: 294.21739.

【 0 6 3 6 】

[実施例 4 0] (2 S) - 5 - アミノ - 2 - { [1 - (t r a n s - 4 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] メチル } 吉草酸 ・ p - トルエンスルホン酸塩 ・ 無水物

【 0 6 3 7 】

【 化 1 7 8 】



10

【 0 6 3 8 】

実施例 1 5 の工程 4 で得られた化合物 (2 . 0 4 g) をテトラヒドロフラン (1 5 m L) に懸濁攪拌させ、p - トルエンスルホン酸塩 1 水和物 (1 . 3 2 g) を加え、室温にて 1 日間攪拌した。析出晶を減圧ろ取し、1 日間風乾して標題化合物 (3 . 0 1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.95 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.11-1.21 (2H, m), 1.43-1.79 (7H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.57-2.64 (1H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 14.5, 5.5$ Hz), 2.85-2.95 (3H, m), 4.07 (1H, tt, $J = 11.7, 3.9$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.22 (1H, s).

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ 、

理論値: C ; 5 9 . 3 3 , H ; 7 . 5 8 , N ; 9 . 0 2 , O ; 1 7 . 1 8 , S ; 6 . 8 9

実測値: C ; 5 9 . 0 9 , H ; 7 . 5 3 , N ; 8 . 9 2 , O ; 1 7 . 2 2 , S ; 6 . 7 8

【 0 6 3 9 】

得られた標題化合物の粉末 X 線回折の結果を図 1 及び表 1 に、熱分析 (T G / D T A) の結果を図 2 に示す。尚、熱分析 (T G / D T A) は乾燥室素 2 0 0 m L / 分気流下、昇温速度 1 0 / 分で測定した。

【 0 6 4 0 】

[表 1] 実施例 4 0 の化合物の粉末 X 線回折

| 回折ピーク 2 (°) | 面間隔 d () | 相対強度 (%) |
|---------------|-----------|------------|
| 3 . 7 | 2 3 . 9 | 1 0 0 |
| 7 . 4 | 1 1 . 9 | 3 9 . 0 |
| 1 1 . 4 | 7 . 8 | 1 2 . 2 |
| 1 7 . 6 | 5 . 0 | 1 4 . 3 |
| 1 9 . 0 | 4 . 7 | 1 2 . 4 |
| 1 9 . 9 | 4 . 5 | 6 3 . 6 |
| 2 0 . 7 | 4 . 3 | 2 2 . 1 |
| 2 2 . 9 | 3 . 9 | 1 4 . 0 |

40

50

24.9

3.6

17.6

27.8

3.2

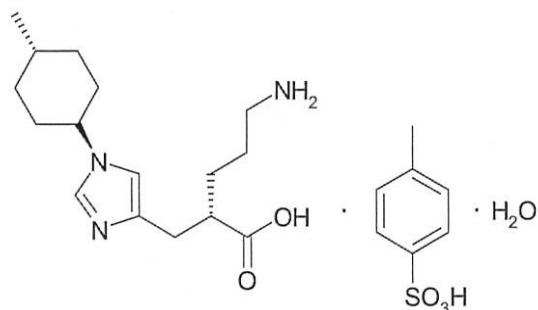
11.0

【0641】

[実施例41] (2S)-5-アミノ-2-{[1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}吉草酸・p-トルエンスルホン酸塩・1水和物

【0642】

【化179】



10

【0643】

実施例40で得られた化合物(101.6mg)に6%含水テトラヒドロフラン(600μL)を加え、60にて加熱溶解した。室温にて1日間放置し、析出晶をろ取し、1日間風乾して標題化合物(79.3mg)を得た。

20

元素分析：C₁₆H₂₇N₃O₂・C₇H₈O₃S・1H₂O、

理論値：C；57.12，H；7.71，N；8.69，O；19.85，S；6.63

、
実測値：C；56.90，H；7.69，N；8.67，O；19.81，S；6.42

得られた標題化合物の粉末X線回折の結果を図3及び表2に、熱分析(TG/DTA)の結果を図4に示す。尚、熱分析(TG/DTA)は乾燥窒素200mL/分気流下、昇温速度10/分で測定した。

30

【0644】

[表2] 実施例41の化合物の粉末X線回折

| 回折ピーク 2 (°) | 面間隔 d (Å) | 相対強度 (%) |
|-------------|-----------|----------|
| 3.9 | 22.9 | 73.9 |
| 6.7 | 13.1 | 21.8 |
| 7.7 | 11.5 | 35.3 |
| 10.4 | 8.5 | 20.7 |
| 11.5 | 7.7 | 21.4 |
| 13.8 | 6.4 | 23.7 |
| 14.2 | 6.3 | 26.9 |
| 14.6 | 6.1 | 31.2 |
| 15.5 | 5.7 | 35.7 |
| 16.4 | 5.4 | 40.4 |
| 17.6 | 5.0 | 61.9 |
| 18.1 | 4.9 | 48.0 |
| 18.8 | 4.7 | 100 |
| 19.6 | 4.5 | 38.1 |
| 20.8 | 4.3 | 41.1 |

40

50

| | | |
|---------|-------|---------|
| 2 1 . 1 | 4 . 2 | 4 5 . 3 |
| 2 2 . 2 | 4 . 0 | 5 1 . 5 |
| 2 4 . 3 | 3 . 7 | 2 9 . 1 |

【 0 6 4 5 】

[試験例 1] T A F I a 酵素阻害活性の測定

(1) T A F I の活性化

反応液の調製には H E P E S buffered saline (2 0 m M H E P E S , 1 5 0 m M N a C l 、 p H 7 . 4 、 以下 H B S) を用いた。 2 5 0 μ g / m L の T A F I 溶液 1 2 μ L に、 4 U / m L ヒトトロンビン、 1 2 U / m L ウサギ肺トロンボモジ
 ュリン、及び 1 2 m M C a C l ₂ を含む H B S 溶液を 3 0 μ L 添加し、穏やかに攪拌し
 た後、室温で T A F I を活性化させた。 1 0 分後に 1 0 0 μ M P P A C K (トロンビン
 阻害剤) を 1 0 μ L 加え、トロンビンを中和することにより T A F I の活性化を終了させ
 た。生成した T A F I a は水中保存し、測定に用いる直前に終濃度 0 . 1 % となるように
 調製した B S A (ウシ血清アルブミン) を含む H B S 溶液 2 0 5 0 μ L で希釈した。

10

【 0 6 4 6 】

(2) T A F I a 阻害活性の測定

被検物質は H B S で溶解し、評価濃度の 1 0 倍濃度からなる希釈系列を調製した。 9 6
 w e l l プレートの各 w e l l に 8 0 μ L の T A F I a 溶液及び 1 0 μ L の被検物質を添
 加し、 1 0 分間振盪して混和させた。各 w e l l に 5 m g / m L に調製したフリルアクリ
 ロイル - アラニル - リジン (F A A L) を 1 0 μ L ずつ添加し、この混合液の 3 3 0 n m
 における吸光度の推移を 3 0 分間読み取り、基質の分解速度を測定した。

20

【 0 6 4 7 】

(3) 阻害活性 I C ₅₀ の算出

各 w e l l における基質の分解速度を T A F I a 溶液の希釈系列よりなる標準曲線に当
 てはめ、 T A F I a 活性を算出した。被検化合物の濃度と T A F I a 活性の相関より、 5
 0 % 阻害濃度 (I C ₅₀) を算出した。なお、対照として、化合物 A (国際公開第 2 0 0
 2 / 0 1 4 2 8 5 号パンフレット中の実施例 7 の化合物) を用いた。結果を表 3 に示す。

【 0 6 4 8 】

[表 3] T A F I a 酵素阻害活性

30

| 実施例番号 | T A F I a I C ₅₀ (μ M) |
|---------------|-------------------------------------|
| 1 | 0 . 0 2 1 |
| 2 | 0 . 0 0 8 3 |
| 3 | 0 . 0 0 8 8 |
| 4 | 0 . 0 1 4 |
| 5 | 0 . 0 3 6 |
| 6 | 0 . 0 2 1 |
| 7 | 0 . 0 2 6 |
| 8 | 0 . 0 1 9 |
| 9 | 0 . 0 1 8 |
| 1 0 | 0 . 0 2 1 |
| 1 1 | 0 . 0 1 4 |
| 1 2 | 0 . 0 2 5 |
| 1 3 | 0 . 0 1 2 |
| 1 4 | 0 . 0 1 3 |
| 1 5 (2 R 体) | > 0 . 1 0 |
| 1 5 (2 S 体) | 0 . 0 0 7 8 |
| 2 4 | 0 . 0 0 8 1 |

40

50

| | |
|--------------|--------|
| 25 | 0.0070 |
| 26 | 0.021 |
| 33 | 0.0075 |
| 34 (2R, 4S体) | 0.034 |
| 34 (2S, 4S体) | 0.0054 |
| 35 (2R, 4R体) | > 0.10 |
| 35 (2S, 4R体) | 0.0051 |
| 36 | 0.010 |
| 37 | 0.019 |
| 38 | 0.0098 |
| 39 | 0.0093 |
| 40 | 0.0026 |
| 化合物 A | 0.034 |

10

【0649】

本発明の化合物は、優れたTAFIa阻害活性を示し、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群又は肺線維症の治療のための医薬として有用である。

【0650】

[試験例2] 血漿塊溶解時間の測定による線溶促進活性の評価

20

96穴プレートに20 μ L/wellのHBS、50 μ L/wellのヒト正常血漿、10 μ L/wellの化合物溶液(HBSにより溶解し、同バッファーにて段階希釈して化合物溶液を調製した)、10 μ L/wellのtPA(アクチバシン(協和発酵キリン))を添付の溶解液により60万U/mLになるように調製し、HBSにより希釈)を添加して攪拌後、10 μ L/wellの反応液A(13.8U/mLのヒトトロンビン、170mMのCaCl₂及び0.9U/mLのトロンボモジュリン)を添加して再び攪拌してプレートリーダーにて405nmの吸光度を、37 $^{\circ}$ Cで保温しながら30秒ごとに測定し、凝固の程度を測定した。吸光度の推移のうち線溶過程における最大吸光度(ABS-max)と最小吸光度(ABS-min)の平均値(ABS-ave: [(ABS-max)-(ABS-min)]/2)に最も近い吸光度を示す時点を1/2 lysis time(1/2 LT)として各ウェルの線溶活性の指標とした。被験物質の濃度と1/2 LTの関係から、1/2 LTを50%とする濃度をEC₅₀として算出した。なお、対照として、化合物A(国際公開第2002/014285号パンフレット中の実施例7の化合物)を用いた。結果を表4に示す。

30

【0651】

[表4] 線溶促進活性

| 実施例 | 血漿塊溶解 | EC ₅₀ (nM) |
|----------|-------|-----------------------|
| 15 (2S体) | | 12 |
| 化合物 A | | 65 |

40

【0652】

本発明の化合物は、優れた線溶促進活性を示し、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群又は肺線維症の治療のための医薬として有用である。

【0653】

[試験例3] ラット血栓塞栓症モデルでの線溶促進活性の評価

Wistarラット(購入先: 日本SLC社)を使用した。任意の時点において0.5%メチルセルロース溶液で調製した被験物質を経口投与し、又は生理食塩水で調製した被

50

験物質を静脈内投与し、40分後又は4時間後にチオペンタール麻酔下にて頸静脈より生理食塩水で2.25U/mLに調製したPT試薬(Thromboplastin C plus、Sysmex)を持続注入(16.8mL/kg/hr x 20min)した。陽性対照群として、過剰量のTAFIa阻害薬投与群を設定した。PT試薬の注入開始から45分後に頸静脈よりクエン酸採血し、血漿を獲得した。全自動凝固測定装置ACL-9000又はACL-TOP500CTSを用いて血漿中に含まれるD-dimer量を測定し、陽性対照群の平均値に対する比率を算出し、D-dimer50%上昇させる用量としてED₅₀を算出した。

【0654】

本発明の化合物は、生体内で優れた線溶促進活性を示し、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群又は肺線維症の治療のための医薬として有用である。

10

【0655】

(製剤例1)ハ-ドカプセル剤

標準二分式ハ-ドゼラチンカプセルの各々に、100mgの粉末状の実施例1の化合物、150mgのラクト-ス、50mgのセルロ-ス及び6mgのステアリン酸マグネシウムを充填することにより、単位カプセルを製造し、洗浄後、乾燥する。

【0656】

(製剤例2)ソフトカプセル剤

消化性油状物、例えば、大豆油、綿実油又はオリ-ブ油中に入れた、実施例2の化合物の混合物を調製し、正置換ポンプでゼラチン中に注入して、100mgの活性成分を含有するソフトカプセルを得、洗浄後、乾燥する。

20

【0657】

(製剤例3)錠剤

常法に従って、100mgの実施例3の化合物、0.2mgのコロイド性二酸化珪素、5mgのステアリン酸マグネシウム、275mgの微結晶性セルロ-ス、11mgのデンプン及び98.8mgのラクト-スを用いて製造する。

なお、所望により、剤皮を塗布する。

【0658】

(製剤例4)懸濁剤

5mL中に、100mgの微粉化した実施例4の化合物、100mgのナトリウムカルボキシメチルセルロ-ス、5mgの安息香酸ナトリウム、1.0gのソルビト-ル溶液(日本薬局方)及び0.025mLのバニリンを含有するように製造する。

30

【0659】

(製剤例5)クリーム

40%のホワイトペトロラトム、3%の微結晶性ワックス、10%のラノリン、5%のспан20、0.3%のトゥイ-ン20及び41.7%の水からなる5gのクリーム中に100mgの微粉化した実施例5の化合物を混入することにより製造する。

【0660】

(製剤例6)注射剤 1.5重量%の実施例6の化合物を、10重量%のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量に調整した後、滅菌して注射剤とする。

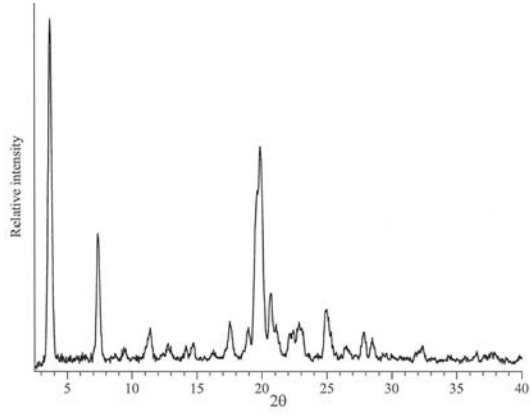
40

【産業上の利用可能性】

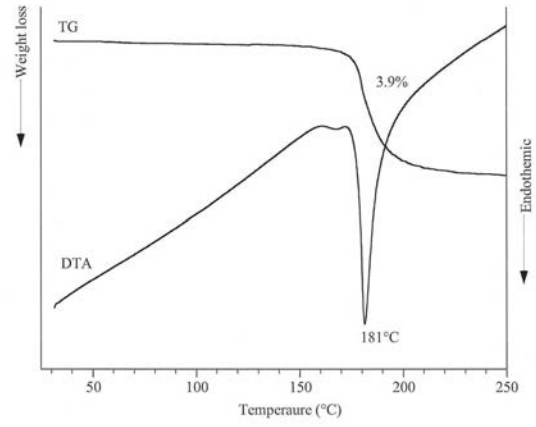
【0661】

本発明の一般式(I)を有するシクロアルキル基で置換されたイミダゾール誘導体又はその薬理上許容される塩は、優れたTAFIa酵素阻害活性を有し、心筋梗塞、狭心症、急性冠不全症候群、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、敗血症、播種性血管内凝固症候群、肺線維症などの治療薬として、また、血栓塞栓症に由来する疾患の治療薬として有用である。

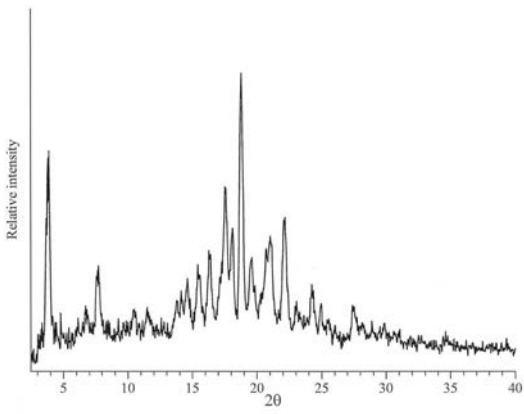
【 1 】



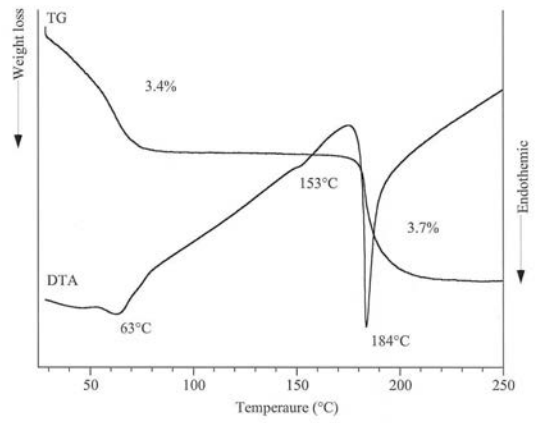
【 2 】



【 3 】



【 4 】



フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード(参考) |
|-------------|-------------------|---------|---------|------------|
| A 6 1 K | 31/4178 (2006.01) | A 6 1 K | 31/4178 | |
| A 6 1 K | 31/4439 (2006.01) | A 6 1 K | 31/4439 | |
| A 6 1 P | 1/16 (2006.01) | A 6 1 P | 1/16 | |
| A 6 1 P | 3/10 (2006.01) | A 6 1 P | 3/10 | |
| A 6 1 P | 7/02 (2006.01) | A 6 1 P | 7/02 | |
| A 6 1 P | 9/00 (2006.01) | A 6 1 P | 9/00 | |
| A 6 1 P | 9/10 (2006.01) | A 6 1 P | 9/10 | |
| A 6 1 P | 11/00 (2006.01) | A 6 1 P | 9/10 | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 13/12 (2006.01) | A 6 1 P | 11/00 | |
| A 6 1 P | 31/04 (2006.01) | A 6 1 P | 13/12 | |
| A 6 1 P | 35/00 (2006.01) | A 6 1 P | 31/04 | |
| | | A 6 1 P | 35/00 | |

- (72)発明者 井上 雅大
東京都品川区広町一丁目2番58号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 芦田 由香
東京都品川区広町一丁目2番58号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 野口 研吾
東京都品川区広町一丁目2番58号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 小野 誠
東京都品川区広町一丁目2番58号 第一三共株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 BB07 BB08 CC25 CC81 DD03 DD12 DD25 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 GA02 GA07 GA08 MA01 MA02 MA04
MA05 MA66 NA14 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA54 ZA75 ZA81
ZB35