

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4138003号
(P4138003)

(45) 発行日 平成20年8月20日 (2008. 8. 20)

(24) 登録日 平成20年6月13日 (2008. 6. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 221/12 (2006. 01)

C O 7 D 221/12

A 6 1 K 31/473 (2006. 01)

A 6 1 K 31/473

A 6 1 P 1/04 (2006. 01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 7/00 (2006. 01)

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 9/04 (2006. 01)

A 6 1 P 9/04

請求項の数 6 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-527140
 (86) (22) 出願日 平成9年1月30日 (1997. 1. 30)
 (65) 公表番号 特表2000-503996 (P2000-503996A)
 (43) 公表日 平成12年4月4日 (2000. 4. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1997/000402
 (87) 国際公開番号 W01997/028131
 (87) 国際公開日 平成9年8月7日 (1997. 8. 7)
 審査請求日 平成15年12月5日 (2003. 12. 5)
 (31) 優先権主張番号 19603321. 7
 (32) 優先日 平成8年1月31日 (1996. 1. 31)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
 (31) 優先権主張番号 96101791. 0
 (32) 優先日 平成8年2月8日 (1996. 2. 8)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者

ニコメッド ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク
 —グルデン—シュトラッセ 2

(74) 代理人

弁理士 矢野 敏雄

(74) 代理人

弁理士 山崎 利臣

(74) 代理人

弁理士 久野 琢也

(74) 代理人

弁護士 ラインハルト・アインゼル

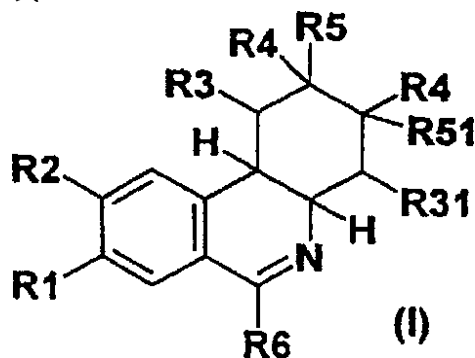
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規のフェナントリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :



(式中、

R 1 はヒドロキシ、1～4 C-アルコキシ、3～7 C-シクロアルコキシまたは3～7 C-シクロアルキルメトキシまたは全部または一部分フッ素により置換された1～4 C-アルコキシを表し、

R 2 はヒドロキシ、1～4 C-アルコキシ、3～7 C-シクロアルコキシまたは3～7 C-シクロアルキルメトキシまたは全部または一部分フッ素により置換された1～4 C-アルコキシを表すか、または

R 1 および R 2 は一緒に1～2 C-アルキレンジオキシ基を表し、

R 3 は水素または 1 ～ 4 C-アルキルを表し、
R 3 1 は水素または 1 ～ 4 C-アルキルを表すか、または
R 3 および R 3 1 は一緒に 1 ～ 4 C-アルキレン基を表し、
R 4 は水素または 1 ～ 4 C-アルキルを表し、
R 5 は水素を表し、
R 5 1 は水素を表すか、または
R 5 および R 5 1 は一緒に付加的な結合を表し、
R 6 は R 7 により置換されたフェニル基を表し、この場合に R 7 は C O O R 7 1 または C
O N (R 7 2) R 7 3 を表し、R 7 1 は水素、1 ～ 7 C-アルキル、3 ～ 7 C-シクロア
ルキルまたは 3 ～ 7 C-シクロアルキルメチルを表し、R 7 2 および R 7 3 は互いに独立
に水素、1 ～ 7 C-アルキル、3 ～ 7 C-シクロアルキルまたは 3 ～ 7 C-シクロアルキ
ルメチルを表す) で表される化合物またはこの化合物の塩。

10

【請求項 2】

R 1 が 1 ～ 4 C-アルコキシ、3 ～ 7 C-シクロアルコキシ、3 ～ 7 C-シクロアルキル
メトキシまたは全部または一部分フッ素により置換された 1 ～ 2 C-アルコキシを表し、
R 2 が 1 ～ 4 C-アルコキシ、3 ～ 7 C-シクロアルコキシ、3 ～ 7 C-シクロアルキル
メトキシまたは全部または一部分フッ素により置換された 1 ～ 2 C-アルコキシを表し、
R 3 が水素を表し、
R 3 1 が水素を表すか、または
R 3 および R 3 1 は一緒に 1 ～ 2 C-アルキレン基を表し、
R 4 が水素または 1 ～ 4 C-アルキルを表し、
R 5 が水素を表し、
R 5 1 が水素を表すか、または
R 5 および R 5 1 は一緒に付加的な結合を表し、
R 6 が R 7 により置換されたフェニル基を表し、この場合に R 7 は C O O R 7 1 または C
O N (R 7 2) R 7 3 を表し、R 7 1 は水素、1 ～ 7 C-アルキルまたは 3 ～ 7 C-シク
ロアルキルメチルを表し、R 7 2 および R 7 3 は互いに独立に水素または 1 ～ 7 C-アル
キルを表す請求の範囲 1 記載の式 I の化合物またはこの化合物の塩。

20

【請求項 3】

R 1 が 1 ～ 4 C-アルコキシ、3 ～ 7 C-シクロアルコキシまたは全部または一部分フッ
素により置換された 1 ～ 2 C-アルコキシを表し、
R 2 が 1 ～ 4 C-アルコキシ、3 ～ 7 C-シクロアルコキシまたは全部または一部分フッ
素により置換された 1 ～ 2 C-アルコキシを表し、
R 3 が水素を表し、
R 3 1 が水素を表すか、または
R 3 および R 3 1 は一緒に 1 ～ 2 C-アルキレン基を表し、
R 4 が水素または 1 ～ 4 C-アルキルを表し、
R 5 が水素を表し、
R 5 1 が水素を表すか、または
R 5 および R 5 1 は一緒に付加的な結合を表し、
R 6 が R 7 により置換されたフェニル基を表し、この場合に R 7 は C O O R 7 1 または C
O N (R 7 2) R 7 3 を表し、R 7 1 は水素、1 ～ 7 C-アルキルまたは 3 ～ 7 C-シク
ロアルキルメチルを表し、R 7 2 および R 7 3 は互いに独立に水素または 1 ～ 4 C-アル
キルを表す請求の範囲 1 記載の式 I の化合物またはこの化合物の塩。

30

40

【請求項 4】

R 1 がメトキシ、エトキシまたはジフルオロメトキシを表し、
R 2 がメトキシ、エトキシまたはジフルオロメトキシを表し、
R 3 および R 3 1 が水素を表し、
R 4 が水素を表し、
R 5 および R 5 1 が水素を表し、

50

R 6 が R 7 により置換されたフェニル基を表し、
R 7 は C O O R 7 1 または C O N (R 7 2) R 7 3 を表し、R 7 1 は水素または 1 ～ 4 C
ーアルキルを表し、R 7 2 は水素を表し、R 7 3 は 1 ～ 4 C ーアルキルを表す請求の範囲
1 記載の化合物またはこの化合物の塩。

【請求項 5】

製薬助剤および／または担体物質と一緒に請求の範囲 1 記載の 1 種以上の化合物を含有する薬剤。

【請求項 6】

気道の疾患を治療するための薬剤を製造するための請求の範囲 1 記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

発明の使用分野

本発明は製薬工業で薬剤を製造するために使用される新規の 6-フェニルフェナントリジンに関する。

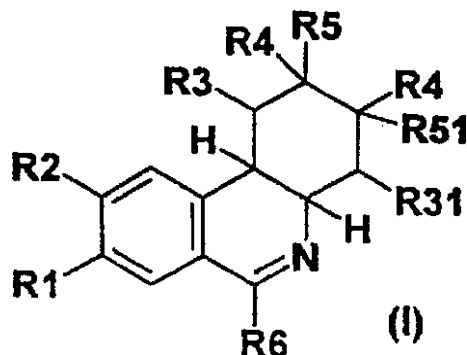
公知の技術的背景

Chem. Ber. 1939, 72, 675-677, J. Chem. Soc. 1956, 4280-4283 および J. Chem. Soc. (C), 1971, 1805-1808 には 6-フェニルフェナントリジンの合成が記載されている。

発明の説明

以下に詳細に記載する新規のフェナントリジンが意外な、特に有利な特性を有することが判明した。

従って、本発明の対象は、式 I :



(式中、

R 1 はヒドロキシ、1 ～ 4 C ーアルコキシ、3 ～ 7 C ーシクロアルコキシ、3 ～ 7 C ーシクロアルキルメトキシまたは全部または一部分フッ素により置換された 1 ～ 4 C ーアルコキシを表し、

R 2 はヒドロキシ、1 ～ 4 C ーアルコキシ、3 ～ 7 C ーシクロアルコキシ、3 ～ 7 C ーシクロアルキルメトキシまたは全部または一部分フッ素により置換された 1 ～ 4 C ーアルコキシを表すか、または

R 1 および R 2 は一緒に 1 ～ 2 C ーアルキレンジオキシ基を表し、

R 3 は水素または 1 ～ 4 C ーアルキルを表し、

R 3 1 は水素または 1 ～ 4 C ーアルキルを表すか、または

R 3 および R 3 1 は一緒に 1 ～ 4 C ーアルキレン基を表し、

R 4 は水素または 1 ～ 4 C ーアルキルを表し、

R 5 は水素を表し、

R 5 1 は水素を表すか、または

R 5 および R 5 1 は一緒に付加的な結合を表し、

R 6 は R 7 により置換されたフェニル基を表し、この場合に R 7 は C O O R 7 1 または C O N (R 7 2) R 7 3 を表し、R 7 1 は水素、1 ～ 7 C ーアルキル、3 ～ 7 C ーシクロアルキルまたは 3 ～ 7 C ーシクロアルキルメチルを表し、R 7 2 および R 7 3 は互いに独立に水素、1 ～ 7 C ーアルキル、3 ～ 7 C ーシクロアルキルまたは 3 ～ 7 C ーシクロアルキルメチルを表す) で表される化合物またはこの化合物の塩である。

1～4 C-アルコキシは酸素原子のほかに炭素原子 1～4 を有する直鎖または分枝鎖状のアルキル基を有する基を表す。例えばブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基が挙げられ、エトキシ基およびメトキシ基が有利である。

3～7 C-シクロアルコキシは、例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシおよびシクロヘプチルオキシを表し、このうちシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシおよびシクロペンチルオキシが有利である。

3～7 C-シクロアルキルメトキシは、例えばシクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシおよびシクロヘプチルメトキシを表し、このうちシクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシおよびシクロペンチルメトキシが有利である。

全部または一部分フッ素により置換された 1～4 C-アルコキシとして、例えば 1, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ基、ペルフルオロエトキシ基、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ基、トリフルオロメトキシ基、特に 2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基が挙げられ、ジフルオロメトキシ基が有利である。

1～4 C-アルキルは、炭素原子 1～4 を有する直鎖または分枝鎖状のアルキル基を表す。例えばブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられ、エチル基およびメチル基が有利である。

1～2 C-アルキレンジオキシは、例えばメチレンジオキシ基、 $-(O-CH_2-O-)$ およびエチレンジオキシ基、 $-(O-CH_2-CH_2-O-)$ を表す。

R 3 および R 3 1 は一緒に 1～4 C-アルキレンを表す場合は、式 I の化合物の 1 位および 4 位が 1～4 C-アルキレン橋により互いに結合しており、その際 1～4 C-アルキレンは炭素原子 1～4 を有する直鎖または分枝鎖状のアルキレン基を表す。例えばメチレン $-(CH_2-)$ 、エチレン $-(CH_2-CH_2-)$ 、トリメチレン $-(CH_2-CH_2-CH_2-)$ 、1, 2-ジメチルエチレン $[-CH(CH_3)-CH(CH_3)-]$ およびイソプロピリデン $[-C(CH_3)_2-]$ の基が挙げられる。

R 5 および R 5 1 が一緒に付加的な結合を表す場合は、式 I の化合物の 2 位および 3 位の炭素原子は二重結合を介して互いに結合している。

1～7 C-アルキルは炭素原子 1～7 を有する直鎖または分枝鎖状のアルキル基を表す。例えばヘプチル基、イソヘプチル基、(2-メチルヘキシル)基、ヘキシル基、イソヘキシル基、(2-メチルペンチル)基、ネオヘキシル基、(2, 2-ジメチルブチル)基、ペンチル基、イソペンチル基、(3-メチルブチル)基、ネオペンチル基、(2, 2-ジメチルプロピル)基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、プロピル基、イソプロピル基、エチル基およびメチル基が挙げられる。

3～7 C-シクロアルキルはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびシクロヘプチル基を表す。有利には 3～5 C-シクロアルキル基、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルが挙げられる。

3～7 C-シクロアルキルメチルは前記の 3～7 C-シクロアルキル基により置換されているメチル基を表す。有利には 3～5 C-シクロアルキルメチル基、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチルおよびシクロペンチルメチルが挙げられる。

置換基 R 7 はそれぞれ適当な位置でフェニル環に結合していてもよい。フェニル環の 4 位の置換基 R 7 の結合が特に有利である。

R 7 により置換されたフェニル基の例として、4-カルボキシフェニル、3-カルボキシフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、4-エトキシカルボニルフェニル、3-エトキシカルボニルフェニル、2-エトキシカルボニルフェニル、4-(N-メチルアミノカルボニル)フェニル、3-(N-メチルアミノカルボニル)フェニル、4-(N, N-ジメチルアミノカルボニル)フェニル、4-カルバモイルフェニルおよび 3-カルバモイルフェニルが挙げ

10

20

30

40

50

られる。

式 I の強調すべき化合物は、

式中の R 1 が 1 ～ 4 C - アルコキシ、 3 ～ 7 C - シクロアルコキシ、 3 ～ 7 C - シクロアルキルメトキシまたは全部または一部分フッ素により置換された 1 ～ 2 C - アルコキシを表し、

R 2 が 1 ～ 4 C - アルコキシ、 3 ～ 7 C - シクロアルコキシ、 3 ～ 7 C - シクロアルキルメトキシまたは全部または一部分フッ素により置換された 1 ～ 2 C - アルコキシを表し、

R 3 が水素を表し、

R 3 1 が水素を表すか、または

R 3 および R 3 1 が一緒に 1 ～ 2 C - アルキレン基を表し、

10

R 4 が水素または 1 ～ 4 C - アルキルを表し、

R 5 が水素を表し、

R 5 1 が水素を表すか、または

R 5 および R 5 1 が一緒に付加的な結合を表し、

R 6 が R 7 により置換されたフェニル基を表し、この場合に R 7 は C O O R 7 1 または C O N (R 7 2) R 7 3 を表し、R 7 1 は水素、1 ～ 7 C - アルキルまたは 3 ～ 7 C - シクロアルキルメチルを表し、R 7 2 および R 7 3 は互いに独立に水素または 1 ～ 7 C - アルキルを表す化合物またはこの化合物の塩である。

特に強調すべき式 I の化合物は、

式中の R 1 が 1 ～ 4 C - アルコキシ、 3 ～ 7 C - シクロアルコキシまたは全部または一部 20

分フッ素により置換された 1 ～ 2 C - アルコキシを表し、

R 2 が 1 ～ 4 C - アルコキシ、 3 ～ 7 C - シクロアルコキシまたは全部または一部分フッ

素により置換された 1 ～ 2 C - アルコキシを表し、

R 3 が水素を表し、

R 3 1 が水素を表すか、または

R 3 および R 3 1 が一緒に 1 ～ 2 C - アルキレン基を表し、

R 4 が水素または 1 ～ 4 C - アルキルを表し、

R 5 が水素を表し、

R 5 1 が水素を表すか、または

R 5 および R 5 1 が一緒に付加的な結合を表し、

30

R 6 が R 7 により置換されたフェニル基を表し、この場合に R 7 は C O O R 7 1 または C O N (R 7 2) R 7 3 を表し、R 7 1 は水素、1 ～ 7 C - アルキルまたは 3 ～ 7 C - シクロアルキルメチルを表し、R 7 2 および R 7 3 は互いに独立に水素または 1 ～ 4 C - アル

キルを表す化合物またはこの化合物の塩である。

式 I の有利な化合物は、

R 1 がメトキシ、エトキシまたはジフルオロメトキシを表し、

R 2 がメトキシ、エトキシまたはジフルオロメトキシを表し、

R 3 および R 3 1 が水素を表し、

R 4 が水素を表し、

R 5 および R 5 1 が水素を表し、

40

R 6 が R 7 により置換されたフェニル基を表し、この場合に R 7 は C O O R 7 1 または C O (R 7 2) R 7 3 を表し、R 7 1 が水素または 1 ～ 4 C - アルキルを表し、R 7 2 が水素を表し、R 7 3 が 1 ～ 4 C - アルキルを表す化合物またはこの化合物の塩である。

式 I の有利な化合物の構成は、

R 1 がメトキシまたはエトキシを表し、

R 2 がメトキシ、エトキシまたはジフルオロメトキシを表し、

R 3 および R 3 1 が水素を表し、

R 4 が水素を表し、

R 5 および R 5 1 が水素を表し、

R 6 が R 7 により置換されたフェニル基を表し、この場合に R 7 は C O O R 7 1 を表し、

50

R 7 1 が水素または 1 ～ 4 C-アルキルを表す化合物またはこの化合物の塩である。
 式 I の化合物の塩として、置換基に応じて、すべての酸付加塩または塩基を有するすべての塩が該当する。特に製剤学で一般に使用される無機および有機の酸および塩基の製薬的に認容される塩が挙げられる。そのようなものとして、一方では、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D-グルコン酸、安息香酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、蔞酸、酒石酸、エンボン酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸または 3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸のような酸との、水に溶解するまたは水に溶解しない酸付加塩が適しており、この場合に酸は塩を製造する際に、一塩基性または多塩基性の酸であるかにより、およびどの塩を必要とするかにより、等モルまたはこれからはずれた量比で使用する。

10

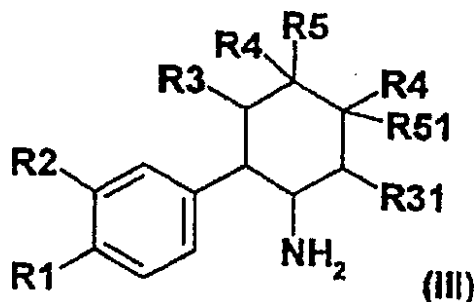
他方で塩基を有する塩も該当する。塩基を有する塩の例として、アルカリ金属塩（リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩）またはカルシウム塩、アルミニウム塩、マグネシウム塩、チタン塩、アンモニウム塩、メグルミン塩またはグアニジニウム塩が挙げられ、この場合に塩の製造の際に塩基は等モルまたはこれからはずれた量比で使用する。

例えば本発明の化合物を工業的な規模で製造する際に、方法生成物として最初に生じることがある製薬的に認容されない塩を、当業者に周知の方法により製薬的に認容される塩に変換する。

式 I の化合物は 4 a および 10 b 位にキラル中心を有し、および置換基 R 3、R 3 1、R 4、R 5 および R 5 1 の意味に応じて 1、2、3 および 4 位にほかのキラル中心を有するキラル化合物である。従って本発明は、すべての考えられる純粋のジアステレオマーおよび純粋のエナンチオマーおよびラセミ体を含めた、すべての混合比のこれらの混合物を含む。4 a および 10 b 位の水素原子が互いにシス位である式 I の化合物が有利である。従って、この場合に、純粋のシスジアステレオマーおよび純粋のシスエナンチオマーおよびラセミ体を含めた、すべての混合比のこれらの混合物が特に有利である。この場合に有利には（一）-シスエナンチオマーが挙げられる。

20

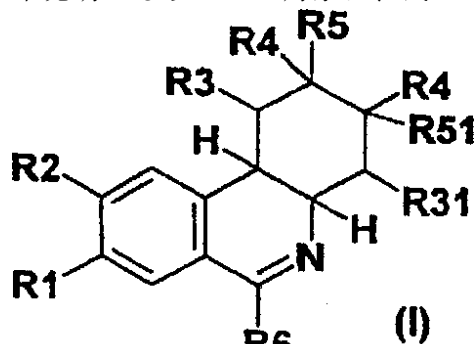
エナンチオマーは公知方法により（例えば相当するジアステレオ異性体化合物の製造および分離により）分離することができる。有利にはエナンチオマーの分離を式 I I I：



30

の出発化合物の段階で行う。選択的にエナンチオマー純粋の式 I I I の出発化合物を不斉合成により製造することもできる。

本発明のもう 1 つの対象は、式 I：

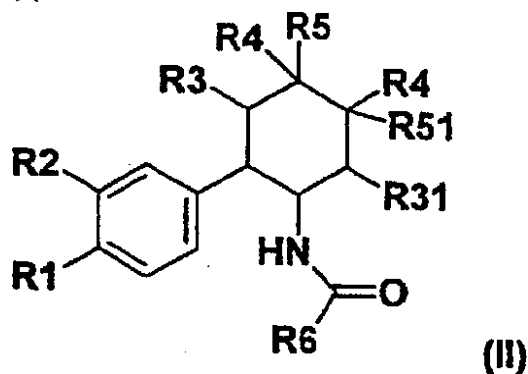


40

[式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4、R 5、R 5 1 および R 6 は前記のものを表す] で表される化合物またはその塩の製造方法である。この方法は、

50

式 I I :



10

[式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4、R 5、R 5 1およびR 6は前記のものを表す]で表される化合物を、環化縮合し、所望の場合は、引き続き得られた式 I の化合物をその塩に変換するか、または所望の場合は、引き続き得られた式 I の化合物の塩を遊離化合物に変換することを特徴とする。

所望の場合は、得られた式 I の化合物を誘導体化することにより、式 I のほかの化合物に変換することができる。例えばR 7がエステル基を表す式 I の化合物から酸性またはアルカリ性のけん化により相当する酸が得られ、式HN (R 7 2) R 7 3のアミンと反応することにより相当するアミドを製造し、または式 I のエステルをエステル交換するかもしくは式 I の酸をエステル化することにより相当するエステルを製造することができる。反応を、有利には当業者に周知の方法に類似して、例えば以下の例に記載されるように実施する。

20

環化縮合は当業者に周知の方法により、B i s c h l e r - N a p i e r a l s k i (例えばJ. Chem. Soc. 1956, 4280-4282に記載されるように)の方法により、適当な縮合剤、例えばポリリン酸、五塩化リン、五酸化リンまたは有利にはオキシ三塩化リンの存在下に、適当な不活性溶剤、例えば塩素化炭化水素、例えばクロロホルム中で、または環式炭化水素、例えばトルエンまたはキシレン、またはその他の不活性溶剤、例えばアセトニトリル中で、またはその他の溶剤を使用せずに、過剰の縮合剤を使用して、有利には高めた温度で、特に使用される溶剤もしくは縮合剤の沸点で実施する。

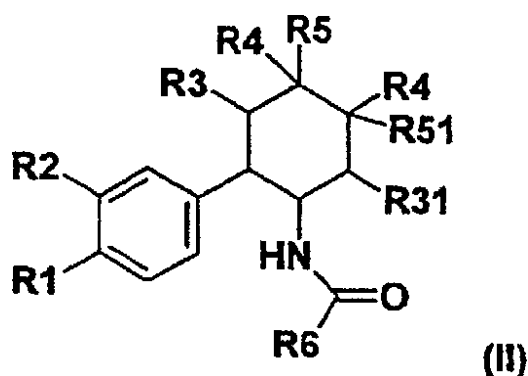
本発明の物質の単離および精製は公知の方法により、例えば溶剤を真空で蒸留し、得られた残留物を適当な溶剤から再結晶させるか、または通常の精製法、例えば適当な担体物質上のカラムクロマトグラフィーにより実施する。

30

適当な溶剤、例えば塩素化炭化水素、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム、または低分子の脂肪族アルコール(メタノール、エタノール、イソプロパノール)に遊離化合物を溶解することにより塩が得られ、溶剤は所望の酸もしくは塩基を含有するか、または引き続きこれに所望の酸もしくは塩基を添加する。塩は濾過、再沈殿、付加塩のための非溶解性剤で沈殿するか、または溶剤を蒸発することにより得られる。得られた塩をアルカリ性にするかもしくは酸性にすることにより遊離化合物に変換することができ、これを再び塩に変換することができる。この方法で製薬的に認容されない塩を製薬的に認容される塩に変換する。

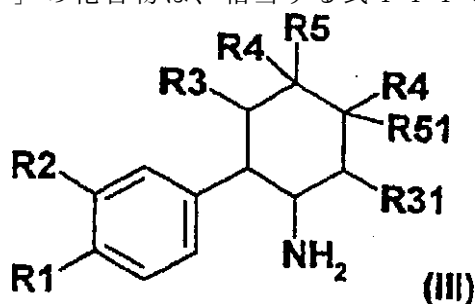
40

式 I I :



10

〔式中、R1、R2、R3、R31、R4、R5、R51およびR6は前記のものを表す〕の化合物は、相当する式III：



20

〔式中、R1、R2、R3、R31、R4、R5およびR51は前記のものを表す〕の化合物から、

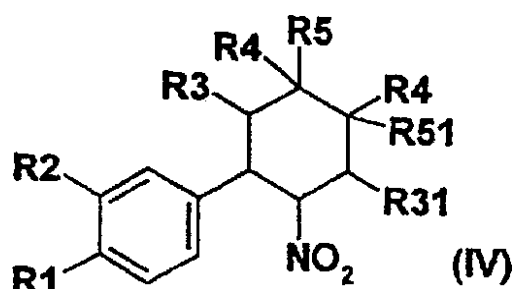
式：R6-CO-X

〔式中、R6は前記のものを表し、Xは適当な脱離基、遊離には塩素原子を表す〕の化合物と反応することにより得られる。例えば以下の例にまたはJ. Chem. Soc. (C), 1971, 1805-1808に記載されるように、ベンゾイル化を実施する。

式：R6-CO-Xの化合物および式IIIの化合物は公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

式IIIの化合物は、例えば式IV：

30



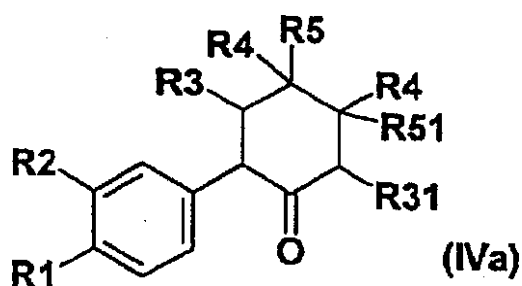
〔式中、R1、R2、R3、R31、R4、R5およびR51は前記のものを表す〕の化合物から、ニトロ基の還元により製造することができる。

還元は当業者に周知の方法により、例えばJ. Org. Chem. 1962, 27, 4426にまたは以下の例に記載されるように実施する。有利には還元を、接触水素化により、例えばラネーニッケルの存在下に、低級アルコール、例えばメタノールまたはエタノール中で、室温で、常圧または高めた圧力下で実施する。所望の場合は、溶剤に触媒量の酸、例えば塩酸を添加することができる。

40

式IIIのエナンチオマー純粋の化合物の取得は、当業者に周知の方法により、例えば式IIIのラセミ化合物と光学活性のカルボン酸との塩を形成することにより実施する。

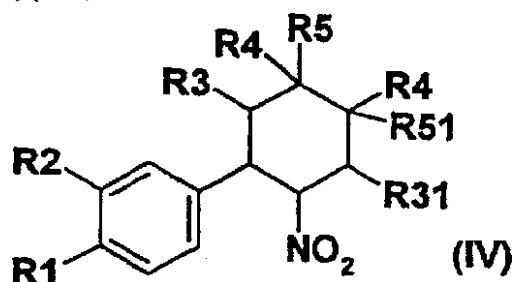
選択的に、式IIIのエナンチオマー純粋の化合物を、不斉合成により、式IVa：



の化合物から出発して、光学活性のアミン（例えばR-(+)-1-フェネチルアミンおよびS-(-)-1-フェネチルアミン）でイミンを形成後、水素化し、引き続き得られた第二級アミンを還元性分離することにより得ることができる（例えばArch. Pharm. 1989, 322, 187または以下の例に記載されている）。

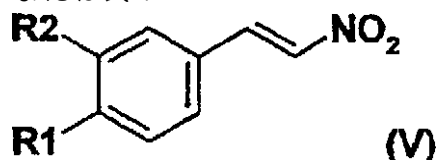
式IVaの化合物は、例えば式IVの化合物から出発して当業者に周知の方法（例えばTetrahedron 1968, 24, 6583または例に記載されているような）により得ることができる。

式IV:



[R1、R2、R3、R31およびR4は前記のものを表し、R5およびR51は水素を表す]の化合物は、公知であるか、または相当する式IV（式中のR5およびR51は一緒にほかの結合を表す）の化合物から製造することができる。反応は、当業者に周知の方法により、有利には触媒、例えば活性炭上のパラジウムの存在下に水素化することにより、例えばJ. Chem. Soc. (C), 1971, 1805-1808にまたは以下の例に記載されるように行うことができる。

式IV（式中のR5およびR51は一緒にほかの結合を表す）の化合物は公知であるか、または式V:



[式中、R1およびR2は前記のものを表す]の化合物を、式VI:



[式中、R3、R31およびR4は前記のものを表す]の化合物と反応することにより得ることができる。

この場合に環化縮合は、当業者に周知の方法によりディールスーアルダー反応により、例えばJ. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559またはJ. Org. Chem. 1952, 17, 581にまたは以下の例に記載されるように実施する。

環化付加の際に得られる式IV（式中のフェニル環およびニトロ基は互いにトランス位に存在する）の化合物は、当業者に周知の方法により、例えばJ. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559にまたは以下の例に記載されているように、相当するシス化合物に変換することができる。

式VIおよびVの化合物は公知であるか、または公知の方法により製造することができる。式Vの化合物は、例えば当業者に周知の方法により、例えばJ. Chem. Soc. 1951, 2524またはJ. Org. Chem. 1944, 9, 170または以下の例に

10

20

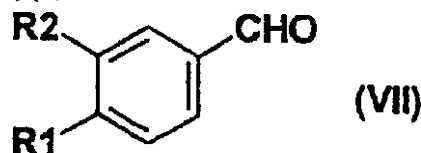
30

40

50

記載されるように、相当する式VIIの化合物から製造することができる。

式VII：



〔式中、R1およびR2は前記のものを表す〕の化合物は、公知であるか、または当業者に周知の方法により、例えばBer. Dtsch. Chem. Ges. 1925, 58, 203または以下の例に記載されるように製造することができる。

以下の例は、本発明を詳細に説明するために用いられ、これに限定されない。同様に、製造が明確に記載されていない式Iのほかの化合物を類似した方法により、または当業者に知られている方法により、通常の方法技術を使用して製造することができる。

例に記載された化合物またはその塩は本発明の有利な対象である。

例

最終生成物

1. (+/-)-シス-8, 9-ジメトキシ-6-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-ヘキサヒドロフェナントリジン

(+/-)-シス-N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)シクロヘキシル]-4-メトキシカルボニルベンズアミド1. 8gをアセトニトリル50mlおよびオキシ塩化リン1. 0mlに溶かし、50℃で8時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液100mlに添加し、酢酸エチルエステルで抽出した。有機相を炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を、酢酸エチルエステル/石油エーテルから再結晶した。融点121. 5~122. 5℃を有する表題化合物660mg(理論値の38. 6%)が得られた。

組成式： $C_{23}H_{25}NO_4$ 、分子量：379. 46

元素分析：

算定値：C 72. 80 H 6. 64 N 3. 69

測定値：C 72. 70 H 6. 61 N 3. 58

以下に記載する相当する出発化合物から出発して、例1の作業工程と同様にして得られた。

2. (+/-)-シス-8, 9-ジエトキシ-6-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-ヘキサヒドロフェナントリジン

融点：136~137℃、収率：理論値の59. 8%

組成式： $C_{25}H_{29}NO_4$ 、分子量：407. 51

元素分析：

算定値：C 73. 69 H 7. 18 N 3. 44

測定値：C 73. 83 H 7. 27 N 3. 59

3. (+/-)-シス-9-ジフルオロメトキシ-8-メトキシ-6-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-ヘキサヒドロフェナントリジン

融点：126~127℃、収率：理論値の34. 5%

組成式： $C_{23}H_{23}F_2NO_4$ 、分子量：415. 44

元素分析：

算定値：C 66. 50 H 5. 58 N 3. 37 F 9. 15

測定値：C 66. 59 H 5. 55 N 3. 36 F 9. 21

4. (+/-)-シス-9-エトキシ-8-メトキシ-6-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-ヘキサヒドロフェナントリジン

融点：143. 5~144. 5℃、収率：理論値の88. 6%

組成式： $C_{24}H_{27}NO_4$ 、分子量：393. 48

元素分析：

算定値：C 73.26 H 6.92 N 3.56

測定値：C 73.24 H 6.92 N 3.70

5. (+/-) -シス-8-エトキシ-9-メトキシ-6-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-ヘキサヒドロフェナントリジン

融点：123~124.5℃、収率：理論値の81.9%

組成式：C₂₄H₂₇NO₄、分子量：393.48

元素分析：

算定値：C 73.26 H 6.92 N 3.56

測定値：C 73.37 H 6.97 N 3.56

6. (+/-) -シス-8, 9-ジエトキシ-6-[3-(メトキシカルボニル)フェニル]-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-ヘキサヒドロフェナントリジン

10

油状物、収率：理論値の40.4%

組成式：C₂₅H₂₉NO₄、分子量：407.51

元素分析：

算定値：C 73.69 H 7.17 N 3.44

測定値：C 73.10 H 7.10 N 3.33

7. (+/-) -シス-8, 9-ジエトキシ-6-[2-(メトキシカルボニル)フェニル]-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-ヘキサヒドロフェナントリジン

油状物、収率：理論値の19.2%

組成式：C₂₅H₂₉NO₄、分子量：407.51

20

元素分析×0.5H₂O：

算定値：C 72.79 H 7.26 N 3.36

測定値：C 71.90 H 7.26 N 3.20

8. (+/-) -トランス-8, 9-ジメトキシ-6-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-ヘキサヒドロフェナントリジン

融点：212~214℃、収率：理論値の52.7%

組成式：C₂₃H₂₅NO₄、分子量：379.46

元素分析：

算定値：C 72.80 H 6.64 N 3.69

測定値：C 72.69 H 6.68 N 3.67

30

9. (-) -シス-8, 9-ジエトキシ-6-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-ヘキサヒドロフェナントリジン

融点：92~95℃、収率：理論値の46.6%

組成式：C₂₅H₂₉NO₄、分子量：407.51

旋光度：[α]_D²⁰-61.26°

(c=0.475、エタノール)

元素分析：

算定値：C 73.69 H 7.17 N 3.44

測定値：C 73.55 H 7.25 N 3.35

10. (+/-) -シス-8, 9-ジエトキシ-6-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-ヘキサヒドロフェナントリジン

40

融点：92~125℃、収率：理論値の48.2%

組成式：C₂₅H₂₉NO₄、分子量：407.51

旋光度：[α]_D²⁰+60.08°

(c=0.23、エタノール)

元素分析：

算定値：C 73.69 H 7.17 N 3.44

測定値：C 73.66 H 7.20 N 3.60

11. (-) -シス-8, 9-ジメトキシ-6-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-ヘキサヒドロフェナントリジン

50

凝固した油状物、収率：理論値の58.1%

組成式： $C_{23}H_{25}NO_4$ 、分子量：379.46

旋光度： $[\alpha]_D^{20} - 90.0^\circ$

($c = 0.2$ 、エタノール)

元素分析：

算定値：C 72.80 H 6.64 N 3.69

測定値：C 72.80 H 6.90 N 3.54

12. (+)-シス-8,9-ジメトキシ-6-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロフェナントリジン

凝固した油状物、収率：理論値の86.9%

組成式： $C_{23}H_{25}NO_4$ 、分子量：379.46

旋光度： $[\alpha]_D^{20} + 83.9^\circ$

($c = 0.2$ 、エタノール)

元素分析：

算定値：C 72.80 H 6.64 N 3.69

測定値：C 72.99 H 6.73 N 3.66

13. (+/-)-シス-8,9-ジメトキシ-6-[4-(シクロプロピルメトキシカルボニル)フェニル]-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロフェナントリジン

(+/-)-シス-8,9-ジメトキシ-6-(4-カルボキシフェニル)-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロフェナントリジン 2.0 g をシクロプロピルメタノール 12.0 ml 中で懸濁させ、塩化チオニル 1.0 ml を添加し、50℃で4日間攪拌した。溶液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルエステルおよび希釈した炭酸水素ナトリウム溶液の間に分配した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を酢酸エチルエステルから再結晶した。融点 147~148℃を有する表題化合物 1.33 g (理論値の63.7%) が得られた。

組成式： $C_{25}H_{29}NO_4$ 、分子量：419.53

元素分析：

算定値：C 74.44 H 6.97 N 3.34

測定値：C 74.13 H 6.84 N 3.48

14. (+/-)-シス-6-(4-カルボキシフェニル)-8,9-ジエトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロフェナントリジン塩酸塩

(+/-)-シス-8,9-ジエトキシ-6-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロフェナントリジン 220 mg を濃塩酸 3.0 ml および水 5.0 ml に溶かし、80℃で4時間攪拌した。冷却の際に生じる沈殿物を吸引濾過し、乾燥した。融点 269℃を有する表題化合物 135 mg (理論値の58.1%) が得られた。

組成式： $C_{24}H_{27}NO_4 \times HCl$ 、分子量：429.95

元素分析：

算定値：C 67.05 H 6.56 Cl 18.25 N 3.26

測定値：C 66.90 H 6.51 Cl 18.22 N 3.11

前記の相当する出発化合物から出発して、例14の作業工程と同様にして得られた。

15. (+/-)-シス-6-(4-カルボキシフェニル)-8,9-ジメトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロフェナントリジン塩酸塩

融点：220℃(分解)、収率：理論値の65%

組成式： $C_{22}H_{23}NO_4 \times HCl$ 、分子量：401.89

元素分析：

算定値：C 65.75 H 6.02 Cl 18.82 N 3.48

測定値：C 65.63 H 6.06 Cl 18.58 N 3.60

16. (+/-)-シス-6-(4-カルボキシフェニル)-9-エトキシ-8-メトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロフェナントリジン塩酸塩

融点：180℃（分解）、収率：理論値の53.4%

組成式： $C_{23}H_{25}NO_4 \times HCl$ 、分子量：415.92

元素分析×2.5H₂O：

算定値：C59.93H6.78N3.03Cl7.68

測定値：C59.70H6.57N3.18Cl7.71

17. (+/-)-シス-6-(4-カルボキシフェニル)-8-エトキシ-9-メトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロフェナントリジン塩酸塩

融点：>250℃、収率：理論値の32.4%

組成式： $C_{23}H_{25}NO_4 \times HCl$ 、分子量：415.92

元素分析：

算定値：C66.42H6.30N3.37Cl8.52

測定値：C66.37H6.31N3.24Cl8.79

18. (+/-)-シス-6-(3-カルボキシフェニル)-8,9-ジエトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロフェナントリジン塩酸塩

融点：259~260℃、収率：理論値の32.6%

組成式： $C_{24}H_{27}NO_4 \times HCl$ 、分子量：429.95

元素分析：

算定値：C67.05H6.56N3.26Cl8.25

測定値：C67.05H6.67N3.19Cl8.22

19. (+/-)-シス-6-(4-カルボキシフェニル)-9-ジフルオロメトキシ-8-メトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロフェナントリジン塩酸塩

融点：170℃（分解）、収率：理論値の69.8%

組成式： $C_{22}H_{21}F_2NO_4 \times HCl$ 、分子量：437.88

元素分析×C₂H₅OH：

算定値：C59.57H5.83N2.89F7.85Cl7.33

測定値：C59.39H5.76N2.65F8.00Cl7.10

20. (+/-)-シス-6-[4-(N-メチルアミノカルボニル)フェニル]-8,9-ジメトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロフェナントリジン

(+/-)-シス-8,9-ジメトキシ-6-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]

-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロフェナントリジン680mgを、エタノール中の9モルメチルアミン溶液13ml中のシアン化ナトリウム25mgとともにオートクレーブ中で10時間で90℃に加熱した。溶液を真空中で濃縮し、残留物を塩化メチレン中に取り、水で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を真空中で除去し、残留物をジエチルエーテル中で攪拌し、吸引濾過し、乾燥した。融点209~211℃を有する表題化合物380mg（理論値の56.1%）が得られた。

組成式： $C_{23}H_{25}N_2O_3$ 、分子量：378.48

元素分析：

算定値：C72.99H6.92N7.40

測定値：C72.64H6.99N7.44

出発化合物

A1. (+/-)-シス-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)シクロヘキシル]-4-メトキシカルボニルベンズアミド

(+/-)-シス-1,2-ジメトキシ-4-(2-アミノシクロヘキシル)ベンゼン2.6gを、塩化メチレン20mlおよびトリエチルアミン1mlに溶かした。室温で3時間以内に塩化メチレン30ml中の4-メトキシカルボニル安息香酸クロリド2.4gの溶液を滴加し、1時間攪拌した後に水、2N塩酸、炭酸水素ナトリウム飽和溶液、再び水それぞれ50mlで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、酢酸エチルエステルから晶出した。融点139~143℃を有する表題化合物2.0g（理論値の45.5%）が得られた。

以下に記載する相当する出発化合物から出発して、例A1の作業工程と同様にして得られ

10

20

30

40

50

た。

A 2. (+/-) - シス - N - [2 - (3 - ジフルオロメトキシ - 4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] - 4 - メトキシカルボニルベンズアミド

油状物、収率：理論値の 96.5%

A 3. (+/-) - シス - N - [2 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) シクロヘキシル] - 4 - メトキシカルボニルベンズアミド

油状物、収率：理論値の 58.7%

A 4. (+/-) - シス - N - [2 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] - 4 - メトキシカルボニルベンズアミド

融点：151.5 ~ 152.5 °C、収率：理論値の 78.9%

A 5. (+/-) - シス - N - [2 - (2 - エトキシ - 3 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] - 4 - メトキシカルボニルベンズアミド

融点：126.5 ~ 127.5 °C、収率：理論値の 58.7%

A 6. (+/-) - シス - N - [2 - (2, 3 - ジエトキシフェニル) シクロヘキシル] - 3 - メトキシカルボニルベンズアミド

油状物、収率：理論値の 96.27%

A 7. (+/-) - シス - N - [2 - (2, 3 - ジエトキシフェニル) シクロヘキシル] - 2 - メトキシカルボニルベンズアミド

融点：144 ~ 144.5 °C、収率：理論値の 59.6%

A 8. (+/-) - トランス - N - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) シクロヘキシル] - 4 - メトキシカルボニルベンズアミド

融点：189 ~ 193 °C、収率：理論値の 48.0%

A 9. (-) - シス - N - [2 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) シクロヘキシル] - 4 - メトキシカルボニルベンズアミド

融点：122 ~ 124 °C、収率：理論値の 80.15%

旋光度： $[\alpha]_D^{20} - 137.3^\circ$ (c = 0.11、エタノール)

A 10. (+) - シス - N - [2 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) シクロヘキシル] - 4 - メトキシカルボニルベンズアミド

融点：123 ~ 125 °C、収率：理論値の 86.75%

旋光度： $[\alpha]_D^{20} + 134.8^\circ$ (c = 0.135、エタノール)

A 11. (-) - シス - N - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) シクロヘキシル] - 4 - メトキシカルボニルベンズアミド

融点：154.5 ~ 156 °C、収率：理論値の 85.2%

旋光度： $[\alpha]_D^{20} - 167.7^\circ$ (c = 0.2、エタノール)

A 12. (+) - シス - N - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) シクロヘキシル] - 4 - メトキシカルボニルベンズアミド

融点：153.5 ~ 154.5 °C、収率：理論値の 85.1%

旋光度： $[\alpha]_D^{20} + 165^\circ$ (c = 0.2、エタノール)

B 1. (+/-) - シス - 1, 2 - ジメトキシ - 4 - (2 - アミノシクロヘキシル) ベンゼン

(+/-) - シス - 1, 2 - ジメトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキシル) ベンゼン 8.5 g をメタノール 400 ml に溶解し、室温で 8 時間以内にヒドラジン水和物 7 ml およびラネーニッケル 2.5 g を少量ずつ添加した。室温で夜通し攪拌した後に、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残留物をシリカゲル上で、トルエン/酢酸エチルエステル/トリエチルアミン = 4/2/0.5 からなる混合物を用いてクロマトグラフィー処理した。

油状物、収率：理論値の 74.4%

以下に記載する出発化合物から出発して、例 B 1 による作業工程に相当して得られた。

B 2. (+/-) - トランス - 1, 2 - ジメトキシ - 4 - (2 - アミノシクロヘキシル) ベンゼン

油状物：理論値の65.9%

B3. (+/-)-シス-1, 2-ジエトキシ-4-(2-アミノシクロヘキシル)ベンゼン

油状物；理論値の42.8%

B4. (+/-)-シス-2-ジフオロメトキシ-1-メトキシ-4-(2-アミノシクロヘキシル)ベンゼン

(+/-)-シス-2-ジフルオロメトキシ-1-メトキシ-4-(2-ニトロシクロヘキス-4-エニル)ベンゼン14.6gをエタノール170mlに溶かし、ラネーニッケル3.0gを添加し、オートクレープ中で水素圧50バールで9日間水素化した。懸濁液を濾過し、溶剤を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上でトルエン/ジオキサン/トリエチルアミン3/1/0.5からなる混合物を用いてクロマトグラフィー処理した。蒸発後、相当するフラクションから油状物として表題化合物3.4g（理論値の25.7%）が得られた。

以下に記載する相当する出発化合物から出発して、例B4の作業工程と同様にして得られた。

B5. (+/-)-シス-2-エトキシ-1-メトキシ-4-(2-アミノシクロヘキシル)ベンゼン

油状物：収率、定量

B6. (+/-)-シス-1-エトキシ-2-メトキシ-4-(2-アミノシクロヘキシル)ベンゼン

油状物：収率、定量

B7. (-)-シス-1, 2-ジエトキシ-4-(2-アミノシクロヘキシル)ベンゼン塩酸塩

(-)-シス-1, 2-ジエトキシ-4-[2-(1-フェニルエチル)アミノシクロヘキシル]ベンゼン2.2gをエタノール50ml中で懸濁させ、10%パラジウム炭270mgを添加し、50℃および水素圧50バールで6日間水素化した。触媒を濾過後、溶液を減圧下で濃縮し、晶出した生成物を吸引濾過し、乾燥した。

融点：145～147℃、収率：理論値の59.0%

旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 60^\circ$ (c=0.12、エタノール)

以下に記載する相当する出発化合物から出発して、例B7の作業工程と同様にして得られた。

B8. (+)-シス-1, 2-ジエトキシ-4-(2-アミノシクロヘキシル)ベンゼン塩酸塩

融点：149～151℃、収率理論値の52.9%

旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 70^\circ$ (c=0.21、エタノール)

B9. (-)-シス-1, 2-ジメトキシ-4-(2-アミノシクロヘキシル)ベンゼン
(+/-)-シス-1, 2-ジメトキシ-4-(2-アミノシクロヘキシル)ベンゼン12.0gおよび(-)-マンデル酸6.2gをジオキサン420mlおよびテトラヒドロフラン60mlに溶かし、室温で夜通し攪拌した。固形物を吸引濾過し、乾燥し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液100mlを添加し、酢酸エチルエスチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。融点80～81.5℃を有する表題化合物4.8gが得られた（理論値の40.0%）。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 58.5^\circ$ (c=1、エタノール)

以下に記載する相当する出発化合物から出発して、例B9の作業工程と同様にして得られた。

B10. (+)-シス-1, 2-ジメトキシ-4-(2-アミノシクロヘキシル)ベンゼン

融点：68～69℃、収率：理論値の37.2%

旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 59.2^\circ$ (c=1、エタノール)

C1. (-)-シス-1, 2-ジエトキシ-4-[2-(1-フェニルエチル)アミノシ

10

20

30

40

50

クロヘキシル] ベンゼン

2-(3,4-ジエトキシフェニル)シクロヘキサノン 4.0 g、R-(+)-1-フェネチルアミン 2.0 ml およびトルエン・スルホン酸 20 mg をトルエン 150 ml に溶かし、水分離機で 18 時間還流加熱した。溶液を減圧下で濃縮し、残留物をエタノール 200 ml に取り、エタノール湿性ラネーニッケル 5 g を添加し、室温および水素圧 30~60 バールで 10 日間水素化した。触媒を吸引濾過し、減圧下で溶液を濃縮し、残留物をシリカゲル上でトルエン/ジオキサン/トリエチルアミンの 20/2/1 の比の混合物を用いてクロマトグラフィー処理した。相当する溶離剤フラクションを濃縮後、油状物として表題化合物 2.15 g (理論値の 38.4%) が得られた。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 3.7^\circ$ (c=0.27、エタノール)

10

以下に記載する相当する出発化合物から出発して、例 C1 の作業工程と同様にして得られた。

C2. (+)-シス-1,2-ジエトキシ-4-[2-(1-フェニルエチル)アミノシクロヘキシル]ベンゼン

2-(3,4-ジエトキシフェニル)シクロヘキサノンおよび S-(-)-1-フェニルエチルアミンから出発して、油状物として表題化合物が得られた。

収率：理論値の 64.6%

旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 7.1^\circ$ (c=0.56、エタノール)

D1. 2-(3,4-ジエトキシフェニル)シクロヘキサノン

テトラヒドロフラン 600 ml 中の 2-(3,4-ジエトキシフェニル)シクロヘキス-4-エノン 10.2 g に濃塩酸 1.5 ml および 10% パラジウム炭 400 mg を添加し、水素化した。触媒を濾過し、減圧下で溶液を濃縮後、残留物をシリカゲル上で石油エーテル/酢酸エチルエステルの 2/1 の比の混合物を使用してクロマトグラフィー処理した。相当する溶離剤フラクションを濃縮後、凝固した油状物として表題化合物 8.25 g (理論値の 80.9%) が得られた。

20

E1. 2-(3,4-ジエトキシフェニル)シクロヘキス-4-エノン

(+/-)-トランス-1,2-ジエトキシ-4-(2-ニトロシクロヘキス-4-エニル)ベンゼン 15.0 g をエタノール 375 ml に溶かし、20% ナトリウムエチレート溶液 42 ml に滴加した。室温で 20 分間攪拌後、水 225 ml およびエタノール 170 ml 中の濃塩酸 67.5 ml および尿素 1.35 g からなる氷冷溶液に滴加した。溶液を水/ジクロロメタンで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上で石油エーテル/酢酸エチルエステルの 2/1 の比の混合物を用いてクロマトグラフィー処理した。相当する溶離剤フラクションを濃縮後、油状物として表題化合物 10.33 g (理論値の 77.1%) が得られた。

30

F1. (+/-)-シス-1,2-ジメトキシ-4-(2-ニトロシクロヘキシル)ベンゼン

(+/-)-シス-1,2-ジメトキシ-4-(2-ニトロシクロヘキス-4-エニル)ベンゼン 8.4 g をメタノール 450 ml に溶かし、濃塩酸 2 ml を添加し、Pd/C 10% 500 mg を添加後水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。融点：84~86.5℃、収率、定量。

40

以下に記載する相当する出発化合物から出発して、例 F1 の作業工程と同様にして得られた。

F2. (+/-)-シス-1,2-ジエトキシ-4-(2-ニトロシクロヘキシル)ベンゼン

油状物：収率、理論値の 96.5%

F3. (+/-)-トランス-1,2-ジメトキシ-4-(2-ニトロシクロヘキシル)ベンゼン

油状物：収率、理論値の 47.0%

G1. (+/-)-シス-1,2-ジメトキシ-4-[2-ニトロシクロヘキス-4-エニル]ベンゼン

50

(+/-) - トランス - 1, 2 - ジメトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキス - 4 - エニル) ベンゼン 10.0 g および水酸化カリウム 20.0 g をエタノール 150 ml およびジメチルホルムアミド 35 ml に溶かした。引き続きエタノール 60 ml 中の濃硫酸 17.5 ml の溶液を、内部温度が 4℃ を上回らないように滴加した。1 時間攪拌後、氷水 1 リットルに添加し、沈殿物を吸引濾過し、水で洗浄し、乾燥し、エタノールから粗製生成物を再結晶した。融点 82.5 ~ 84℃、収率、理論値の 86%。

以下に記載する相当する出発化合物から出発して、例 G 1 の作業工程と同様にして得られた。

G 2. (+/-) - シス - 2 - ジフルオロメトキシ - 1 - メトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキス - 4 - エニル) ベンゼン

油状物：収率、定量。

G 3. (+/-) - シス - 1, 2 - ジエトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキス - 4 - エニル) ベンゼン

油状物：収率、理論値の 96.5%

G 4. (+/-) - シス - 2 - エトキシ - 1 - メトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキス - 4 - エニル) ベンゼン

融点：66 ~ 67℃、収率：97.2%

G 5. (+/-) - シス - 1 - エトキシ - 2 - メトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキス - 4 - エニル) ベンゼン

融点：96 ~ 97℃、収率、理論値の 95.8%。

H 1. (+/-) - トランス - 1, 2 - ジメトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキス - 4 - エニル) ベンゼン

3, 4 - ジメトキシ - ω - ニトロステレン 50.0 g およびヒドロキノン 1.0 g (9.1 ミリモル) を無水トルエン 200 ml 中で懸濁させ、-70℃ で液体の 1, 3 - ブタジエン 55.0 g (1.02 モル) を添加した。混合物を、オートクレーブ中で 160℃ で 6 日間攪拌し、引き続き冷却した。溶剤の一部を回転蒸発機で除去し、生じる沈殿物を吸引濾過し、エタノール中で再結晶した。融点：113.5 ~ 115.5℃、収率、理論値の 76.3%。

以下に記載する相当する出発化合物から出発して、例 H 1 の作業工程と同様にして得られた。

H 2. (+/-) - トランス - 2 - ジフルオロメトキシ - 1 - メトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキス - 4 - エニル) ベンゼン

融点：100 ~ 102℃、収率、理論値の 62.3%

H 3. (+/-) - トランス - 1, 2 - ジエトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキス - 4 - エニル) ベンゼン

融点：80 ~ 81.5℃、収率、理論値の 59.8%

H 4. (+/-) - トランス - 2 - エトキシ - 1 - メトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキス - 4 - エニル) ベンゼン

融点：129 ~ 130℃、収率、理論値の 75.7%

H 5. (+/-) - トランス - 1 - エトキシ - 2 - メトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキス - 4 - エニル) ベンゼン

融点：70.5 ~ 72℃、収率、理論値の 66.8%

I 1. 3, 4 - ジメトキシ - ω - ニトロステレン

3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒド 207.3 g、酢酸アンモニウム 100.0 g およびニトロメタン 125 ml を氷酢酸 1.0 リットル中で 3 ~ 4 時間沸騰するまで加熱した。氷浴中で冷却後、沈殿物を吸引濾過し、氷酢酸および石油エーテルで後洗浄し、乾燥した。融点：140 ~ 141℃、収量：179.0 g (理論値の 68.5%)

以下に記載するかまたは文献から公知の出発化合物から出発して、例 I 1 の作業工程と同様にして得られた。

I 2. 3 - ジフルオロメトキシ - 4 - メトキシ - ω - ニトロステレン

融点：120～123℃、収率、理論値の24.8%

I 3. 3, 4-ジエトキシ- ω -ニトロスチレン

融点136～136.5℃、収率、理論値の76.2%

I 4. 3-エトキシ-4-メトキシ- ω -ニトロスチレン

融点：132～133℃、収率、理論値の70.3%

I 5. 4-エトキシ-3-メトキシ- ω -ニトロスチレン

融点：147～148.5℃、収率：理論値の68.6%

J. 3-ジフルオロメトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド

イソバニリン200g、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド6.7g、50%水酸化ナトリウム溶液314gおよびジオキサン2リットルの混合物に、激しく攪拌して約2時間でクロロジフルオロメタンを供給した。引き続き、混合物を氷水および酢酸エチルの間に分配し、有機相を分離し、水相を酢酸エチルで2回攪拌して、合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。未反応のイソバニリンを除去するために、油状物を中性のシリカゲルでトルエンを用いてクロマトグラフィー処理した。溶離剤を蒸発後、油状物として3-ジフルオロメトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド249gが得られた。

産業的使用可能性

本発明による化合物は産業的に使用可能にする価値の多い薬理的特性を有する。これは選択的サイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ（PGE）阻害剤として（式IVの化合物）、一方では気管支治療薬として（その拡張作用によりおよび呼吸数もしくは呼吸促進向上作用により気道閉塞の治療のために）およびその血管拡張作用により勃起機能障害をやわらげるために、他方では特に、ヒスタミン、PAF（血小板活性因子）、ロイコトリエンおよびプロスタグランジンのようなアラキドン酸誘導体、サイトカイン、インターロイキン、ケモカイン（chemokine）、 α -, β -および γ -インターフェロン、腫瘍壊死因子（TNF）または酸素ラジカルおよびプロテアーゼのようなメディエーターにより媒介される、例えば気道（喘息の予防）、皮膚、腸、眼、中枢神経および関節の疾患、特に炎症特性の疾患の治療のために適している。この場合に本発明による化合物は、低い毒性、腸の良好な吸収（高い生体使用可能性）、広い治療範囲および著しい副作用がないことによりすぐれている。

本発明による化合物は、PDE阻害特性により、人間医学および獣医学に治療薬として使用することができ、この場合に例えば以下の疾患の治療および予防に使用することができる。種々の発生源の急性および慢性の（特に炎症性およびアレルギー誘発性の）気道疾患（気管支炎、アレルギー性気管支炎、気管支喘息）、例えば乾せん（一般的な）、毒性およびアレルギー性接触湿疹、アトピー性湿疹、脂漏性湿疹、単純性苔せん、日焼け、生殖器肛門領域のかゆみ、円形脱毛症、肥大性瘢痕、円板状エリテマトーデス、濾胞性および平面的膿皮症、内因性および外因性アクネ、酒さ性ざ瘡のような皮膚病（特に繁殖性、炎症性およびアレルギー性の種類）および繁殖性、炎症性およびアレルギー性皮膚疾患、TNFおよびロイコトリエンの高過ぎる遊離に起因する疾患、例えば関節炎の形成領域の疾患（リウマチ性関節炎、リウマチ性脊椎炎、変形性関節症およびほかの関節炎の状態）、免疫系の疾患（エイズ、多発性硬化症）、ショック症状（敗血症性ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性敗血症、毒性ショック症候群およびARD（成人呼吸窮迫症候群））および胃腸領域の一般化した炎症（クローン病、潰瘍性大腸炎）、上記気道領域（咽腔、鼻）および限定された領域（鼻腔、眼）のアレルギー性および／または慢性的、免疫的に誤った反応に起因する疾患、例えばアレルギー性鼻炎／副鼻腔炎、慢性鼻炎／副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎および鼻ポリープ、およびPDE阻害剤により治療されておきる心臓疾患、例えば心不全またはPDE阻害剤の血管緩和作用により治療されておきる疾患、例えば勃起機能障害または腎臓および腎臓結石に関連する膝のせん痛。

本発明のもう1つの対象は、前記疾患の1つにかかった人間を含めた哺乳動物を治療する方法に関する。この方法は病気にかかった哺乳動物に治療に有効なおよび製薬的に認容される量の1種以上の本発明の化合物を投与することを特徴とする。

本発明のもう1つの対象は前記疾患を治療および／または予防するために使用するための本発明の化合物である。

同様に本発明は、前記疾患を治療および／または予防するために使用される医薬品を製造するための本発明の化合物の使用に関する。

更に1種以上の本発明の化合物を含有する、前記疾患を治療および／または予防するための医薬品は本発明の対象である。

医薬品は自体公知の、当業者に周知の方法により製造する。本発明の化合物(=作用物質)は医薬品としてそのまま、または有利には適当な製薬的助剤と組み合わせて、例えば錠剤、糖衣錠、カプセル、座薬、プラスター、エマルジョン、懸濁液、ジェルまたは溶液の形で使用し、その際作用物質の含量は有利には0.1~95%である。

10

所望の医薬品にどの助剤が適しているかは、当業者にはその知識により周知である。溶剤、ジェル形成剤、軟膏基剤およびほかの作用物質担体のほかに、例えば酸化防止剤、分散剤、乳化剤、保存料、溶剤助剤または浸透促進剤を使用することができる。

本発明の化合物は、呼吸路の疾患の治療のためには、有利には吸入により適用する。このために、前記化合物を直接粉末として(有利には微粒の形で)、または化合物を含有する溶液または懸濁液を霧状にして投与する。調剤および投与形に関して、例えば欧州特許第163965号明細書の実施例を参照できる。

皮膚病の治療のためには、本発明の化合物を、特に局所的適用に適した医薬品の形で使用する。医薬品の製造のためには、本発明の化合物(=作用物質)を、有利には適当な製薬的助剤と混合し、適当な医薬品に更に加工する。適当な医薬品として、例えば緩衝液、エマルジョン、懸濁液、スプレー、オイル、軟膏、脂肪軟膏、クリーム、ペースト、ジェルまたは溶液が挙げられる。

20

本発明の医薬品は自体公知方法により製造する。作用物質の用量はPDE阻害剤に常用の量で行う。従って、皮膚病の治療のための局所的適用形(例えば軟膏)は、例えば0.1~99%の濃度の作用物質を含有する。吸入の適用の用量は、スプレー1回当たり一般に0.01~1mgである。組織的治療の際の一般的な用量は経口または静脈内で適用1回当たり0.1~200mgである。

生物学的試験

細胞平面へのPDEIV阻害の試験において、炎症細胞の活性化が特に重要である。例として、ルミノールに励起される化学発光として測定できる、好中球の顆粒球のFMLP(N-ホルミル-メチオニルロイシル-フェニルアラニン)誘発性超氧化物生成物が挙げられる[McPhail LC, Strum SL, Leone PA and Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In Immunology Series 1992, 57, 47-76, ed. Coffey RG (Marcel Dekker, Inc. New York-Basel-Hong Kong)]。

30

化学発光およびサイトカイン分泌および炎症細胞の炎症を高めるメディエーターの分泌、特に好中球および好酸球の顆粒球、T-リンパ球、単球およびマクロファージを抑制する物質はPDEIVを阻害する物質である。このホスホジエステラーゼ族のアイソザイムは、特に顆粒球中に存在する。その阻害は細胞内サイクリックAMP濃度を高め、従って細胞の活性を阻害する。従って、本発明の物質によるPDEIV阻害は炎症過程の抑制のための中心的指標である(Giembycz MA:アイソザイム選択的ホスホジエステラーゼ阻害剤は気管支喘息の治療において気管支拡張に有効に作用するか(Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?))

40

Biochem. Pharmacol. 1992, 43, 2041-2051, Torphy TJ et al. Phosphodiesterase inhibitors, new opportunities for treatment of asth

50

ma. Thorax 1991, 46, 512-523, Schudt C et al. Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor. In New Drugs for Asthma Therapy, 379-402, Birkhaeuser Verlag Basel 1991, Schudt C et al. : ヒト好中球作用およびcAMPおよびCaレベルに関する選択的ホスホジエステラーゼ阻害剤の効果 (Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca.) Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1991, 344, 682-690, Nielson CP et al. : 多形核白血球の呼吸バーストに関する選択的ホスホジエステラーゼ阻害剤の効果 (Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst.) J. Allergy Clin Immunol. 1990, 86, 801-808, Schade et al, : タイプIIIおよびIVのホスホジエステラーゼ阻害剤、サルダベリンはマクロファージによる腫瘍壊死因子の形成を抑制する (The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages.) European Journal of Pharmacology 1993, 230, 9-14)。

10

20

PDE IV活性の阻害

方法

BauerおよびSchwabeの方法により活性試験を実施し、微量滴定プレートに適応した (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1980, 311, 193-198)。この場合に、最初の段階でPDE反応を実施した。第2段階で生じた5'-ヌクレオチドを蛇毒 (crotalus atrox) の5'-ヌクレオチダーゼにより負荷されていないヌクレオシドに分離した。第3段階でヌクレオシドをイオン交換カラムで残留して負荷された基質から分離した。カラムを30ミリモル蟻酸アンモニウム2ml (pH 6.0) を用いて直接小びん中で溶離し、これに更にシンチレーション液を算定のために添加した。

30

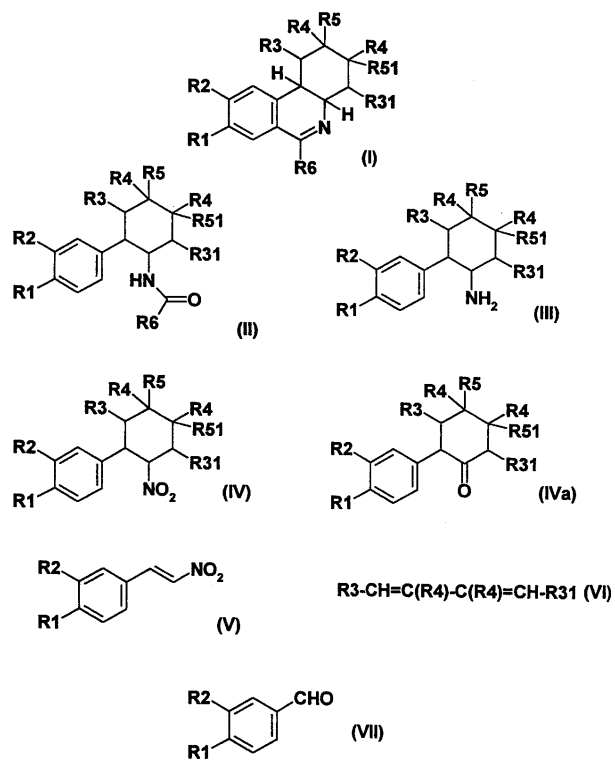
本発明の化合物で求めた阻害値は以下の表Aから得られ、化合物の数値は例の数値に相当する。

表 A

P D E I V 活性の阻害

化 合 物	l o g I C ₅₀	
1	7 . 3 9	
2	8 . 8 4	
3	7 . 7 3	10
4	8 . 7 3	
5	7 . 0 2	
6	8 . 1 4	
7	6 . 3 4	
8	5 . 9 2	20
9	8 . 5 2	
1 0	7 . 4 8	
1 1	7 . 5 2	
1 2	4 . 9 5	
1 3	7 . 3 9	
1 4	8 . 2 7	30
1 5	6 . 8 1	
1 6	8 . 6 6	
1 7	6 . 7 9	
1 8	7 . 6 9	
1 9	7 . 5 5	
2 0	5 . 1 8	40

FORMELBLATT



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/10	(2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 ヘルマン アムシュラー
ドイツ連邦共和国 ラドルフツェル ホーエンハーヴェンシュトラーセ 1 9
- (72)発明者 ディーター フロッケルツィ
ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ アッカーヴェーク 2 6
- (72)発明者 ヴォルフリーデディガー ウルリヒ
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ヘーベルシュトラーセ 3
- (72)発明者 トーマス ベーア
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ブラーラーシュトラーセ 1 6
- (72)発明者 トーマス マーティン
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ゾンネンビュールシュトラーセ 7 3
- (72)発明者 クリスティアン シュート
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ リングシュトラーセ 4 9
- (72)発明者 アーミン ハッツェルマン
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ アルター ヴァル 3
- (72)発明者 ロルフ ボイメ
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ボールシュトラーセ 1 3
- (72)発明者 ディートリヒ ヘフナー
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ベートーヴェンシュトラーセ 5
- (72)発明者 ヒルデガルト ボス
ドイツ連邦共和国 コンスタンツ シュターダー タールヴェーク 4
- (72)発明者 ハンスペーター クライ
ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ イム ヴァインベルク 3 ベー
- (72)発明者 カールヨーゼフ ゲーベル
ドイツ連邦共和国 ラドルフツェル イム キルヒェンタール 1 2
- (72)発明者 ベアーテ グッテラー
ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ アレンスバッハー シュトラーセ 6 ベー

審査官 新留 素子

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D221/12

A61K 31/473

A61P 1/04

A61P 7/00
A61P 9/04
A61P 11/06
A61P 11/08
A61P 13/12
A61P 15/10
A61P 17/04
A61P 17/06
A61P 17/10
A61P 17/14
A61P 19/02
A61P 29/00
A61P 37/02
A61P 37/08
A61P 43/00
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)