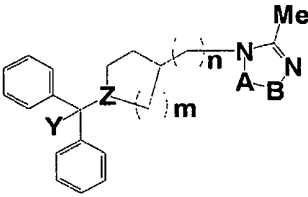
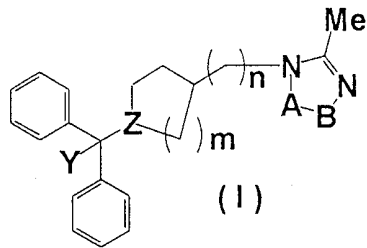




<p>(51) 国際特許分類7 C07D 233/06, 233/61, 401/06, 403/06, A61K 31/4164, 31/4178, 31/454</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/56718</p> <p>(43) 国際公開日 2000年9月28日(28.09.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01738</p> <p>(22) 国際出願日 2000年3月22日(22.03.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/80349 1999年3月24日(24.03.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三菱東京製薬株式会社 (MITSUBISHI-TOKYO PHARMACEUTICALS, INC.) [JP/JP] 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 安田信之(YASUDA, Nobuyuki)[JP/JP] 遠藤淳一(ENDO, Jun-ichi)[JP/JP] 三浦正尊(MIURA, Masataka)[JP/JP] 相澤秀幸(AIZAWA, Hideyuki)[JP/JP] 〒292-0812 千葉県木更津市矢那100-5街区 三菱東京製薬株式会社 かずさ研究所内 Chiba, (JP) 大野徳雄(OHNO, Norio)[JP/JP] 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱東京製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 松山直行, 外(MATSUYAMA, Naoyuki et al.) 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱東京製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: IMIDAZOLE COMPOUNDS</p> <p>(54) 発明の名称 イミダゾール化合物</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein Y represents hydrogen, cyano or carbamoyl; Z represents CH or nitrogen; -A-B- represents -CH₂-CH₂- or -CH=CH-; m is 1 or 2; and n is 0 or 1. Because of having an extremely potent and selective antagonism to muscarine M₃ receptor, these compounds are useful as preventives or remedies for diseases in which muscarine M₃ receptor participates. In addition, these compounds can provide safe drugs scarcely causing thirst which is a side effect of muscarine M₃ receptor antagonists.</p>		

(57)要約

一般式 (I)



[式中、Yは水素原子、シアノ基又はカルバモイル基を表し、ZはCH基又は窒素原子を表し、-A-B-は-CH₂-CH₂-基又は-CH=CH-基を表し、mは1又は2を表し、nは0又は1を表す。]

で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

この化合物はムスカリンM₃受容体に極めて強力かつ選択的な拮抗活性を有するので、ムスカリンM₃受容体が関与する疾患に対する予防又は治療剤として有用であるだけでなく、ムスカリンM₃受容体拮抗薬の副作用である口渇が発現しにくい安全な薬剤を提供できる

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	MN	モンゴル	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MX	メキシコ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MZ	モザンビーク	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明 細 書

イミダゾール化合物

5 技術分野

本発明は、医薬品として有用な新規イミダゾール化合物に関し、より詳しくは、選択的なムスカリン受容体拮抗薬である新規イミダゾール化合物又はその薬理的に許容される塩並びにそれを含有する医薬組成物及びそれを有効成分とするムスカリン M_3 受容体拮抗剤に関するものである。

10

背景技術

ムスカリン受容体には少なくとも3種のサブタイプがあり、 M_1 受容体は脳に、 M_2 受容体は心臓に、 M_3 受容体は平滑筋及び腺組織に存在することが知られている。

ムスカリン受容体拮抗作用を有する医薬品は、鎮痙作用、鎮痛作用、抗分泌作用を示すので、腸又は膀胱等の機能障害の治療薬として使用されている。ムスカリン受容体拮抗作用を有する医薬品としてアトロピン、スコポラミン、オキシブチニン、臭化プロパンテリン、イプラトロピウム等があるが、これらはムスカリン受容体の M_1 、 M_2 及び M_3 受容体に対してほぼ同様の親和性を有し、これらにおいて非選択的にアセチルコリンと拮抗するため副作用を回避できないことが知られている。そのため選

20 択性の高いムスカリン受容体拮抗作用を有する医薬品、特に M_2 受容体が関与する心臓に対する副作用を示さない医薬品が望まれていた。

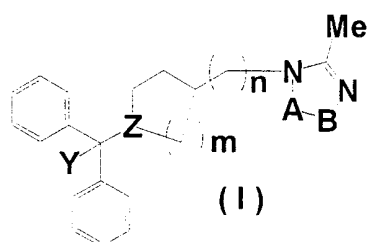
ムスカリン M_3 受容体に選択的に拮抗する化合物として3-置換ピロリジン誘導体（特開平2-282360号、特表平4-505927号、特開平7-149640号公報）、3-置換ピペリジン誘導体（特表平4-500521号公報）、カルバマ

25 ート誘導体（WO95/06635）、ジフェニル酢酸誘導体（特開平8-291141号公報）等が知られているが、いずれもムスカリン M_3 受容体に対する選択性が十分ではなかった。

発明の開示

本発明は、心臓のムスカリン受容体よりも平滑筋のムスカリン受容体に対する選択性が高く、強力な拮抗作用を有する化合物を提供するものである。

- 5 本発明者らは、イミダゾール化合物に着目し、鋭意研究を重ねた結果、ムスカリン M_3 受容体を選択性が高く、かつ強力な拮抗作用を有するイミダゾール化合物 (I)



又はその薬理的に許容される塩を見出し、本発明を完成するに至った。

式 (I) において、Yは水素原子、シアノ基又はカルバモイル基であり、好ましくはカルバモイル基である。ZはCH基又は窒素原子であり、好ましくはCH基である。

- 10 $-A-B-$ は $-CH_2-CH_2-$ 基又は $-CH=CH-$ 基であり、好ましくは $-CH_2-CH_2-$ 基である。mは1又は2であり、好ましくは1である。nは0又は1であり、好ましくは0である。

- 本発明において、「薬理的に許容される塩」としては、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸塩、酢酸、クエン酸、フマル酸、酒石酸等の有機酸塩、メタンスルホン酸、p-
15 トルエンスルホン酸等のスルホン酸塩及びアラニン、ロイシン、グルタミン酸、グルタミン等のアミノ酸塩が挙げられる。

本発明化合物 (I) は分子中に1以上の不斉炭素を有するので光学異性体が存在するが、これらの光学異性体及びその混合物はいずれも本発明に包含される。

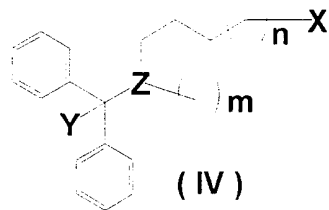
- 20 また、本発明化合物 (I) 又はその薬理的に許容される塩は、水和物又は溶媒和物として単離されることがあるが、これらもまた本発明に包含される。

本発明化合物 (I) 又はその薬理的に許容される塩は、選択的、かつ、強力なムスカリン M_3 受容体拮抗作用を有するので、ムスカリン M_3 受容体が関与する疾患、特に、慢性閉塞性肺疾患、喘息、肺繊維症及び鼻炎等の呼吸器疾患；過敏性腸症候群、

瘻性大腸炎、憩室炎等の消化器疾患；薬剤投与に起因する悪心及び嘔吐、動揺病、メニエール病等の中枢性疾患；尿失禁、頻尿等の泌尿器疾患に対する予防又は治療剤として使用することができる。

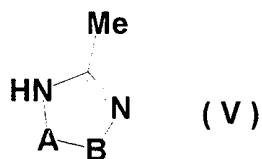
さらに、本発明化合物（I）は以下に述べる方法により製造することができる。

5 化合物（IV）



[式中、Y、Z、m及びnは前述に同じ、Xは脱離基を表す。]

をアセトニトリル、アセトン、エチルメチルケトン等の溶媒中、過剰量の化合物



(V)

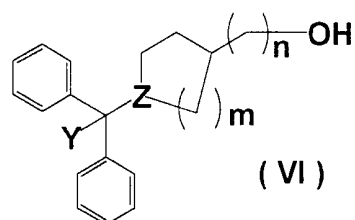
[式中、-A-B-は前述に同じ。]

- 10 と溶媒還流下に攪拌し、抽出、精製等の通常の操作により、化合物（I）又は化合物（I）の塩として得ることができる。

ここでXは、通常の化学反応において脱離基として機能する基であればよい。具体的にはスルホニルオキシ基（例えば、p-トルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等）やハロゲン原子（例えば、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられる。

- 15 シ基等）やハロゲン原子（例えば、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられる。

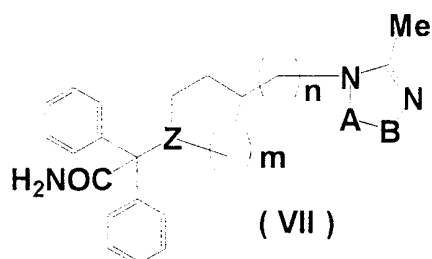
化合物（IV）は、化合物（VI）



[式中、Y、Z、m及びnは前述に同じ。]

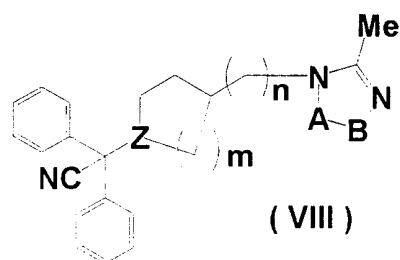
- をテトラヒドロフラン、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒中、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下、p-トルエンスルホニルクロリド又はメタンスルホニルクロリド等と反応させるか、又は四塩化炭素、四臭化炭素中トリフェニルフォスフィンと反応させて得られる。

また、化合物 (I) における Y がカルバモイル基である化合物 (VII)



[式中、Z、-A-B-、m及びnは前述に同じ。]

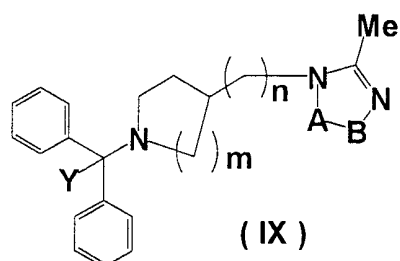
又はその塩は、これまで述べてきた方法で得られる化合物 (VIII)



[式中、Z、-A-B-、m及びnは前述に同じ。]

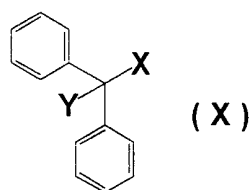
- 10 を硫酸水溶液、又は酢酸を含んだ硫酸水溶液中などで、室温から140℃、好ましくは70℃から140℃で加水分解して得ることもできる。

さらに本発明化合物 (I) における Z が窒素原子である化合物 (IX)



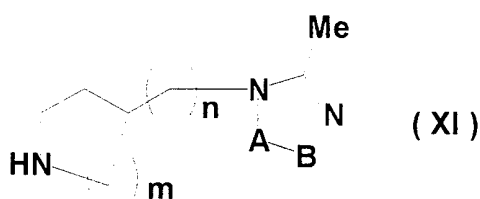
[式中、Y、-A-B-、m及びnは前述に同じ。]

- 15 ロロメタン等の溶媒中で、化合物 (X)



[式中、Yは前述に同じ、Xは脱離基を表わす。]

と化合物 (X I)、



[式中、-A-B-, m及びnは前述に同じ。]

さらにはトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基を加え、溶媒還流下で攪拌し得ることができる。

本発明化合物 (I) の薬理的に許容される塩は、化合物 (I) に塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸塩、酢酸、クエン酸、フマル酸、酒石酸等の有機酸塩、メタンスルホン酸、トシル酸等のスルホン酸塩又はアラニン、ロイシン、グルタミン酸、グルタミン等のアミノ酸を常法により作用させることにより製造することができる。

10

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

15 (実施例1) 2-[3-(2-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル)シクロペンチル]-2,2-ジフェニルアセトニトリル

製造例3より得られたp-トルエンスルホン酸 3-[(1-シアノ-1,1-ジフェニル)メチル]シクロペンチルエステル (16.7g:38.8mmol)、2-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾール (16.3g:193.8mmol) のアセトニトリル (150ml) 溶液を加熱還流下、7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出し、次いで有機層を2回水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマト

20

グラフィー [展開溶媒：クロロホルム/メタノール=3/1-クロロホルム/メタノール(0.5%トリエチルアミン)=2/1] で精製し、油状物を得た。この油状物にイソプロピルエーテルを加え、生じた白色結晶性粉末を濾取し、表題化合物を8.47 g (収率64%) 得た。

5 融点：109.0-111.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-2.02 (6H, m), 1.88 (3H, s), 3.04-3.22 (1H, m), 3.24-3.44 (2H, m), 3.52-3.74 (2H, m), 3.82-4.04 (1H, m), 7.12-7.54 (10H, m)

10 (実施例2) 2-[3-(2-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル)シクロペンチル]-2,2-ジフェニルアセトニトリル (-)-ジベンゾイル-L-酒石酸塩

実施例1より得られた2-[3-(2-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル)シクロペンチル]-2,2-ジフェニルアセトニトリル(6.36g : 18.5mmol)、(-)-ジベンゾイル-L-酒石酸(3.32g : 18.5mmol)、エタノール(400ml)の混合物を加熱還流下に溶解させた。その後室温にて放置し、生じた白色粉末を濾取し、表題化合物を3.73g (収率29% : 75.5% ee) 得た。その粉末をエタノール(400ml)に加熱還流下に溶解させた。その後室温にて放置し、生じた白色粉末を濾取し、表題化合物を1.84g (収率14% : 92.7% ee) 得た。次いでエタノール(180ml)を用い同様の操作を繰り返す、表題化合物を無色結晶性粉末として0.98g (収率8% : 98.5% ee) 得た。光学純度は以下の条件の高速液体クロマトグラフィーにより決定した。

光学分割用カラム：CHIRALCEL OD 0.46cm Φ ×25cm

(DAICEL CHEMICAL IND., LTD.)

25 溶離液：n-ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン=100：10：1

流速：1.0ml/min、検出波長：254nm、カラム温度：40.0°C

融点：174.0-175.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.36–1.64 (2H, m), 1.66–2.04 (4H, m), 2.15 (3H, s), 3.36–3.94 (5H, m), 4.12–4.36 (1H, m), 5.62 (2H, s), 7.14–7.72 (16H, m), 7.76–8.08 (4H, m)

5 (実施例3) (+)–2–[3–(2–メチル–4, 5–ジヒドロイミダゾール–1–イル)シクロペンチル]–2, 2–ジフェニルアセトニトリル

実施例2より得られた2–[3–(2–メチル–4, 5–ジヒドロイミダゾール–1–イル)シクロペンチル]–2, 2–ジフェニルアセトニトリル (–)–ジベンゾイル–L–酒石酸塩 (0.98 g : 1.38 mmol) に水酸化ナトリウム水溶液
10 を加え塩基性とした後、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を濃縮し、表題化合物を無色非晶性化合物として
0.48 g (収率定量的) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58–2.02 (6H, m), 1.88 (3H, s), 3.04–3.22 (1H, m), 3.24–3.44 (2H, m), 3.
15 52–3.74 (2H, m), 3.82–4.04 (1H, m), 7.12–7.54 (10H, m)

$[\alpha]_{\text{D}}^{27.0}$: +62.9° (C=0.99, CHCl_3)

20 (実施例4) 2–[3–(2–メチル–4, 5–ジヒドロイミダゾール–1–イル)シクロペンチル]–2, 2–ジフェニルアセトニトリル (+)–ジベンゾイル–D–酒石酸塩

2–[3–(2–メチル–4, 5–ジヒドロイミダゾール–1–イル)シクロペンチル]–2, 2–ジフェニルアセトニトリル (–)–ジベンゾイル–L–酒石酸塩
(実施例2) 合成の際に得られた濾液の濃縮物を水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした。これをクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留
25 去した。得られた残留物と (+)–ジベンゾイル–D–酒石酸 (3.32 g : 18.5 mmol) をエタノール (375 ml) に加熱還流下溶解させた後、室温にて放置し、生じた白色粉末を濾取し、表題化合物を2.77 g (収率30% : 76.7% e

e) 得た。その粉末をエタノール (180 ml) に加熱還流下に溶解させた後、室温にて放置し、生じた白色粉末を濾取し、表題化合物を 1.66 g (収率 13% : 95.0% ee) 得た。エタノール (100 ml) を用い同様の操作を繰り返し、表題化合物を無色結晶性粉末 1.08 g (収率 8% : 99.9% ee) 得た。光学純度は実施例 2 と同条件の高速液体クロマトグラフィーにより決定した。

(実施例 5) (-) - 2 - [3 - (2 - メチル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾール - 1 - イル) シクロペンチル] - 2, 2 - ジフェニルアセトニトリル

実施例 4 より得られた 2 - [3 - (2 - メチル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾール - 1 - イル) シクロペンチル] - 2, 2 - ジフェニルアセトニトリル (+) - ジベンゾイル - D - 酒石酸塩 (1.06 g : 1.51 mmol) に水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした。その後クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下濃縮し、表題化合物を無色非晶性化合物として 0.52 g (収率定量的) 得た。

$[\alpha]_D^{27.4} : -60.2^\circ$ (C = 0.98, CHCl_3)

15 (実施例 6) (+) - 2 - [3 - (2 - メチル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾール - 1 - イル) シクロペンチル] - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド

実施例 3 より得られた (+) - 2 - [3 - (2 - メチル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾール - 1 - イル) シクロペンチル] - 2, 2 - ジフェニルアセトニトリル (0.48 g : 1.38 mmol) の酢酸 (5 ml) 溶液に、70% 硫酸水溶液 (11.6 ml) を加え、140°C で 4 時間攪拌した。冷後反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒 : クロロホルム / メタノール = 3 / 1 - クロロホルム / メタノール (0.5% トリエチルアミン) = 1 / 1 - 1 / 10] にて精製し、表題化合物を無色非晶性化合物として 0.43 g (収率 86%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 - 1.57 (3H, m), 1.58 - 1.74 (1H, m), 1.78 - 2.04 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.

8.2–3.04 (2H, m), 3.30–3.57 (3H, m), 3.80–4.00 (1H, m), 5.45 (2H, brs), 7.14–7.48 (10H, m)

$[\alpha]_D^{30.0} : +9.72^\circ$ (C=1.03, CHCl₃)

(実施例7) (-) -2 - [3 - (2-メチル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル) シクロペンチル] -2, 2-ジフェニルアセトアミド

実施例5より得られた (-) -2 - [3 - (2-メチル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル) シクロペンチル] -2, 2-ジフェニルアセトニトリル (0.52 g : 1.51 mmol) の酢酸 (1 ml) 溶液に、70%硫酸水溶液 (11.6 ml) を加え、140°Cで90分間攪拌した。冷後反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒 : クロロホルム/メタノール = 3/1 - クロロホルム/メタノール (0.5% トリエチルアミン) = 1/1 - 1/10] で精製し、表題化合物を無色非晶性化合物として0.5 g (収率92%) 得た。

15 $[\alpha]_D^{24.4} : -9.84^\circ$ (C=0.99, CHCl₃)

(実施例8) 2 - [3 - (2-メチル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル) シクロペンチル] -2, 2-ジフェニルアセトアミド

実施例6に準じて、実施例1より得られた 2 - [3 - (2-メチル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル) シクロペンチル] -2, 2-ジフェニルアセトニトリル (0.26 g : 0.76 mmol) から、表題化合物を無色非晶性化合物として0.07 g (収率26%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18–1.57 (3H, m), 1.58–1.74 (1H, m), 1.78–2.04 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.82–3.04 (2H, m), 3.30–3.57 (3H, m), 3.80–4.00 (1H, m), 5.45 (2H, brs), 7.14–7.48 (10H, m)

25 (実施例9) 2 - [3 - (2-メチル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル) シクロペンチル] -2, 2-ジフェニルアセトニトリル

実施例1に準じて、製造例5より得られたp-トルエンスルホン酸 3-[(1-シアノ-1, 1-ジフェニル)メチル]シクロペンチルエステル(0.43g:1mmol)と2-メチル-4, 5-ジヒドロイミダゾール(0.42g:5mmol)を反応させて、表題化合物を淡褐色油状化合物として0.21g(収率61%)得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43-2.24 (6H, m), 1.91 (3H, s), 3.02-3.45 (3H, m), 3.48-3.76 (2H, m), 4.02-4.27 (1H, m), 7.08-7.59 (10H, m)

(実施例10) 2-[3-(2-メチル-4, 5-ジヒドロイミダゾール-1-イル)シクロペンチル]-2, 2-ジフェニルアセトアミド

10 実施例6に準じて、実施例9より得られた2-[3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)シクロペンチル]-2, 2-ジフェニルアセトニトリル(0.21g:0.6mmol)から、表題化合物を無色非晶性化合物として0.1g(収率46%)得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32-2.09 (6H, m), 1.71 (3H, s), 3.16-3.75 (6H, m), 5.41 (2H, br s), 7.08-7.54 (10H, m)

(実施例11) 1-[(1-ジフェニルメチル)ピロリジン-3-イル]-2-メチル-1H-イミダゾール

20 2-メチルイミダゾール(0.12g:1.5mmol)、水素化ナトリウム(36mg:1.5mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液を室温下、1時間攪拌した後、メタンスルホン酸 [(1-ジフェニルメチル)ピロリジン-3-イル] エステル(0.41g:1.24mmol)を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、次いで有機層を2回水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロ
25 マトグラフィー [展開溶媒: クロロホルム] で精製し、表題化合物を無色油状化合物として0.27g(収率69%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82-2.05 (1H, m), 2.23-2.

5 3 (2H, m), 2. 3 5 (3H, s), 2. 5 5–2. 7 0 (1H, m), 2.
7 1–2. 8 4 (1H, m), 2. 8 6–3. 0 4 (1H, m), 4. 2 2 (1H,
s), 4. 5 0–4. 7 0 (1H, m), 6. 9 5 (1H, s), 7. 0 9–7. 5
6 (11H, m)

5 (実施例12) 1-[1-(ジフェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-メ
チル-1H-イミダゾール

4-(2-メチルイミダゾール-1-イル)ピペリジンの塩酸塩(0.48g:2
mmol)、 α -ブロモジフェニルメタン(0.6g:2.4mmol)、トリエチ
ルアミン(0.84ml:6mmol)のアセトニトリル(10ml)溶液を加熱還
10 流下6時間攪拌した。反応液に10%塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、水層を炭酸
カリウムにてpH10とした。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウ
ム水溶液、水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し得られ
た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒:クロロホルム/メタノ
ール=50:1]で精製し、表題化合物を白色結晶性粉末として0.14g(収率2
15 2%)得た。

融点:138.5–140.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76–2.11 (6H, m), 2.36 (3
H, s), 2.93–3.16 (2H, m), 3.64–3.95 (1H, m), 4.
34 (1H, s), 6.93 (1H, brs), 6.95 (1H, brs), 7.0
20 8–7.56 (10H, m)

(実施例13) 1-{[1-(ジフェニルメチル)ピロリジン-3-イル]メチ
ル}-2-メチル-1H-イミダゾール

実施例11に準じて、メタンスルホン酸 [(1-ジフェニルメチル)ピロリジン
-3-イル]メチルエステル(0.33g:0.94mmol)、2-メチルイミダ
25 ゴール(0.1g:1.2mmol)、水素化ナトリウム(29mg:1.2mmol)
を反応させて、表題化合物を淡褐色油状化合物として0.16g(収率52%)
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36–1.58 (1H, m), 1.84–2.07 (1H, m), 2.21–2.74 (5H, m), 2.36 (3H, s), 3.63–3.95 (2H, m), 4.17 (1H, s), 6.77 (1H, brs), 6.85 (1H, brs), 7.05–7.56 (10H, m)

5 (実施例14) 2-[3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)シクロペンチル]-2, 2-ジフェニルアセトニトリル

実施例11に準じて、製造例5より得られたp-トルエンスルホン酸 3-[(1-シアノ-1, 1-ジフェニル)メチル]シクロペンチルエステル (0.65 g : 1.51 mmol)、2-メチルイミダゾール (0.19 g : 2.26 mmol)、水素
10 化ナトリウム (0.05 g : 2.26 mmol) とを反応させて、表題化合物を淡褐色非晶性化合物として0.35 g (収率67%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62–2.07 (4H, m), 2.11–2.47 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.32–3.55 (1H, m), 4.57–4.73 (1H, m), 6.88 (1H, brs), 6.92 (1H, brs),
15 s), 7.14–7.58 (10H, m)

(実施例15) 2-[3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)シクロペンチル]-2, 2-ジフェニルアセトアミド

実施例6に準じて、実施例14より得られた2-[3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)シクロペンチル]-2, 2-ジフェニルアセトニトリル (0.2 g : 0.6 mmol) から、表題化合物を無色非晶性化合物として0.12 g (収率57%)
20 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52–2.14 (6H, m), 2.21 (3H, s), 3.55–3.77 (1H, m), 3.83–4.10 (1H, m), 5.44 (2H, brs), 6.90 (1H, brs), 6.96 (1H, brs), 7.15–7.49 (10H, m)

(実施例16) 2-[3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)シクロペンチル]-2, 2-ジフェニルアセトニトリル

実施例11に準じて、製造例4より得られた2-(3-クロロシクロペンチル)-
2, 2-ジフェニルアセトニトリル(0.44g:1.5mmol)、2-メチルイ
ミダゾール(0.19g:2.26mmol)、水素化ナトリウム(0.05g:2.
26mmol)とを反応させて、表題化合物を無色油状化合物として0.17g(収
5 率32%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-2.73 (6H, m), 2.35 (3
H, s), 3.15-3.36 (1H, m), 4.30-4.55 (1H, m), 6.
91 (1H, brs), 7.00 (1H, brs), 7.14-7.57 (10H,
m)

10 (実施例17) 2-[3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)シクロペンチル]-2, 2-ジフェニルアセトアミド

実施例6に準じて、実施例16より得られた2-[3-(2-メチルイミダゾール
-1-イル)シクロペンチル]-2, 2-ジフェニルアセトニトリル(0.17g:
0.49mmol)から、表題化合物を無色非晶性化合物として0.14g(収率7
15 7%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32-1.53 (1H, m), 1.55-1.
82 (2H, m), 1.89-2.14 (2H, m), 2.18-2.40 (1H,
m), 2.32 (3H, s), 3.40-3.67 (1H, m), 4.23-4.4
5 (1H, m), 5.44 (2H, brs), 6.45 (1H, brs), 6.77
20 (1H, brs), 7.14-7.52 (10H, m)

(実施例18) (+)-2-[3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)シクロ
ペンチル]-2, 2-ジフェニルアセトニトリル

実施例16より得られた2-[3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)シクロ
ペンチル]-2, 2-ジフェニルアセトニトリル(4.9g:14.4mmol)の
25 アセトニトリル(50ml)溶液、L-酒石酸(2.15g:14.4mmol)の
アセトニトリル(200ml)溶液を60°Cで混合した後、攪拌下室温まで冷却した。
攪拌中生じた粉末を濾取し、表題化合物のL-酒石酸塩を3.07g(収率44%:

75. 9% ee) 得た。続いてこの粉末をアセトニトリル (350 ml) に加熱還流下に溶解させた後、室温にて放置し、生じた白色粉末を濾取し、表題化合物のL-酒石酸塩を2.64 g (収率38%:98.2% ee) 得た。次にこの粉末 (2.5 g:5.09 mmol) に水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を濃縮し、表題化合物を無色非晶性化合物として1.69 g (収率97%) 得た。光学純度は、検出波長:220 nm、カラム温度:35.0°Cとした他は実施例2と同条件の高速液体クロマトグラフィーにより決定した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–2.73 (6H, m), 2.35 (3 H, s), 3.15–3.36 (1H, m), 4.30–4.55 (1H, m), 6.91 (1H, brs), 7.00 (1H, brs), 7.14–7.57 (10H, m)

$[\alpha]_{\text{D}}^{30.7}$: +35.2° (C=1.04, CHCl_3)

(実施例19) (–)–2–[3–(2–メチルイミダゾール–1–イル)シクロペンチル]–2, 2–ジフェニルアセトアミド

実施例6に準じて、実施例18より得られた (+)–2–[3–(2–メチルイミダゾール–1–イル)シクロペンチル]–2, 2–ジフェニルアセトニトリル (1.64 g:4.8 mmol) から、表題化合物を無色非晶性化合物として1.29 g (収率75%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32–1.53 (1H, m), 1.55–1.82 (2H, m), 1.89–2.14 (2H, m), 2.18–2.40 (1H, m), 2.32 (3H, s), 3.40–3.67 (1H, m), 4.23–4.45 (1H, m), 5.44 (2H, brs), 6.45 (1H, brs), 6.77 (1H, brs), 7.14–7.52 (10H, m)

$[\alpha]_{\text{D}}^{30.0}$: –13.3° (C=1.10, CHCl_3)

(実施例20) (–)–2–[3–(2–メチルイミダゾール–1–イル)シクロペンチル]–2, 2–ジフェニルアセトニトリル

実施例18より得られた濾液の濃縮物を水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物(2.7g : 7.91mmol)、D-酒石酸(1.19g : 7.91mmol)、アセトニトリル(145ml)の混合物を攪拌下60°Cに加温した後、室温まで冷却した。攪拌中生じた粉末を濾取し、表題化合物のD-酒石酸塩を3.13g(収率80% : 89.8% ee)得た。続いてこの粉末をアセトニトリル(350ml)に加熱還流下に溶解させた後、室温にて放置し、生じた白色粉末を濾取し、表題化合物のD-酒石酸塩を2.6g(収率70% : 97.2% ee)得た。アセトニトリル(350ml)を用い同様の操作を繰り返し、表題化合物のD-酒石酸塩を無色結晶性粉末として2.13g(収率57% : 99.9% ee)得た。次にこの粉末(2.0g : 4.07mmol)に水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、クロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を濃縮し、表題化合物を無色非晶性化合物として1.35g(収率97%)得た。光学純度は実施例18と同条件の高速液体クロマトグラフィーにより決定した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–2.73 (6H, m), 2.35 (3H, s), 3.15–3.36 (1H, m), 4.30–4.55 (1H, m), 6.91 (1H, brs), 7.00 (1H, brs), 7.14–7.57 (10H, m)

$[\alpha]_D^{32.0}$: -35.9° ($C=1.12$, CHCl_3)

(実施例21) (+)-2-[3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)シクロペンチル]-2,2-ジフェニルアセトアミド

実施例6に準じて、実施例20より得られた(-)-2-[3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)シクロペンチル]-2,2-ジフェニルアセトニトリル(1.3g : 3.81mmol)から、表題化合物を無色非晶性化合物として1.03g(収率75%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32–1.53 (1H, m), 1.55–1.

8.2 (2H, m), 1.89–2.14 (2H, m), 2.18–2.40 (1H, m), 2.32 (3H, s), 3.40–3.67 (1H, m), 4.23–4.45 (1H, m), 5.44 (2H, brs), 6.45 (1H, brs), 6.77 (1H, brs), 7.14–7.52 (10H, m)

5 $[\alpha]_D^{30.7} : +13.6^\circ$ (C=1.06, CHCl₃)

(実施例22) 2-[3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル]-2, 2-ジフェニルアセトニトリル

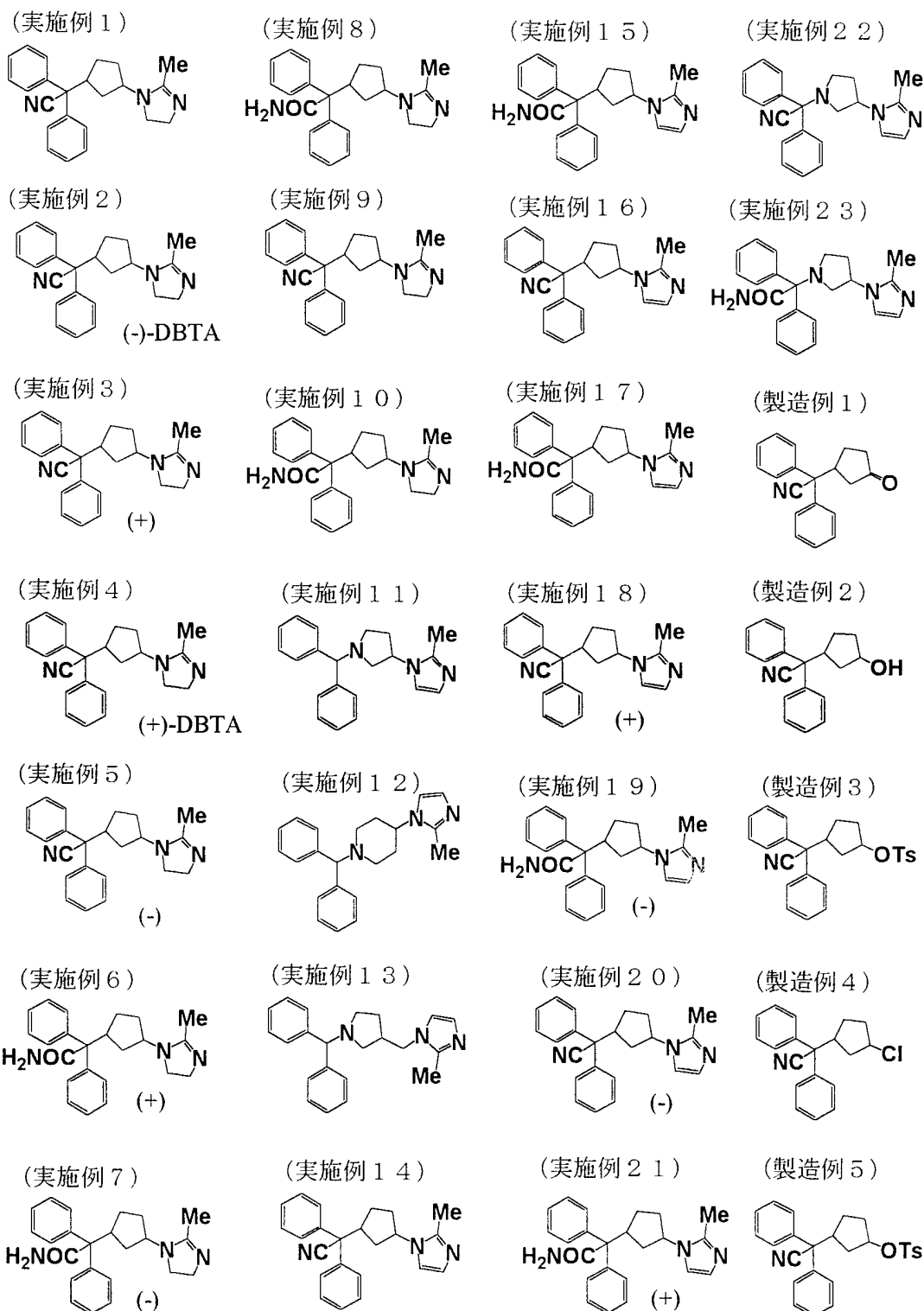
実施例11に準じて、メタンスルホン酸 1-[(1-シアノ-1, 1-ジフェニル)メチル]ピロリジン-3-イルエステル (0.36 g : 1 mmol)、2-メチルイミダゾール (0.17 g : 2 mmol)、水素化ナトリウム (0.05 g : 2 mmol) とを反応させて、表題化合物を淡黄色油状化合物として0.17 g (収率48%) 得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.95–2.18 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.40–2.59 (1H, m), 2.61–2.76 (1H, m), 2.77–3.16 (3H, m), 4.59–4.80 (1H, m), 6.99 (1H, brs), 7.13–7.46 (7H, m), 7.57–7.78 (4H, m)

(実施例23) 2-[3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル]-2, 2-ジフェニルアセトアミド

20 実施例12に準じて、2-クロロ-2, 2-ジフェニルアセトアミド (0.62 g : 2.5 mmol)、3-(2-メチルイミダゾール-1-イル)ピロリジン (0.43 g : 2.84 mmol) とを反応させて、表題化合物を無色非晶性化合物として0.03 g (収率3%) 得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.86–2.07 (1H, m), 2.14–2.49 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.51–2.69 (1H, m), 2.74–2.92 (1H, m), 2.98–3.18 (1H, m), 4.33–4.55 (1H, m), 5.36 (1H, brs), 6.78 (1H, brs), 6.96 (1H, brs), 7.03 (1H, brs), 7.17–7.58 (10H, m)



(製造例 1) 2 - (3 - オキシシクロペンチル) - 2, 2 - ジフェニルアセトニトリル

アルゴン気流下、ジフェニルアセトニトリル (98.6 g)、2 - シクロペンテン

−1−オン (41.9 ml) の THF (1 L) 溶液に −10°C で t−ブトキシカリウム (0.56 g) を加え、30 分間攪拌した。反応混合物に 6 規定塩酸 (0.83 ml) を加え、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物に イソプロピルエーテル (250 ml) を加え、析出物をろ取、乾燥して、表題化合物を白色結晶性粉末として 121.5 g (収率 88%) 得た。

融点: 96.7–97.4°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94–2.08 (2H, m), 2.12–2.56 (4H, m), 3.21–3.43 (1H, m), 7.16–7.62 (10H, m)

(製造例 2) 2-(3-ヒドロキシシクロペンチル)-2,2-ジフェニルアセトニトリル

2-(3-オキソシクロペンチル)-2,2-ジフェニルアセトニトリル (22.0 g) のメタノール (150 ml) 懸濁液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (3.09 g) を加え、1.5 時間攪拌後氷浴を取り去り、室温下一晩放置した。氷、続いて 6 規定塩酸 (5 ml) を加えた後、減圧下に溶媒を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄、無水炭酸カリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、無色結晶性粉末として表題化合物を 22.28 g (収率定量的) 得た。

融点: 133.5–134.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54–1.89 (5H, m), 2.07–2.17 (1H, m), 3.07–3.13 (1H, m), 4.27–4.33 (1H, m), 7.23–7.46 (10H, m)

(製造例 3) p-トルエンスルホン酸 3-[(1-シアノ-1,1-ジフェニル)メチル]シクロペンチルエステル

アルゴン雰囲気下 2-(3-ヒドロキシシクロペンチル)-2,2-ジフェニルアセトニトリル (15.4 g: 55.6 mmol)、トリフェニルホスフィン (21.

0 g : 80.1 mmol)、p-トルエンスルホン酸メチルエステル (12.1 ml : 80.1 mmol) のテトラヒドロフラン (240 ml) 溶液中にアゾジカルボン酸ジエチルエステル (14.5 ml : 92.4 mmol) を -10°C で滴下し、
0⁵ $^{\circ}\text{C}$ 以下で2時間攪拌後、室温下14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: トルエン] にて精製し、油状物を得た。この油状物にイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、表題化合物を白色結晶性粉末として16.7 g (収率70%) 得た。

融点: 155.7–158.4 $^{\circ}\text{C}$

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.56–2.14 (6H, m), 2.43 (3
10 H, s), 3.28–3.52 (1H, m), 4.88–5.06 (1H, m), 7.10–7.54 (12H, m), 7.76 (2H, brd, J=8.25 Hz)

(製造例4) 2-(3-クロロシクロペンチル)-2,2-ジフェニルアセトニトリル

2-(3-ヒドロキシシクロペンチル)-2,2-ジフェニルアセトニトリル (2.10 g : 7.57 mmol) のピリジン (30 ml) 溶液中に、p-トルエンスルホンクロライド (1.52 g : 7.95 mmol) を氷冷下に加え、室温に昇温後3日間攪拌した。反応液に氷を加え、酢酸エチルで抽出し、希塩酸、水で洗浄後、炭酸水素ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1] にて溶出した
20 部分を減圧下濃縮し、表題化合物を白色結晶性粉末として1.02 g (収率46%) 得た。

融点: 98.5–99.8 $^{\circ}\text{C}$

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57–1.83 (1H, m), 1.85–2.50 (5H, m), 3.44–3.74 (1H, m), 4.42–4.67 (1H, m), 7.10–7.66 (10H, m)
25

(製造例5) p-トルエンスルホン酸 3-[(1-シアノ-1,1-ジフェニル)メチル]シクロペンチルエステル

製造例4でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーに続いて、[展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1]にて溶出した部分を減圧下濃縮し、表題化合物を薄黄色結晶性粉末として0.99g(収率30%)得た。

融点：120.5-121.0°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-2.14 (6H, m), 2.43 (3H, s), 2.84-3.12 (1H, m), 4.81-5.02 (1H, m), 7.10-7.54 (12H, m), 7.77 (2H, brd, $J=7.94\text{ Hz}$)

1. 摘出モルモット気管に対するムスカリン M_3 拮抗作用

10 ハートレイ系雄性モルモットの後頭部を殴打、放血して屠殺し、結合組織などを切除しながら頸部気管を摘出した。その後、食道及び残った結合組織を切除し、気管軟骨2個間隔で切断し、標本とした。この標本を37°Cで保温し95% O_2 -5% CO_2 を通じたインドメタシン(1 μM)を含むクレブス炭酸緩衝液で満たした5mlマグナス槽に、静止張力1gで懸垂した後、60分間の安定期間をおいた。カルバ

15 コールによる収縮反応を累積法を用い、1濃度7分間隔で 10^{-8} M より公比3で等尺性に測定した。測定後速やかに標本を洗浄し、次の収縮反応まで60分間の安定期間をおき、カルバコールによる収縮反応の EC_{50} が安定した時点をコントロールとした。また被験化合物は、カルバコール適用の15分前に適用した。なお被験化合物の親和性(pA_2)は、シルド法(Arunlakshana, O. and Schild, H. O.: Brit.

20 J. Pharmacol., 1959, 14, 48-58)により求めた。結果を表1に示す。

2. 摘出モルモット膀胱に対するムスカリン M_3 拮抗作用

ハートレイ系雄性モルモットの後頭部を殴打、放血して屠殺し、開腹した後、下腹部に見える膀胱の尖部をピンセットで軽く摘み上げながら膀胱三角部で切断して摘出し、栄養液中に浸した。正中に切開した後、長さ10~15mm、幅3~5mmの筋

25 縦割条片とした。その後、粘膜組織を眼科用ハサミで剥離し、標本として用いた。この標本を37°Cで保温し95% O_2 -5% CO_2 を通じたクレブス炭酸緩衝液で満たした10mlマグナス槽に静止張力1gで懸垂した後、60分間の安定期間をおいた。

カルバコールによる収縮反応を累積法を用い、 10^{-8} Mより公比3で等張性に測定した。測定後速やかに標本を洗浄し、次の収縮反応まで45分間の安定期間をおいた。カルバコールによる収縮反応の EC_{50} が安定した時点をコントロールとした。また被験化合物は、カルバコール適用の15分前に適用した。なお被験化合物の親和性 (pA_2) は、気管の場合と同様にして求めた。結果を表1に示す。

3. 摘出モルモット回腸縦走筋に対するムスカリン M_3 拮抗作用

ハートレイ系雄性モルモットの後頭部を殴打、放血して屠殺し、直ちに腸間膜を切除しながら回腸を摘出した。回腸中の内容物を十分に洗浄後、その内腔に直径5~7 mmのガラス棒を挿入し、腸管膜付着部に沿って縦走筋のみをカミソリで切断し、綿棒を縦走筋と輪状筋の境界部に当て、組織が乾燥しないように注意しながら縦走筋を剥離し標本とした。この標本を37°Cで保温し、95% O_2 - 5% CO_2 を通じたクレブス炭酸緩衝液で満たした10 ml オルガンバスに静止張力1 gで懸垂した後、60分間の安定期間をおいた。カルバコールによる収縮反応を累積法を用い、 10^{-9} Mより公比3で等張性に測定した。測定後速やかに標本を洗浄し、次の収縮反応まで45分間の安定期間をおいた。カルバコールによる収縮反応の EC_{50} が安定した時点をコントロールとした。また被験化合物は、カルバコール適用の15分前に適用し、被験化合物の親和性 (pA_2) は気管の場合と同様にして求めた。結果を表1に示す。

4. 摘出モルモット左心房に対するムスカリン M_2 拮抗作用

ハートレイ系モルモットの後頭部を殴打、放血して屠殺し、直ちに心肺を摘出した後、肺、結合組織等、心室の順に切除し、左心房と右心房に切断し標本とした。この標本を32°Cで保温し、95% O_2 - 5% CO_2 を通じたクレブス炭酸緩衝液で満たした10 ml オルガンバスに、静止張力0.5 gで懸垂した。その後、フィールド電気刺激 (4 Hz, 2 msec, 1.5×閾値電圧) による収縮を測定した。60分間の安定期間をおいた後、カルバコールによる抑制反応を累積法を用い1濃度90秒間隔で 10^{-8} Mより公比3で等尺性に測定した。測定後速やかに標本を洗浄し、次の抑制反応まで45分間の安定期間をおいた。なおカルバコールによる抑制反応の EC_{50} が安定した時点をコントロールとし、被験化合物はカルバコール適用の30

分前に適用した。被験化合物の親和性 (pA_2) は、気管の場合と同様にして求めた。結果を表1に示す。

表1 ムスカリン受容体拮抗活性 (in vitro)

実施例番号又は 比較対照化合物	pA_2			
	気管 M_3	膀胱 M_3	回腸 M_3	左心房 M_2
実施例8	8.8	8.0	8.3	7.0
実施例17	8.1	8.1	8.4	6.7
特開平7-215943号実施例11	9.0	8.8	9.0	8.3
イプラトロピウム	9.0		8.7	8.4
アトロピン	8.9	8.5	8.6	8.6

5. 静脈内投与および吸入投与によるモルモット気道収縮に対する試験

- 5 コンゼットらの方法 (Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1940, 195, 71-74) に従った。ハートレイ系雄性モルモット (320~440 g) をウレタン (1.8 g/kg, i.p.) で麻酔し、気管にカニューレを挿入した。デカメトニウム ブロミド (2 mg/kg, i.v.) を投与し不動化した後、人工呼吸器 (Ugo Basile社) に接続し、人工換気を行なった。気道収縮はブランコスパズム トランスデューサー (bronchospasm Transducer) (Ugo Basile社) を用いて測定した。左頸静脈の薬物投与用カニューレを介して被験化合物あるいは対照群として溶媒を投与した。その5分後にメサコリン (3 μ g/kg) を投与し、気道収縮を誘発した。薬剤による気道抵抗の変化は、気管カニューレを閉塞して求められる気道完全閉塞値 (100%) から収縮率 (%) を算出し、気道収縮を50%抑制する被験化合物の用量を ID_{50} 値とした。結果を表2に示す。

6. ラット唾液分泌に対する試験

ウィスター系雄性ラット (230~290 g) をウレタン (1.2 g/kg, i.p.) で麻酔した後、右大腿部を切開し、右大腿静脈に薬物投与用カニューレを挿入

した。このカニューレを介して被験化合物あるいは対照群として溶媒を投与した。その5分後にオキソトレモリン $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈投与し、唾液分泌を誘発した。オキソトレモリン投与直後より10分間、綿球を用いて唾液分泌量を測定した。対照群の分泌唾液量に対する抑制率を求め、対照群の分泌唾液量を50%抑制する被験化合物の用量を ID_{50} 値とした。結果を表2に示す。

表2 ムスカリン受容体拮抗活性 (in vivo : 被験化合物静脈内投与)

実施例番号又は比較対照化合物	気道収縮 ID_{50} ($\mu\text{g}/\text{kg}$ i. v.)	唾液分泌 ID_{50} ($\mu\text{g}/\text{kg}$ i. v.)
実施例8	3.2	12.6
アトロピン	3.2	6.3

産業上の利用可能性

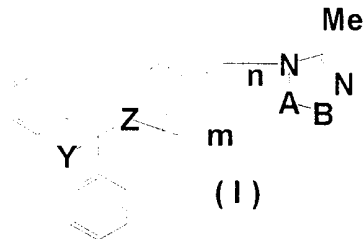
表1に示したように化合物(I)はムスカリン M_2 受容体と M_3 受容体に対する pA_2 値の差が1以上あるために、比較対照化合物と比較して受容体選択性に優れていることが明らかとなった。また、化合物(I)は市販されているアトロピンと同等の気道収縮抑制作用を有しているにもかかわらず、唾液分泌抑制作用は約1/2であることが、動物モデルを用いた表2から明らかとなった。従って化合物(I)は十分に臨床で使用可能であり、さらにムスカリン M_3 受容体拮抗薬の副作用である口渇が

発現しにくい安全な薬剤を提供できるものと考えられる。

以上のように、本発明化合物はムスカリン M_3 受容体が関与する疾患、特に、慢性閉塞性肺疾患、喘息、肺繊維症及び鼻炎等の呼吸器疾患；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、憩室炎等の消化器疾患；薬剤投与に起因する悪心及び嘔吐、動揺病、メニエール病等の中枢性疾患；尿失禁、頻尿等の泌尿器疾患に対する予防又は治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



5 [式中、Yは水素原子、シアノ基又はカルバモイル基を表し、ZはCH基又は窒素原子を表し、-A-B-は-CH₂-CH₂-基又は-CH=CH-基を表し、mは1又は2を表し、nは0又は1を表す。]

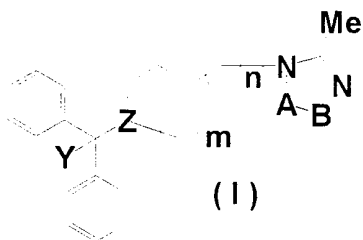
で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

2. Yがカルバモイル基であり、ZがCH基である請求項1記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

10 3. mが1であり、nが0である請求項1又は2記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

4. 2-[3-(2-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イル)シクロペンチル]-2,2-ジフェニルアセトアミド又はその薬理的に許容される塩。

5. 一般式 (I)



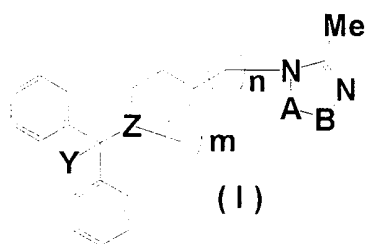
15 [式中、Yは水素原子、シアノ基又はカルバモイル基を表し、ZはCH基又は窒素原子を表し、-A-B-は-CH₂-CH₂-基又は-CH=CH-基を表し、mは1又は2を表し、nは0又は1を表す。]

で表される化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

20 6. ムスカリンM₃受容体が関与する疾患に対する予防又は治療剤である請求項5記載の医薬組成物。

7. 慢性閉塞性肺疾患、喘息、肺繊維症及び鼻炎等の呼吸器疾患；神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙縮、慢性膀胱炎、間質性膀胱炎等における尿失禁及び頻尿等の泌尿器疾患；過敏性腸症候群、瘻性大腸炎、及び憩室炎等の消化器疾患；薬剤投与に起因する悪心並びに嘔吐、動揺病、メニエール病等の中枢性疾患
- 5 に対する予防又は治療剤である請求項5又6記載の医薬組成物。

8. 一般式 (I)



[式中、Yは水素原子、シアノ基又はカルバモイル基を表し、ZはCH基又は窒素原子を表し、-A-B-は-CH₂-CH₂-基又は-CH=CH-基を表し、mは1又は2を表し、nは0又は1を表す。]

- 10 で表される化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分とするムスカリンM₃受容体拮抗剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D233/06, 233/61, 401/06, 403/06, A61K31/4164, 31/4178, 31/454		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D233/06, 233/61, 401/06, 403/06, A61K31/4164, 31/4178, 31/454		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN) CAPLUS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 733621, A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 15 August, 1995 (15.08.95) & JP, 7-215943, A & WO, 95/15951, A1 & CN, 1137270, A & AU, 9511200, A & HU, 74182, A & TW, 304193, A & US, 5932607, A	1-8
A	JP, 7-291936, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 07 November, 1995 (07.11.95) (Family: none)	1-8
PA	WO, 99/14200, A1 (Mitsubishi Tokyo Pharmaceuticals Inc.), 25 March, 1999 (25.03.99) & AU, 9890945, A	1-8
A	Miyachi, H. et al., "NOVEL IMIDAZOLE DERIVATIVES WITH SUBTYPE-SELECTIVE ANTIMUSCARINIC ACTIVITY (2)." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 8(16), 2163-8(1998)	1-8
A	Miyachi, H. et al., "NOVEL IMIDAZOLE DERIVATIVES WITH SUBTYPE-SELECTIVE ANTIMUSCARINIC ACTIVITY (1)." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 8(14),	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* "A" "E" "L" "O" "P"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance earlier document but published on or after the international filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" "X" "Y" "&"
Date of the actual completion of the international search 15 June, 2000 (15.06.00)		Date of mailing of the international search report 27 June, 2000 (27.06.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01738

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	1807-12 (1998)	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D233/06, 233/61, 401/06, 403/06, A61K31/4164, 31/4178, 31/454		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D233/06, 233/61, 401/06, 403/06, A61K31/4164, 31/4178, 31/454		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN) CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 733621, A1 (杏林製薬株式会社), 15. 8月. 1995 (15. 08. 95) & JP, 7-215943, A & WO, 95/15951, A1 & CN, 1137270, A & AU, 9511200, A & HU, 74182, A & TW, 304193, A & US, 5932607, A	1-8
A	JP, 7-291936, A (杏林製薬株式会社), 7. 11月. 1995 (07. 11. 95) ファミリーなし	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	15. 06. 00	国際調査報告の発送日 27.06.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 星野 紹英 印	4 P 8217
電話番号 03-3581-1101 内線 3491		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO, 99/14200, A1 (三菱東京製薬株式会社) 25. 3 月. 1999 (25. 03. 99) &AU, 9890945, A	1-8
A	Miyachi, H. et al., "NOVEL IMIDAZOLE DERIVATIVES WITH SUBTYPE-SELECTIVE ANTIMUSCARINIC ACTIVITY (2)." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 8(16), 2163-8(1998)	1-8
A	Miyachi, H. et al., "NOVEL IMIDAZOLE DERIVATIVES WITH SUBTYPE-SELECTIVE ANTIMUSCARINIC ACTIVITY (1)." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 8(14), 1807-12(1998)	1-8