

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-514709

(P2004-514709A)

(43) 公表日 平成16年5月20日(2004.5.20)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 213/38

C 0 7 D 213/38

4 C 0 5 5

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/454

4 C 0 6 3

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4545

4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/00

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 124 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-546511 (P2002-546511)

(86) (22) 出願日 平成13年9月18日 (2001.9.18)

(85) 翻訳文提出日 平成15年3月19日 (2003.3.19)

(86) 国際出願番号 PCT/US2001/029062

(87) 国際公開番号 W02002/044141

(87) 国際公開日 平成14年6月6日 (2002.6.6)

(31) 優先権主張番号 60/234, 039

(32) 優先日 平成12年9月20日 (2000.9.20)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 596129215

シェーリング コーポレイション

Schering Corporation

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
033-0530, ケニルワース, ギ
ャロッピング ヒル ロード 2000,
パテント デパートメント - ケイ-6
-1 19902000 Galloping Hill
Road, Kenilworth,
New Jersey 07033-05
30, U. S. A

(74) 代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒスタミンH1 およびH3 の二重アゴニストまたは二重アンタゴニストとしての置換イミダゾール

(57) 【要約】

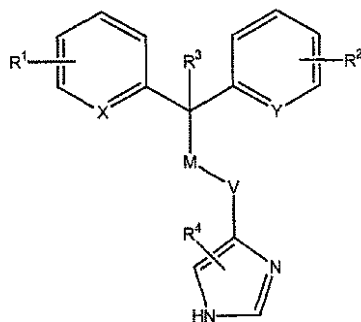
本発明は、H₃ レセプターアンタゴニスト活性またはヒスタミン - H₁ レセプターおよびH₃ レセプターの二重のアンタゴニスト活性を有する、新規な置換イミダゾール化合物、ならびにこのような化合物を調製するための方法を開示する。別の実施形態において、本発明は、このようなイミダゾール類を含有する薬学的組成物、ならびにこれらの組成物を使用して、アレルギー、鼻のうっ血、炎症、または中枢神経系関連疾患などを処置するための方法を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物であって、該化合物は、その鏡像異性体、立体異性体、および互変異性体を含み、該化合物が、式 I :

【化 1】



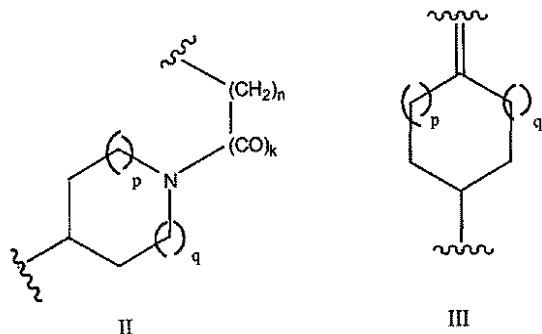
式 I

10

に示される一般構造を有し :

M は、式 I I または I I I に示される一般構造を有する部分であり :

【化 2】



II

III

20

ここで、k は 0 または 1 であり、n は 0 ~ 5 であり、p = q = 0、1 または 2 であり、但し、M が式 I I I である場合、R³ は存在せず ; 30

V は、C₁ ~ C₈ アルキル ; - (CH₂)_x - A - (CH₂)_y - ; および - (CH₂)_c - A - (CH₂)_m - C(O) - N(R⁷) - (CH₂)_d - からなる群から選択される部分であり ; ここで、A は、- O -、- S(O)_r -、および - NR⁷ - であり ;

m は 0、1、2 または 3 であり ;

x は、2 ~ 8 の範囲の整数であり ;

y は、1 ~ 5 の範囲の整数であり ;

c は、2 ~ 4 の範囲の整数であり ; そして

r は、0、1 または 2 であり ;

d は、0 ~ 5 の範囲の数であり ; 40

X および Y は、独立して、N、CH および N(O) からなる群から選択され ;

Z は、N、CH および N(O) からなる群から選択され ;

R¹ および R² は、各々 1 ~ 4 個であり得、そして独立して、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ポリハロ低級アルキル、ポリハロアルコキシ - OH、CN、NO₂ または COOR⁸ からなる群より選択され ;

R³ は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシルより選択され、但し、n および k がともに 0 の場合、R³ は - OH でもアルコキシでもなく ;

R⁴ は、水素、低級アルキル、ポリハロ低級アルキルまたは - OH からなる群より選択され ; そして

R⁷ および R⁸ は、独立して、水素、低級アルキル、置換フェニルまたは非置換フェニル 50

；および置換ベンジルまたは非置換ベンジルから選択される、化合物。

【請求項 2】

R^4 が H である、請求項 1 に記載の化合物。

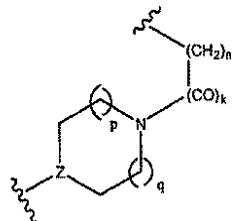
【請求項 3】

R^1 および R^2 が、独立して H、ハロゲンまたはポリハロ低級アルキルから選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

M が、以下：

【化 3】



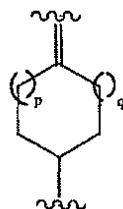
10

であり、かつ p および q は、独立して 0 または 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

M が以下：

【化 4】



20

であり、かつ $p = q = 1$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^4 が、H であり； $R^1 = R^2 = H$ 、ハロゲン、ヒドロキシまたはアルコキシであり；そして R^3 が、H または低級アルキルである、請求項 4 に記載の化合物。 30

【請求項 7】

V が、 $C_1 \sim C_8$ アルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^4 が、H であり； $R^1 = R^2 = H$ 、ハロゲン、ヒドロキシまたはアルコキシである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 9】

V が、 $C_1 \sim C_8$ アルキルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

活性成分として請求項 1 に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。 40

【請求項 11】

炎症、アレルギー、アレルギー性鼻炎、鼻のうっ血、胃腸管の疾患、心臓血管疾患、または中枢神経系の障害、ならびにアレルギー誘導性気道応答、鼻のうっ血および肥満を処置する際に使用するための、薬学的組成物であって、該組成物が、活性成分として、請求項 1 に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【請求項 12】

薬学的に受容可能なキャリアをさらに含有する、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

炎症、アレルギー、鼻のうっ血、胃腸管の疾患、心臓血管疾患または中枢神経系の障害、ならびにアレルギー誘導性気道応答および肥満を処置する方法であって、該方法は、該処 50

置を必要とする哺乳動物患者に、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 4】

炎症、アレルギー、鼻のうっ血、胃腸管の疾患、心臓血管疾患、または中枢神経系の障害、ならびにアレルギー誘導性気道応答および肥満の処置のための医薬の製造のための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 1 5】

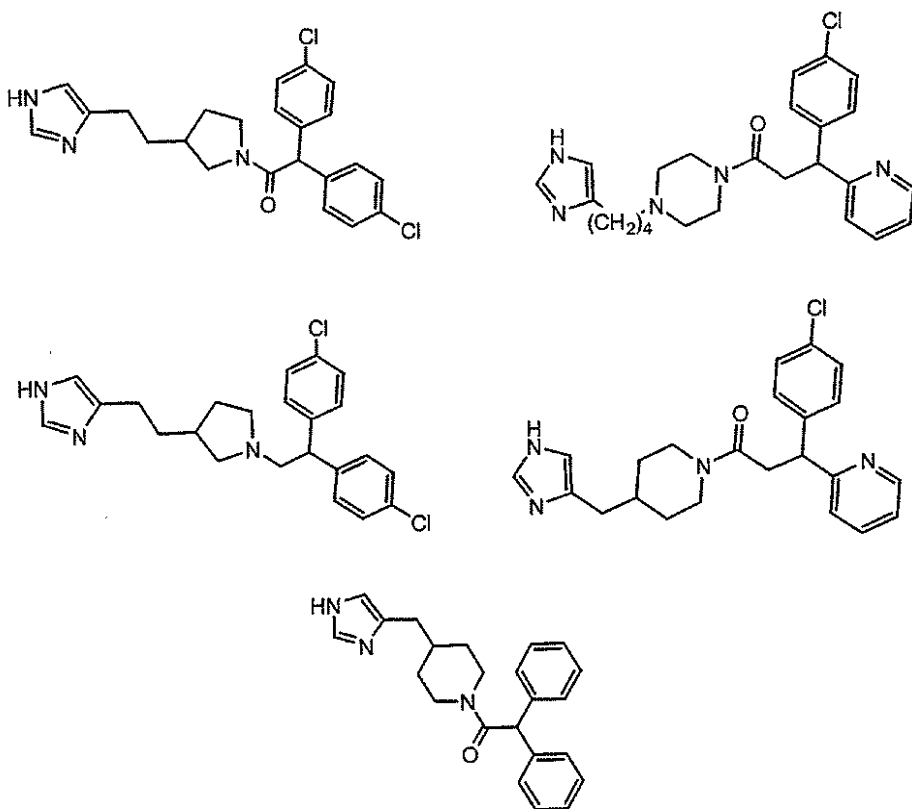
炎症、アレルギー、鼻のうっ血、胃腸管の疾患、心臓血管疾患、または中枢神経系の障害、ならびにアレルギー誘導性気道応答および肥満を処置するための、薬学的組成物を調製する方法であって、該方法は、請求項 1 に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを、密接に接触させる工程を包含する、方法。

10

【請求項 1 6】

H₃ アンタゴニスト活性を示す化合物であって、該化合物の鏡像異性体、立体異性体および互変異性体、または該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を含み、該化合物は、以下に列挙される構造を有する化合物から選択される、化合物：

【化 5】



20

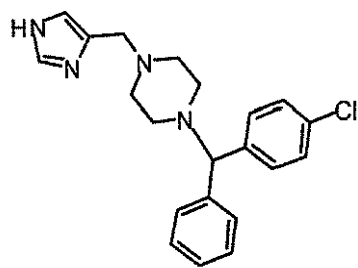
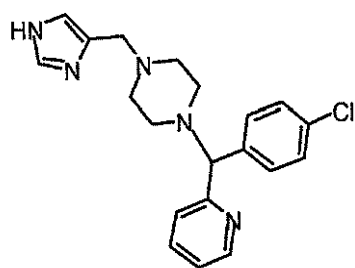
30

【請求項 1 7】

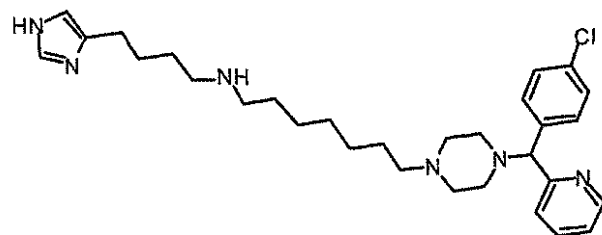
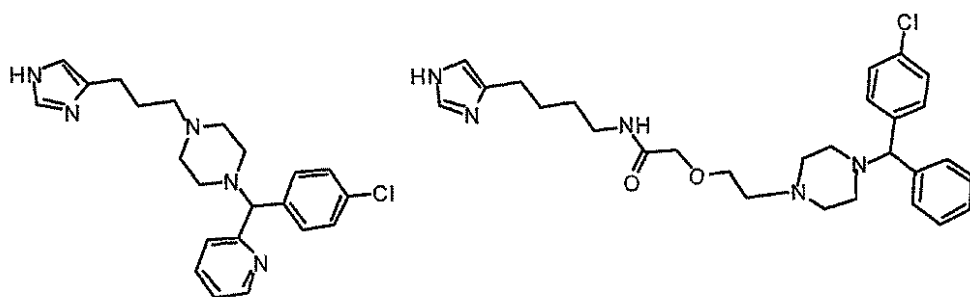
H₁ アンタゴニスト活性および H₃ アンタゴニスト活性の両方を示す化合物であって、該化合物の鏡像異性体、立体異性体および互変異性体、または該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を含み、該化合物は、以下に列挙される構造を有する化合物から選択される、化合物：

40

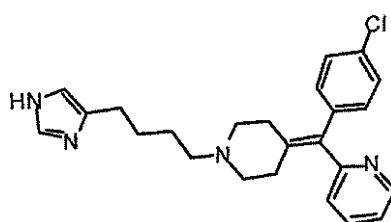
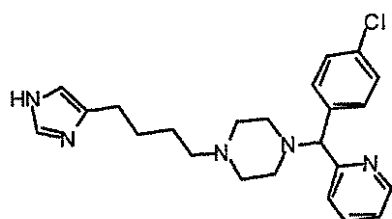
【化 6】



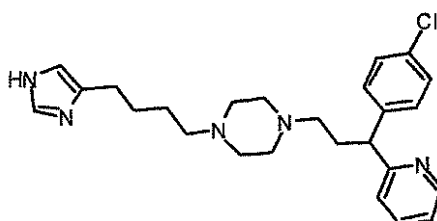
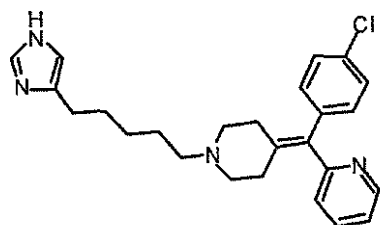
10



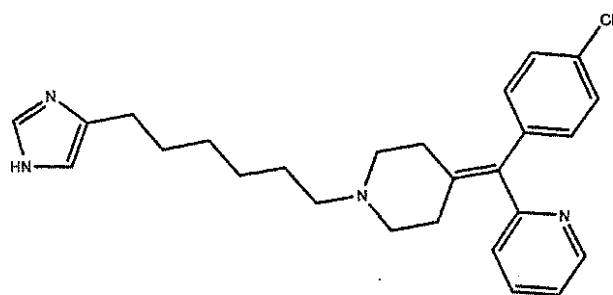
20

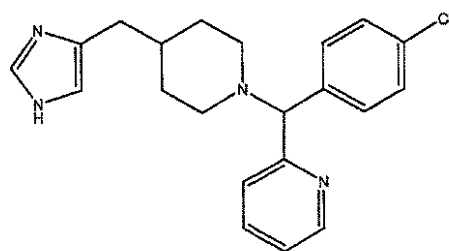
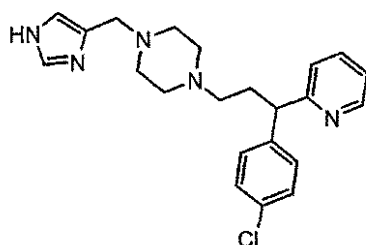
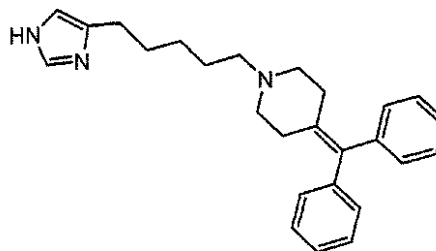
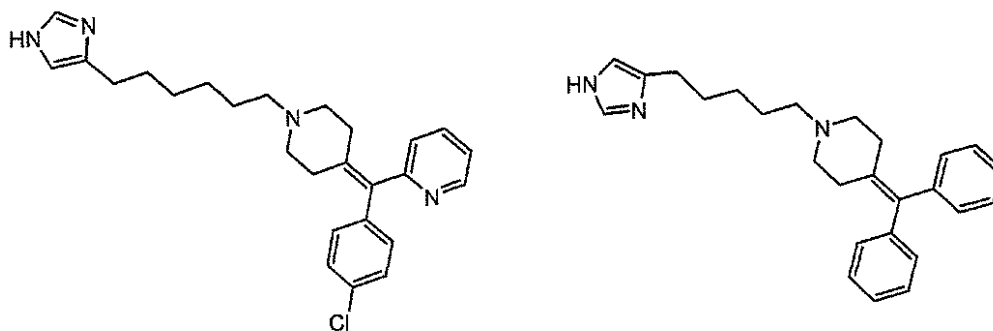


30



40





10

20

【請求項 18】

炎症、アレルギー、鼻のうっ血、胃腸管の疾患、心臓血管障害または中枢神経系の障害、ならびにアレルギー誘導性気道応答および肥満を処置するための薬学的組成物であって、該組成物は、治療有効量の請求項 16 または請求項 17 に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、価値のある薬理学的特性、特に炎症性疾患およびアレルギー状態に対しての薬理学的特性を有する新規な置換イミダゾール化合物に関する。本発明の化合物は、ヒスタミンレセプターのアнтаゴニストである。いくつかのものは、ヒスタミン - H_3 レセプターのアнтаゴニストである。いくつかのものは、 H_1 レセプターおよび H_3 レセプターの両方のアンタゴニストであり、言い換えると、 H_1 および H_3 の二重のレセプターアンタゴニストである。本出願に開示される本発明は、仮出願第 60 / 230,039 号 (2000 年 9 月 20 日出願) からの優先権を主張し、そして係属中の仮出願第 60 / 234,040 号、同第 60 / 234,038 号、同第 60 / 234,053 号 (全て 2000 年 9 月 20 日出願) に関連する。

40

【0002】

(発明の背景)

ヒスタミンレセプターの H_1 、 H_2 および H_3 は、十分に同定された形態である。この H_1 レセプターは、従来の抗ヒスタミンにより拮抗される反応を媒介するものである。 H_1 レセプターは、例えば、ヒトおよび他の哺乳動物の回腸、皮膚および気管支平滑筋に存在する。周知の H_1 レセプターのアнтаゴニストはロラタディン (loratadine) であり、これは Schering - Plough Corporation, Madison, New Jersey から商品名 CLARITIN (登録商標) として市販されて

50

いる。H₂ レセプター媒介反応を通じて、ヒスタミンは哺乳動物において胃酸の分泌を刺激し、そして哺乳動物の心房において孤立性の変時性影響を刺激する。

【0003】

H₃ レセプター部位は交感神経に見出され、これらは交感神経の神経伝達を調節し、そして交感神経系の制御下にある種々の終結器官の反応を弱める。特に、ヒスタミンによるH₃ レセプターの活性化は、抵抗およびキャパシタンスの管に対する非エピネフリンの流出量を減じ、血管拡張を引き起こす。

【0004】

米国特許第4,767,778号(Arrang et al.)は、ラット脳におけるH₃ レセプターのアゴニストとして振るまう特定のイミダゾール類を開示する。欧州特許出願第0420396A2号(Smith Kline & French Laboratories Limited)およびHowson et al. (Bioorg. & Med. Chem. Letters, (1992), Vol. 2 No. 1, pp 77-78)は、アミジン基を有するイミダゾール誘導体をH₃ アゴニストとして記載する。Van der Groot et al. (Eur. J. Med. Chem. (1992) Vol. 27, pp. 511-517)は、ヒスタミン-H₃ レセプターの強力なアゴニストまたはアンタゴニストとして、ヒスタミンのイソチオ尿素アナログを記載しており、これらのヒスタミンのイソチオ尿素アナログは、上に引用した2つの参考文献のアナログと一部重複する。Clapham et al. [J. Psychopharmacol. (Abstr. Book), A17に報告されている「Ability of Histamine-H₃ Receptor Antagonists to Improve Cognition and to Increase Acetylcholine Release in vivo in the Rat」, British Assn. for Psychopharmacology, July 25-28 (1993)]は、ラットにおける認知を改善し、そしてアセチルコリンの放出をラットにおいてインビボで増加させる、ヒスタミン-H₃ レセプターアンタゴニストの能力を記載する。Clapham et al. [「Ability of the selective Histamine-H₃ Receptor Antagonist Thioperamide to improve Short-term Memory and Reversal Learning in the Rat」, Brit. J. Pharm. Suppl., 1993, 110, Abstract 65P]は、チオペラミド(thioperamide)が、ラットにおける短期記憶および逆転学習を改善し得、そして認知機能の調節においてH₃ レセプターの関与に関係し得ることを示す結果を示す。Yokoyama et al. [「Effect of Thioperamide, a Histamine-H₃ Receptor Antagonist, on Electrically Induced Convulsions in Mice」, Eur. J. Pharmacol., (1993), Vol. 234, pp. 129-133]は、チオペラミドが痙攣の各段階の期間をどのくらい減少させたか、そして電気痙攣の閾値をどのくらい上昇させたのかを報告し、次に、これらおよび他の知見が、中枢のヒスタミン系は、発作の抑制に関与するという仮説を支持することを示唆する。国際特許公開番号WO 9301812-A1(Smith Kline Beecham PLC)は、特に認知障害(例えば、アルツハイマー病および加齢に関連する記憶障害)の処置のための、ヒスタミン-H₃ アンタゴニストとしてS-[3-(4(5)-イミダゾリル)プロピル]イソチオ尿素の使用を記載する。Schlicker et al. [「Novel Histamine-H₃ Receptor Antagonists: Affinities in an H₃ Receptor Binding Assay and Potencies in Two Functional H₃ Receptor Models」, British J. Pharmacol., (1994), Vol. 112, 1043-1048]は、多数のイミダゾリルアルキル化合物(このイミダゾリルアルキル基は、グアニジン基、エステル基、アミド基

10

20

30

40

50

、チオアミド基および尿素基に結合される)を記載し、そしてこれらの化合物をチオペラミドと比較した。Leurs et al. . [「The Histamine - H₃ - receptor : A Target for Developing New Drugs」, Progr. Drug Res. (1992), Vol. 39, pp. 127 - 165] ならびに Lipp et al. . [「Pharmacochemistry of H₃ - receptors」 in The Histamine Receptor : Schwartz および Haas, Wiley - Liss 編, New York (1992), pp. 57 - 72] は、種々の合成 H₃ レセプターアンタゴニストをレビューし、そして Lipp et al. (同書) は、H₃ レセプターアンタゴニストにとって必要な構造の要件を提案している。

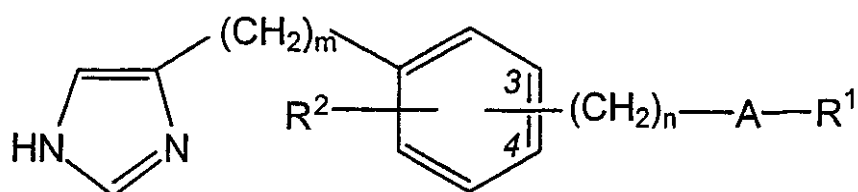
10

【0005】

WO 95 / 14007 は、以下の式

【0006】

【化7】



20

の H₃ レセプターアンタゴニストを特許請求の範囲に記載する。ここで、A、m、n、R¹ および R² はその明細書中に記載される。この化合物は、種々の障害(特に、アレルギー誘導性応答によって引き起こされるような障害)を処置するために有用であるとして開示される。

【0007】

WO 93 / 12093 は、H₃ アンタゴニストとしてイミダゾリルメチルピペラジン類およびイミダゾリルメチルジアゼピン類を開示する。米国特許出願第08 / 965, 754号(1997年11月7日出願)は、H₃ レセプターアンタゴニストとしてイミダゾリルアルキル置換複素環化合物を開示する。米国特許出願第08 / 966, 344号(1997年11月7日出願)は、H₃ レセプターアンタゴニストとしてフェニルアルキルイミダゾール類を開示する。

30

【0008】

WO 96 / 29315 (PCT / FR 96 / 00432) は、結合したフェニル部分を含む特定の N - イミダゾリルアルキル化合物を開示する。

【0009】

H₃ レセプターアンタゴニストはまた、以下に開示される : H. Stark et al, Eur. J. of Pharmaceutical Sciences (1995) 3, 95 - 104 ; H. Stark et al, J. Med. Chem., (1996) 39, 1157 - 1163 ; H. Stark et al, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., (1998) 331, 211 - 218 ; および A. Sasse et al, Bioorganic & Medicinal Chem., (2000) 8, 1139 - 1149。

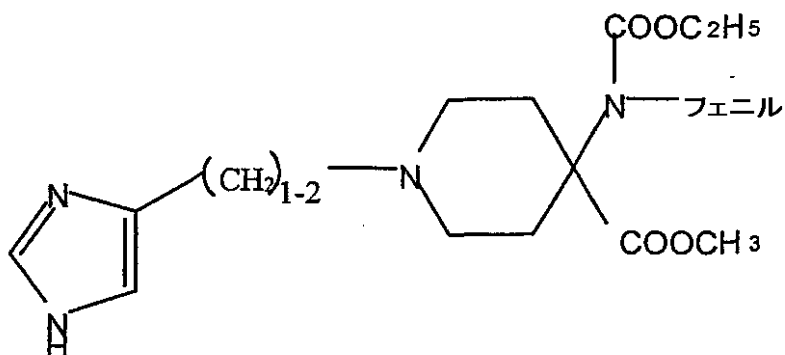
40

【0010】

J. R. Bagley et al. . Journal of Medicinal Chemistry, (1991), Vol. 34, 827 - 841 もまた参照され、これは、鎮痛剤として有用な、とりわけ以下の式を有するアミン化合物のような N - (イミダゾリルアルキル) 置換環式アミン化合物を開示する :

【0011】

【化8】



10

係属中の米国特許出願第09/173,642号(1998年、10月16日に出願)(R. Wolin et al.)は、H₃アンタゴニスト活性を有するN-(イミダゾリルアルキル)置換環式アミン化合物を開示する。

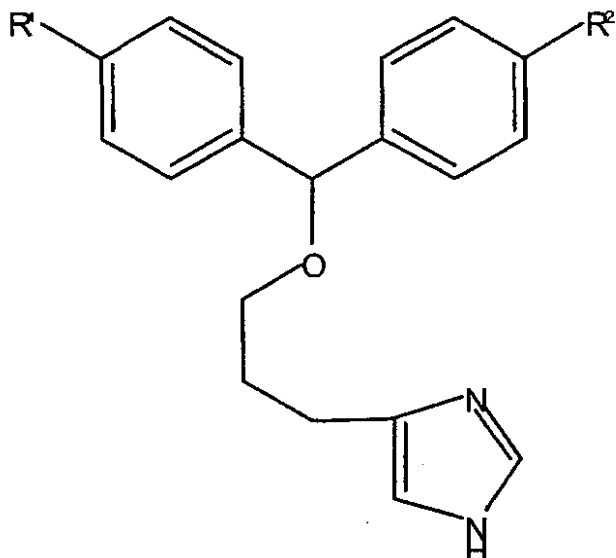
【0012】

A. Huls et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters, 6(1996), 2013-2018は、H₃レセプターアンタゴニストとして、ジフェニルエーテル部分を含むイミダゾール化合物を開示する。この化合物は、H₁レセプターアンタゴニスト活性を有することがさらに開示される。この刊行物からの例示の化合物は以下：

【0013】

20

【化9】



30

ここで、R¹ および R² はその明細書中に記載される。

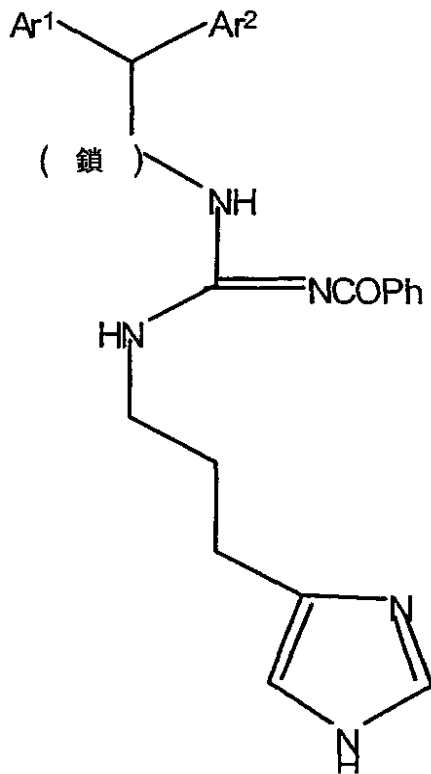
【0014】

A. Buschauer, J. Med. Chem., 32(1989), 1963-1970は、とりわけ以下の型：

40

【0015】

【化10】



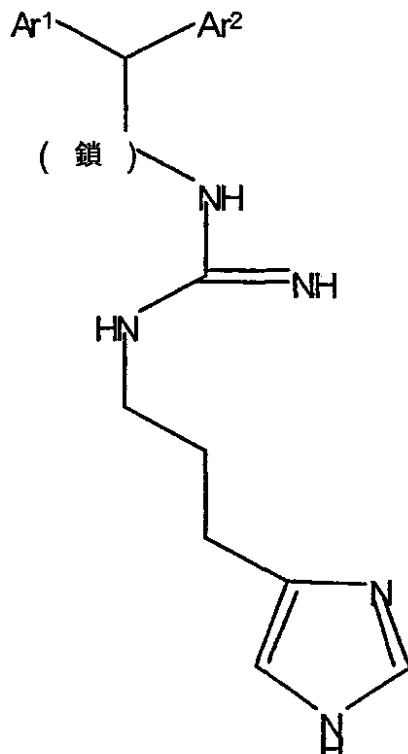
10

20

のH₂レセプターアンタゴニストを開示する。ここで、Ar¹およびAr²はフェニルおよび/またはピリジルであり得る。EPO 448,765 A1(1990年3月30日に公開)は、以下の型：

【0016】

【化11】



30

40

の神経ペプチド-Yアンタゴニストイミダゾールを開示する。ここで、Ar¹およびAr²はフェニルおよび/またはピリジルであり得る。

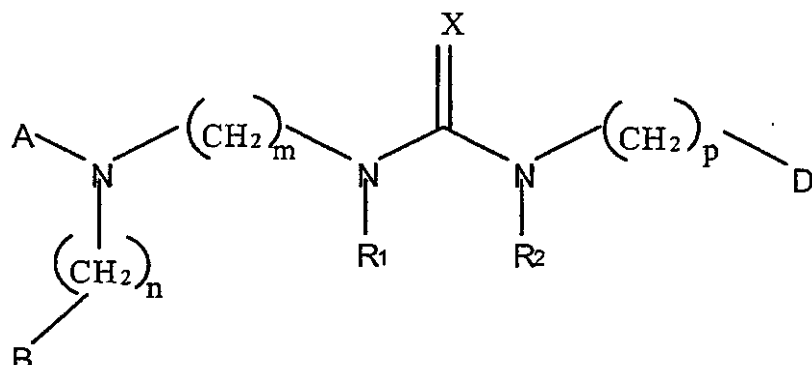
【0017】

50

WO 98 - 58646 (Novo Nordisk A/Sに譲渡された)は、以下の型：

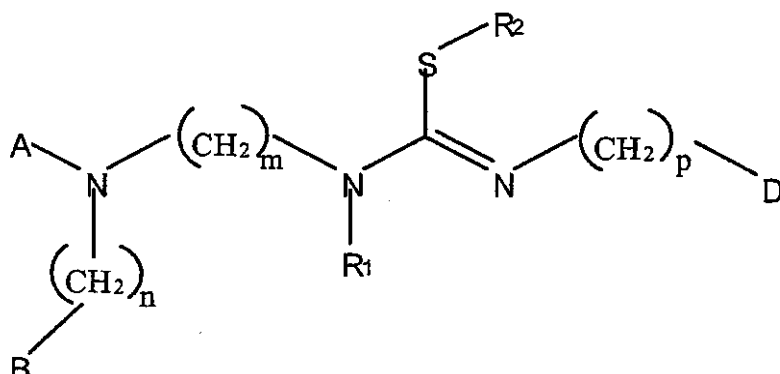
【0018】

【化12】



10

および



20

のソマトスタチンSSTR4レセプターアンタゴニスト化合物を開示する。ここで、mは2～6であり；nは1～3であり；pは1～6であり；R₁およびR₂は、独立して、Hあるいは必要に応じてハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシまたはアリールで置換されたC1～C6アルキルであり；XはS、O、NH、NCOPhまたはN(CN)であり；Aは、必要に応じて、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C1～6アルキル、C1～6アルコキシまたはアリールで置換されたアリールであり；そして、BおよびDは、独立して、必要に応じてハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C1～6アルキル、C1～6アルコキシまたはアリールで置換されたアリールである。

30

【0019】

化合物は、文献において、H₁およびH₂レセプターの両方に対する活性を有する、すなわち、H₁およびH₂レセプターに対する二重のアンタゴニストであると報告されている。従って、例えば、F. Schulze et al., European J. of Pharmaceutical Sciences, 6 (1998), 177-186は、組み合わせた(combined)H₁/H₂レセプターアンタゴニストを報告している。このカテゴリーの他の参考文献としては、F. Schulze et al., Arch. Pharm. (Weinheim), 327 (1994), 455-462; C. Wolf et al., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 329 (1996), 87-94; およびC. Wolf et al., European J. of Pharmaceutical Sciences, 6 (1998), 177-186が挙げられる。H₃アンタゴニストとしての非イミダゾールヒスタミンH₃リガンド(特に、置換されたベンゾチアゾール誘導体)およびH₁遮断活性が、K. Walczynski et al., II Farmaco, 54 (1999), 684-694によって報告されている。

40

【0020】

50

H₁ および H₃ ヒスタミンレセプターの両方のアンタゴニストとして、治療的に有効な化合物を有することは有用である。このように報告されている活性は、2つの異なる化学物質の組み合わせによるものだけであり、これらの化学物質の一方は、H₁ レセプターに対する活性を示し、そして他方は H₃ レセプターに対する活性を示す。従って、例えば、米国特許第 5,869,479 号(1999 年 2 月 9 日に Schering Corporation に発行)は、アレルギー誘導性気道応答の処置のためのヒスタミン - H₁ レセプターアンタゴニストおよびヒスタミン - H₃ レセプターアンタゴニストの組み合わせを開示する。

【0021】

係属中の特許仮出願第 60/234,040 号(2000 年 9 月 20 日に出版)は、H₃ アンタゴニスト活性ならびに H₁ および H₃ の二重のアンタゴニスト活性を有する新規なイミダゾール化合物を開示する。その明細書中で開示される化合物は、その一般式において、イミダゾールが中間部分(その中間部分是非環式部分である)を介して 2 つの環式部分に連結されている。

10

【0022】

係属中の特許仮出願第 60/234,038 号(2000 年 9 月 20 日に出版)は、H₃ アンタゴニスト活性ならびに H₁ および H₃ の二重のアンタゴニスト活性を有する新規なイミダゾール化合物を開示する。その明細書中で開示される化合物は、その一般式において、イミダゾールが中間部分(その中間部分は全て非環式部分である)を介して三環式部分に連結される。

20

【0023】

係属中の特許仮出願第 60/234,053 号(2000 年 9 月 20 日に出版)は、H₃ アンタゴニスト活性ならびに H₁ および H₃ の二重のアンタゴニスト活性を有する新規なイミダゾール化合物を開示する。その明細書中で開示される化合物は、その一般式において、イミダゾールが中間部分(その中間部分の少なくとも 1 つは環式部分である)を介して 2 つの環式部分に連結される。

【0024】

新規な置換イミダゾール化合物を有することは、当該分野にとって喜ばしい貢献である。

【0025】

H₁ および H₃ レセプターの両方に対して二重の活性を示す同一の化学物質を有することは有用である。

30

【0026】

H₁ および H₃ レセプターの両方に対する活性を示す新規な置換イミダゾール類を有することは有用である。

【0027】

本発明は、H₁ アンタゴニスト活性および H₃ アンタゴニスト活性の両方を有する、新規置換イミダゾール化合物を提供することによって、まさにこのようなことに貢献する。

【0028】

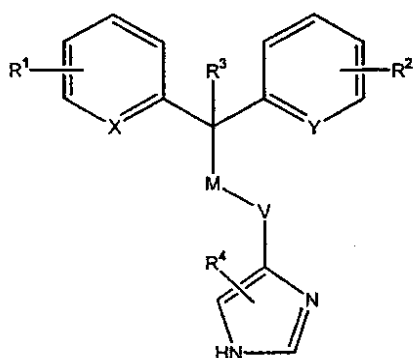
(発明の要旨)

1 つの実施形態において、本発明は、H₃ アンタゴニスト活性ならびに H₁ および H₃ の二重アンタゴニスト活性を有する、新規置換イミダゾール化合物を提供する。本発明の化合物は、置換イミダゾールであり、ここで、このイミダゾールは、中間部分を介して 2 つの環状部分に連結され、上記中間部分のうちの少なくとも 1 つの部分は、環式部分であり、本発明の化合物は、式 I に示される一般構造を有する。

40

【0029】

【化 13】



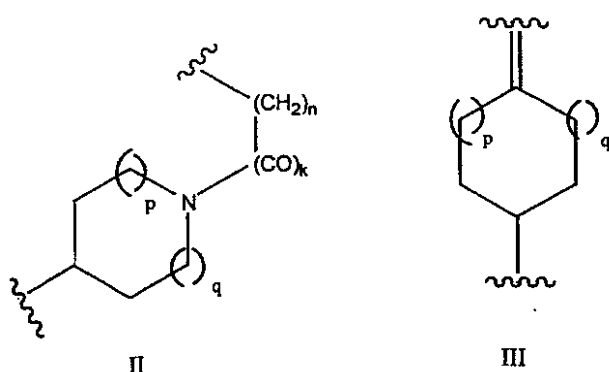
10

(式 I)

Mは、式 I I または式 I I I に示される一般構造を有する部分である。

【 0 0 3 0 】

【 化 1 4 】



20

ここで、 $k = 0$ または 1 であり、 $n = 0 \sim 5$ であり、 $p = q = 0, 1$ または 2 であり、ただし、M が式 I I I である場合、 R^3 は、存在しない；

V は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル； $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ ；および $-(CH_2)_c-A-(CH_2)_m-C(O)-N(R^7)-(CH_2)_d-$ からなる群から選択される部分であり、ここで、A は、 $-O-$ 、 $-S(O)_r-$ 、および $-NR^7-$ であり； $m = 0, 1, 2$ または 3 である； x は、 $2 \sim 8$ の範囲の全数であり； y は、 $1 \sim 5$ の範囲の全数であり； c は $2 \sim 4$ の範囲の全数であり；

30

そして $r = 0, 1$ または 2 であり； d は、 $0 \sim 5$ の範囲の数であり；

X および Y は、N、CH、および $N(O)$ からなる群から独立して選択され；

Z は、N、CH および $N(O)$ からなる群から選択され；

R^1 および R^2 は、各々 $1 \sim 4$ の数であり得、そして水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ポリハロ低級アルキル、ポリハロ低級アルコキシ、 $-OH$ 、 CN 、 NO_2 、または $COOR^8$ からなる群から独立して選択され；

R^3 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシルから選択され、ただし、 n および k が共に 0 である場合、 R^3 は、 $-OH$ でもアルコキシでもなく；

R^4 は、水素、低級アルキル、ポリハロ低級アルキル、または $-OH$ からなる群から選択され；そして

40

R^7 および R^8 は、水素、低級アルキル、置換フェニルまたは非置換フェニルから独立して選択され；そして置換ベンジルまたは非置換ベンジルである。

【 0 0 3 1 】

本明細書中に使用される場合、以下の用語は、所定の意味を有する：

低級アルキル（低級アルコキシのアルキル部分を含む）は、 $1 \sim 6$ 個の炭素原子（好ましくは、 $1 \sim 4$ 個の炭素原子）を有する、直線または分枝の、飽和炭化水素を表し；

アリールは、 $6 \sim 14$ 個の炭素原子を有し、かつ、少なくとも 1 つのベンゼン環を有する炭素環式基を表し、全ての利用可能な置換可能芳香族炭素原子が、可能な結合点として意図される。好ましいアリール基としては、1-ナフチル、2-ナフチルおよびインダニル、

50

特にフェニルおよび置換フェニルが挙げられる；

シクロアルキルは、必要に応じて置換される、3～8個の炭素原子（好ましくは、5または6個の炭素原子）を有する飽和炭素環式環を表す。

【0032】

複素環式は、以下に規定されるヘテロアリール基に加えて、1つの環または2つの融合環からなる炭素環式環構造を遮る少なくとも1つのO原子、S原子、および/またはN原子を有する、飽和環式有機基および不飽和環式有機基を表し、ここで、各環は、5員環、6員環または7員環であり、そして非局在化した電子を欠く二重結合を有しても有していなくてもよく、この環構造は、2～8個の炭素原子（好ましくは、3～6個の炭素原子）を有し、例えば、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルもしくは4-ピペリジニル、2-ピペラジニルもしくは3-ピペラジニル、2-モルホリニルもしくは3-モルホリニル、または2-チオモルホリニルもしくは3-チオモルホリニルである。

10

【0033】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を表す。

【0034】

ヘテロアリールは、炭素環式環構造を遮る少なくとも1つのO原子、S原子、および/またはN原子を有し、かつ芳香族特徴を提供するに十分な数の非局在化電子を有する環式有機基を表し、この芳香族ヘテロ環式基は、2～14個の炭素原子（好ましくは、4または5個の炭素原子）を有し、例えば、2-ピリジル、3-ピリジルもしくは4-ピリジル、2-フリルもしくは3-フリル、2-チエニルもしくは3-チエニル、2-チアゾリル、4-チアゾリルもしくは5-チアゾリル、2-イミダゾリルもしくは4-イミダゾリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニルもしくは5-ピリミジニル、2-ピラジニル、または3-ピリダジニルもしくは4-ピリダジニルなどである。好ましいヘテロアリール基は、2-ピリジル、3-ピリジルもしくは4-ピリジルであり；このようなヘテロアリール基はまた、必要に応じて置換され得る。

20

【0035】

用語「置換」は、他に規定されない限り、アルキル、アルコキシ、 $-CF_3$ 、ハロゲンまたはアリールなどの部分による、化学的に適切な置換をいう。

【0036】

さらに、用語「アルキル」はまた、化学的に適切な場合、アルキレンおよび関連する部分を含む。従って、例えば、GおよびVに関する上記の規定はまた、例えば、エチレン、ブチレン、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-C(=CH_2)-$ などの部分を含み得る。

30

【0037】

本発明にはまた、互変異性体、鏡像異性体、および式Iの化合物の他の光学異性体、ならびにこれらの薬学的に受容可能な塩および溶媒和物が含まれる。

【0038】

本発明のさらなる特徴は、薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤と一緒に、式Iの化合物（または、その塩、溶媒和物、もしくは異性体）を活性成分として含む薬学的組成物である。

40

【0039】

本発明はまた、式Iの化合物を調製する方法、ならびに、例えば、炎症、アレルギー、GI管の疾患、心臓血管疾患、または中枢神経系の障害ならびにアレルギー誘導性気道（例えば、上部気道）応答、うつ血および肥満のような疾患を処置するための方法を提供する。この処置方法は、上記の疾患に罹患する哺乳動物患者（ヒトおよび動物を含む）に式Iの化合物の治療有効量または式Iの化合物を含む薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0040】

（発明の詳細な説明）

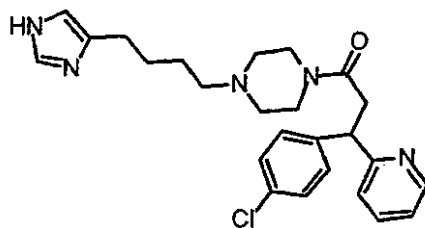
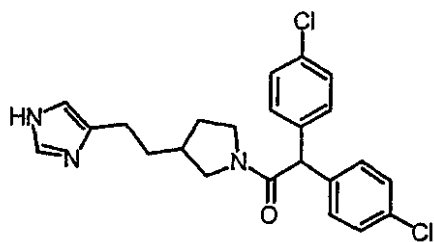
1つの実施形態において、本発明は、上の式Iの新規イミダゾール化合物を提供し、ここ

50

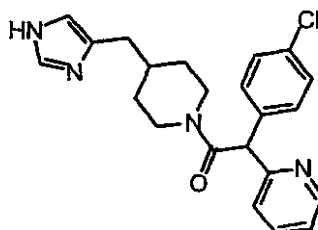
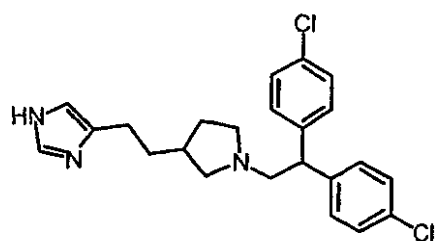
で、種々の記号がまた定義される。優れた H_3 アンタゴニスト活性を示す本発明の代表的な化合物を、以下に列挙する。

【 0 0 4 1 】

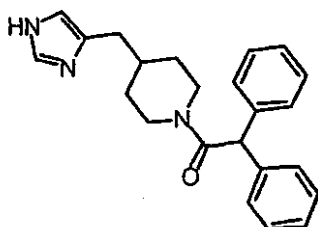
【 化 1 5 】



10



20

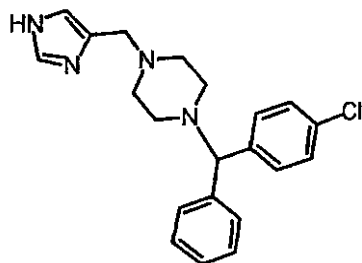
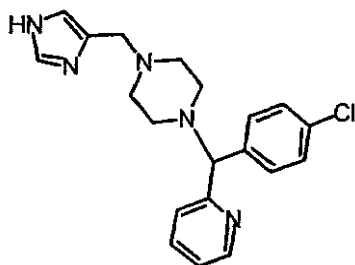


H_1 活性および H_3 活性の両方を示す化合物のいくつかの例としては、以下が挙げられる。

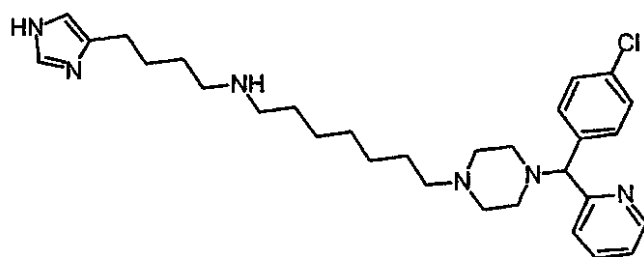
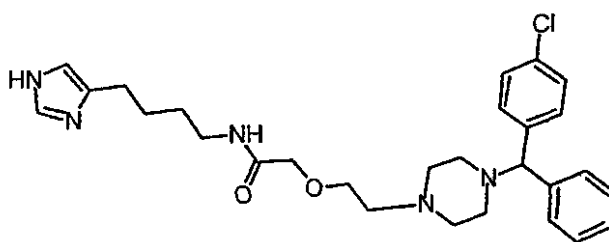
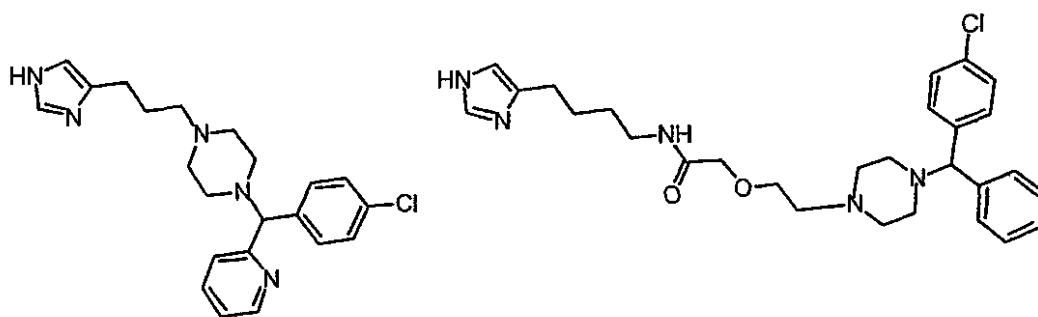
30

【 0 0 4 2 】

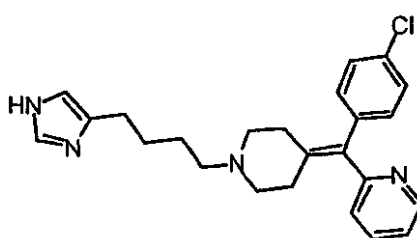
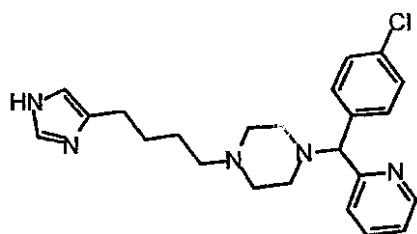
【 化 1 6 】



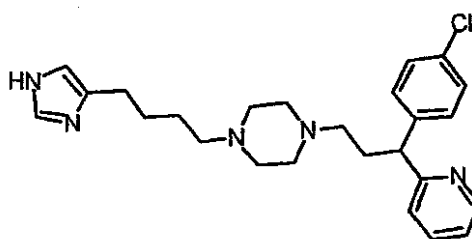
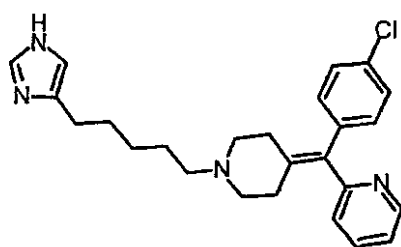
40



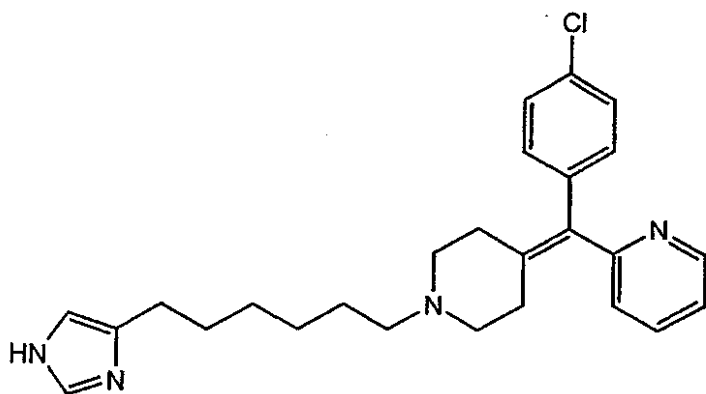
10



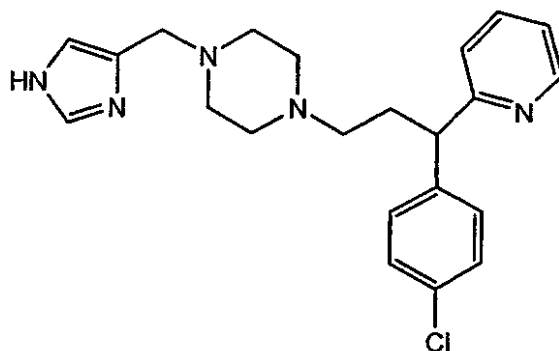
20



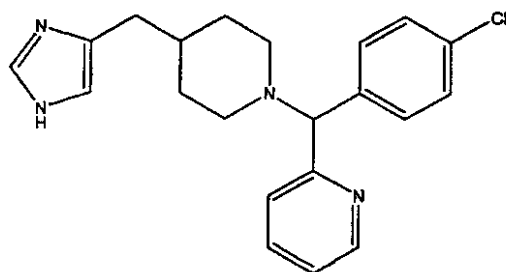
30



10



20



本発明の化合物は、塩基性であり、そして有機酸および無機酸と薬学的に受容可能な塩を形成する。このような塩形成のための適切な酸の例は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ならびに当業者に周知の他の無機酸およびカルボン酸である。これらの塩は、従来の様式で遊離の塩基形態と十分な量の所望の酸とを接触させて、塩を生成することによって、調製される。遊離の塩基形態は、塩を適切な希塩基水溶液（例えば、希水酸化ナトリウム水溶液、希炭酸カリウム水溶液、希アンモニア水溶液および希重炭酸ナトリウム水溶液）で処理することによって、再生され得る。遊離の塩基形態は、特定の物理特性（例えば、極性溶媒中での溶解度）がその対応する塩形態といくら異なるが、これらの塩は、そうでなければ本発明の目的に対してその対応する遊離の塩基形態と等価である。

30

40

【0043】

本発明の化合物上の置換基に依存して、塩基を用いて塩を形成することもまた可能であり得る。従って、例えば、分子中にカルボン酸置換基が存在する場合、塩は、無機塩基ならびに有機塩基（例えば、NaOH、KOH、NH₄OH、水酸化テトラアルキルアンモニウムなど）を用いて形成され得る。

【0044】

初めに記載したように、本発明は、これらの化合物の互変異性体、鏡像異性体、および他の立体異性体も含む。従って、当業者が理解するように、特定のイミダゾール化合物が互変異性体形態で存在し得る。このようなバリエーションは、本発明の範囲内であることが意図される。

50

【 0 0 4 5 】

本発明の別の実施形態は、上記の置換イミダゾールを作製する方法を開示する。この化合物は、当該分野で周知のいくつかのプロセスによって調製され得る。1つの方法において、イミダゾール部分（単純化の目的のために、本明細書中で「左側成分」と称される）およびジアリール部分（単純化の目的のために、本明細書で「右側成分」と称される）は、別々に調製され得る。左側成分および右側成分は、これらに結合した反応性部分を含み得、これらの反応性部分は、適切な反応条件下で互いに反応するのに適している。従って、例えば、左側成分がカルボキシ末端またはカルボン酸末端を含み得、そして右側成分は、アミン末端を有し得る。適切な反応条件下で、2つの成分は、一緒に反応し得、それによって伸張したアミド鎖を介して連結したジアリールアルキル部分を含むイミダゾールが、

10

【 0 0 4 6 】

反応の種々の段階での化合物の単離は、標準的な技術（例えば、ろ過、溶媒のエバポレーションなど）によって達成され得る。生成物、中間体などの精製もまた、標準的な技術（例えば、再結晶、蒸留、昇華、クロマトグラフィー、再結晶され、そして出発化合物に変換され得る、適切な誘導体への変換など）によって実行され得る。このような技術は、当業者に周知である。

【 0 0 4 7 】

このようにして調製された化合物は、それらの組成および純度について分析され得、そして標準的な分析技術（例えば、元素分析、NMR、質量分析法、およびIRスペクトルなど）によって特徴づけられ得る。

20

【 0 0 4 8 】

本発明の化合物は、公知の方法（例えば、E. A. Brownら、British J. Pharm., (1986) Vol. 80, 569）によって、H₁ レセプターおよびH₃ レセプターの両方における活性を決定するために容易に評価され得る。H₃ 活性は、例えば、モルモット脳膜アッセイおよびモルモットニューロン回腸収縮アッセイ（これらの両方は、米国特許第5,352,707号に記載される）によって、決定され得る。H₃ 活性について有用な別のアッセイは、ラットの脳膜を利用し、そしてWestら（「Identification of Two H₃ - Histamine Receptor Subtypes」, Molecular Pharmacology, (1990) Vol. 33, 610 - 613）によって記載される。本発明の化合物のいくつかは、高いH₁ アンタゴニスト活性および高いH₃ アンタゴニスト活性を有することが見出され、このことは、以下の「実施例」の節にさらに考察する。

30

【 0 0 4 9 】

別の実施形態において、本発明は、上記の本発明のイミダゾールを活性成分として含む薬学的組成物を提供する。この薬学的組成物は、一般的に、薬学的に受容可能なキャリア希釈剤、賦形剤、またはキャリア（総称して、本明細書中ではキャリア材料と呼ぶ）をさらに含む。これらのH₁ アンタゴニスト活性およびH₃ アンタゴニスト活性に起因して、このような薬学的組成物は、アレルギー、炎症、鼻腔鬱血、高血圧、緑内障、睡眠障害、胃腸管の運動過剰状態および低運動状態、中枢神経系の低活性および過剰活性、アルツハイ

40

【 0 0 5 0 】

なお別の実施形態において、本発明は、本発明のイミダゾール化合物を活性成分として含む薬学的組成物を調製するための方法を開示する。本発明の薬学的組成物および方法において、この活性成分は、代表的に、意図された投与形態（すなわち、経口の錠剤、カプセル（固体充填されているか、半固体充填されているか、または液体充填されているかのいずれか）、構成のための粉剤、経口ゲル、エリクシル、分散可能な顆粒、シロップ、懸濁液など）に関して適切に選択され、かつ、従来の薬学的な慣例と一致した適切なキャリア材料と混合して投与される。例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与に関して、活性な薬物成分は、任意の経口非毒性の薬学的に受容可能な不活性キャリア（例えば、ラ

50

クトース、澱粉、スクロース、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、滑石、マンニトール、エチルアルコール（液体形態）など）と合わされ得る。さらに、所望されるかまたは必要とされる場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤もまた、この混合物中に組み込まれ得る。粉剤および錠剤は、約 5 ~ 約 95 % の本発明の組成物を含み得る。適切な結合剤としては、澱粉、ゼラチン、天然の糖、トウモロコシ甘味料、天然および合成のゴム（例えば、アラビアゴム）、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールおよび蠟が挙げられる。滑沢剤（例えば、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなど）の間では、それらの投薬量形態での使用が言及され得る。崩壊剤としては、澱粉、メチルセルロース、グアールゴムなどが挙げられる。甘味剤および香料剤および保存剤もまた、適切な場合、含まれ得る。上記の用語のいくつか（すなわち、崩壊剤、希釈剤、滑沢剤、結合剤など）は、以下でより詳細に考察する。

10

【0051】

さらに、本発明の組成物は、徐放性形態で処方されて、任意の 1 つ以上の成分または活性成分の速度制御された放出を提供し得、治療効果（すなわち、抗ヒスタミン活性など）を最適化する。徐放に適した投薬量形態としては、種々の崩壊速度の層を含む層状の錠剤、または活性成分で飽和した制御された放出であり、かつ錠剤形態に形成されたポリマーマトリックス、またはこのような飽和もしくはカプセル化された多孔性ポリマーマトリックスを含むカプセルが挙げられる。

【0052】

液体形態の調製物としては、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。例としては、非経口注射のための水もしくは水 - プロピレングリコール溶液、または経口溶液のための甘味剤および鎮静剤の添加、懸濁液および乳濁液が言及され得る。液体形態の調製物としてはまた、鼻腔内投与のための溶液が挙げられ得る。

20

【0053】

吸入に適したエアロゾル調製物としては、溶液および粉末形態の固体が挙げられ得、これらは、不活性な圧縮ガス（例えば、窒素）のような薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせられ得る。

【0054】

座剤調製のために、低溶解蠟（例えば、ココアバターのような脂肪酸グリセリドの混合物）を最初に溶解し、そして攪拌または類似した混合によって活性成分をその中で均一に分散させる。次いで、溶解した均一混合物を、好都合な大きさの鋳型に注ぎ、冷却し、それによって固化させる。

30

【0055】

使用の直前に、経口投与または非経口投与のための液体形態の調製物に変換されることが意図される固体形態の調製物もまた、含まれる。このような液体形態としては、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。

【0056】

本発明の組成物はまた、経皮的に送達可能であり得る。経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび / または乳濁液の形態をとり得、そしてこの目的に関して当該分野で慣用的であるマトリックスもしくはレザバー型の経皮パッチ中に含まれ得る。

40

【0057】

好ましくは、化合物は、経口投与される。

【0058】

好ましくは、薬学的調製物は、単位投薬量形態である。このような形態において、調製物は、適切な量の活性化合物（例えば、所望の目的を達成するのに有効な量）を含む適切な大きさの単位用量に細別される。

【0059】

単位用量の調製物中の、本発明の活性組成物の量は、一般的に、特定の適用に従って、約 1 . 0 ミリグラム ~ 約 1 , 0 0 0 ミリグラム、好ましくは約 1 . 0 ミリグラム ~ 約 9 5 0

50

ミリグラム、より好ましくは約 1.0 ミリグラム～約 500 ミリグラム、そして代表的には約 1 ミリグラム～約 250 ミリグラムで変化するかまたは調整され得る。使用される実際の投薬量は、患者の年齢、性別、体重および処置される状態の重篤度に依存して変化し得る。このような技術は、当業者に周知である。

【0060】

一般的に、活性成分を含むヒトの経口投薬量形態は、1日に1または2回投与され得る。投与量および投与頻度は、担当医の判断に従って調節される。経口投与に対して一般的に推奨される日投薬量レジメンは、単回投与または分割した投与で、1日に約 1.0 ミリグラム～約 1,000 ミリグラムの範囲であり得る。

【0061】

カプセルは、活性成分を含む組成物を保持または含むためにメチルセルロース、ポリビニルアルコール、変性ゼラチンもしくは澱粉から作製される、特別の容器または封入体をいう。堅い殻のカプセルは、代表的に、相対的に高いゲル強度の骨およびブタの皮膚のゼラチンの混合物から作製される。カプセル自体は、少量の色素、不透明剤、可塑剤および保存剤を含み得る。

【0062】

錠剤は、適切な希釈剤とともに活性成分を含む、圧縮または成型された固体投薬量をいう。錠剤は、混合物もしくは湿潤顆粒化、乾燥顆粒化もしくは圧縮 (compaction) によって得られる顆粒の圧縮 (compression) によって調製され得る。

【0063】

経口ゲルは、親水性半固体マトリックスに分散または可溶化された活性成分をいう。

【0064】

構成のための粉剤とは、水またはジュースに懸濁され得る、活性成分および適切な希釈剤を含む粉剤ブレンドをいう。

【0065】

希釈剤は、組成物または投薬量形態の主要な部分を通常構成する物質をいう。適切な希釈剤としては、ラクトース、スクロース、マンニトールおよびソルビトールのような糖；コムギ、トウモロコシ、コメおよびジャガイモから誘導される澱粉；ならびに微晶性セルロースのようなセルロースが挙げられる。組成物中の希釈剤の量は、総組成物の約 10 重量%～約 90 重量%、好ましくは約 25 重量%～約 75 重量%、より好ましくは約 30 重量%～約 60 重量%、なおより好ましくは約 12 重量%～約 60 重量%の範囲にわたり得る。

【0066】

崩壊剤は、組成物が砕かれて離れること（崩壊すること）および医薬を放出することを補助するための、組成物に添加される材料をいう。適切な崩壊剤としては、澱粉；「冷水可溶性」に改変された澱粉（例えば、カルボキシメチルナトリウム澱粉）；天然および合成のゴム（例えば、イナゴマメ、梧桐ゴム、グアールゴム、トラガカントゴムおよびアガー）；セルロース誘導體（例えば、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム）；微晶性セルロースおよび架橋微晶性セルロース（例えば、クロスカルメロースナトリウム）；アルギナート（例えば、アルギン酸およびアルギン酸ナトリウム）；粘土（例えば、ベントナイト）；ならびに発泡混合物が挙げられる。組成物中の崩壊剤の量は、組成物の約 2 重量%～約 15 重量%、より好ましくは約 4 重量%～約 10 重量%の範囲にわたり得る。

【0067】

結合剤は、粉剤と一緒に結合もしくは「接着」し、そして顆粒を形成することによってこれらの粉剤を粘着させ、ゆえに、処方物中の「接着剤」として作用する物質をいう。結合剤は、希釈剤または膨張剤中ですでに利用可能である粘着強度を追加する。適切な結合剤としては、糖（例えば、スクロース）；コムギ、トウモロコシ、コメおよびジャガイモから誘導される澱粉；天然のゴム（例えば、アカシア、ゼラチンおよびトラガカント）；海藻の誘導物（例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびアルギン酸アンモニアカ

10

20

30

40

50

ルシウム) ; セルロース材料 (例えば、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムおよびヒドロキプロピルメチルセルロース) ; ポリビニルピロリドン ; ならびに無機物 (例えば、珪酸マグネシウムアルミニウム) が挙げられる。組成物中の結合剤の量は、組成物の約 2 重量% ~ 約 20 重量%、より好ましくは約 3 重量% ~ 約 10 重量%、なおより好ましくは約 3 重量% ~ 約 6 重量% の範囲にわたり得る。

【0068】

滑沢剤は、摩擦または磨耗を低下させることによって、圧縮された後に錠剤、顆粒などを型または打ち型から離脱させることを可能にする、投薬量形態に添加される物質をいう。適切な滑沢剤は、ステアリン酸金属 (例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸カリウム) ; ステアリン酸 ; 高融点の蠟 ; ならびに水溶性滑沢剤 (例えば、塩化ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、および d, l - ロイシン) が挙げられる。滑沢剤は、通常圧縮前のきわめて最後の工程に添加される。なぜなら、これらは、顆粒の表面上に存在し、かつ顆粒表面と錠剤圧縮機の部分との間に存在しなければならないからである。組成物中の滑沢剤の量は、組成物の約 0.2 重量% ~ 約 5 重量%、好ましくは約 0.5 重量% ~ 約 2 重量%、より好ましくは約 0.3 重量% ~ 約 1.5 重量% の範囲にわたり得る。

10

【0069】

グリデント (glident) は、固形化を予防し、そして顆粒の流動特性を改善する材料であり、その結果、流動は、円滑かつ均一である。適切なグリデントとしては、二酸化珪素および滑石が挙げられる。組成物中のグリデントの量は、総組成物の約 0.1 重量% ~ 約 5 重量%、好ましくは約 0.5 重量% ~ 約 2 重量% の範囲にわたり得る。

20

【0070】

着色剤は、組成物または投薬量形態への着色を提供する賦形剤である。このような賦形剤としては、食品等級の色素および適切な吸着剤 (例えば、粘土または酸化アルミニウム) 上に吸着された食品等級の色素が挙げられ得る。着色剤の量は、組成物の約 0.1 重量% ~ 約 5 重量%、好ましくは約 0.1 重量% ~ 約 1 重量% で変化し得る。

【0071】

バイオアベイラビリティは、活性な薬物成分または治療部分が、標準またはコントロールと比較した、投与された投薬量形態から全身循環に吸収される、速度および程度をいう。

30

【0072】

錠剤を調製するための従来の方法が公知である。このような方法は、直接的な圧縮 (compression) および圧縮 (compaction) によって生成される顆粒の圧縮 (compression) などの乾燥方法、または湿潤方法もしくは他の特別な手順によるものが挙げられる。投与のためのほかの形態 (例えば、カプセル、座剤など) を作製するための従来の方法もまた、周知である。

【0073】

本発明の別の実施形態は、疾患 (例えば、アレルギー、炎症、鼻腔鬱血、高血圧、緑内障、睡眠障害、胃腸管の運動過剰状態および低運動状態、中枢神経系の低活性および過剰活性、アルツハイマー病、精神分裂病、片頭痛、肥満など) の処置のための上記に開示される薬学的組成物の使用を開示する。この方法は、本発明の薬学的組成物の治療有効量を、このような疾患を有する哺乳動物患者およびこのような処置を必要とする哺乳動物患者に投与する工程を包含する。

40

【0074】

当業者は、用語「上部気道」が、呼吸器系の上部 (すなわち、鼻、喉、および関連する構造) を意味することを理解する。

【0075】

本開示 (材料および方法の両方) に対する多くの改変、バリエーションおよび変更が実行され得ることは、当業者に明らかである。このような改変、バリエーションおよび変更は、本発明の精神内および範囲内であることが意図される。

50

【 0 0 7 6 】

以下の実施例は、本発明をさらに例示するために提供される。これらの実施例は、例示目的のみのためであり；本発明の範囲は、これらの実施例によっていかようにも制限されるときとみなされるべきではない。

【 0 0 7 7 】

(実施例)

別段言及しない限り、以下の略記は以下の実施例において記載した意味を有する：

D B U = 1 , 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン

D B N = 1 , 5 - ジアザピシクロ [4 . 3 . 0] ノン - 5 - エン

E D C I = 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド

10

H O B T = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

D C C = ジシクロヘキシルカルボジイミド

D i b a l - H = 水素化ジイソプロピルアルミニウム

L A H = 水素化アルミニウムリチウム

N a B H (O A c) ₃ = トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

N a B H ₄ = 水素化ホウ素ナトリウム

N a B H ₃ C N = ナトリウムシアノボロヒドリド (s o d i u m c y a n o b o r o h y d r i d e)

L D A = リチウムジイソプロピルアミド

p - T s O H = p - トルエンスルホン酸

20

m - C P B A = m - クロロ過安息香酸

T M A D = N , N , N ' , N ' - テトラメチルアゾジカルボキサミド

C S A = ショウノウスルホン酸

N a H M D S = ヘキサメチルジシリルアジドナトリウム

H R M S = 高分解能質量分析法

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

L R M S = 低分解能質量分析法

n M = ナノモル濃度

K i = 基質 / レセプター複合体に対する解離定数

p A ₂ = J . H e y (E u r . J . P h a r m a c o l . , (1 9 9 5) , V o l . 2 9 4 , 3 2 9 - 3 3 5) によって規定されるような - l o g E C ₅₀

30

C i / m m o l = キュリー / m m o l (比活性の測定値)

T r = トリフェニルメチル

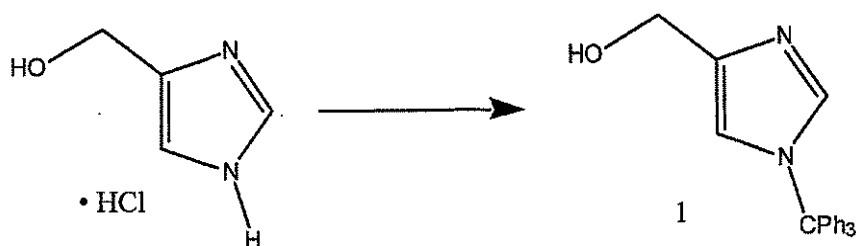
T r i s = T r i s (ヒドロキシメチル) アミノメタン

(実施例 1 . 1 - トリチル - 4 - クロロメチルイミダゾール (2) の調製)

((i) 化合物 (1) の調製)

【 0 0 7 8 】

【 化 1 7 】



40

市販されている 4 - ヒドロキシメチルイミダゾール塩酸塩 (A l d r i c h C h e m i c a l C o m p a n y , M i l w a u k e e , W i s c o n s i n 製) およびトリフェニルメチルクロリドを、文献の手順 (K e l l e y , J . M e d . C h e m . , 2 0 (5) , 7 2 1 (1 9 7 7)) に従って反応させて、化合物 (1) を得た。

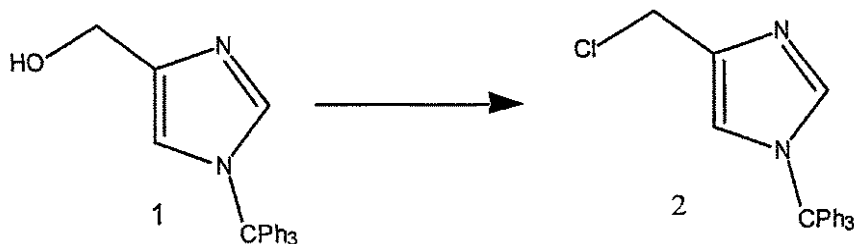
【 0 0 7 9 】

50

((i i) 化合物 (2) の調製)

【 0 0 8 0 】

【 化 1 8 】



10

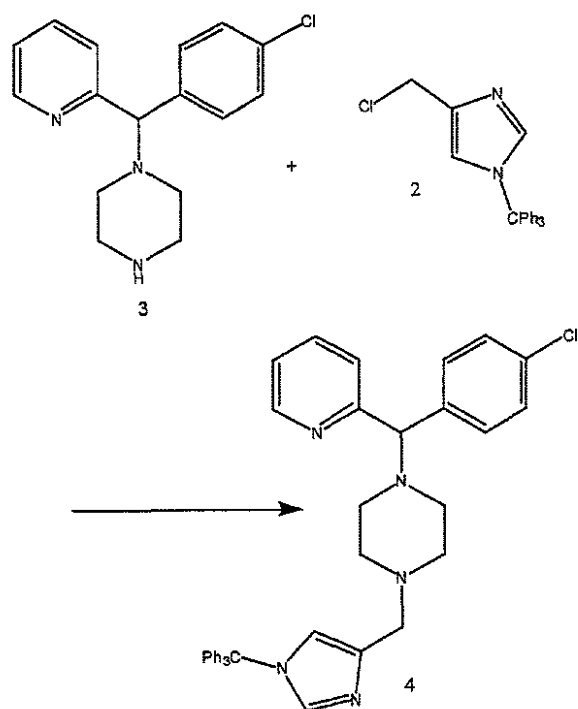
化合物 (1) (3 . 1 5 g 、 9 . 1 6 m m o l) の、無水トルエン (5 0 m l) 中の攪拌懸濁物に、0 で、トリエチルアミン (2 . 7 m l 、 1 8 . 3 m m o l) および塩化チオニル (1 . 6 g 、 1 3 m m o l) を添加した。0 で1時間攪拌した後、この混合物を、攪拌しながら氷水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、引き続いて溶媒を濃縮して、化合物 (2) (m p 8 8 ~ 9 1) を生成した。F A B M S m/z 3 5 9 ($M H^+$)。

【 0 0 8 1 】

(実施例 2 . 化合物 (4) の調製)

【 0 0 8 2 】

【 化 1 9 】



20

30

実施例 1 からの化合物 (2) (0 . 3 5 8 8 g 、 1 . 0 m m o l) および 1 - [(4 - クロロフェニル) - ピリジン - 2 - イル - メチル] - ピペラジン (3) (0 . 2 8 7 8 g 、 1 . 0 m m o l) (米国特許第 5 , 4 3 2 , 1 7 5 号に開示される) を、 CH_2Cl_2 (2 . 5 m l) に溶解した。トリエチルアミン (0 . 1 4 m l) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を濃縮し、そして粗生成物を、1 ~ 2 % のメタノール (アンモニアを飽和させた) : CH_2Cl_2 で溶出するフラッシュシリカで精製して、表題化合物 (4) を白色泡状物として得た。

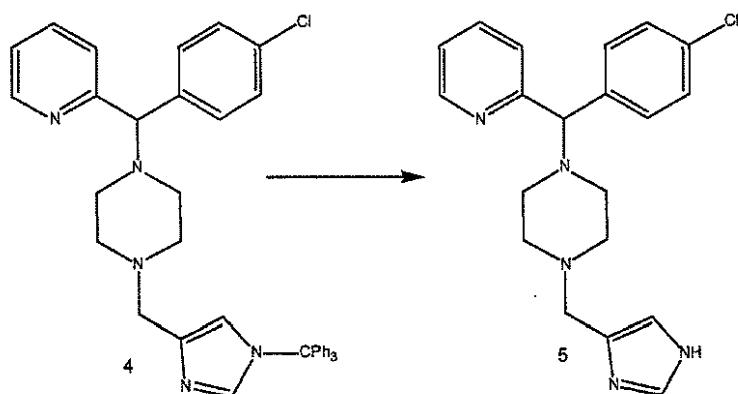
40

【 0 0 8 3 】

(実施例 3 . 化合物 (5) の調製)

【 0 0 8 4 】

【 化 2 0 】



10

実施例 2 からの化合物 (4) (0.191 g、0.313 mmol) を、0.5 N HCl (40 ml) で処理し、そして 0.5 時間還流した。この反応混合物をエーテルで数回洗浄し、そして濃縮して、黄色固体とした。この固体を H_2O (10 ml) に再溶解し、中和し、そして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を濃縮乾固して、表題化合物 (4) を黄色固体として得た。MS (FAB) 368 (MH^+)。

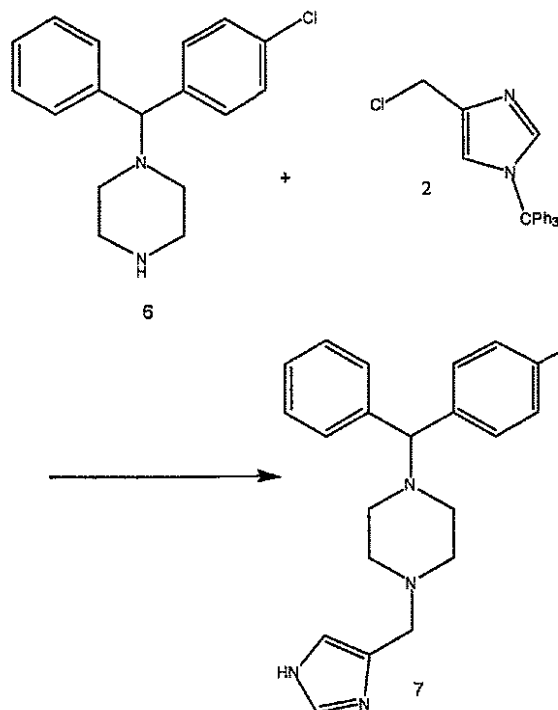
【0085】

(実施例 4. 化合物 (7) の調製)

【0086】

20

【化 21】



30

40

実施例 2 と類似の手順を使用して、1-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジン (6) (Aldrich Chemicals 製、1.0 g、3.49 mmol) を代わりに使用し、続いて実施例 3 においてと同様に脱トリチル化して、表題化合物 (7) を固体として得た。

【0087】

(実施例 5. 化合物 (10) の調製)

【0088】

【化 22】



20

30

(実施例 6 . 化合物 (1 1) の調製)

【化 2 3】



50

mmol)を、1,4-ジオキサン(10ml)に溶解し、次いで、この混合物に、水素化アルミニウムリチウム(0.1g、2.68mmol)を添加した。この反応混合物を還流温度で4.5時間攪拌した。冷却後、ジエチルエーテルを添加し、次いで飽和水性硫酸ナトリウムを滴下した。エーテル層を収集した。炭酸カリウムをこの水層に添加し、これを酢酸エチルで抽出した。この有機層を合わせ、炭酸カリウムおよび硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。0.5%~2%のメタノール(アンモニアで飽和させた):CH₂Cl₂で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物を白色粉末として得た。次いで、この生成物を、1N HCl(25ml)と共に95で1時間攪拌した。冷却後、この混合物をエチルエーテルで抽出し、そして水層を減圧下で濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、濃縮し、次いでメタノール/エチルエーテルから再結晶して、表題化合物(11)をHCl塩として得た。

10

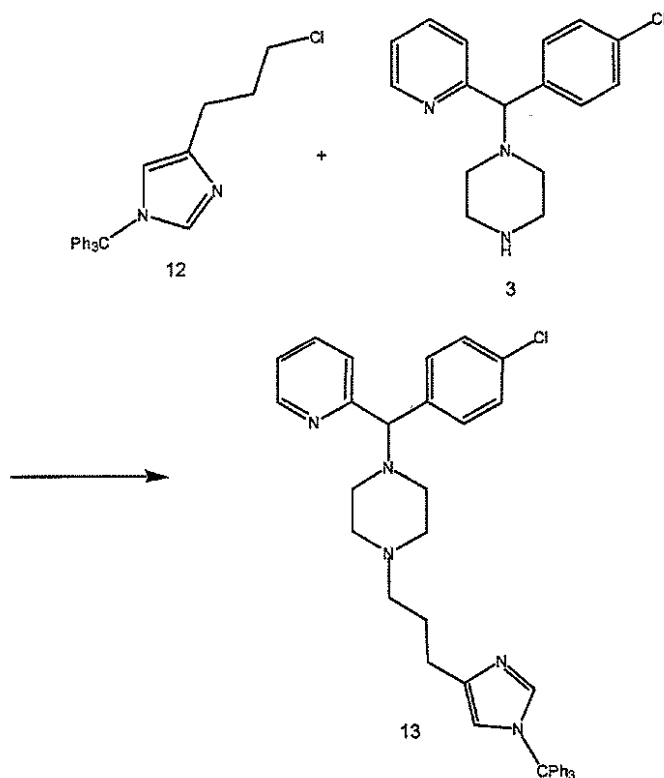
【0091】

(実施例7:化合物(14)の調製)

((i)化合物(13)の調製)

【0092】

【化24】



20

30

酸化カルシウム(0.12g、2.2mmol)を、1-[(4-クロロフェニル)-ピリジン-2-イルメチル]-ピペラジン(3)のDMF(3ml)溶液に、室温で添加した。4-(3-クロロプロピル)イミダゾール(12)(G. J. Durantら, J. Med. Chem., 28(10), 1414-1422頁(1985)によって報告されるように調製した)(0.39g、1mmol)を添加し、そしてこの混合物を65で5日間加熱した。この反応物を室温に冷却し、そしてエーテルで希釈した。セライトを添加し、そしてこの混合物を濾過した。この濾液を水に注ぎ、そしてエーテルで2回抽出した。合わせた有機物を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して、黄褐色の泡状物を得、これをシリカゲルカラム(CH₂Cl₂中5% MeOH/NH₃)でのクロマトグラフで分離して、化合物(13)を白色固体として得た。MS(FAB) 638(MH⁺)。

40

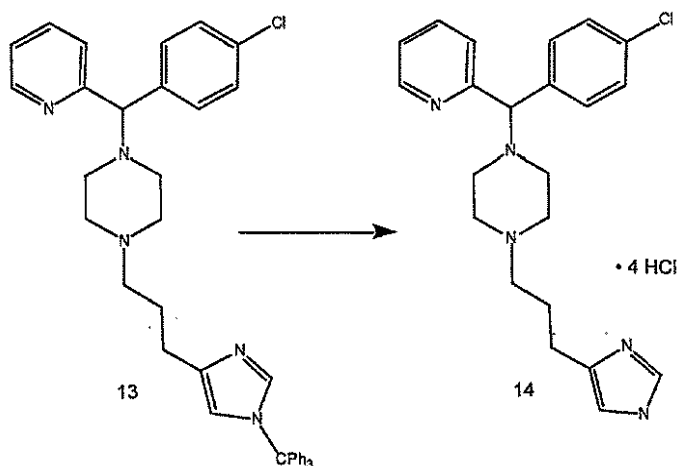
【0093】

((ii)化合物(14)の調製)

50

【 0 0 9 4 】

【 化 2 5 】



10

実施例 7 (i) からの化合物 (1 3) (0 . 2 5 g 、 0 . 4 m m o l) を、 M e O H (2 0 m L) 中 1 N H C l で処理し、そして 6 0 ° で 2 時間加熱した。この反応物を室温に冷却し、そして形成された白色固体を濾過によって除去した。この濾液を酢酸エチルで洗浄し、そして水層を濃縮して、表題化合物 (1 4) の H C l 塩を黄色ガラス状物として得た。MS (F A B) 3 9 6 (M H ⁺) 。

20

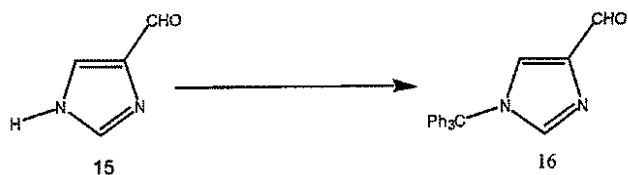
【 0 0 9 5 】

(実施例 8 . - [1 - (トリフェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] ブタノール (1 9) の調製)

((i) 1 - (トリフェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシアルデヒド (1 6) の調製)

【 0 0 9 6 】

【 化 2 6 】



30

市販されている 4 - イミダゾールカルボキシアルデヒド (1 5) (M a y b r i d g e C h e m i c a l C o m p a n y , C o r n w a l l , U . K . 製) (3 5 . 0 g 、 3 6 4 m m o l) を、文献の手順 (K e l l e y , J . M e d . C h e m . , 2 0 (5) , 7 2 1 (1 9 7 7)) に従って反応させて、所望のトリチル化生成物 (1 6) を、オフホワイトの固体として得た。mp . 1 8 6 . 5 ~ 1 9 4 ° 。この生成物をエーテルで粉碎して、mp 1 9 5 ~ 1 9 7 ° を有するクリーム色の粉末を得た。

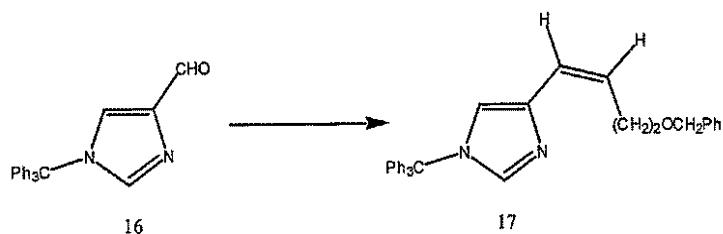
40

【 0 0 9 7 】

((i i) . 4 - [(Z) - 4 - (フェニルメトキシ) - 1 - ブテニル] - 1 - (トリフェニルメチル) - 1 H - イミダゾール (1 7) の調製)

【 0 0 9 8 】

【 化 2 7 】



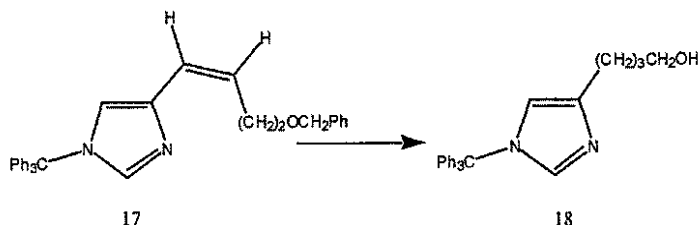
乾燥テトラヒドロフラン (1 L) 中で機械的に攪拌したアルデヒド (16) (19.65 g、58.1 mmol) の溶液に、(3-ベンジルオキシプロピル)トリフェニルホスホニウムブロミド (30.02 g、61.1 mmol) を添加した。得られた懸濁物を 15 10
に冷却し、次いでテトラヒドロフラン中のカリウム *t*-ブトキシドの 1.0 M の溶液 (61.4 mL; 61.4 mmol) を、5 分間にわたって添加した。この反応混合物を室温まで温め、そして 2 時間攪拌した。この反応混合物をセライトを通して濾過し; フィルターケーキをテトラヒドロフラン (2 × 150 mL) で洗浄し; この濾液および洗浄液を合わせ、エーテル (800 mL) で希釈し、そして新しいセライトを通して再度濾過した。この濾液を減圧下で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン-酢酸エチルの勾配 (3 : 1 ~ 2 : 1) で溶出してシリカゲルでクロマトグラフで分離して、表題化合物 (17) を淡黄色粉末として得た (mp 101 ~ 104)。MS (FAB) 471 (MH⁺)。

【0099】

((iii) 1 - (トリフェニルメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - ブタノール (18 20
) の調製)

【0100】

【化28】



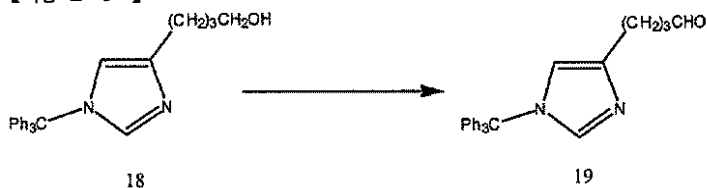
無水メタノール (350 mL) 中のオレフィンエーテル (17) (18.27 g、38.8 mmol)、1.0 M のエーテル性塩酸 (38.3 mL、38.8 mmol) および 10% 炭素担持パラジウム触媒の混合物を、48 psi で 30 分間、Parr 振盪機で水素付加した。次いで、これをセライトで濾過し、そしてフィルターケーキをメタノールで洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を濃縮し、そして高減圧下で乾燥して、表題化合物 (18) をオフホワイトの固体として得た。MP 114 - 146。

【0101】

((iv) - [1 - (トリフェニルメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] ブタノール (19) の調製)

【0102】

【化29】



不活性気体雰囲気を提供するよう装備された乾燥フラスコ中に、乾燥ジクロロメタン (50 mL) 中の塩化オキサリル (2.18 mL、25.0 mmol) の溶液を調製し、そして CO₂ - アセトン浴中で - 60 に冷却した。ジメチルスルホキシド (3.60 mL、50 30

50.7 mmol) の乾燥ジクロロメタン (10 mL) 中の溶液を、5 ~ 10 分間にわたって滴下し、この間、この反応温度を -55 ~ -60 に維持した。これを -60 でさらに5分間攪拌し；次いで化合物 (18) (8.67 g、20.7 mmol) の乾燥ジクロロメタン (140 mL) 中の溶液を、15 ~ 20 分間かけて添加し、反応温度を -55 ~ -60 の範囲に維持した。この混合物の攪拌を -60 で1時間続け；次いでニートなトリエチルアミン (17.6 mL、12.6 mmol) を、反応温度が -55 ~ -60 に維持されるような速度で添加した。この反応物をこの温度で5分間攪拌し、冷却浴を除去し、そして室温で1.5時間攪拌し続けた。この反応混合物を水 (4 x 50 mL)、次いでブライン (75 mL) で洗浄し；無水硫酸マグネシウムで乾燥し；そして溶媒を減圧下で除去して、粘性の油状物を得た。トリエチルアミン塩酸塩が残留している場合には、この残渣の油状物をジエチルエーテル (100 mL) に溶解し、水 (1 x 30 mL ; 2 x 10 mL)、次いでブライン (30 mL) で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去して、表題アルデヒド (19) を粘性の黄色油状物として得、これは、さらなる使用のために十分に純粋であった。MS (FAB) 381 (MH⁺)

10

【0103】

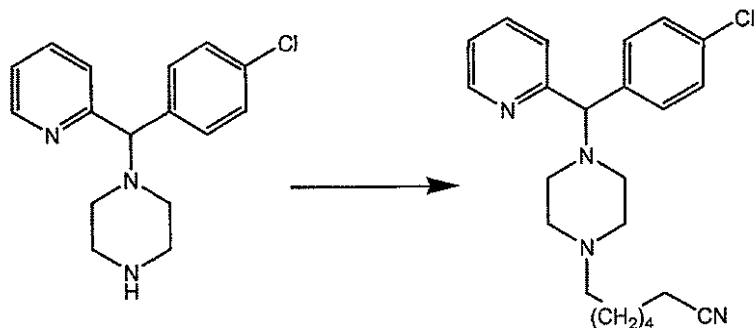
(実施例9. 化合物 (23) の調製)

((i) 化合物 (20) の調製)

【0104】

【化30】

20



3

20

30

1 - [(4 - クロロフェニル) - ピリジン - 2 - イル - メチル] - ピペラジン (3) (1.44 g、5 mmol) の、乾燥アセトニトリル (15 mL) 中の溶液を、固体の炭酸カリウム (2.07 g、15 mmol) および 7 - ブロモヘプタンニトリル (Aldrich 製) (0.95 g、5 mmol) で処理した。この反応物を 90 で20時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、水 (25 mL) で希釈し、そしてトルエン (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒層を濃縮して油状物を得、これをフラッシュカラム (CH₂Cl₂ 中 5% MeOH / NH₃) で精製して、化合物 (20) を黄褐色油状物として得た。

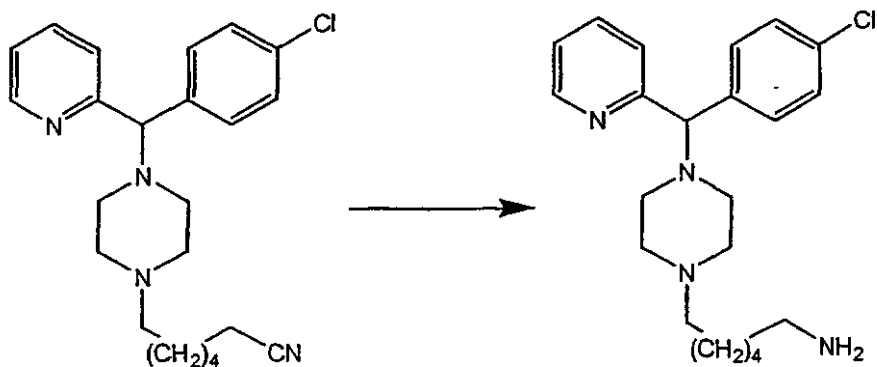
【0105】

40

((ii) 化合物 (21) の調製)

【0106】

【化31】



20

21

10

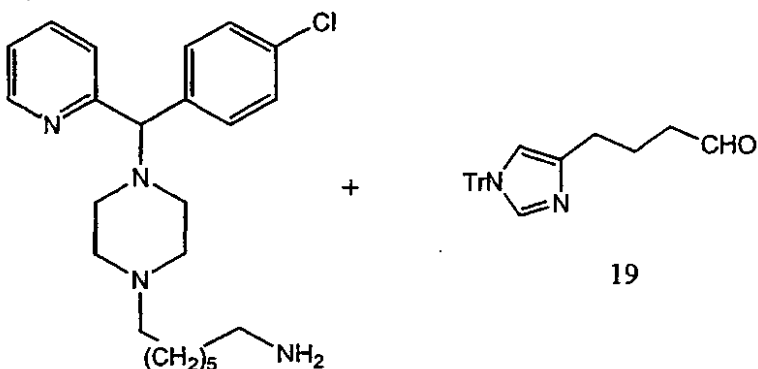
化合物(20)を、Arch. Phar. 1996, 329, 87に記載されるのと類似した様式で反応させて、化合物(21)を得た。MS(FAB) 401(MH⁺)。

【0107】

((iii)化合物(22)の調製)

【0108】

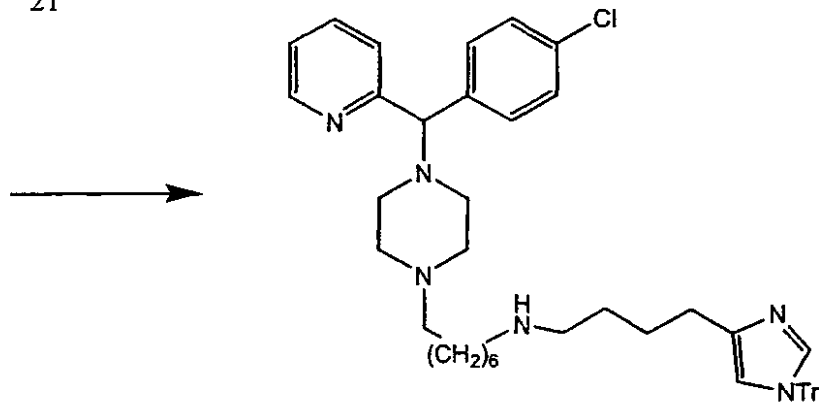
【化32】



21

19

20



22

30

化合物(21)(0.4g、1mmol)、イミダゾール-ブチルアルデヒド(19)(0.38g、1mmol)、および3-モレキュラーシーブ(0.8g)を室温にてトリフルオロエタノール(15mL)中で2時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(Aldrichから入手)を添加し、そして反応を20時間攪拌した。その後、この篩を濾過により除去し、そして濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(CH₂Cl₂中5%~10% MeOH/NH₃)にて精製して、化合物(22)を油として得た。MS(FAB) 765(MH⁺)。

【0109】

((iv)化合物(23)の調製)

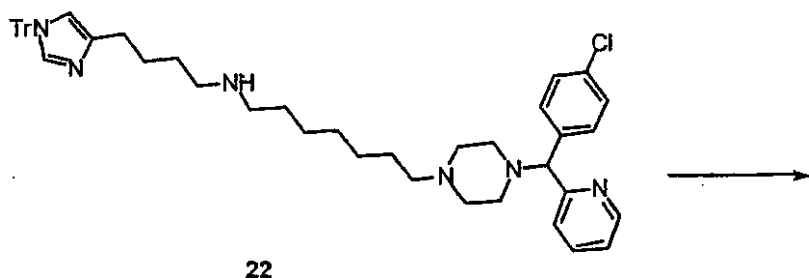
40

50

実施例 7 (i i) に記載される様式と類似した様式にて、化合物 (2 2) (0 . 3 4 g 、 0 . 4 6 m m o l) を脱保護して、表題化合物 (2 3) の H C l 塩を得た。M S (F A B) 5 2 3 (M H ⁺) 。

【 0 1 1 0 】

【 化 3 3 】



10



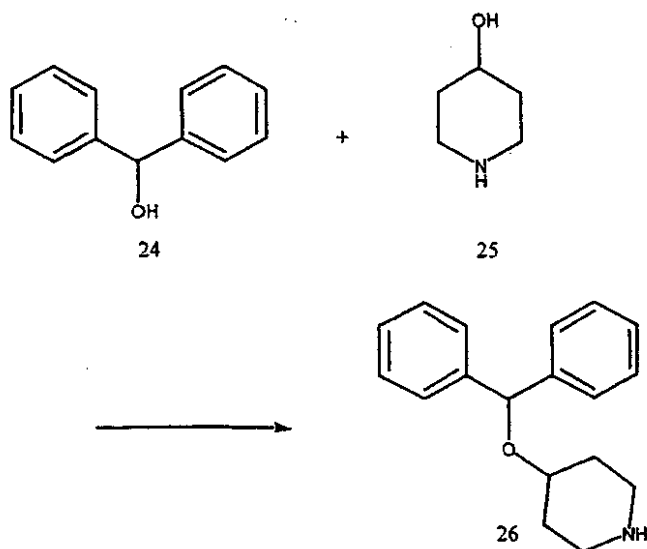
20

(実施例 1 0 . 化合物 (2 8) の調製)

((i) 化合物 (2 6) の調製)

【 0 1 1 1 】

【 化 3 4 】



30

40

トルエン (5 0 m L) 中の化合物 (2 4) (A l d r i c h から入手) (2 . 7 5 g 、 1 5 m m o l) 、 4 - ヒドロキシピペリジン (2 5) (A l d r i c h から入手) (1 . 5 2 g 、 1 5 m m o l) 、 および p - トルエンスルホン酸 (3 . 0 4 g 、 1 6 m m o l) の溶液を、加熱して還流し、Dean - Starkトラップを使用して、その水を共沸除去した。完了したら、この反応を室温まで冷却し、そして 1 0 % N a O H 、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮により琥珀油 (3 . 5 7 g) を得、これをエーテル (7 5 m L) 中に溶解し、そしてエーテル (2 0 m L) 中 1 N の H C l で処理した。白色沈殿が形成した。この沈殿を濾過により収集し、そして減圧下で乾

50

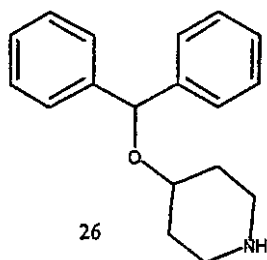
燥させて、化合物(26)を白色固体として得た。MS(CI) 268(MH⁺)。

【0112】

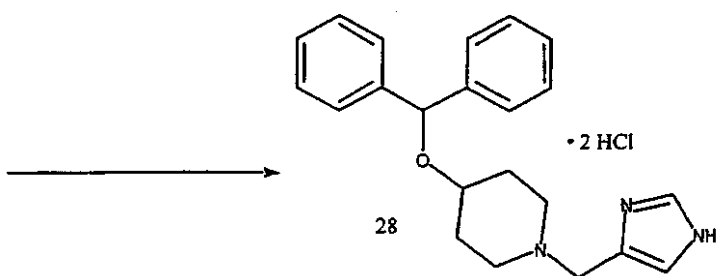
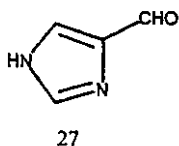
((ii) 化合物(28)の調製)

【0113】

【化35】



+



化合物(26)(0.61g、2mmol)を実施例9(iii)中に記載される様式と類似した様式で反応させて、4-イミダゾールカルボキサルデヒド(27)(Maybridgeから入手)を置換した。この生成物を、メタノール中1NのHClとともに60にて2時間攪拌し、その後、濃縮し、そして酢酸エチルで洗浄して、化合物(28)のHCl塩を白色固体として得た。MS(FAB) 348(MH⁺)。

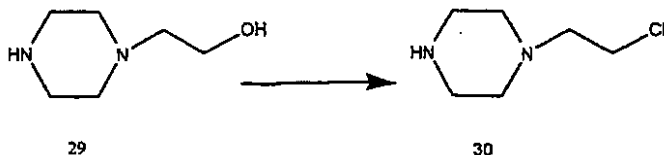
【0114】

(実施例11. 化合物(31)の調製)

((i) 化合物(30)の調製)

【0115】

【化36】



1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(29)の塩酸塩(170g、1.02mol)と塩化チオニル(190ml)との攪拌懸濁物を還流下で5時間加熱し、その後濃縮した。その固体残渣をエーテルで粉碎し、濾過して、化合物(30)を塩酸塩として得た。MS(CI) 149(MH⁺)。

【0116】

((ii) 化合物(31)の調製)

【0117】

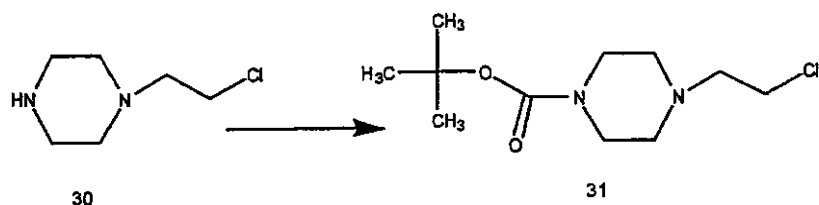
【化37】

10

20

30

40



水 (8 0 0 m l) 中にある炭酸ナトリウム (2 4 0 g 、 2 . 8 6 m o l) の冷却 (氷浴中の) 懸濁物に、上記工程 (i) から得た化合物 (3 0) の全量を少しずつ添加し、そして 1 時間攪拌した。その後、 CH_2Cl_2 (1 L) 中ジ - t e r t - プチルジカルボネート (3 0 0 g 、 1 . 3 8 m o l) を添加し、そしてその混合物を室温で一晩攪拌した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮して油にし、その油を冷ヘキサン中で結晶化して、化合物 (3 1) を得た。MS (F A B) 2 4 9 (MH^+) , MP 6 2 ~ 6 4 。

10

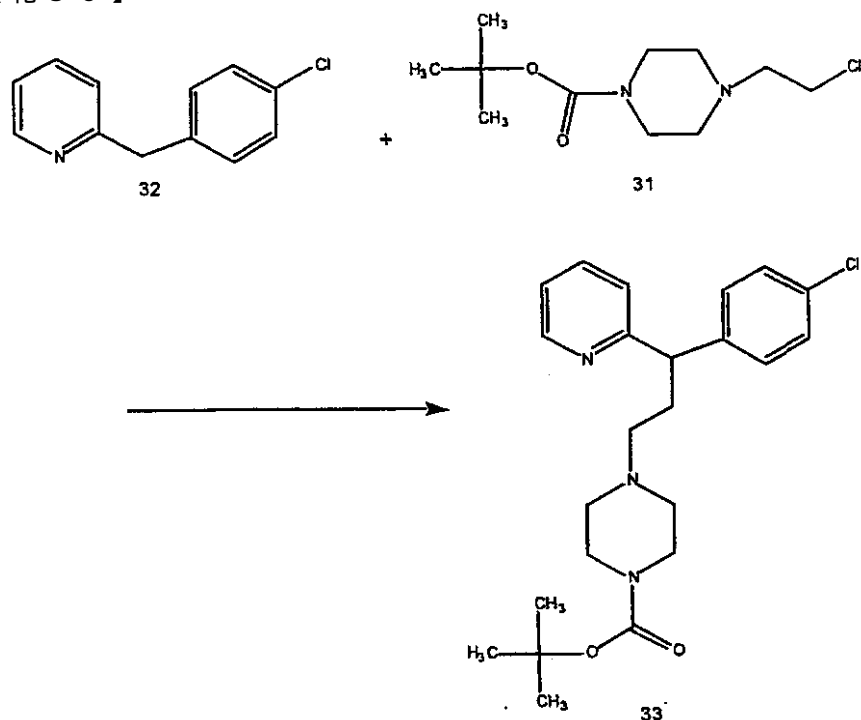
【 0 1 1 8 】

(実施例 1 2 . 化合物 (3 6) の調製)

((i) 化合物 (3 3) の調製)

【 0 1 1 9 】

【 化 3 8 】



20

30

約 - 4 0 の液体アンモニア (3 0 0 m l) 中にある [液体アンモニア中の金属ナトリウム (1 . 5 g) から調製した] ソーダアミドの攪拌懸濁物に、THF (1 5 m l) 中にある 2 - (4 - クロロベンジル) ピリジン (3 2) (A l d r i c h から入手) (1 0 . 2 g 、 0 . 0 5 m o l) の溶液を、1 5 分間にわたって滴下して添加した。その後、THF (5 0 m l) 中にある化合物 (3 1) (1 5 g 、 0 . 0 6 m o l) の溶液を添加した。この混合物を攪拌し、1 8 時間にわたって室温まで加温した。その残渣を水性飽和塩化アンモニウム (5 0 m l) で処理し、そしてエーテルで抽出した。その合わせた抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチルを用いて溶出させて精製し、化合物 (3 3) をシロップとして得た。MS (F A B) 4 1 6 (MH^+) 。

40

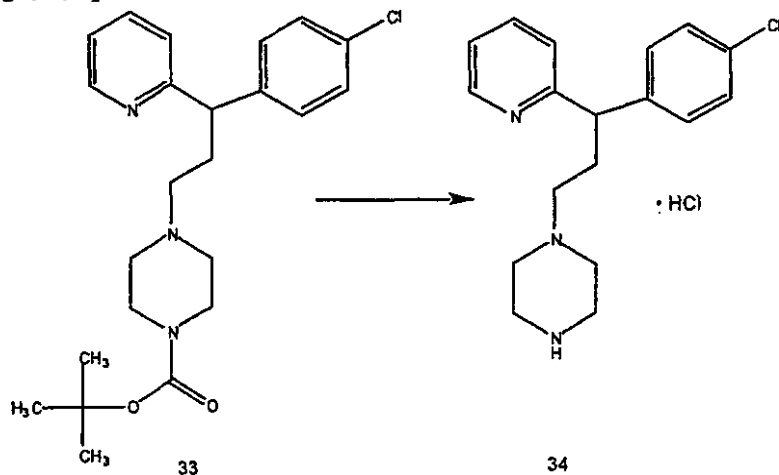
【 0 1 2 0 】

((i i) 化合物 (3 4) の調製)

【 0 1 2 1 】

50

【化 3 9】



10

メタノール (60 mL) および 15% HCl (水性) (60 mL) 中の化合物 (33) (6.5 g、0.014 mol) の溶液を、還流下で 18 時間加熱した。その混合物の濃縮により、化合物 (34) の HCl 塩を得た。MS (CI) 316 (MH^+), MP 220 ~ 230。

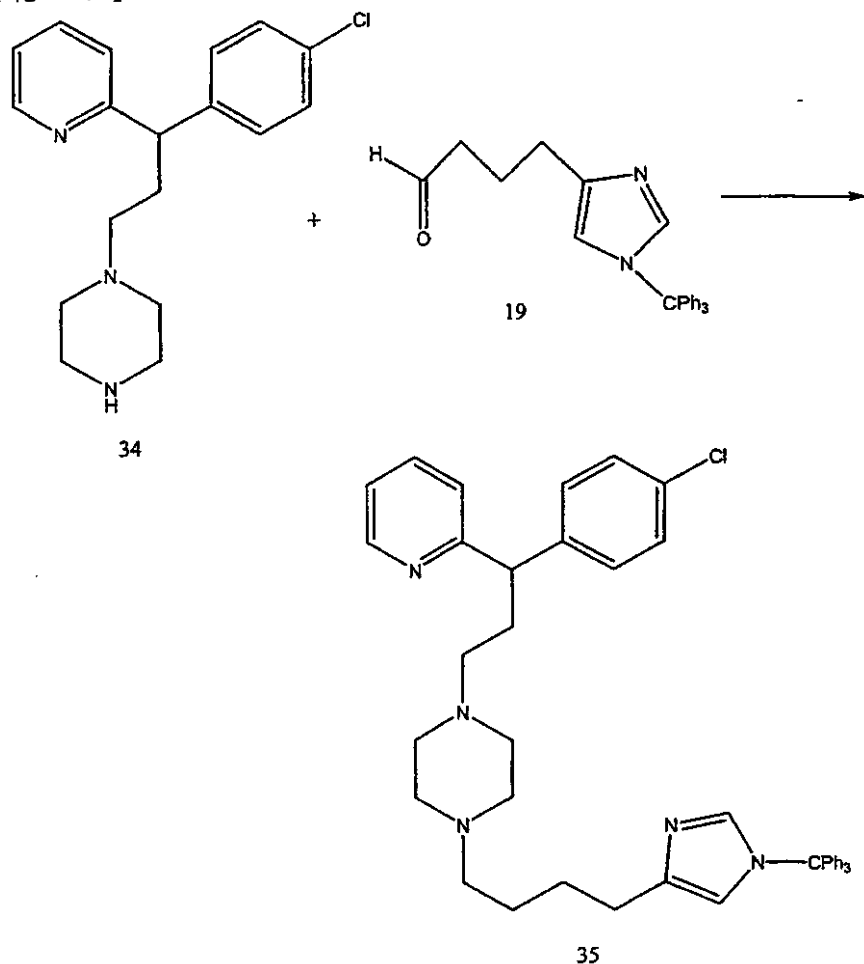
【0122】

((iii) 化合物 (35) の調製)

20

【0123】

【化 4 0】



30

40

メタノール (20 mL) 中の化合物 (34) (1.0 g、2.35 mmol) の溶液に、粉碎した水酸化ナトリウム (0.25 g、6.25 mmol) を添加し、その後、2 滴の酢酸を添加し、1, 1, 1 - トリフルオロエタノール (40 mL) 中にある実施例 8 (i

50

10

((i v) 化合物 (3 6) の調製)

【化 4 1】



40

(実施例 13 . 化合物 (39) の調製)

【 0 1 2 7 】

【化 4 2】

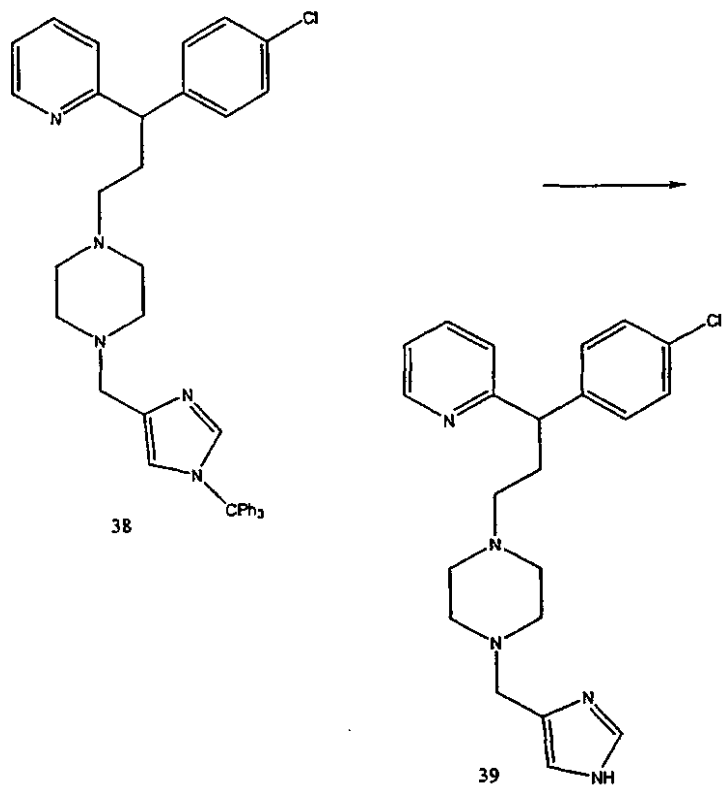


30

((i i) 化合物 (3 9) の調製)

40

【化 4 3】

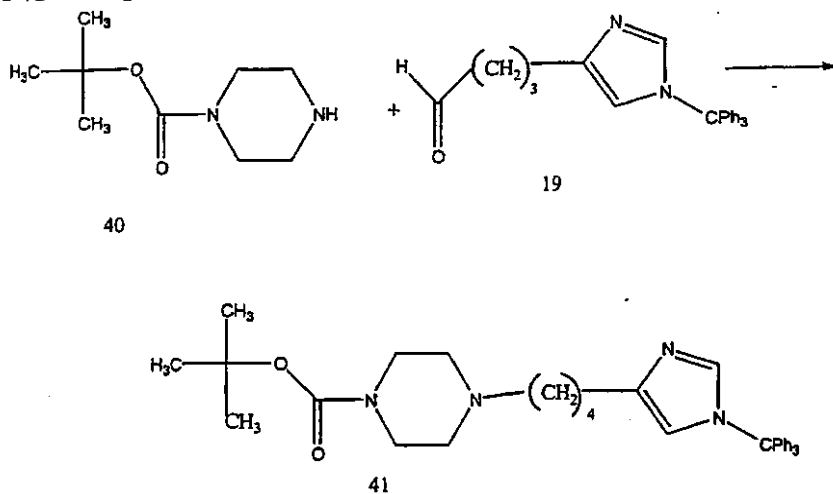


(実施例 14 : 化合物 (45) の調製)

((i) 化合物 (41) の調製)

【0130】

【化 44】



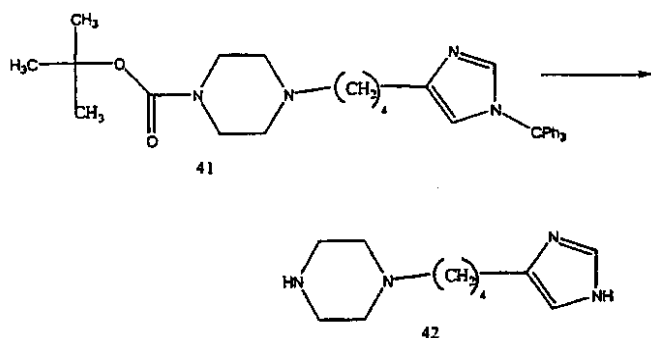
1, 1, 1 - トリフルオロエタノール (60 mL) 中の t - ブチルオキシカルボニル - ピペラジン (40) (Aldrich から入手) (2.6 g、0.014 mol) および化合物 (19) の攪拌溶液に、3 モレキュラーシーブ (7 g) およびナトリウムシアノボロヒドリド (0.87 g、0.014 mol) を添加した。室温で 20 時間攪拌した後、反応を濾過し、そして濃縮した。その残渣を飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性化し、そして酢酸エチルで抽出した。この抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮してシロップにした。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、3 ~ 10 % メタノール / 酢酸エチルで溶出させてさらに精製し、化合物 (41) をガラスとして得た。MS (FAB) 551 (MH⁺)。 40

【0131】

((ii) 化合物 (42) の調製)

【0132】

【化 4 5】



10

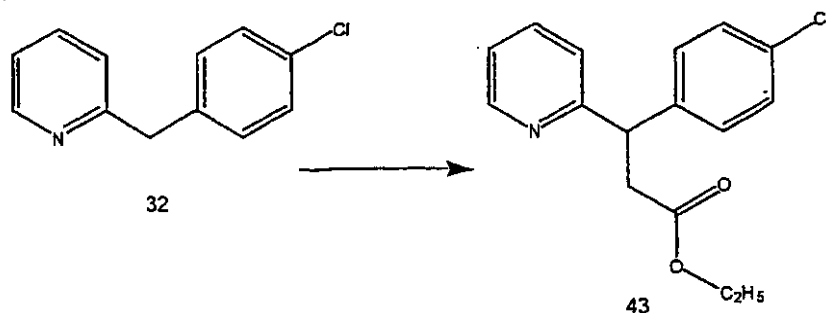
化合物(41)を、実施例12(iv)に記載される様式と類似した様式で反応させて、化合物(42)のHCl塩を得た。MS(CI)209(MH⁺)、MP 290~300。

【0133】

((iii)化合物(43)の調製)

【0134】

【化 4 6】



20

約 - 40 の液体アンモニア(1.5L)中のソーダアミド(1.1mol)の攪拌溶液に、2-(4-クロロベンジル)-ピリジン(32)(Aldrichから入手)(203.5g、1mol)を添加し、その後、プロモ酢酸エチル(168.0g、1mol)を添加した。この混合物を攪拌し、そして室温まで加温して、過剰なアンモニアをエバポレートさせた。その残渣を水で処理し、そしてエーテルで抽出した。合わせたエーテル抽出物を濃縮し、そしてその油残渣を蒸留して、化合物(43)を褐色油として得た。BP 168~180。

30

【0135】

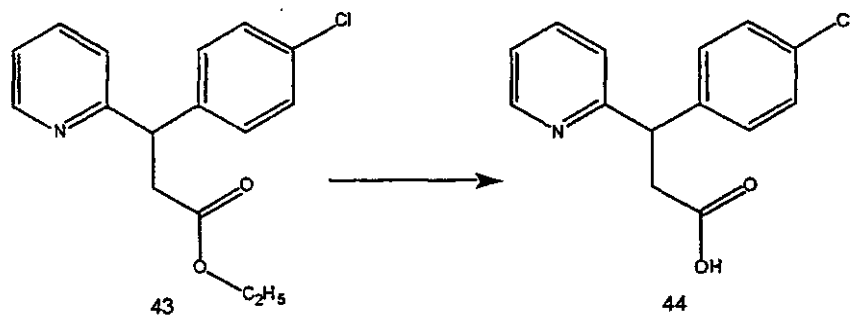
((iv)化合物(44)の調製)

化合物(43)(90.5g、0.31mol)およびエタノール(1.2L)中の水酸化カリウム溶液(45g、0.8mol)を、3時間還流した。その残渣を濃縮し、そして2%水性HCl(1.6L)で粉碎して、化合物(44)を得た。MP 179.5~180.5。

40

【0136】

【化 4 7】

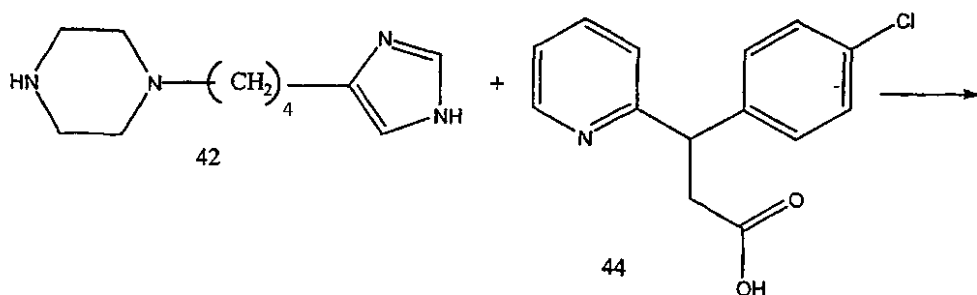


10

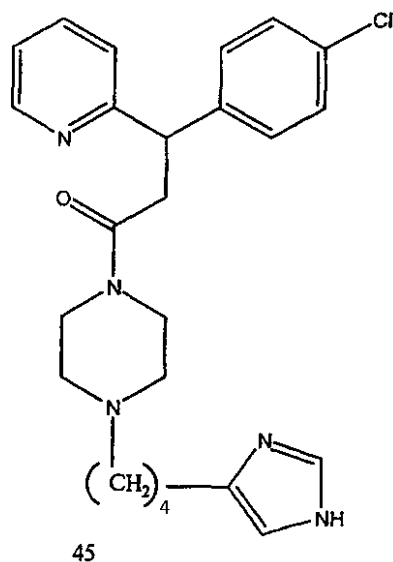
((v) 化合物 (4 5) の調製) :

【 0 1 3 7 】

【 化 4 8 】



20



30

CH₂Cl₂ (6 0 m l) および DMF (1 5 m l) 中の化合物 (4 2) (1 . 7 g , 5 . 1 m m o l) の - 1 0 の懸濁液に、N , N - ジイソプロピルエチル - アミン (3 . 7 g , 2 8 . 7 m m o l) 、化合物 (4 4) (1 . 4 g , 5 . 3 5 m m o l) 、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (A l d r i c h 製) (0 . 7 3 g , 5 . 3 5 m m o l) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 . 1 g , 5 . 7 m m o l) を加えた。1 8 時間室温で攪拌した後、この反応系をCH₂Cl₂で希釈し、2 % NaHCO₃、そして水で洗浄した。この有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮して油状物とした。(9 0 : 8 : 0 . 5) CH₂Cl₂ : メタノール : 2 8 % 水酸化アンモニウムで溶出するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりさらに精製することにより、化合物 (4 5) をガラス状物質として得た。MS (C I) 4 5 2 (M H ⁺) 。

40

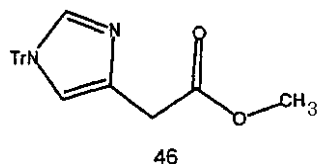
【 0 1 3 8 】

(実施例 1 5 . 化合物 (4 6) の調製) :

【 0 1 3 9 】

50

【化 4 9】



化合物 (4 6) の調製は、N - Y . S h i h ら ; B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . (1 9 9 8) 8 ; 2 4 3 - 2 4 8 に記載される。

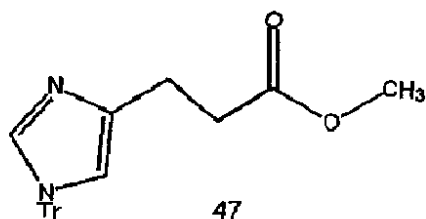
【 0 1 4 0】

(実施例 1 6 . 化合物 (4 7) の調製) :

10

【 0 1 4 1】

【化 5 0】



化合物 (4 7) の調製は、C l i t h e r o w ら、B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . 1 9 9 6 , 8 , 8 3 3 - 8 3 8 に記載され、これを実施例 1 のようにトリチル化して化合物 (4 7) を得た。

20

【 0 1 4 2】

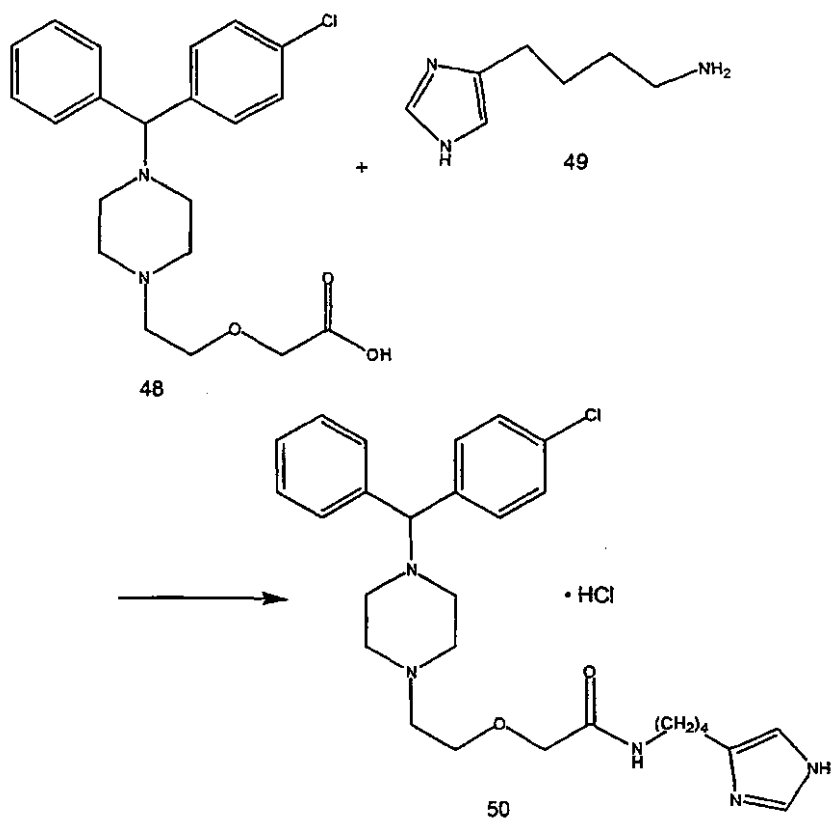
(実施例 1 7 . 化合物 (5 0) の調製)

4 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ブチルアミン (4 9) (R . W o l i n ら , B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . (1 9 9 8) 8 , 2 1 5 7 - 2 1 6 2) (0 . 1 2 5 g , 0 . 9 m m o l) を、実施例 7 (i i) と同じ様式で脱トリチル化し、そして (J e n s e n C h e m i c a l L i m i t e d , L o n d o n , U n i t e d K i n g d o m から) 市販のセチリジン (c e t i r i z i n e) (4 8) (0 . 4 0 2 g , 0 . 9 9 m m o l) と、実施例 1 4 (v) に記載される様式と同様の様式で反応させた。

30

【 0 1 4 3】

【化 5 1】



10

20

生成物を酢酸エチル（20 ml）に溶解し、次いで1 M HCl / Et₂O（1.26 mL）で処理した。粉碎および真空濃縮により、表題化合物（50）のHCl塩を黄褐色粉末として得た。HRMS：（MH⁺）510.2625 / 510.2636。

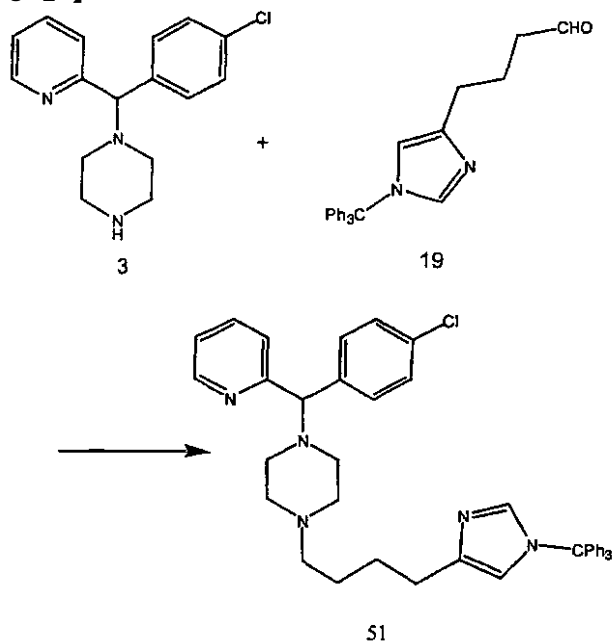
【0144】

（実施例18．化合物（52）の調製）

（（i）化合物（51）の調製）

【0145】

【化52】



30

40

化合物（19）（0.409 g，1.076 mmol）および1-[(4-クロロフェニル)-ピリジン-2-イル-メチル]-ピペラジン（3）（0.310 g，1.076 mmol）を、メタノール（20 ml）に溶解させた。メタンスルホン酸（69.8マイク

50

10

((i i) 化合物 (5 2) の調製) :

20

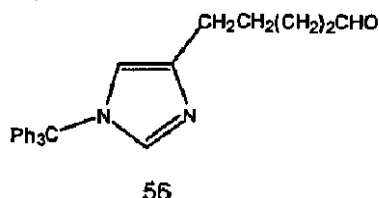
【化 5 3】



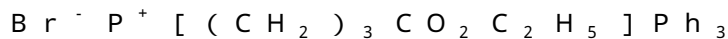
50

【 0 1 4 8 】

【化 5 4】



((i) (エトキシカルボニルプロパ - 1 - イル) トリフェニルホスホニウムブロミド (5 3) の調製) :



トリフェニルホスフィン (2 4 . 6 g ; 0 . 0 9 3 6 m o l) および 4 - プロモ酪酸エチル (Aldrich 製) (1 4 . 4 m L ; 0 . 1 0 1 m o l) の混合物を、15 ~ 20 分間かけて室温から 105 °C まで加熱し ; 次いで加熱を 105 °C で 10 分間続けた。この溶液を温めながら放冷させ、冷却器を介してジエチルエーテル (50 m L) を慎重に加えた。生じたガムを粉碎して白色粉末を得た。エーテルをデカンテーションし、新鮮なジエチルエーテル (50 m L) を加え、そして 10 分間粉碎し続けた。この反応混合物をろ過し、そのフィルターケーキをジエチルエーテルで洗浄し、次いで、濾液と洗浄液とを合わせたものから溶媒を真空下で除去して、油状物と固体の混合物を得た。この混合物を 100 °C

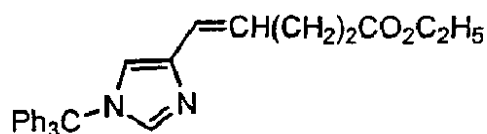
に加熱し ; ジエチルエーテル (2 x 55 m L) で慎重に処理し ; そして上記の一連の粉碎、濾過、および濃縮を繰り返した。このプロセスから得られた白色固体の 2 つのバッチを合わせて、トルエン (150 m L) で粉碎し、濾過し、そして収集した固体をトルエンで洗浄し、そして高真空下で乾燥して表題の塩 (5 3) を得た。F A B M S 377 (M⁺) m p 177 - 179 °C。

【 0 1 4 9】

((i i) 5 - [1 - (トリフェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 4 - Z - ペンテン酸エチル (5 4) の調製) ;

【 0 1 5 0】

【化 5 5】



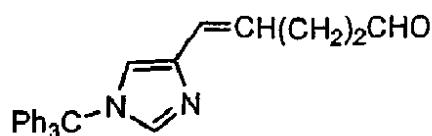
窒素雰囲気下、トリフェニルホスホニウム塩 (5 3) (1 4 . 0 g , 0 . 0 3 0 5 m o l) を、アルデヒド (1 6) (9 . 8 1 g , 0 . 0 2 9 m o l) のテトラヒドロフラン (500 m L) 攪拌溶液に加えた。生じた懸濁液を 0 ~ 5 °C に冷却し、テトラヒドロフラン中の 1 M カリウム t - ブトキシド (31 m L , 0 . 0 3 1 m o l) を、3 ~ 5 分間かけて加え、そしてこの混合物を 0 ~ 5 °C で 20 分間攪拌した。セライトをこの反応混合物に加え、短時間攪拌し、濾過し、そしてフィルターケーキをジエチルエーテル、次いでジクロロメタンで洗浄した。濾液と洗浄液とを合わせたものを、真空下で濃縮した。残渣の油状物をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけた。ヘキサン - 酢酸エチルの勾配 (3 : 1 2 : 1) で溶出することにより、表題化合物 (5 4) を白色固体として得た。F A B M S 437 (M H⁺) m p 90 - 92 . 5 °C。

【 0 1 5 1】

((i i i) . 5 - [1 - (トリフェニルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 4 - Z - ペンテナール (5 5) の調製) :

【 0 1 5 2】

【化 5 6】



55

冷浴中に入れた、エステル化合物 (54) (671 mg, 1.54 mmol) の乾燥ジクロロメタン (12 mL) 攪拌溶液に、DIBAL-H の 1.0 M トルエン溶液 (3.08 mL, 3.08 mmol) を、反応温度を -55 ~ -60 に維持しながら、約 4 分間かけて加えた。 -58 で 8 ~ 10 分間攪拌した後、この反応をメタノール (0.4 mL) および水 (6 mL) を加えることによりクエンチした。この反応混合物を室温まで昇温させた。形成したゼラチン状の沈殿を、セライトを通して濾過することにより除去した。このフィルターケーキを、ジクロロメタンで洗浄し、そして濾液と洗浄液とを合わせたものを、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この乾燥剤を濾過し、そして溶媒を減圧下でエバポレーションすることにより、表題のアルデヒド (55) を白色粉末として得た。FABMS 393 (MH⁺) ; mp 117.5 - 120。

10

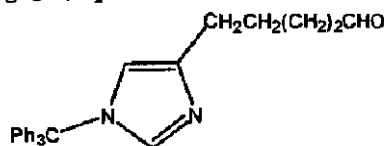
【0153】

((iv) - [1-(トリフェニルメチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-ペンタナール (56) の調製) :

【0154】

20

【化57】



56

不飽和アルデヒド (5.42 g; 13.8 mmol) および 5% 炭担持パラジウム触媒 (0.50 g) の無水メタノール (130 mL) 中の混合物を、30 分間 30 ~ 35 psi にて Parr 振盪器で水素添加した。この触媒をセライトを通して濾過した。この濾液を減圧下でエバポレーションし、そしてその残渣を高真空下で乾燥して、表題化合物 (56) を、さらなる化学に十分純粋な黄色粘性油状物またはガラス状物質として得た。FABMS 395 (MH⁺) 。

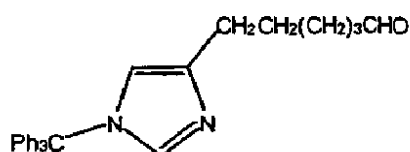
30

【0155】

(実施例 20. - [1-(トリフェニルメチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-ヘキサナール (57) の調製)

【0156】

【化58】



57

40

表題化合物 (57) を、上記の実施例 19 に記載される様式と同様の様式で、実施例 19 工程 (i) からのホスホニウム塩 (53) の代わりに 4-カルボエトキシブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (Lancaster Chemicals 製) を用いて調製した。

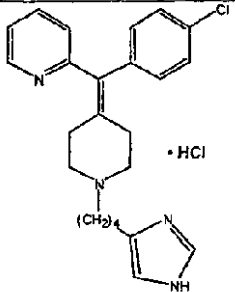
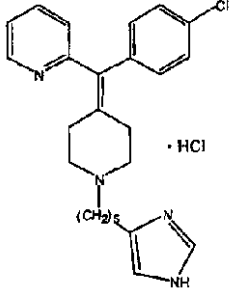
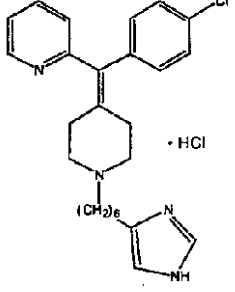
【0157】

50

実施例 18 に記載される様式と同様の様式で、2 - [(4 - クロロフェニル) - ピペリジン - 4 - イリデン - メチル] - ピリジン (58) (John J. Piwinski ら、J. Med. Chem. 34 (1) (1991) 457 - 461 に従って調製した) を、(実施例 8、19、または 20 からの) 適切なアルデヒドと反応させて、以下の化合物を調製した。

【 0 1 5 8 】

【 表 1 】

実施例 番号	化合物	名称	ms (MH ⁺)
21		2-((4-クロロフェニル)-[1-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)ブチル]-ピペリジン-4-イリデン]-メチル)-ピリジン (72)	407
22		2-((4-クロロフェニル)-[1-[5-(1H-イミダゾール-4-イル)-ペンチル]-ピペリジン-4-イリデン]-メチル)-ピリジン (73)	421
23		2-((4-クロロフェニル)-[1-[6-(1H-イミダゾール-4-イル)-ヘキシル]-ピペリジン-4-イリデン]-メチル)-ピリジン (74)	435

10

20

30

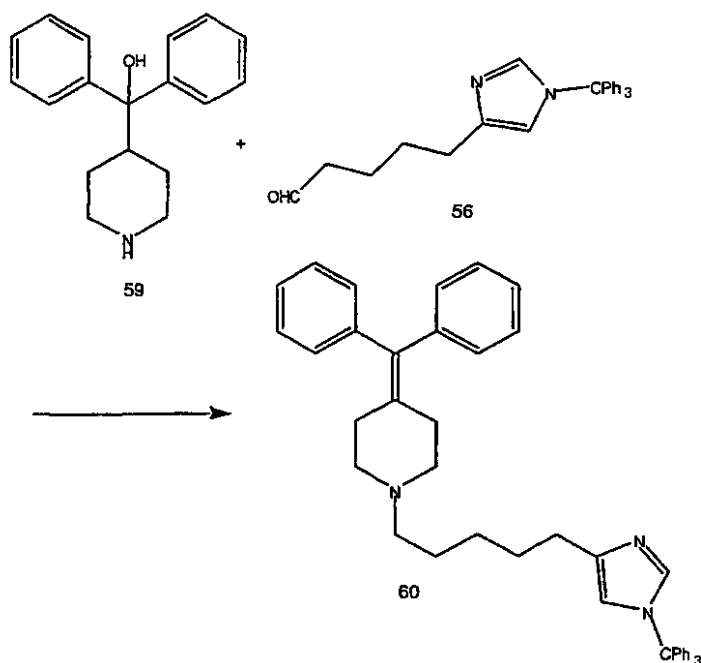
(実施例 24 . 化合物 (61) の調製) :

((i) 化合物 (60) の調製) :

【 0 1 5 9 】

【 化 5 9 】

40



ジフェニル - 4 - ピペリジノメタノール (59) (Maybridge Chemicals 製) (0.500, 1.87 mmol) を、1, 2 - ジクロロエタノール (8.1 mL) に溶解し、次いで - [1 - (トリフェニルメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - ペンタナール (56) (0.67 g, 1.70 mmol) を加えた。この反応混合物を、2 分間室温で攪拌した後、トリアセトキシボロ水素化ナトリウム (0.9 g, 4.25 mmol) を加えた。さらに 1.5 時間攪拌した後、この反応を炭酸水素ナトリウムでクエンチし、そして EtOAc で抽出した。この有機層を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して濃縮した。この生成物を、5% MeOH : CH₂Cl₂ で溶出する分取薄層クロマトグラフィーでさらに精製した。

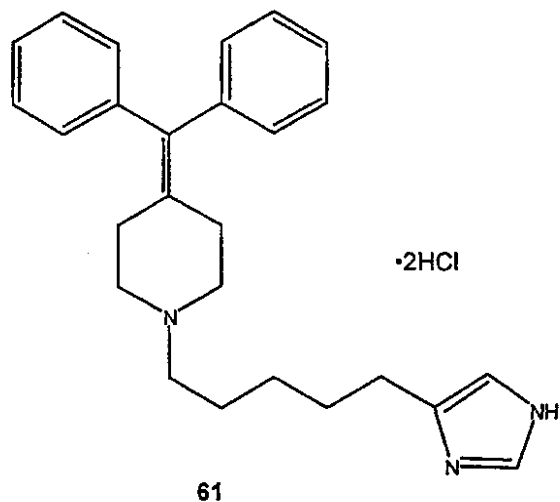
【 0 1 6 0 】

((i i) 化合物 (6 1) の調製) :

上記の実施例 24 (i) からのトリチル - N - 保護生成物 (60) を、ジオキサン中の 4 M HCl で処理し、そして 8 時間還流させた。この反応系を冷却し、そして溶媒をデカンテーションで除いた。ジエチルエーテルで粉碎し、次いで濾過して、表題化合物 (61) を HCl 塩として得た。MS (CI + / CH₄) 385。

【 0 1 6 1 】

【化 6 0】



(H 1 - レセプター結合アッセイのための一般的手順) : 使用された手順は、 V . T . T 50

ranら、「Histamine H_1 receptors identified in mammalian brain membranes with [$H-3$] mepyramine」, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 75 (1978) 6290-6294に開示される手順に基づく。

(I. ヒスタミン H_1 レセプター結合アッセイのための組織調製プロトコル) :

1. 組織供給源は、雄性 Sprague - Dawley ラット脳であった。これらを購入し、薄片に切り取り (strip)、そして凍結した (Rockland Corporation, Gilbertsville, Pennsylvania から入手可能)。使用した緩衝液は、氷冷 50 mM Tris - HCl (pH 7.5) であった (この pH は、25 で決定された)。

【0162】

2. これらの脳をベンチトップ (benchtop) 上のプラスチックラップ上に広げ、そして 10 ~ 15 分間解凍させた。その後、全てのものを氷冷して維持した。

【0163】

3. 2つの脳をそれぞれ 50 ml の丸底遠心分離管に入れ、そして 25 ml の緩衝液を加えた。次いでこれらを PT - 10 チップを備えた Polytron (Brinkmann Instruments, Westbury, New York 製) を用いて設定 6 で 30 秒間粉碎した。

【0164】

4. 管中の容積を 45 ml までにし、そして混合し、粒状物質を 1000 x g (3000 rpm, SS - 34 ローター) で 10 分間遠心分離して核および分解されていない細胞を除去した。

【0165】

5. ペレットを廃棄し、そして上清を 10 分間 50,000 x g (20,000 rpm, SS - 34 ローター) で遠心分離した。

【0166】

6. 高速ペレットを元と同じ容積 (4 ml) の Tris 緩衝液に再懸濁し、全ての管の内容物をプールし、そしてサンプルを BCA タンパク質アッセイのために取った。この材料を 1つの丸底管あたり 45 ml ずつ等分し、そして再懸濁液を再遠心分離した。タンパク質の収量は、1つの脳あたり約 20 mg であり、したがって 1つの管につき約 40 mg のタンパク質が存在した。

【0167】

7. ペレットを -80 で凍結させた。

(II. H_1 ヒスタミンレセプター結合アッセイ) :

材料: 96 ウェルのディープウェルポリプロピレンプレート; [3H] ピリラミン (20 ~ 30 Ci / mmol (DuPont NEN Life Science Products (Boston, Massachusetts) 製)); 10^{-5} 、 10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} M の凍結溶液として保存された、標準としてのマレイン酸クロルフェニラミン (Schering - Plough Corporation (Kenilworth, New Jersey) 製)。

【0168】

1. アッセイのための化合物を個別に 1 mg / ml の DMSO にボルテックスするか、または必要な場合に超音波処理することにより溶解させた。第1の希釈 (100 倍) を、50 mM Tris - HCl (pH 7.5) 中で室温にて行った。3回または4回続けて 10 倍の連続希釈を、1% DMSO / 50 mM Tris - HCl (pH 7.5) 中で行った。薬物溶液およびアッセイプレートをアッセイ設定の間室温に維持した。

【0169】

2. 試験化合物を 4 または 5 種の濃度: 1、0.1、0.01、0.001、および 0.0001 μ g / ml でアッセイした。20 μ l の薬物溶液を 3つのウェルのそれぞれにピペットで入れた。マレイン酸クロルフェニラミン標準を 10^{-9} ~ 10^{-6} M でアッセイ

10

20

30

40

50

し、適切な溶液のそれぞれ $20 \mu\text{l}$ を3連のウェルにピペットで入れた。全ての結合および非特異的結合 (10^{-6} M マレイン酸クロルフェラミン) を少なくとも4回測定した。全ての結合について、各ウェルに $20 \mu\text{l}$ の緩衝液をピペットで入れ、そして非特異的結合については $20 \mu\text{l}$ の 10^{-5} M マレイン酸クロルフェニラミンをピペットで各ウェルに入れた。

【0170】

3. $[^3\text{H}]$ ピリラミンを氷冷 mM Tris-HCl ($\text{pH} 7.5$) で約2000倍に ($20 \sim 25 \text{ nM}$ の作用濃度まで) 希釈し、そして氷上に置いた。

【0171】

4. 凍結した組織ペレットを 25°C の水浴で解凍し、Polytronでの短時間の粉碎により $1.7 \sim 2 \text{ mg/ml}$ で 50 mM Tris-HCl ($\text{pH} 7.5$) に再懸濁し、そして氷上に置いた。 10

【0172】

5. $20 \mu\text{l}$ の希釈した $[^3\text{H}]$ ピリラミンを各ウェルに加えた。

【0173】

6. $150 \mu\text{l}$ の組織懸濁液を各ウェルに加えた。

【0174】

7. プレートの上部を覆い、そして 25°C の振盪 (約60振動/分) 水浴中に30分間置いた。

【0175】

8. サンプルをTomtec Mach 2ハーベスター (Tomtec Corporation, Orange, Connecticut から入手可能) で、 0.3% ポリエチレンイミンに予め浸漬したGF/Bフィルターマット (Wallac, Inc., Gaithersburg, Maryland 製) を通して濾過した。各サンプルを氷冷 50 mM Tris-HCl ($\text{pH} 7.5$) で3回洗浄し、Tomtecで20秒間乾燥し、そしてペーパートオル上で高周波レンジ中で3~4分間乾燥した。このフィルターをMELTILEXブランドワックスシンチラント (scintillant) (Wallac Corporation 製) で含浸し、そしてBetaplateシンチレーション計数管 (Wallac Corporation 製) で計数した。 20

【0176】

9. 特異的結合を全結合と非特異的結合との差として決定した。インヒビターまたは標準の存在下での阻害パーセントを次式： 30

$$[1 - (\text{サンプルの結合} - \text{非特異的結合}) / \text{特異的結合}] \times 100$$

を使用して決定した。 $1 \mu\text{g/ml}$ で 50% より多く阻害する化合物について、 IC_{50} 値を近成濃度から補間した。この値を、化合物の式量を使用して nM 値に変換し、ChengおよびPrusoffの式 ($K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [L] / K_D)$) [Y-C. ChengおよびW.H. Prusoff, "Relationship between the inhibitory constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction", Biochem. Pharmacol. 22 (1973) 3099-3108] を使用して K_i 値を計算した。 K_i 値が低いほど結合親和性が高いことを示す。 40

【0177】

(H_3 - レセプター結合アッセイのための一般的手順)

この実験における H_3 レセプターの供給源は、モルモットの脳であった。これらの動物は $400 \sim 600 \text{ g}$ の体重であった。脳組織を 50 mM Tris 溶液 ($\text{pH} 7.5$) で均質化した。均質化緩衝液中の組織の最終濃度は $10\% \text{ w/v}$ であった。ホモジネートを、組織の凝集物および屑を除去するために $1,000 \times g$ で10分間遠心分離した。次いで、生じた上清を、膜を沈殿させるために $50,000 \times g$ で20分間遠心分離し、この膜 50

を次に均質化緩衝液で3回洗浄した(それぞれ50,000×g、20分間)。これらの膜を凍結し、そして-70℃で必要になるまで保存した。

【0178】

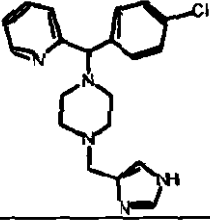
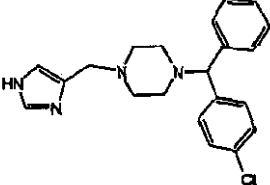
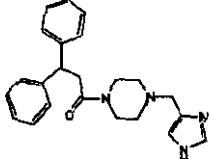
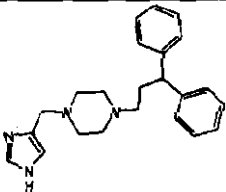
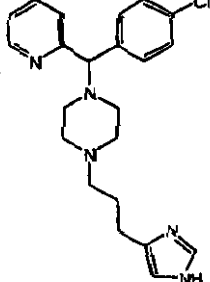
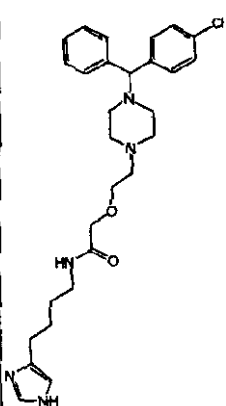
試験される全ての化合物をDMSOに溶解し、次いで結合緩衝液(50mM Tris、pH7.5)中に、最終濃度が2μg/mlになるように0.1%DMSOで希釈した。次いで、膜を反応管に加えた(400μgのタンパク質)。反応を3nMの[³H]R-メチルヒスタミン(8.8 Ci/mmol)または3nM[³H]N-メチルヒスタミン(80 Ci/mmol)の添加により開始し、そして30℃におけるインキュベーション下で30分間続けた。結合したリガンドを、結合していないリガンドから濾過により分離し、そして膜に結合した放射性リガンドの量を液体シンチレーションスペクトルにより定量した。全てのインキュベーションを2連で行い、そして標準誤差は常に10%未満であった。レセプターへの放射性リガンドの特異的結合の70%より多くを阻害する化合物を、連続希釈してK_i(nM)を決定した。結果を、示された化合物のHCl塩について表1に示す。

10

【0179】

【表2】

表 1

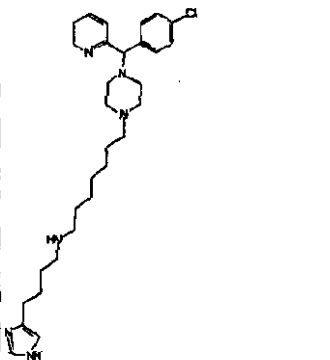
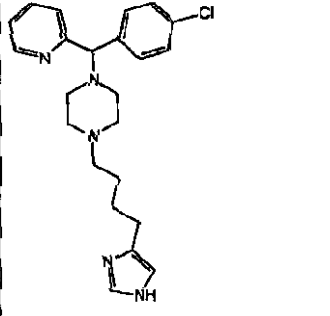
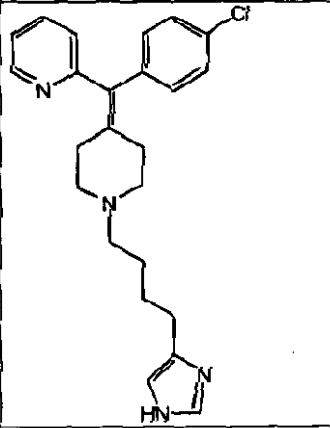
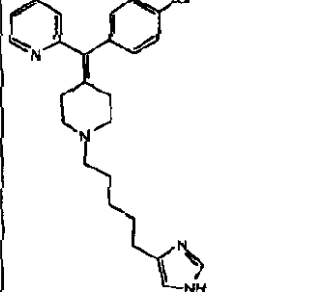
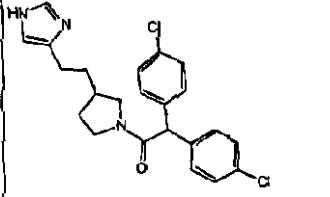
構造	H ₃ Ki (nM)	H ₃ % 阻害	HH ₁ Ki (nM)	HH ₁ % 阻害
	73		55	
	101		11.7	
		15		
		62	880	
	66		440	
	39		111	

10

20

30

40

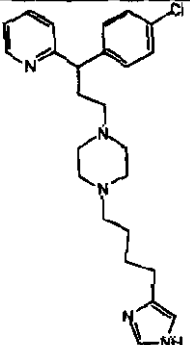
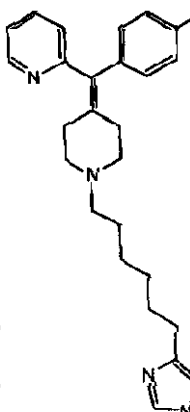
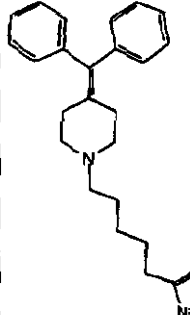
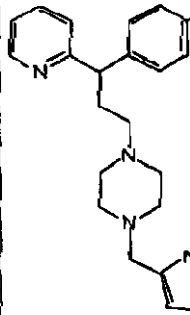
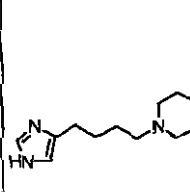
	21		118.5	
	39		55	
	3		44.5	
	8		44.5	
	9.5			22

10

20

30

40

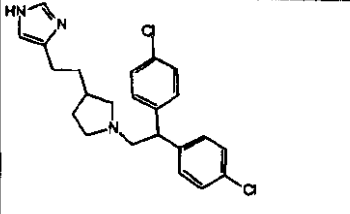
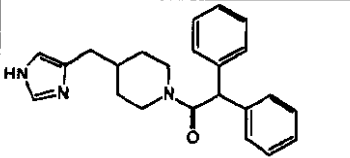
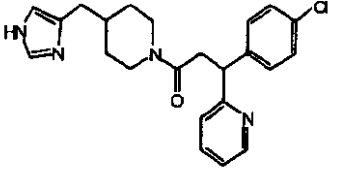
	7		221	
	11		13	
	19		228	
	130		225	
	32			114

10

20

30

40

	25			118
	66		550	5
	0.3		119	1

これらの試験結果および「発明の背景」の節における参考文献に記載されるこの化合物についての背景知識から、本発明の化合物が、炎症、アレルギー、胃腸管の疾患、心臓血管疾患、中枢神経系の障害、および以前に言及された同様の疾患の処置において有用性を有することが、当業者に明らかである。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 June 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/44141 A2

(51) International Patent Classification: C07D

(74) Agent: KALYANARAMAN, Palaiyur, S., Schering Corporation, Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/29062

(22) International Filing Date:
18 September 2001 (18.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/234,039 20 September 2000 (20.09.2000) US(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US];
Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UZ, VN, YU, ZA.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors: SHIH, Neng-Yang; 1 Maple Drive, North Caldwell, NJ 07006 (US); ASLANIAN, Robert, G., 144 Philip Drive, Rockaway, NJ 07866 (US); SOLOMON, Daniel, M., 9 Marshall Drive, Edison, NJ 08817 (US); ROSENBLUM, Stuart, B.; 16 Steven Terrace, West Orange, NJ 07052 (US); MUTAHL, Mwangi, wa; 45 Snyder Road, Fords, NJ 08863 (US); TOM, Wing, C.; 133 Cedar Grove Parkway, Cedar Grove, NJ 07009 (US); MC CORMICK, Kevin, D.; 5 Pace Drive, Edison, NJ 08820 (US); PIWINSKI, John, J.; 6 Saddle Ridge Drive, Clinton Township, NJ 08833 (US); WOLIN, Ronald; 16309 Los Rosales Street, San Diego, CA 92127 (US).

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/44141 A2

(54) Title: SUBSTITUTED IMIDAZOLES AS DUAL HISTAMINE H₁ AND H₃ AGONISTS OR ANTAGONISTS(57) Abstract: The present invention discloses novel substituted imidazole compounds which have H₃ receptor antagonist or dual histamine-H₁ and H₃ receptor antagonist activity as well as methods for preparing such compounds. In another embodiment, the invention discloses pharmaceutical compositions comprising such imidazoles as well as methods of using them to treat allergy, nasal congestion, inflammatory and CNS-related diseases and others.

**SUBSTITUTED IMIDAZOLES AS DUAL HISTAMINE H₁ AND H₃ AGONISTS
OR ANTAGONISTS**

Field of the invention

The present invention relates to novel substituted imidazole compounds having valuable pharmacological properties, especially against inflammatory diseases and allergic conditions. Compounds of this invention are antagonists of the histamine receptors. Some are antagonists of the histamine-H₃ receptors. Some are antagonists of both the H₁ and H₃ receptors, in other words dual H₁ and H₃ receptor antagonists. The invention disclosed in this application claims priority from provisional application, Serial No. 60/230,039 filed September 20, 2000, and is related to that in pending provisional applications, Serial No. 60/234,040, Serial No. 60/234,038, and Serial No. 60/234,053, all filed on September 20, 2000.

Background of the invention

The histamine receptors, H₁, H₂ and H₃ are well-identified forms. The H₁ receptors are those that mediate the response antagonized by conventional antihistamines. H₁ receptors are present, for example, in the ileum, the skin, and the bronchial smooth muscle of humans and other mammals. A well-known antagonist of H₁ receptors is loratadine, commercially available under the tradename CLARITIN® from Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey. Through H₂ receptor-mediated responses, histamine stimulates gastric acid secretion in mammals and the chronotropic effect in isolated mammalian atria.

H₃ receptor sites are found on sympathetic nerves, where they modulate sympathetic neurotransmission and attenuate a variety of end organ responses under control of the sympathetic nervous system. Specifically, H₃ receptor activation by histamine attenuates norepinephrine outflow to resistance and capacitance vessels, causing vasodilatation.

WO 02/44141

2

PCT/US01/29062

al. (*Bioorg. & Med. Chem. Letters*, (1992), Vol. 2 No. 1, pp. 77-78) describe
 imidazole derivatives having an amidine group as H_3 agonists. Van der Groot *et*
al. (*Eur. J. Med. Chem.* (1992) Vol. 27, pp. 511-517) describe isothiurea
 analogs of histamine as potent agonists or antagonists of the histamine- H_3
 5 receptor, and these isothiurea analogs of histamine overlap in part with those
 of the two references cited above. Clapham *et al.* ["Ability of Histamine- H_3
 Receptor Antagonists to Improve Cognition and to Increase Acetylcholine
 Release *in vivo* in the Rat", *British Assn. for Psychopharmacology*, July 25-28
 (1993), reported in *J. Psychopharmacol.* (Abstr. Book), A17] describe the ability
 10 of histamine- H_3 receptor antagonists to improve cognition and to increase
 release of acetylcholine *in vivo* in the rat. Clapham *et al.* ["Ability of the selective
 Histamine- H_3 Receptor Antagonist Thioperamide to improve Short-term Memory
 and Reversal Learning in the Rat", *Brit. J. Pharm. Suppl.*, 1993, 110, Abstract
 65P] present results showing that thioperamide can improve short-term memory
 15 and reversal learning in the rat and implicate the involvement of H_3 receptors in
 the modulation of cognitive function. Yokoyama *et al.* ["Effect of Thioperamide, a
 Histamine- H_3 Receptor Antagonist, on Electrically Induced Convulsions in Mice",
Eur. J. Pharmacol. (1993), Vol. 234, pp. 129-133] report how thioperamide
 decreased the duration of each phase of convulsion and raised the
 20 electroconvulsive threshold, and go on to suggest that these and other findings
 support the hypothesis that the central histaminergic system is involved in the
 inhibition of seizures. International Patent Publication No. WO 9301812-A1
 (SmithKline Beecham PLC) describes the use of S-[3-(4(5)-
 imidazolyl)propyl]isothiurea as a histamine- H_3 antagonist, especially for
 25 treating cognitive disorders, *e.g.* Alzheimer's disease and age-related memory
 impairment. Schlicker *et al.* ["Novel Histamine- H_3 Receptor Antagonists:
 Affinities in an H_3 Receptor Binding Assay and Potencies in Two Functional H_3
 Receptor Models", *British J. Pharmacol.*, (1994), Vol. 112, 1043-1048] describe
 a number of imidazolylalkyl compounds wherein the imidazolylalkyl group is
 30 bonded to a guanidine group, an ester group, an amide group, a thioamide
 group and a urea group, and compared these to thioperamide. Leurs *et al.*
 ["The Histamine- H_3 -receptor: A Target for Developing New Drugs", *Progr. Drug*

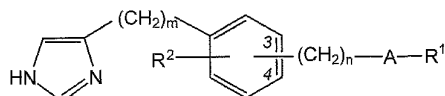
WO 02/44141

3

PCT/US01/29062

Res. (1992), Vol. 39, pp. 127-165] and Lipp et al.. ["Pharmacochimistry of H₃-receptors" in *The Histamine Receptor*, eds.: Schwartz and Haas, Wiley-Liss, New York (1992), pp. 57-72] review a variety of synthetic H₃ receptor antagonists, and Lipp et al. (*ibid.*) have proposed the necessary structural requirements for an H₃ receptor antagonist.

WO 95/14007 claims H₃ receptor antagonists of the formula



wherein A, m, n, R¹ and R² are defined therein. The compounds are disclosed as being useful for treating various disorders, in particular such caused by allergy-induced responses.

WO 93/12093 discloses imidazolymethyl piperazines and diazepines as H₃ antagonists. U.S. patent application, Serial No. 08/965,754, filed November 7, 1997, discloses imidazolylalkyl substituted heterocyclic ring compounds as H₃ receptor antagonists. U.S. patent application, Serial No. 08/966,344, filed November 7, 1997, discloses phenylalkylimidazoles as H₃ receptor antagonists.

WO 96/29315 (PCT/FR96/00432) discloses certain N-imidazolylalkyl compounds containing phenyl moieties attached.

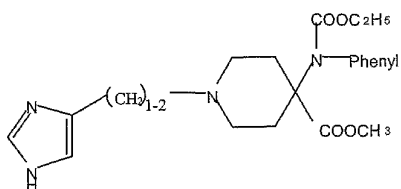
Also disclosing H₃ receptor antagonists are: H. Stark et al, *Eur. J. of Pharmaceutical Sciences* (1995) 3, 95-104; H. Stark et al, *J. Med. Chem.*, (1996) 39, 1157-1163; H. Stark et al, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, (1998) 331, 211-218; and A. Sasse et al, *Bioorganic & Medicinal Chem.*, (2000) 8, 1139-1149.

Reference is also made to J. R. Bagley et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, (1991), Vol. 34, 827-841, which discloses, among others, N-(imidazolylalkyl) substituted cyclic amine compounds useful as analgesics such as the amine compound with the formula:

WO 02/44141

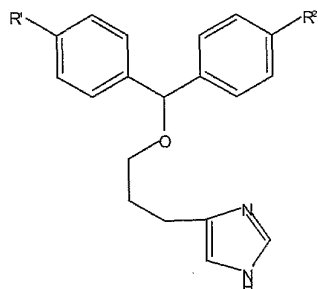
4

PCT/US01/29062



Pending U.S. Patent Application, Serial No. 09/173,642, filed October 16, 1998 (R. Wolin *et al.*), discloses N-(imidazolylalkyl) substituted cyclic amine compounds having H₃ antagonist activity.

- 5 A. Huls *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Letters*, 6 (1996), 2013-2018 disclose imidazole compounds containing diphenyl ether moieties as H₃ receptor antagonists. The compounds are additionally disclosed to have H₁ receptor antagonist activity. An example compound from that publication is:

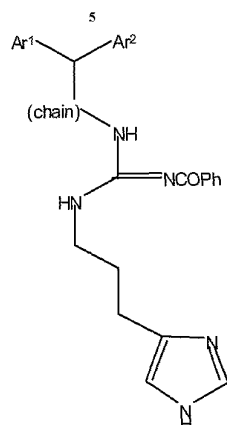


- 10 where R¹ and R² are defined therein.

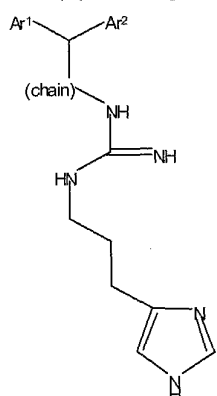
A. Buschauer, *J. Med. Chem.*, 32 (1989), 1963-1970 disclose, among others, H₂ receptor antagonists of the type:

WO 02/44141

PCT/US01/29062



where Ar¹ and Ar² may be phenyl and/or pyridyl. EPO 448,765 A1 (published March 30, 1990) discloses neuropeptide-Y antagonist imidazoles of the type:



5

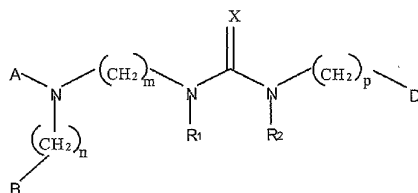
where Ar¹ and Ar² may be phenyl and/or pyridyl.

WO 02/44141

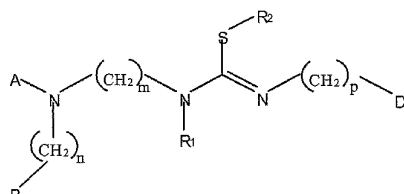
PCT/US01/29062

6

WO 98-58646 (assigned to Novo Nordisk A/S) discloses somatostatin
SSTR4 receptor antagonist compounds of the type:



and



5

wherein m is 2-6; n is 1-3; p is 1-6; R₁ and R₂ are independently H or C1-C6
alkyl optionally substituted with halogen, amino, hydroxy, alkoxy or aryl; X is S,
O, NH, NCOPh or N(CN); A is aryl optionally substituted with halogen, amino,
hydroxy, nitro, C1-6 alkyl, C1-6 alkoxy, or aryl; and B and D are independently
10 aryl optionally substituted with halogen, amino, hydroxy, C1-6 alkyl, C1-6 alkoxy,
or aryl.

Compounds have been reported in the literature as having activity
against both H₁ and H₂ receptors, i.e. dual antagonists against H₁ and H₂
receptors. Thus, for example, F. Schulze *et al.*, *European J. of Pharmaceutical*
15 *Sciences*, 6 (1998), 177-186 report combined H₁/H₂ receptor antagonists. Other
references in this category include F. Schulze *et al.*, *Arch. Pharm. (Weinheim)*,
327 (1994), 455-462; C. Wolf *et al.*, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 329
(1996), 87-94; and C. Wolf *et al.*, *European J. of Pharmaceutical Sciences*, 6
(1998), 177-186. Non-imidazole histamine H₃ ligands, particularly substituted
20 benzothiazole derivatives as H₃ antagonists and H₁ blocking activities have been
reported by K. Walczynski *et al.*, *Il Farmaco*, 54 (1999), 684-694.

WO 02/44141

7

PCT/US01/29062

It would be useful to have compounds which are therapeutically effective as antagonists of both the H₁ and H₃ histamine receptors. The only such reported activity has been through a combination of two different chemical entities, one showing activity against H₁ receptors and the other showing activity
5 against H₃ receptors. Thus, for example, U.S. patent 5,869,479 (issued February 9, 1999 to Schering Corporation) discloses the combination of a histamine-H₁ receptor antagonist and a histamine-H₃ receptor antagonist for the treatment of allergy-induced airway responses.

Pending provisional patent application, Serial No.60/234,040, filed
10 September 20, 2000, discloses novel imidazole compounds having H₃ as well as dual H₁ and H₃ antagonist activity. The compounds disclosed therein have general formula in which an imidazole is linked to two cyclic moieties via intermediary moiety or moieties which intermediary moiety or moieties are acyclic.

Pending provisional patent application, Serial No. 60/234,038, filed
15 September 20, 2000, discloses novel imidazole compounds having H₃ as well as dual H₁ and H₃ antagonist activity. The compounds disclosed therein have general formula in which an imidazole is linked to a tricyclic moiety via intermediary moiety or moieties which intermediary moiety or moieties are all
20 acyclic moieties.

Pending provisional patent application, Serial No. 60/234,053, filed
September 20, 2000, discloses novel imidazole compounds having H₃ as well as dual H₁ and H₃ antagonist activity. The compounds disclosed therein have general formula in which an imidazole is linked to a tricyclic moiety via
25 intermediary moiety or moieties at least one of which intermediary moiety or moieties is a cyclic moiety.

It would be a welcome contribution to the art to have novel substituted imidazole compounds.

It would be useful to have the same chemical entity showing dual activity
30 against both H₁ and H₃ receptors.

It would be useful to have novel substituted imidazoles showing activity against both H₁ and H₃ receptors.

WO 02/44141

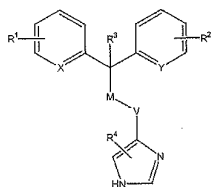
8

PCT/US01/29062

This invention provides just such a contribution by providing novel substituted imidazole compounds having dual H_1 and H_3 antagonist activity.

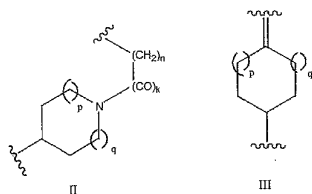
Summary of the invention

- 5 In one embodiment, this invention provides novel substituted imidazole compounds having H_3 antagonist activity as well as dual H_1 and H_3 antagonist activity. The inventive compounds are substituted imidazoles wherein the imidazole is linked to two cyclic moieties via an intermediary moiety or moieties at least one of said intermediary moiety or moieties is a cyclic moiety having the
- 10 general structure shown in Formula I:



Formula I

M is a moiety having a general structure shown in Formula II or III:



II

III

- 15 where $k = 0$ or 1 , $n = 0-5$, and $p = q = 0, 1$ or 2 with the proviso that when M is Formula III, R^3 is absent;
- V is a moiety selected from the group consisting of C_1-C_8 alkyl; $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$; and $-(CH_2)_c-A-(CH_2)_d-C(O)-N(R^7)-(CH_2)_d-$, where A is $-O-$, $-S(O)_r-$, and $-NR^7-$; $m = 0, 1, 2$ or 3 ; x is a whole number in the range 2-8; y is a whole number in the range 1-5; c is a whole number in the range 2-4; and $r = 0, 1$ or 2 ; d is a number in the range 0-5;
- 20

WO 02/44141

9

PCT/US01/29062

X and Y are independently selected from the group consisting of N, CH, and N(O);

Z is selected from the group consisting of N, CH and N(O);

5 R¹ and R² may each number 1-4 and are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, polyhalolower alkyl, polyhalolower alkoxy, -OH, CN, NO₂, or COOR⁸;

R³ is selected from hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxyl, with the proviso that when n and k are both 0, then R³ is not -OH or alkoxy;

10 R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, polyhalolower alkyl or -OH; and

R⁷ and R⁸ are independently selected from hydrogen, lower alkyl, substituted or unsubstituted phenyl; and substituted or unsubstituted benzyl.

When used herein, the following terms have the given meanings:

15 lower alkyl (including the alkyl portions of lower alkoxy) – represents a straight or branched, saturated hydrocarbon chain having from 1 to 6 carbon atoms, preferably from 1 to 4;

20 aryl – represents a carbocyclic group having from 6 to 14 carbon atoms and having at least one benzenoid ring, with all available substitutable aromatic carbon atoms being intended as possible points of attachment. Preferred aryl groups include 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, and especially phenyl and substituted phenyl;

cycloalkyl – represents a saturated carbocyclic ring having from 3 to 8 carbon atoms, preferably 5 or 6, optionally substituted.

25 heterocyclic – represents, in addition to the heteroaryl groups defined below, saturated and unsaturated cyclic organic groups having at least one O, S and/or N atom interrupting a carbocyclic ring structure that consists of one ring or two fused rings, wherein each ring is 5-, 6- or 7-membered and may or may not have double bonds that lack delocalized pi electrons, which ring structure has from 2 to 8, preferably from 3 to 6 carbon atoms, e.g., 2-, 3- or 4-piperidinyl,

30 2- or 3-piperazinyl, 2- or 3-morpholinyl, or 2- or 3-thiomorpholinyl;

halogen – represents fluorine, chlorine, bromine and iodine;

heteroaryl – represents a cyclic organic group having at least one O, S and/or N atom interrupting a carbocyclic ring structure and having a sufficient

WO 02/44141

10

PCT/US01/29062

number of delocalized pi electrons to provide aromatic character, with the aromatic heterocyclic group having from 2 to 14, preferably 4 or 5 carbon atoms, e.g., 2-, 3- or 4-pyridyl, 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 2- or 4-imidazolyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, or 3- or 4-pyridazinyl, etc.

- 5 Preferred heteroaryl groups are 2-, 3- and 4-pyridyl; such heteroaryl groups may also be optionally substituted.

The term "substituted", unless otherwise defined, refers to chemically suitable substitution with moieties such as, for example, alkyl, alkoxy, -CF₃, halogen or aryl.

- 10 Furthermore, the term "alkyl", when chemically suitable, also includes alkylene and related moieties. Thus, for example, the above-described definitions for G and V, could also include moieties such as, for example, ethylene, butylene, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-C(=CH₂)-, and the like.

- Also included in the invention are tautomers, enantiomers and other
15 optical isomers of compounds of Formula I, as well as pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

A further feature of the invention is pharmaceutical compositions containing as active ingredient a compound of Formula I (or its salt, solvate or isomers) together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

- 20 The invention also provides methods for preparing compounds of Formula I, as well as methods for treating diseases such as, for example, inflammation, allergy, diseases of the GI-tract, cardiovascular disease, or disturbances of the central nervous system as well as allergy-induced airway (e.g., upper airway) responses, congestion and obesity. The methods for
25 treating comprise administering to a mammalian patient (including humans and animals) suffering from said disease or diseases a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, or pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I.

- 30 **Detailed description of the invention**

In one embodiment, the present invention provides novel imidazole compounds of Formula I above where the various symbols are also defined.

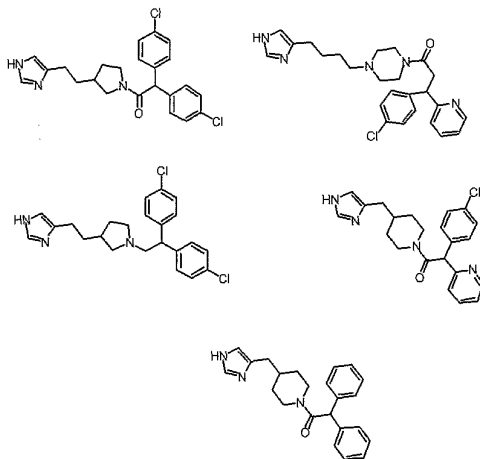
WO 02/44141

11

PCT/US01/29062

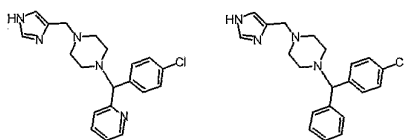
Representative compounds of the invention which exhibit good H₃ antagonist activity are listed below:

5



10

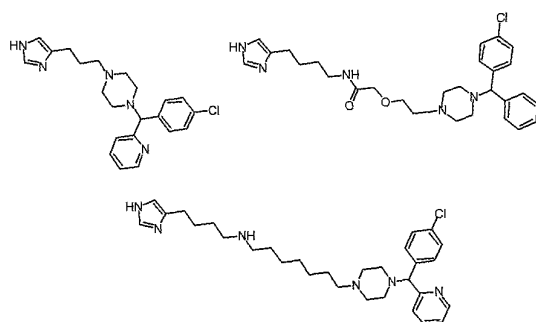
Some examples of compounds exhibiting both H₁ and H₃ activity include:



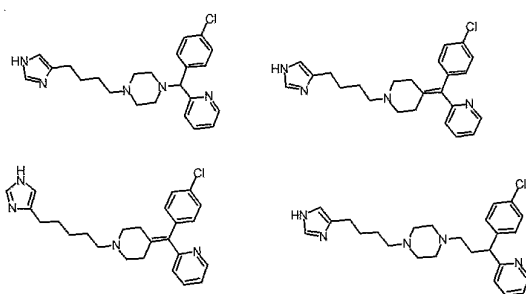
WO 02/44141

12

PCT/US01/29062



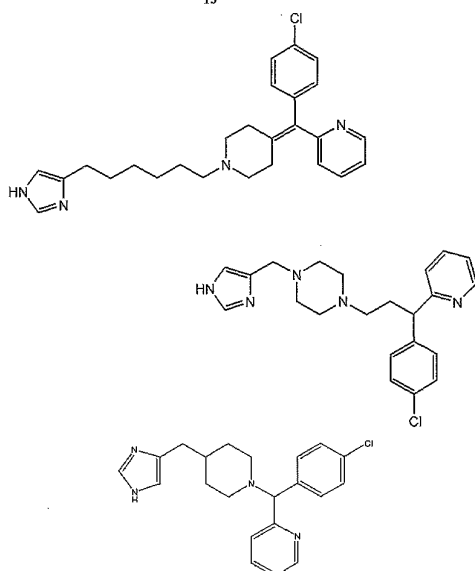
5



WO 02/44141

13

PCT/US01/29062



- The compounds of the invention are basic and form pharmaceutically
- 5 acceptable salts with organic and inorganic acids. Examples of suitable acids for such salt formation are hydrochloric, sulfuric, phosphoric, acetic, citric, oxalic, malonic, salicylic, malic, fumaric, succinic, ascorbic, maleic, methanesulfonic and other mineral and carboxylic acids well known to those skilled in the art. The salts are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of
- 10 the desired acid to produce a salt in the conventional manner. The free base forms may be regenerated by treating the salt with a suitable dilute aqueous base solution such as dilute aqueous sodium hydroxide, potassium carbonate, ammonia and sodium bicarbonate. The free base forms differ from their corresponding salt forms somewhat in certain physical properties, such as

WO 02/44141

14

PCT/US01/29062

solubility in polar solvents, but the salts are otherwise equivalent to their corresponding free base forms for purposes of this invention.

Depending upon the substituents on the inventive compounds, one may be able to form salts with bases too. Thus, for example, if there are carboxylic acid substituents in the molecule, salts may be formed with inorganic as well as organic bases such as, for example, NaOH, KOH, NH_4OH , tetraalkylammonium hydroxide, and the like.

As stated earlier, the invention includes tautomers, enantiomers and other stereoisomers of the compounds also. Thus, as one skilled in the art knows, certain imidazole compounds may exist in tautomeric forms. Such variations are contemplated to be within the scope of the invention.

Another embodiment of the invention discloses a method of making the substituted imidazoles disclosed above. The compounds may be prepared by several processes well known in the art. In one method, the imidazole part (designated "the left side component" herein for simplicity purposes) and the diaryl part (designated "the right side component" herein for simplicity purposes) may be prepared separately. The left side component and the right side component may contain reactive moieties attached to them, which moieties are suitable to be reacted with each other under appropriate reaction conditions.

Thus, for example, the left side component may contain a carboxy or carboxylic acid end, and the right side component may have an amine end. Under appropriate reaction conditions, the two components may be reacted together whereby an imidazole containing a diaryl alkyl moiety linked through an extended amide chain is obtained. Other substituted imidazoles may similarly be prepared.

Isolation of the compound at various stages of the reaction may be achieved by standard techniques such as, for example, filtration, evaporation of solvent and the like. Purification of the product, intermediate and the like, may also be performed by standard techniques such as recrystallization, distillation, sublimation, chromatography, conversion to a suitable derivative which may be recrystallized and converted back to the starting compound, and the like. Such techniques are well known to those skilled in the art.

WO 02/44141

15

PCT/US01/29062

The compounds thus prepared may be analyzed for their composition and purity as well as characterized by standard analytical techniques such as, for example, elemental analysis, NMR, mass spectroscopy, and IR spectra.

The inventive compounds can readily be evaluated to determine activity at both H₁ and H₃ receptors by known methods, such as, for example, E. A. Brown *et al.*, *British J. Pharm.*, (1986) Vol. 80, 569. H₃ activity may be determined by, for example, the guinea pig brain membrane assay and the guinea pig neuronal ileum contraction assay, both of which are described in U.S. patent 5,352,707. Another useful assay for H₃ activity utilizes rat brain membranes and is described by West *et al.*, ("Identification of Two H₃-Histamine Receptor Subtypes", *Molecular Pharmacology*, (1990), Vol. 33, 610-613. Several of the present compounds were found to have high H₁ and H₃ antagonist activity which is discussed more in the **EXAMPLES** section below.

In another embodiment, this invention provides pharmaceutical compositions comprising the above-described inventive imidazoles as an active ingredient. The pharmaceutical compositions generally additionally comprise a pharmaceutically acceptable carrier diluent, excipient or carrier (collectively referred to herein as carrier materials). Because of their H₁ and H₃ antagonist activity, such pharmaceutical compositions possess utility in treating allergy, inflammation, nasal congestion, hypertension, glaucoma, sleeping disorders, states of hyper- and hypomotility of the gastrointestinal tract, hypo- and hyperactivity of the central nervous system, Alzheimers, schizophrenia, migraines, obesity and like diseases.

In yet another embodiment, the present invention discloses methods for preparing pharmaceutical compositions comprising the inventive imidazole compounds as an active ingredient. In the pharmaceutical compositions and methods of the present invention, the active ingredients will typically be administered in admixture with suitable carrier materials suitably selected with respect to the intended form of administration, i.e. oral tablets, capsules (either solid-filled, semi-solid filled or liquid filled), powders for constitution, oral gels, elixirs, dispersible granules, syrups, suspensions, and the like, and consistent with conventional pharmaceutical practices. For example, for oral administration in the form of tablets or capsules, the active drug component may be combined

WO 02/44141

16

PCT/US01/29062

with any oral non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier, such as lactose, starch, sucrose, cellulose, magnesium stearate, dicalcium phosphate, calcium sulfate, talc, mannitol, ethyl alcohol (liquid forms) and the like. Moreover, when desired or needed, suitable binders, lubricants, disintegrating agents and coloring agents may also be incorporated in the mixture. Powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent inventive composition. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol and waxes. Among the lubricants there may be mentioned for use in these dosage forms, boric acid, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, and the like. Disintegrants include starch, methylcellulose, guar gum and the like. Sweetening and flavoring agents and preservatives may also be included where appropriate. Some of the terms noted above, namely disintegrants, diluents, lubricants, binders and the like, are discussed in more detail below.

Additionally, the compositions of the present invention may be formulated in sustained release form to provide the controlled release of any one or more of the components or active ingredients to optimize the therapeutic effects, i.e. antihistaminic activity and the like. Suitable dosage forms for sustained release include layered tablets containing layers of varying disintegration rates or controlled release polymeric matrices impregnated with the active components and shaped in tablet form or capsules containing such impregnated or encapsulated porous polymeric matrices.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injections or addition of sweeteners and pacifiers for oral solutions, suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier such as inert compressed gas, e.g. nitrogen.

For preparing suppositories, a low melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides such as cocoa butter is first melted, and the active ingredient is

WO 02/44141

17

PCT/US01/29062

dispersed homogeneously therein by stirring or similar mixing. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool and thereby solidify.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal compositions may take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

Preferably the compound is administered orally.

Preferably, the pharmaceutical preparation is in a unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active components, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

The quantity of the inventive active composition in a unit dose of preparation may be generally varied or adjusted from about 1.0 milligram to about 1,000 milligrams, preferably from about 1.0 to about 950 milligrams, more preferably from about 1.0 to about 500 milligrams, and typically from about 1 to about 250 milligrams, according to the particular application. The actual dosage employed may be varied depending upon the patient's age, sex, weight and severity of the condition being treated. Such techniques are well known to those skilled in the art.

Generally, the human oral dosage form containing the active ingredients can be administered 1 or 2 times per day. The amount and frequency of the administration will be regulated according to the judgment of the attending clinician. A generally recommended daily dosage regimen for oral administration may range from about 1.0 milligram to about 1,000 milligrams per day, in single or divided doses.

Capsule - refers to a special container or enclosure made of methyl cellulose, polyvinyl alcohols, or denatured gelatins or starch for holding or containing compositions comprising the active ingredients. Hard shell capsules

WO 02/44141

18

PCT/US01/29062

are typically made of blends of relatively high gel strength bone and pork skin gelatins. The capsule itself may contain small amounts of dyes, opaquing agents, plasticizers and preservatives.

5 Tablet - refers to a compressed or molded solid dosage form containing the active ingredients with suitable diluents. The tablet can be prepared by compression of mixtures or granulations obtained by wet granulation, dry granulation or by compaction.

Oral gels - refers to the active ingredients dispersed or solubilized in a hydrophillic semi-solid matrix.

10 Powders for constitution refers to powder blends containing the active ingredients and suitable diluents which can be suspended in water or juices.

Diluent - refers to substances that usually make up the major portion of the composition or dosage form. Suitable diluents include sugars such as lactose, sucrose, mannitol and sorbitol; starches derived from wheat, corn, rice
15 and potato; and celluloses such as microcrystalline cellulose. The amount of diluent in the composition can range from about 10 to about 90% by weight of the total composition, preferably from about 25 to about 75%, more preferably from about 30 to about 60% by weight, even more preferably from about 12 to about 60%.

20 Disintegrants - refers to materials added to the composition to help it break apart (disintegrate) and release the medicaments. Suitable disintegrants include starches; "cold water soluble" modified starches such as sodium carboxymethyl starch; natural and synthetic gums such as locust bean, karaya, guar, tragacanth and agar; cellulose derivatives such as methylcellulose and
25 sodium carboxymethylcellulose; microcrystalline celluloses and cross-linked microcrystalline celluloses such as sodium croscarmellose; alginates such as alginic acid and sodium alginate; clays such as bentonites; and effervescent mixtures. The amount of disintegrant in the composition can range from about 2 to about 15% by weight of the composition, more preferably from about 4 to
30 about 10% by weight.

Binders - refers to substances that bind or "glue" powders together and make them cohesive by forming granules, thus serving as the "adhesive" in the formulation. Binders add cohesive strength already available in the diluent or

WO 02/44141

19

PCT/US01/29062

- bulking agent. Suitable binders include sugars such as sucrose; starches derived from wheat, corn rice and potato; natural gums such as acacia, gelatin and tragacanth; derivatives of seaweed such as alginic acid, sodium alginate and ammonium calcium alginate; cellulosic materials such as methylcellulose and sodium carboxymethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose; polyvinylpyrrolidone; and inorganics such as magnesium aluminum silicate. The amount of binder in the composition can range from about 2 to about 20% by weight of the composition, more preferably from about 3 to about 10% by weight, even more preferably from about 3 to about 6% by weight.
- 10 Lubricant - refers to a substance added to the dosage form to enable the tablet, granules, etc. after it has been compressed, to release from the mold or die by reducing friction or wear. Suitable lubricants include metallic stearates such as magnesium stearate, calcium stearate or potassium stearate; stearic acid; high melting point waxes; and water soluble lubricants such as sodium chloride, sodium benzoate, sodium acetate, sodium oleate, polyethylene glycols and d,l-leucine. Lubricants are usually added at the very last step before compression, since they must be present on the surfaces of the granules and in between them and the parts of the tablet press. The amount of lubricant in the composition can range from about 0.2 to about 5% by weight of the composition, preferably from about 0.5 to about 2%, more preferably from about 0.3 to about 1.5% by weight.
- 15 Glidants - materials that prevent caking and improve the flow characteristics of granulations, so that flow is smooth and uniform. Suitable glidants include silicon dioxide and talc. The amount of glident in the composition can range from about 0.1% to about 5% by weight of the total composition, preferably from about 0.5 to about 2% by weight.
- 25 Coloring agents - excipients that provide coloration to the composition or the dosage form. Such excipients can include food grade dyes and food grade dyes adsorbed onto a suitable adsorbent such as clay or aluminum oxide. The amount of the coloring agent can vary from about 0.1 to about 5% by weight of the composition, preferably from about 0.1 to about 1%.
- 30

WO 02/44141

20

PCT/US01/29062

Bioavailability - refers to the rate and extent to which the active drug ingredient or therapeutic moiety is absorbed into the systemic circulation from an administered dosage form as compared to a standard or control.

Conventional methods for preparing tablets are known. Such methods include dry methods such as direct compression and compression of granulation produced by compaction, or wet methods or other special procedures. Conventional methods for making other forms for administration such as, for example, capsules, suppositories and the like are also well known.

Another embodiment of the invention discloses use of the pharmaceutical compositions disclosed above for treatment of diseases such as, for example, allergy, inflammation, nasal congestion, hypertension, glaucoma, sleeping disorders, states of hyper- and hypo-motility of the gastrointestinal tract, hypo- and hyperactivity of the central nervous system, Alzheimers, schizophrenia, migraines, obesity and the like. The method comprises administering a therapeutically effective amount of the inventive pharmaceutical composition to a mammalian patient having such a disease or diseases and in need of such a treatment.

Those skilled in the art will realize that the term "upper airway" means the upper respiratory system- i.e., the nose, throat, and associated structures.

It will be apparent to those skilled in the art that many modifications, variations and alterations to the present disclosure, both to materials and methods, may be practiced. Such modifications, variations and alterations are intended to be within the spirit and scope of the present invention.

The following **EXAMPLES** are being provided to further illustrate the present invention. They are for illustrative purposes only; the scope of the invention is not to be considered limited in any way thereby.

EXAMPLES

Unless otherwise stated, the following abbreviations have the stated meanings in the Examples below:

DBU= 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

DBN= 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene

EDCI= 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide

WO 02/44141

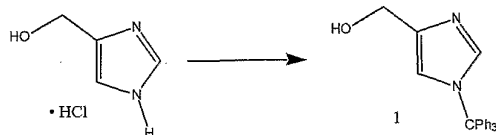
21

PCT/US01/29062

- HOBT= 1-hydroxybenzotriazole
 DCC= dicyclohexylcarbodiimide
 Dibal-H= diisobutylaluminum hydride
 LAH= lithium aluminum hydride
 5 NaBH(OAc)₃= sodium triacetoxyborohydride
 NaBH₄= sodium borohydride
 NaBH₃CN= sodium cyanoborohydride
 LDA= lithium diisopropylamide
 p-TsOH= p-toluenesulfonic acid
 10 m-CPBA= m-Chloroperbenzoic acid
 TMAD= N,N,N',N'-tetramethylazodicarboxamide
 CSA= camphorsulfonic acid
 NaHMDS= sodium hexamethyl disilylazide
 HRMS= High Resolution Mass Spectrometry
 15 HPLC= High Performance Liquid Chromatography
 LRMS= Low Resolution Mass Spectrometry
 nM= nanomolar
 K_i= Dissociation Constant for substrate/receptor complex
 pA₂= -logEC₅₀, as defined by J. Hey, *Eur. J. Pharmacol.*, (1995), Vol.
 20 294, 329-335.
 Ci/mmol= Curie/mmol (a measure of specific activity)
 Tr= Triphenylmethyl
 Tris= Tris(hydroxymethyl)aminomethane

25 Example 1. Preparation of 1-trityl-4-chloromethyl imidazole (2):

(i) Preparation of compound (1):



Commercially available 4-hydroxymethyl imidazole hydrochloride (from Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin) and triphenyl methyl

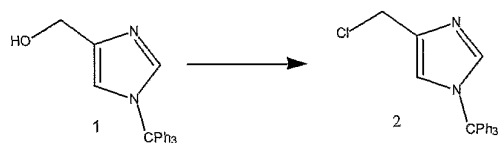
WO 02/44141

22

PCT/US01/29062

chloride were reacted according to literature procedure (Kelley, *J. Med. Chem.*, 20 (5), 721 (1977) to afford compound (1).

(ii) Preparation of compound (2):



5

To a stirred suspension of compound (1) (3.15 g, 9.16 mmol) in anhydrous toluene (50 ml) at 0 °C was added triethylamine (2.7 ml, 18.3 mmol) and thionyl chloride (1.6 g, 13 mmol). After stirring at 0 °C for 1 h, the mixture was poured onto ice water with stirring. Extraction with ethyl acetate and subsequent concentration of solvents produced compound (2) (mp 88 – 91 °C). FABMS m/z 359 (MH⁺).

10

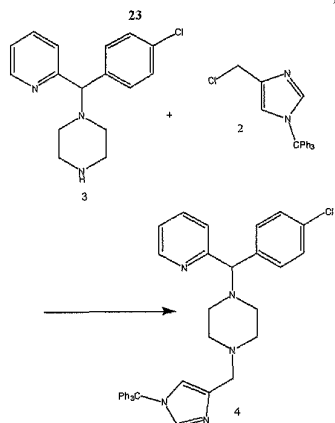
Example 2, Preparation of Compound (4):

Compound (2) (0.3588 g, 1.0 mmol) from Example 1 and 1-[(4-Chlorophenyl)-pyridin-2-yl-methyl]-piperazine (3) (0.2878 g, 1.0 mmol) (disclosed in U.S. 5,432,175) were dissolved in CH₂Cl₂ (2.5 ml). Triethylamine (0.14 ml) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was concentrated and the

15

WO 02/44141

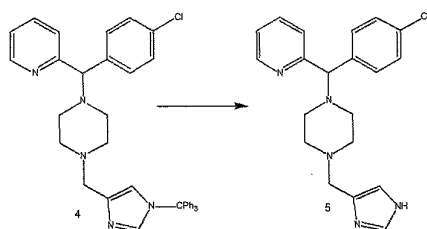
PCT/US01/29062



crude product was purified on flash silica eluting with 1-2% methanol saturated with ammonia:CH₂Cl₂ to afford the title compound (4) as a white foam.

Example 3. Preparation of Compound (5):

5

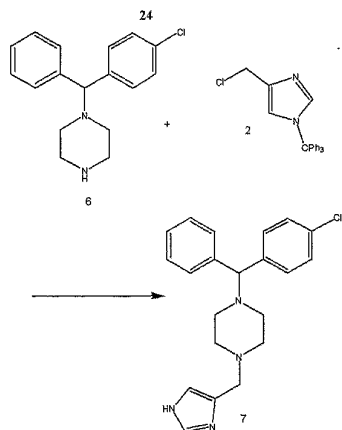


Compound (4) (0.191 g, 0.313 mmol) from Example 2 was treated with 0.5 N HCl (40 ml) and refluxed for 0.5 h. The reaction mixture was washed several times with ether and concentrated to a yellow solid. The solid was redissolved in H₂O (10 ml), neutralized, and extracted with CH₂Cl₂. Concentration of the organic layer to dryness afforded the title compound (4) as a yellow solid. MS(FAB) 368 (MH⁺).

Example 4. Preparation of Compound (7):

WO 02/44141

PCT/US01/29062



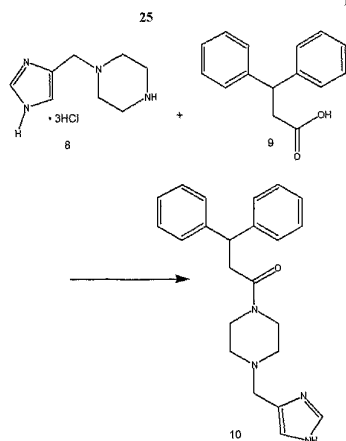
Using a similar procedure as in Example 2, substituting with 1-(4-Chlorobenzhydryl)piperazine (6) (from Aldrich Chemicals, 1.0 g, 3.49 mmol) followed by detritylation as in Example 3 afforded the title compound (7) as a solid.

Example 5, Preparation of Compound (10):

1-(1H-Imidazol-4-ylmethyl)piperazine hydrochloride(8) (described in WO 93/12093) (0.2835 g, 1 mmol) was dissolved in methanol (5 ml). 1.0 N KOH/Methanol (1 ml) was added and stirred at room temperature for 0.5 h. 3,3-Diphenylpropionic acid(9) (Aldrich) (0.226 g, 1 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (Aldrich) (0.192 g, 1 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (Aldrich) (0.135 g, 1 mmol) were added and the mixture stirred overnight at room temperature. The

WO 02/44141

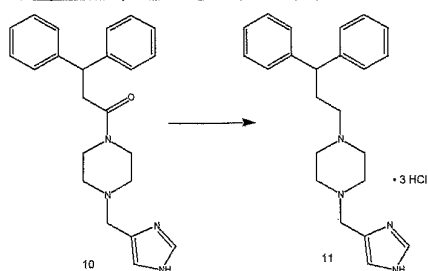
PCT/US01/29062



reaction mixture was concentrated, and the residue was dissolved in H₂O, the pH was adjusted to 8 and the aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over K₂CO₃/Na₂SO₄, filtered and concentrated.

- 5 Purification by preparative thin layer chromatography afforded the title compound (10).

Example 6. Preparation of Compound (11):



- 10 Compound (10) from Example 5 was protected with triphenyl methyl chloride in a manner similar to that described in Example 1(i). The resulting

WO 02/44141

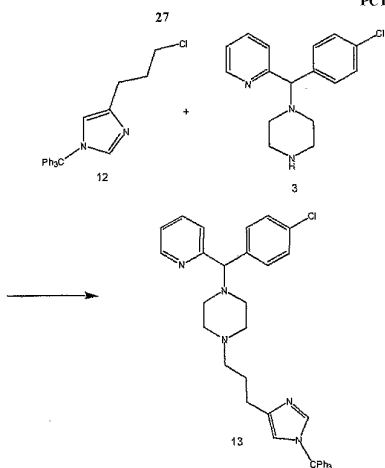
26

PCT/US01/29062

- product (0.827 g, 1.34 mmol) was then dissolved in 1,4-dioxane (10 ml) and to this mixture was then added lithium aluminum hydride (0.1 g, 2.68 mmol). The reaction mixture was stirred for 4.5 h at reflux temperature. After cooling, diethyl ether was added, then saturated aqueous sodium sulfate was added dropwise.
- 5 The ether layer was collected. Potassium carbonate was added to the aqueous layer, which was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over potassium carbonate and sodium sulfate, filtered and concentrated. Purification by flash column chromatography eluting with 0.5%-2% methanol saturated with ammonia:CH₂Cl₂ afforded the product as a white
- 10 powder. This product was then stirred with 1N HCl (25 ml) at 95°C for 1 h. After cooling, the mixture was extracted with ethyl ether, and the aqueous layer was concentrated under vacuum. The residue was dissolved in methanol, concentrated, then recrystallized from methanol/ethyl ether to afford the title compound (11) as the HCl salt.
- 15 Example 7. Preparation of compound (14):
(i) Preparation of compound (13):
Calcium oxide (0.12 g, 2.2 mmol) was added to a solution of 1-[(4-Chloro-phenyl)-pyridin-2-yl-methyl]-piperazine(3) in DMF (3 ml) at room temperature. 4-(3-chloropropyl)imidazole(12) (prepared as reported by G. J. Durant *et al.*, *J. Med. Chem.*, **28** (10), pp. 1414-1422. (1985)) (0.39 g, 1 mmol) was added and
- 20 the mixture heated to 65 °C for 5 days. The reaction was cooled to room temperature and diluted with ether. Celite was added

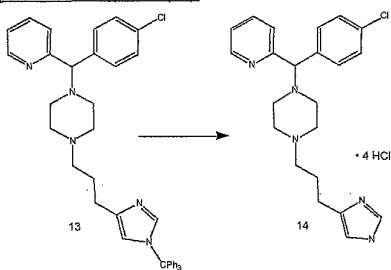
WO 02/44141

PCT/US01/29062



and the mixture was filtered. The filtrate was poured into water and extracted twice with ether. The combined organics were washed with water and brine and dried over magnesium sulfate. Concentration gave a tan foam which was chromatographed on a silica gel column (5% MeOH/NH₃ in CH₂Cl₂) to give compound (13) as a white solid. MS(FAB) 638 (MH⁺).

(ii) Preparation of compound (14):



Compound (13) from Example 7(i) (0.25 g, 0.4 mmol) was treated with 1 N HCl in MeOH (20 mL) and heated to 60 °C for 2 h. The reaction was cooled to

WO 02/44141

28

PCT/US01/29062

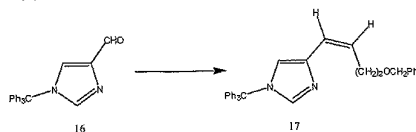
room temperature, and the white solid that had formed was removed by filtration. The filtrate was washed with ethyl acetate and the aqueous layer was concentrated to give the HCl salt of the title compound (14) as a yellow glass. MS(FAB) 396 (MH⁺).

- 5 Example 8. Preparation of ω -[1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-butanal (19):
 (i) Preparation of 1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-carboxaldehyde (16):



- Commercially available 4-imidazole carboxaldehyde (15) (from Maybridge
 10 Chemical Company, Cornwall, U.K.) (35.0 g, 364 mmol) was reacted according
 to literature procedure (Kelley, *J. Med. Chem.* **20** (5), 721 (1977)) to afford the
 desired tritylated product (16) as an off-white solid, mp. 186.5-194° C.
 Trituration of this product with ether yielded a cream-colored powder with mp
 195-197° C.

- 15 (ii) Preparation of 4-[(Z)-4-(phenylmethoxy)-1-butenyl]-1-(
 triphenylmethyl)-1H-imidazole (17):



- To a mechanically stirred solution of the aldehyde (16) (19.65 g, 58.1
 mmol) in dry tetrahydrofuran (1 L), was added (3-benzyloxypropyl)triphenyl
 20 phosphonium bromide (30.02 g, 61.1 mmol). The resulting suspension was
 cooled to 15 °C, and then a 1.0 M solution (61.4 mL; 61.4 mmol) of potassium *t*-
 butoxide in tetrahydrofuran was added over five minutes. The reaction mixture
 was allowed to warm to room temperature and was stirred for 2 h. The reaction
 mixture was filtered through Celite; the filter cake was washed with
 25 tetrahydrofuran (2 x 150 mL); the filtrate and washings were combined, diluted
 with ether (800 mL) and refiltered through fresh Celite. The filtrate was
 concentrated under vacuum, and the residue was chromatographed on silica

WO 02/44141

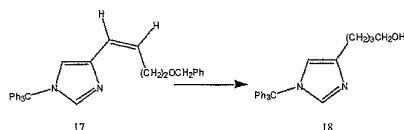
29

PCT/US01/29062

gel, eluting with a gradient of hexanes-ethyl acetate (3:1 to 2:1), to obtain the title compound (17) as a pale yellow powder, mp 101-104 °C. MS(FAB) 471 (MH⁺).

(iii). Preparation of 1-(triphenylmethyl)-1H-imidazole-4-butanol (18):

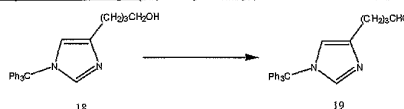
5



A mixture of the olefinic ether (17) (18.27 g, 38.8 mmol) in anhydrous methanol (350 mL), 1.0 M ethereal hydrochloric acid (38.8 mL, 38.8 mmol) and 10% palladium-on-carbon catalyst was hydrogenated at 48 psi for 30 min. on a Parr shaker. It was then filtered through celite and the filter cake was washed with methanol. The combined filtrate and washings were concentrated and dried under high vacuum to obtain the title compound (18) as an off-white solid. MP 144-146 °C.

10

(iv) Preparation of ω-[1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-butanal (19):



15

In a dry flask equipped to provide an inert gas atmosphere, a solution of oxalyl chloride (2.18 mL, 25.0 mmol) in dry dichloromethane (50 mL) was prepared and cooled to -60 °C in a CO₂-acetone bath. A solution of dimethylsulfoxide (3.60 mL, 50.7 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) was added dropwise over 5-10 min., while maintaining the reaction temperature at -55 to -60 °C. It was stirred an additional 5 min at -60 °C; then a solution of compound (18) (8.67 g, 20.7 mol) in dry dichloromethane (140 mL) was added over 15-20 minutes, maintaining reaction temperature in the range of -55 to -60 °C. Stirring of the mixture was continued at -60 °C for one hour; then neat triethylamine (17.6 mL, 12.6 mmol) was added at a rate such that the reaction temperature was maintained at -55 to -60 °C. The reaction was stirred for 5

20

25

WO 02/44141

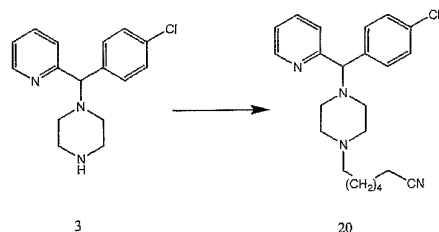
30

PCT/US01/29062

- min. at this temperature, the cooling bath was removed, and stirring continued at room temperature for 1.5 h. The reaction mixture was washed with water (4 x 50 mL), then brine (75 mL); dried over anhydrous magnesium sulfate; and solvent removed under vacuum to obtain a viscous oil. If triethylamine
- 5 hydrochloride remained, the residual oil was dissolved in diethyl ether (100 mL), washed with water (1 x 30 mL; 2 x 10 mL), then with brine (30 mL), and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was removed under vacuum to obtain the title aldehyde (19) as a viscous yellow oil, sufficiently pure for further use. MS(FAB) 381 (MH⁺).

10 Example 9. Preparation of compound (23):

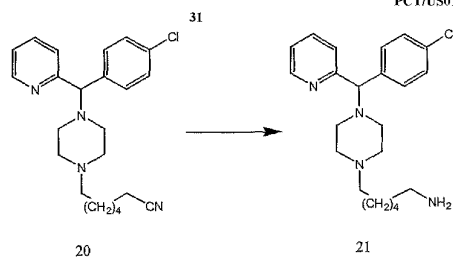
(i) Preparation of compound (20):



- A solution of 1-[(4-chlorophenyl)pyridin-2-ylmethyl]piperazine(3) (1.44 g, 5 mmol) in dry acetonitrile (15 mL) was treated with solid potassium carbonate (2.07 g, 15 mmol) and 7-bromo heptanenitrile (from Aldrich) (0.95 g, 5 mmol). The reaction was heated to 90 °C for 20 h. The reaction was cooled to room temperature, diluted with water (25 mL) and extracted with toluene (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water, brine and dried over sodium sulfate. Concentration of the solvent layer afforded an oil which was
- 15 purified on a flash column (5% MeOH/NH₃ in CH₂Cl₂) to give compound (20) as a tan oil.
- 20

(ii) Preparation of compound (21):

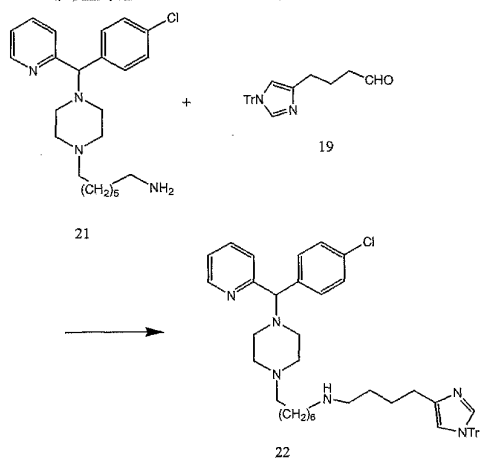
PCT/US01/29062



Compound (20) was reacted in a similar manner as described in *Arch.*

Phar. 1996, 329, 87, to afford compound (21). MS(FAB) 401 (MH⁺).

(iii) Preparation of compound (22):



5

Compound (21) (0.4 g, 1 mmol), the imidazole-butylaldehyde (19) (0.38 g, 1 mmol) and 3Å molecular sieves (0.8 g) were stirred at room temperature in trifluoroethanol (15 mL) for 2 h. Sodium triacetoxyborohydride (from Aldrich) was added and the reaction stirred for 20 h. The sieves were then removed by filtration and the filtrate concentrated. The residue was purified on a silica gel

WO 02/44141

PCT/US01/29062

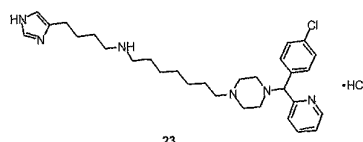
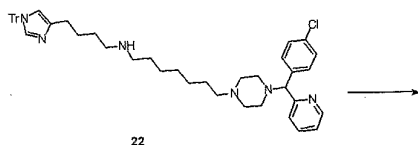
32

column (5%-10% MeOH/NH₃ in CH₂Cl₂) to give compound (22) as an oil.
MS(FAB) 765 (MH⁺).

(iv) Preparation of compound (23):

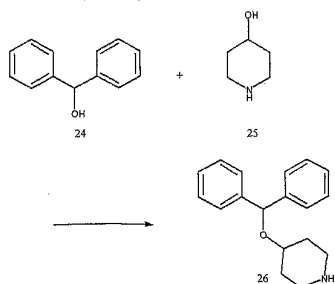
In a manner similar to that described in Example 7 (ii), compound (22)

- 5 (0.34 g, 0.46 mmol) was deprotected to give the HCl salt of the title compound (23). MS(FAB) 523 (MH⁺).



Example 10. Preparation of compound (28):

- 10 (i) Preparation of compound (26):



A solution of compound (24) (available from Aldrich) (2.75 g, 15 mmol), 4-hydroxypiperidine (25) (from Aldrich) (1.52 g, 15 mmol), and p-toluenesulfonic

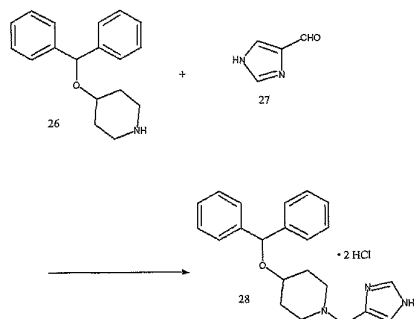
WO 02/44141

33

PCT/US01/29062

- acid (3.04 g, 16 mmol) in toluene (50 mL) was heated to reflux with azeotropic removal of the water using a Dean-Stark trap. When complete, the reaction was cooled to room temperature and washed with 10% NaOH, water, and brine, and dried over magnesium sulfate. Concentration afforded an amber oil (3.57 g) which was dissolved in ether (75 mL) and treated with 1N HCl in ether (20 mL). A white precipitate formed which was collected by filtration and dried under vacuum affording compound (26) as a white solid. MS(Cl) 268 (MH⁺).

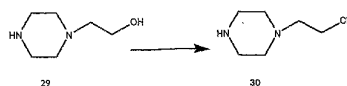
(ii) Preparation of compound (28):



- Compound (26) (0.61 g, 2 mmol) was reacted in a manner similar to that described in Example 9(iii), substituting 4-imidazole carboxaldehyde (27) (from Maybridge). The product was stirred with 1N HCl in methanol at 60 °C for 2 h and then was concentrated and washed with ethyl acetate to give the HCl salt of compound (28) as a white solid. MS(FAB) 348 (MH⁺).

Example 11. Preparation of compound (31):

(i) Preparation of compound (30):



- A stirred suspension of the hydrochloride salt of 1-(2-hydroxyethyl)piperazine (29) (170 g, 1.02 mol) and thionyl chloride (190 ml) was heated under

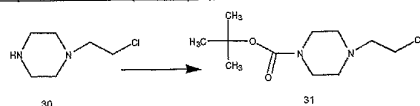
WO 02/44141

PCT/US01/29062

34

reflux for 5 h and then concentrated. The solid residue was triturated with ether and filtered to give compound (30) as the hydrochloride salt. MS(Cl) 149 (MH⁺).

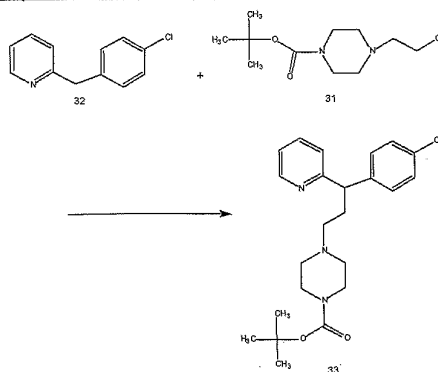
(ii) Preparation of compound (31):



- 5 To a cooled (ice bath) suspension of sodium carbonate (240 g, 2.86 mol) in water (800 ml) was added portionwise the entire quantity of compound (30) obtained from step (i) above and stirred for 1 h. Then di-tert-butyl dicarbonate (300 g, 1.38 mol) in CH₂Cl₂ (1 L) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated to an oil which crystallized in cold hexane to afford compound (31). MS(FAB) 249 (MH⁺), MP 62-64°C.
- 10

Example 12. Preparation of compound (36):

(i) Preparation of compound (33):



- 15 To a stirred suspension of sodamide [prepared from metallic sodium (1.5 g) in liquid ammonia] in liquid ammonia (300 ml) at approximately -40 °C was added dropwise a solution of 2-(4-chlorobenzyl)pyridine (32) (from Aldrich) (10.2 g, 0.05 mol) in THF (15 ml) over 15 min. Then a solution of compound (31) (15 g, 0.06 mol) in THF (50 mL) was added. The mixture was stirred and allowed to

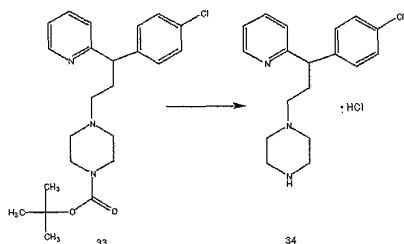
WO 02/44141

35

PCT/US01/29062

warm up to room temperature over 18 h. The residue was treated with saturated aqueous ammonium chloride (50 ml) and extracted with ether. The combined extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography eluting with ethyl acetate to produce compound (33) as a syrup. MS(FAB) 416 (MH^+).

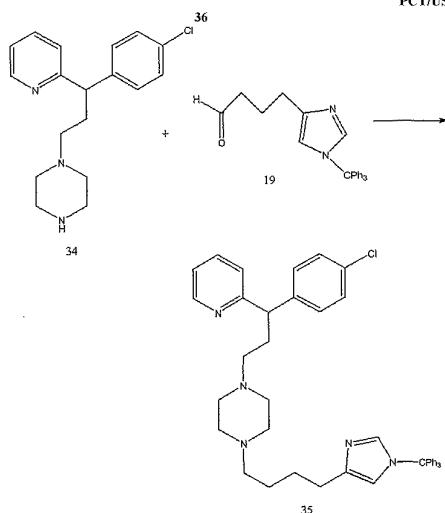
(ii) Preparation of compound (34):



A solution of compound (33) (6.5 g, 0.014 mol) in methanol (60 mL) and 15% HCl (aqueous) (60 ml) was heated under reflux for 18 h. Concentration of the mixture afforded the HCl salt of compound (34). MS(Cl) 316 (MH^+), MP 220-230 °C.

(iii) Preparation of compound (35):

PCT/US01/29062

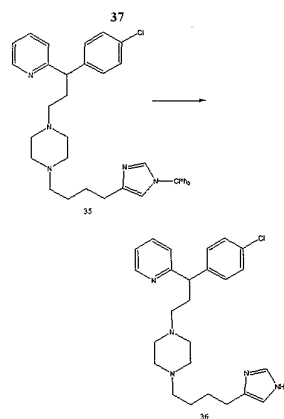


To a solution of compound (34) (1.0 g, 2.35 mmol) in methanol (20 ml) was added ground sodium hydroxide (0.25 g, 6.25 mmol), followed by 2 drops of acetic acid, a solution of compound (19) from Example 8(iv) (0.89 g, 2.3 mmol) in 1,1,1-trifluoroethanol (40 mL), and sodium cyanoborohydride (0.11 g, 1.77 mmol). After stirring for two days, the mixture was filtered and concentrated. The residue was basified with 1N sodium hydroxide and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude product was purified by flash silica gel chromatography eluting with (1:4) methanol:ethyl acetate to afford compound (35) as a syrup. MS(Cl) 680 (MH⁺).

(iv) Preparation of compound (36):

WO 02/44141

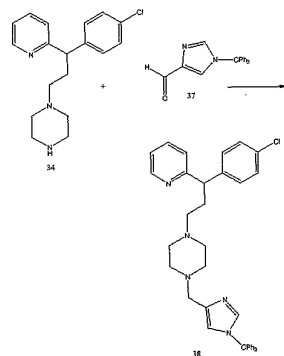
PCT/US01/29062



A solution of compound (35) (0.96 g, 1.41 mmol) in 15% aqueous HCl (20 mL) and methanol (20 mL) was heated under reflux for 1 h. Concentration, and subsequent filtration and washing with ether afforded the HCl salt of compound (36). MP 225-230°C.

Example 13. Preparation of compound (39):

(i) Preparation of compound (38):



WO 02/44141

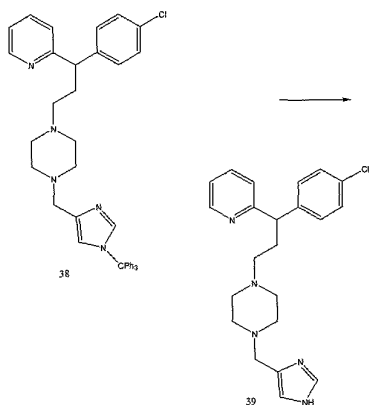
PCT/US01/29062

38

To a solution of compound (34) (1.0 g, 2.35 mmol) in methanol (15 mL) was added ground potassium hydroxide (0.08g, 1.42 mmol), followed by 4-imidazol-carboxaldehyde(37) (from Maybridge) (0.8 g, 2.35 mmol), magnesium sulfate (1.0 g) and a solution of sodium cyanoborohydride (0.145 g, 2.3 mmol) in methanol (10 mL). After stirring for 48 h, the reaction was filtered and concentrated. The residue was basified with 0.5 N sodium hydroxide. The precipitate was filtered and purified by flash silica gel column chromatography eluting with 5:95 methanol:CH₂Cl₂ affording the title compound (38) as a solid. MS(FAB) 638 (MH⁺).

(ii) Preparation of compound (39):

Compound (38) was reacted in a manner similar to that described in Example 12 (iv) affording the HCl salt of compound (39). MS(Cl) 396 (MH⁺), MP 220-230 °C.

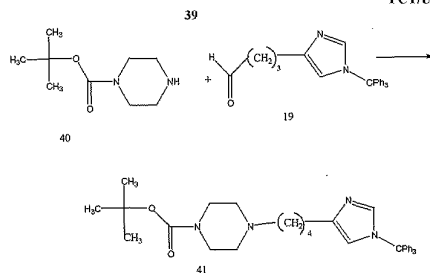


15

Example 14. Preparation of compound (45):

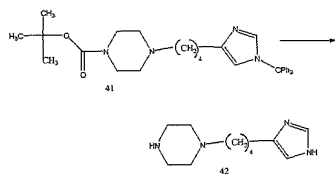
(i) Preparation of compound (41):

PCT/US01/29062



To a stirred solution of t-butyloxycarbonyl-piperazine(40) (from Aldrich) (2.6 g, 0.014 mol) and compound (19) in 1,1,1-trifluoroethanol (60 mL) were added 3Å molecular sieves (7 g) and sodium cyanoborohydride (0.87 g, 0.014 mol). After stirring at room temperature for 20 h, the reaction was filtered and concentrated. The residue was basified with saturated sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to a syrup. Further purification by flash silica gel column chromatography eluting with 3-10% methanol/ethyl acetate afforded compound (41) as a glass. MS(FAB) 551 (MH⁺).

(ii) Preparation of compound (42):

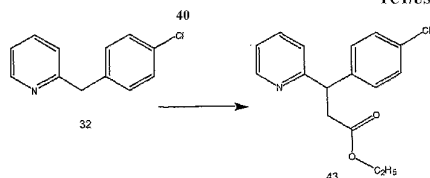


Compound (41) was reacted in a manner similar to that described in Example 12 (iv) affording the HCl salt of compound (42). MS(Cl) 209 (MH⁺), MP 290-300 °C.

(iii) Preparation of compound (43):

WO 02/44141

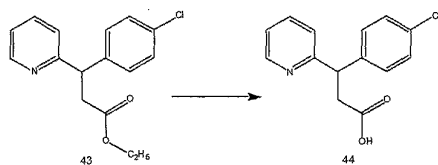
PCT/US01/29062



To a stirred suspension of sodamide (1.1 mol) in liquid ammonia (1.5 L) at approximately -40°C , was added 2-(4-chlorobenzyl)pyridine(32) (from Aldrich) (203.5 g, 1 mol) followed by ethyl bromoacetate (168.0 g, 1 mol). The mixture was stirred and warmed up to room temperature as excess ammonia evaporated. The residue was treated with water and extracted with ether. Combined ether extracts were concentrated and the oil residue was distilled to produce compound (43) as a brown oil. BP $168-180^{\circ}\text{C}$.

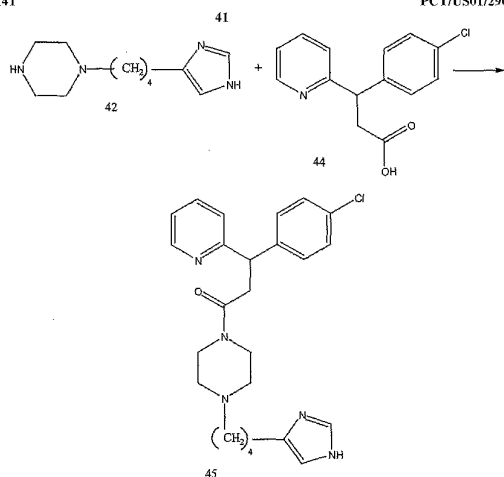
(iv) Preparation of compound (44):

Compound (43) (90.5 g, 0.31 mol) and a solution of potassium hydroxide (45 g, 0.8 mol) in ethanol (1.2 L) were refluxed for 3 h. Concentration and trituration of the residue with 2% aqueous HCl (1.6 L) afforded compound (44). MP $179.5-180.5^{\circ}\text{C}$.



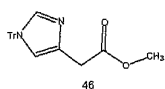
(v) Preparation of compound (45):

PCT/US01/29062



To a suspension of compound (42) (1.7 g, 5.1 mmol) in CH_2Cl_2 (60 ml) and DMF (15 ml) at -10°C , were added N,N-diisopropylethyl-amine (3.7 g, 28.7 mmol), compound (44) (1.4 g, 5.35 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (from Aldrich) (0.73 g, 5.35 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.1 g, 5.7 mmol). After stirring at room temperature for 18 h, the reaction was diluted with CH_2Cl_2 , washed with 2% NaHCO_3 and water. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated to an oil. Further purification by flash silica gel column chromatography eluting with (90:8:0.5) CH_2Cl_2 :methanol:28% ammonium hydroxide afforded compound (45) as a glass. MS(Cl) 452 (MH^+).

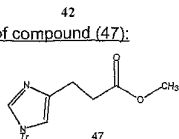
Example 15. Preparation of compound (46):



The preparation of compound (46) is described by N-Y. Shih *et al.*;
15 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998) 8; 243-248.

WO 02/44141

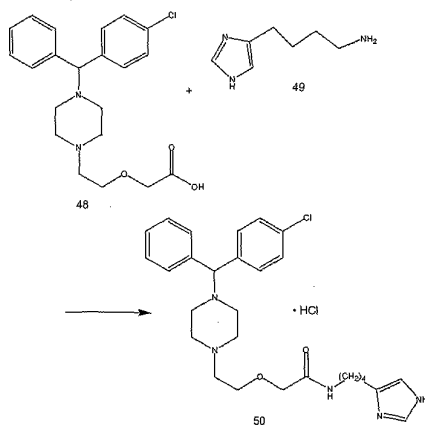
PCT/US01/29062

Example 16. Preparation of compound (47):

The preparation of compound (47) is described by Clitherow *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 8, 833-838, was tritylated as in Example 1 to provide compound (47).

Example 17. Preparation of compound (50):

4-(1-Trityl-1H-imidazol-4-yl)-butylamine(49) (R. Wolin *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998) 8, 2157-2162. (0.125 g, 0.9 mmol) was detritylated in the same manner as Example 7(ii) and reacted with commercially available (from Jensen Chemical Limited, London, United Kingdom) cetirizine (48) (0.402 g, 0.99 mmol) in a similar manner as described in Example 14(v). The product was dissolved in ethyl acetate

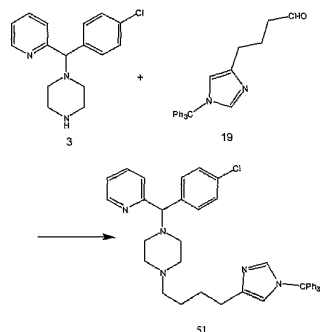


(20 ml) then treated with 1 M HCl/Et₂O (1.26 mL). Trituration and vacuum concentration afforded the HCl salt of the title compound (50) as a tan powder. HRMS: (MH⁺) 510.2625/510.2636.

WO 02/44141

PCT/US01/29062

43

Example 18. Preparation of Compound (52).(i). Preparation of Compound (51).

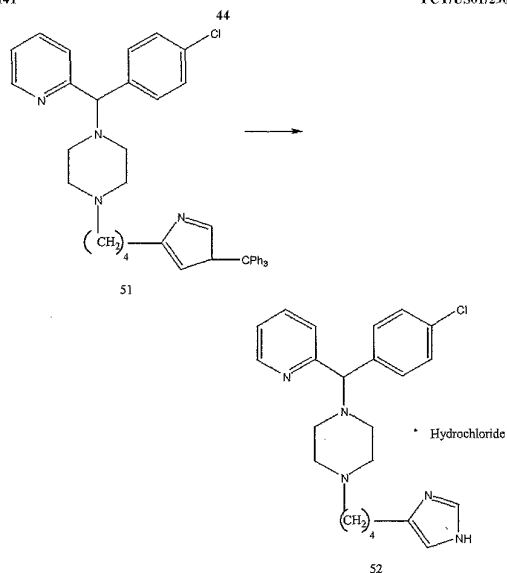
- Compound (19) (0.409 g, 1.076 mmol) and 1-[(4-chlorophenyl)-pyridin-2-yl-methyl]-piperazine (3) (0.310 g, 1.076 mmol) were dissolved in methanol (20 ml). Methanesulfonic acid (69.8 microliters, 1.076 mmol), magnesium sulfate (0.259 g, 2.15 mmol), and 3Å molecular sieves (0.260 g) were successively added and stirred at room temperature for 0.5 h. Then a solution of sodium cyanoborohydride in methanol (20 ml) was added in one portion via syringe.
- The resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature. The reaction was then filtered through a pad of celite and partitioned between CH_2Cl_2 and 1.1 M NaHCO_3 . The organic layer was extracted and washed with water, then with brine, filtered through Na_2SO_4 and concentrated to an off-white semisolid. The product was further purified by flash silica column chromatography eluting with CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH (95:5:0.5) to afford the title compound (51) as a pale pink powder. MS (MH^+) 652.

(ii). Preparation of Compound (52):

- Compound (51) from Example 24 (i) above was detritylated in a manner similar to that described in Example 12(iv). The crude product was chromatographed over silica gel, eluting with CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH (92.5:7.5:0.5) to obtain the free base form of compound (52) which was

WO 02/44141

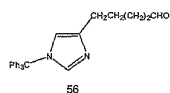
PCT/US01/29062



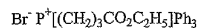
then treated with 1.0 M HCl / ethanol to afford the title compound (52) as the hydrochloride salt.

Example 19. Preparation of ω -[1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-pentanal

5 (56):



(i) Preparation of (ethoxycarbonylprop-1-yl)triphenyl phosphonium bromide (53):



10

A mixture of triphenylphosphine (24.6 g; 0.0936 mol) and ethyl 4-bromobutyrate (from Aldrich) (14.4 mL; 0.101 mol) was heated from room

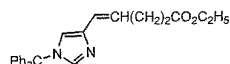
WO 02/44141

45

PCT/US01/29062

temperature to 105 °C over a period of 15-20 minutes; then heating was continued at 105 °C for 10 minutes. The solution was allowed to cool, but while still warm, diethyl ether (50 mL) was cautiously added via a condenser. The resultant gum was triturated to obtain a white powder. Ether was decanted,
 5 fresh diethyl ether (50 mL) was added, and trituration continued for 10 min. The reaction mixture was filtered, the filter cake washed with diethyl ether, and then solvent was removed under vacuum from the combined filtrate and washings to obtain a mixture of oil and solids. This mixture was heated to 100 °C; was cautiously treated with diethyl ether (2 x 55 mL); and the trituration, filtration,
 10 and concentration sequence described above was repeated. The two batches of white solids obtained from this process were combined, triturated with toluene (150 mL), filtered, and the collected solids were washed with toluene and dried under high vacuum to obtain the title salt (53). FABMS 377 (M⁺) mp 177-179 °C.

(ii) Preparation of ethyl 5-[1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-4-Z-pentenoate (54):
 15 pentenoate (54):



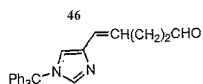
54

Under a nitrogen atmosphere, the triphenylphosphonium salt (53) (14.0 g, 0.0305 mol) was added to a stirred solution of aldehyde (16) (9.81 g, 0.029 mol) in tetrahydrofuran (500 mL). The resultant suspension was cooled to 0-5 °C, 1 M potassium *t*-butoxide in tetrahydrofuran (31 mL, 0.031 mol) was added over 3-5 min., and the mixture was stirred for 20 min. at 0-5 °C. Celite was added to the reaction mixture, which was stirred briefly, filtered, and the filter cake washed with diethyl ether, followed by dichloromethane. The combined
 25 filtrate and washings were concentrated under vacuum. The residual oil was chromatographed on silica gel. Elution with a gradient of hexanes-ethyl acetate (3:1 → 2:1) yielded the title compound (54) as a white solid. FABMS 437 (MH⁺) mp 90-92.5 °C.

(iii). Preparation of 5-[1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-4-Z-pentenal (55):
 30 (55):

WO 02/44141

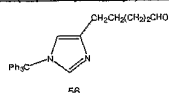
PCT/US01/29062



55

To a stirred solution of the ester compound (54) (671 mg, 1.54 mmol) in dry dichloromethane (12 mL) contained in a cold bath, was added a 1.0 M solution of DIBAL-H in toluene (3.08 mL, 3.08 mmol) over approximately 4 min., while maintaining the reaction temperature at -55 to -60 °C. After 8-10 min. of stirring at -58 °C, the reaction was quenched by the addition of methanol (0.4 mL) and water (6 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The gelatinous precipitate that formed was removed by filtration through celite. The filter cake was washed with dichloromethane, and the combined filtrate and washings were dried over anhydrous magnesium sulfate. The drying agent was filtered, and evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the title aldehyde (55) as a white powder. FABMS 393 (MH⁺); mp 117.5-120 °C.

(iv) Preparation of ω-[1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-pentanal (56):

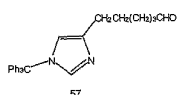


56

A mixture of the unsaturated aldehyde (5.42 g; 13.8 mmol) and 5% palladium-on-charcoal catalyst (0.50 g) in anhydrous methanol (130 mL) was hydrogenated for 30 min. at 30-35 psi on a Parr shaker. The catalyst was filtered through celite. Evaporation of the filtrate under reduced pressure and drying of the residue under high vacuum yielded the title compound (56) as a yellow viscous oil or glass sufficiently pure for further chemistry. FABMS 395 (MH⁺).

Example 20. Preparation of ω-[1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-hexanal

(57):



57

WO 02/44141

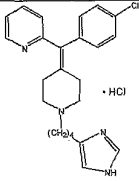
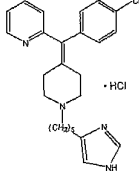
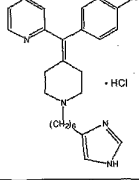
47

PCT/US01/29062

The title compound (57) was prepared in a manner similar to that described in Example 19 above, substituting 4-carboethoxybutyl triphenyl phosphonium bromide (from Lancaster Chemicals) for phosphonium salt (53) from Example 19, step (i).

- 5 In a manner similar to that described in Example 18, reacting 2-[(4-chlorophenyl)-piperidin-4-ylidene-methyl]-pyridine(58) (prepared according to John J. Piwinski *et al. J. Med. Chem.* 34(1) (1991) 457-461) with the appropriate aldehyde (from Examples 8, 19, or 20), the following compounds were prepared:

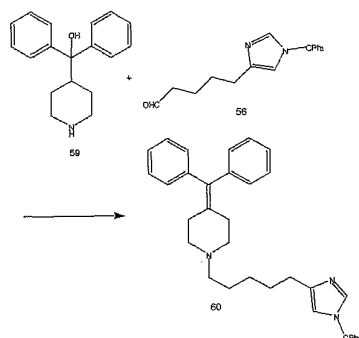
10

Ex. #	Compound	name	ms (MH ⁺)
21	 • HCl	2-[(4-Chloro-phenyl)-(1-[4-(1H-imidazol-4-yl)-butyl]-piperidin-4-ylidene)-methyl]-pyridine (72).	407
22	 • HCl	2-[(4-Chloro-phenyl)-(1-[5-(1H-imidazol-4-yl)-pentyl]-piperidin-4-ylidene)-methyl]-pyridine (73).	421
23	 • HCl	2-[(4-Chloro-phenyl)-(1-[6-(1H-imidazol-4-yl)-hexyl]-piperidin-4-ylidene)-methyl]-pyridine (74).	435

WO 02/44141

PCT/US01/29062

48

Example 24. Preparation of compound (61):**(i) Preparation of compound (60):**

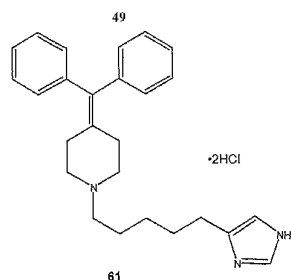
Diphenyl-4-piperidinomethanol (59) (from Maybridge Chemicals) (0.500, 5 1.87 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethanol (8.1 mL), and then ω-[1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-pentanal(56) (0.67 g, 1.70 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 2 min at room temperature before adding sodium triacetoxy borohydride (0.9 g, 4.25 mmol). After stirring for an additional 1.5 h, the reaction was quenched with sodium bicarbonate and extracted with 10 EtOAc. The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The product was further purified by preparative thin layer chromatography, eluting with 5% MeOH:CH₂Cl₂.

(ii) Preparation of compound (61):

The trityl-N-protected product (60) from Example 24 (i) above was treated 15 with 4 M HCl in dioxane and refluxed for 8 h. The reaction was cooled and the solvent decanted off. Trituration with diethyl ether, followed by filtration, afforded the title compound (61) as the HCl salt. MS (Cl⁺/CH₄) 385.

WO 02/44141

PCT/US01/29062



General Procedure for H₁-Receptor Binding Assay:

- The procedure used was based on that disclosed in V.T. Tran *et al*, "Histamine H₁ receptors identified in mammalian brain membranes with [³H]mepyramine", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **75** (1978) 6290-6294.
- I. Tissue preparation protocol for histamine H₁ receptor binding assay:
1. The tissue source was male Sprague-Dawley rat brain. These were purchased stripped and frozen (available from Rockland Corporation, Gilbertsville, Pennsylvania). The buffer used was ice-cold 50 mM Tris-HCl, pH 7.5. (The pH was determined at 25° C.)
 2. The brains were spread out on plastic wrap on the benchtop and allowed to thaw for 10 - 15 min. After this, everything was kept ice-cold.
 3. Two brains were put in each 50 ml round bottom centrifuge tube and 25 ml of buffer was added. Then they were broken up with a Polytron (from Brinkmann Instruments, Westbury, New York) equipped with a PT-10 tip at setting 6 for 30 sec.
 4. The volume in the tube was brought up to 45 ml and mixed and the particulate material was centrifuged at 1000 *xg* (3000 rpm, SS-34 rotor) for 10 min to remove nuclei and unbroken cells.
 5. Pellets were discarded and the supernatants were centrifuged 10 min at 50,000 *xg* (20,000 rpm, SS-34 rotor).
 6. The high-speed pellets were resuspended in a volume of Tris buffer equal to the original (4 ml), the contents of all tubes were pooled, and a sample was taken for BCA protein assay. The material was aliquotted, 45 ml per

WO 02/44141

50

PCT/US01/29062

round-bottom tube, and the resuspension was recentrifuged. The yield of protein was approximately 20 mg/brain, so there was about 40 mg of protein per tube.

7. Pellets were frozen at -80° C.

5 II. H₁ Histamine receptor binding assay:

Materials: 96-well, deep-well, polypropylene plates, [³H] pyrilamine, 20-30 Ci/mmol, from Dupont NEN Life Science Products, Boston, Massachusetts), chlorpheniramine maleate (from Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey) as standard, stored as frozen 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸M solutions.

10 1. The compounds for assay were independently solubilized at 1 mg/ml DMSO by vortexing, or if necessary by sonication. The first dilution, 100-fold, was made in 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, at room temperature. The three or four subsequent ten-fold serial dilutions were made in 1% DMSO/50 mM Tris-HCl, pH 7.5. Drug solutions and assay plates were kept at room temperature during
15 the course of the assay set up.

2. Test compounds were assayed at four or five concentrations: 1, 0.1, 0.01, 0.001, and 0.0001 µg/ml. Twenty µl of drug solution was pipeted into each of three wells. A chlorpheniramine maleate standard was assayed at 10⁻⁹ to 10⁻⁸ M, 20 µl of each of the appropriate solutions being pipeted into triplicate wells.

20 Total and nonspecific (10⁻⁸ M chlorpheniramine maleate) binding were determined at least in quadruplicate. For total binding, 20µl of buffer was pipeted and for nonspecific 20 µl of 10⁻⁸ M chlorpheniramine maleate was pipeted into each well.

3. [³H]Pyrilamine was diluted approximately 2000-fold with ice-cold mM Tris-HCl, pH 7.5 (to a working concentration of 20-25 nM), and put on ice.
25

4. A frozen tissue pellet was thawed in a 25°C water bath, resuspended in 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, at 1.7-2 mg/ml by brief break-up on the Polytron, and put on ice.

5. Twenty µl of diluted [³H]pyrilamine was added to each well.

30 6. One hundred fifty µl of tissue suspension was added to each well.

7. The top of the plate was covered and it was placed in a 25°C shaking water bath (about 60 oscillations/min) for 30 min.

WO 02/44141

51

PCT/US01/29062

8. Samples were filtered on a Tomtec Mach 2 harvester (available from Tomtec Corporation, Orange, Connecticut) through a GF/B filter mat (from Wallac, Inc., Gaithersburg, Maryland) presoaked in 0.3% polyethylenimine. Each sample was thrice washed with ice-cold 50 mM Tris-HCl, pH 7.5 dried 20
5 sec on the Tomtec, and dried 3-4 min in a microwave oven on a paper towel. The filter was impregnated with MELTILEX brand wax scintillant (from Wallac Corporation) and counted on a Betaplate scintillation counter (from Wallac Corporation).
9. Specific binding was determined as the difference between total and nonspecific binding. The percent inhibition in the presence of inhibitor or standard was determined using the formula:
[1-(sample binding-nonspecific binding)/specific binding]x100
For compounds that inhibit more than 50% at 1 µg/ml, an IC₅₀ value was interpolated from proximate concentrations. The value was converted to a nM
15 value using the compound formula weight and a K_i value was calculated using the equation of *Cheng and Prusoff* ($K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$), [Y-C. *Cheng and W.H. Prusoff*, "Relationship between the inhibitory constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (IC₅₀) of an enzymatic reaction", *Biochem. Pharmacol.* 22 (1973) 3099-3108]. Lower value
20 of K_i indicates greater binding affinity.

General Procedure for H₂-Receptor Binding Assay

- The source of the H₂ receptors in this experiment was guinea pig brain. The animals weighed 400-600 g. The brain tissue was homogenized with a solution of 50 mM Tris, pH 7.5. The final concentration of tissue in the
25 homogenization buffer was 10% w/v. The homogenates were centrifuged at 1,000 x g for 10 min. in order to remove clumps of tissue and debris. The resulting supernatants were then centrifuged at 50,000 x g for 20 min. in order to sediment the membranes, which were next washed three times in homogenization buffer (50,000 x g for 20 min. each). The membranes were
30 frozen and stored at -70°C until needed.
- All compounds to be tested were dissolved in DMSO and then diluted into the binding buffer (50 mM Tris, pH 7.5) such that the final concentration was 2 µg/ml with 0.1% DMSO. Membranes were then added (400 µg of protein) to

WO 02/44141





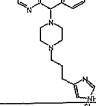
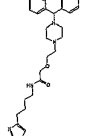
52

PCT/US01/29062

- the reaction tubes. The reaction was started by the addition of 3 nM [^3H]R- α -methyl histamine (8.8 Ci/mmol) or 3 nM [^3H]N $^{\alpha}$ -methyl histamine (80 Ci/mmol) and continued under incubation at 30°C for 30 min. Bound ligand was separated from unbound ligand by filtration, and the amount of radioactive ligand bound to the membranes was quantitated by liquid scintillation spectrometry. All incubations were performed in duplicate and the standard error was always less than 10%. Compounds that inhibited more than 70% of the specific binding of radioactive ligand to the receptor were serially diluted to determine a K_i (nM). The results are given in **Table 1** for the HCl salt of the indicated compounds.

10

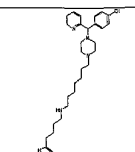
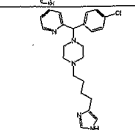
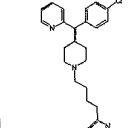
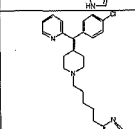
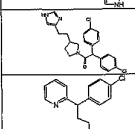
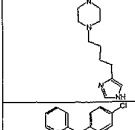
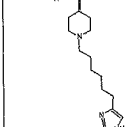
TABLE 1

STRUCTURE	H ₃ K _i (nM)	H ₃ % inhibition	H ₁ K _i (nM)	H ₁ % inhibition
	73		5	
	101		1.7	
		15		
		62	80	
	66		40	
	39		11	

WO 02/44141

53

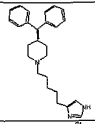
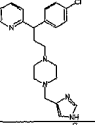
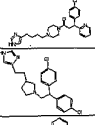
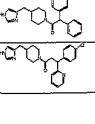
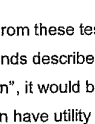
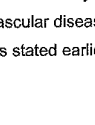
PCT/US01/29062

	21		18.5	
	39		5	
	3		4.5	
	8		4.5	
	9.5			2
	7		21	
	11		3	

WO 02/44141

54

PCT/US01/29062

	19		28	
	130		25	
	32			14
	25			18
	66		50	
	0.3		19	

- From these test results and the background knowledge about the compounds described in the references in the section "Background of the invention", it would be apparent to the skilled artisan that the compounds of the
- 5 Invention have utility in treating inflammation, allergy, diseases of the GI-tract, cardiovascular disease, disturbances of the central nervous system and the like diseases stated earlier.

WO 02/44141

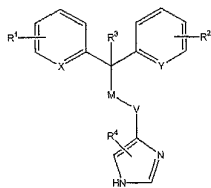
PCT/US01/29062

55

CLAIMS

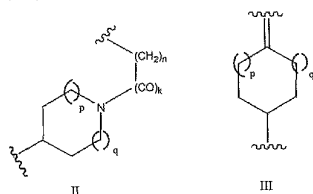
What is claimed is:

1. A compound, including enantiomers, stereoisomers and tautomers thereof, or pharmaceutically acceptable salts or solvates of said compound, with
- 5 said compound having the general structure shown in Formula I:



Formula I

M is a moiety having a general structure shown in Formula II or III:



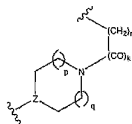
- 10 where $k = 0$ or 1 , $n = 0-5$, and $p = q = 0, 1$ or 2 with the proviso that when M is Formula III, R^3 is absent;
- V is a moiety selected from the group consisting of C_1-C_8 alkyl; $-(CH_2)_k-A-(CH_2)_l-$; and $-(CH_2)_c-A-(CH_2)_m-C(O)-N(R^7)-(CH_2)_d-$, where A is $-O-$, $-S(O)_2-$, and $-NR^7-$; $m = 0, 1, 2$ or 3 ; x is a whole number in the range $2-8$; y is a whole number in
- 15 the range $1-5$; c is a whole number in the range $2-4$; and $r = 0, 1$ or 2 ; d is a number in the range $0-5$;
- X and Y are independently selected from the group consisting of N, CH, and N(O);
- Z is selected from the group consisting of N, CH and N(O);
- 20 R^1 and R^2 may each number $1-4$ and are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, polyhalolower alkyl, polyhalolower alkoxy, $-OH$, CN , NO_2 , or $COOR^5$;

WO 02/44141

56

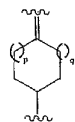
PCT/US01/29062

- R^3 is selected from hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxyl, with the proviso that when n and k are both 0, then R^3 is not -OH or alkoxy;
 R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, polyhalolower alkyl or -OH; and
- 5 R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen, lower alkyl, substituted or unsubstituted phenyl; and substituted or unsubstituted benzyl.
2. The compound of claim 1, wherein R^4 is H.
3. The compound of claim 2, wherein R^1 and R^2 are independently selected from H, halogen, or polyhalolower alkyl.
- 10 4. The compound of claim 1, wherein M is:



and p and q are independently 0 or 1.

5. The compound of claim 1, wherein M is:



15

and $p = q = 1$.

6. The compound of claim 4, wherein R^4 is H; $R^1 = R^2 =$ H, halogen, hydroxy or alkoxy; and R^3 is H or lower alkyl.
7. The compound of Claim 6, wherein $V = C_1 - C_8$ alkyl.
- 20 8. The compound of claim 5, wherein R^4 is H; and $R^1 = R^2 =$ H, halogen, hydroxy or alkoxy.
9. The compound of Claim 8, wherein $V = C_1 - C_8$ alkyl.
10. A pharmaceutical composition comprising as an active ingredient a compound of claim 1.
- 25 11. A pharmaceutical composition for use in treating inflammation, allergy, allergic rhinitis, nasal congestion, diseases of the GI-tract, cardiovascular

WO 02/44141

57

PCT/US01/29062

disease, or disturbances of the central nervous system as well as allergy-induced airway responses, nasal congestion and obesity, said composition comprising as an active ingredient a compound of claim 1.

12. The pharmaceutical composition of claim 10 additionally comprising a
5 pharmaceutically acceptable carrier.

13. A method of treating inflammation, allergy, nasal congestion, diseases of the GI-tract, cardiovascular disease, or disturbances of the central nervous system as well as allergy-induced airway responses, and obesity, said method comprising administering to a mammalian patient in need of such treatment a
10 pharmaceutical composition which comprises therapeutically effective amounts of a compound of claim 1.

14. The use of a compound of claim 1 for the manufacture of a medicament for the treatment of inflammation, allergy, nasal congestion, diseases of the GI-tract, cardiovascular disease, or disturbances of the central nervous system as
15 well as allergy-induced airway responses, and obesity.

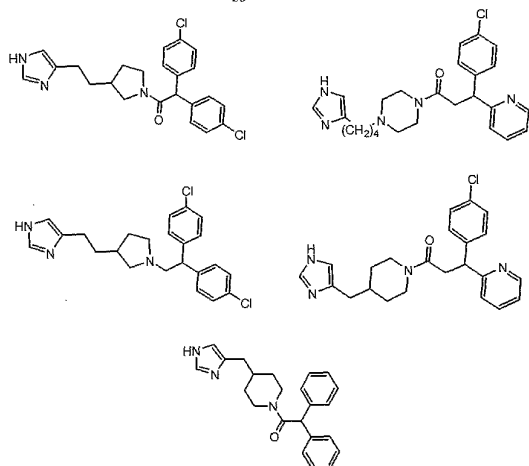
15. A method of preparing a pharmaceutical composition for treating inflammation, allergy, nasal congestion, diseases of the GI-tract, cardiovascular disease, or disturbances of the central nervous system as well as allergy-induced airway responses, and obesity, said method comprising bringing into
20 intimate contact a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

16. A compound exhibiting H₃ antagonist activity, including enantiomers, stereoisomers and tautomers of said compound, or pharmaceutically acceptable salts or solvates of said compound, said compound being selected from the
25 compounds with structures listed below:

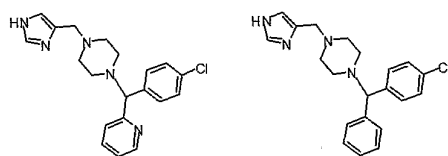
WO 02/44141

58

PCT/US01/29062



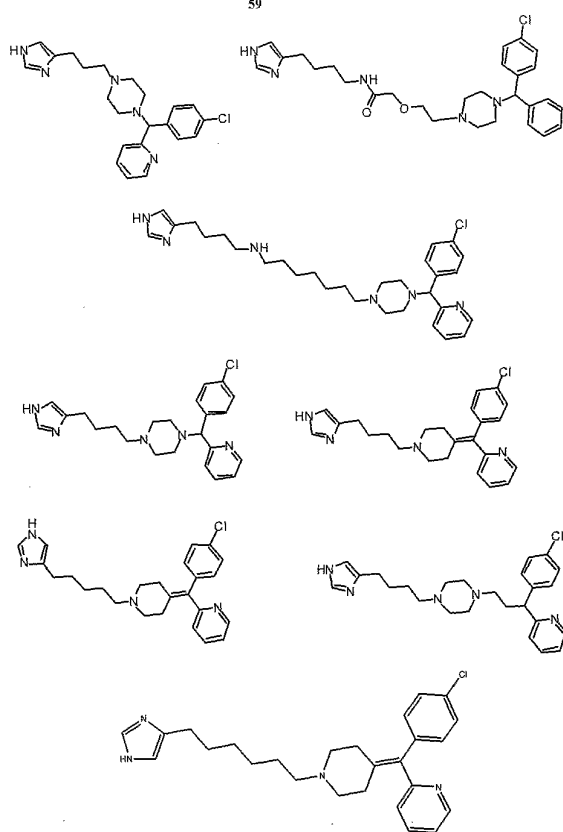
17. A compound exhibiting both H₁ and H₃ antagonist activity, including enantiomers, stereoisomers and tautomers of said compound, or
- 5 pharmaceutically acceptable salts or solvates of said compound, said compound being selected from the compounds with structures listed below:



WO 02/44141

59

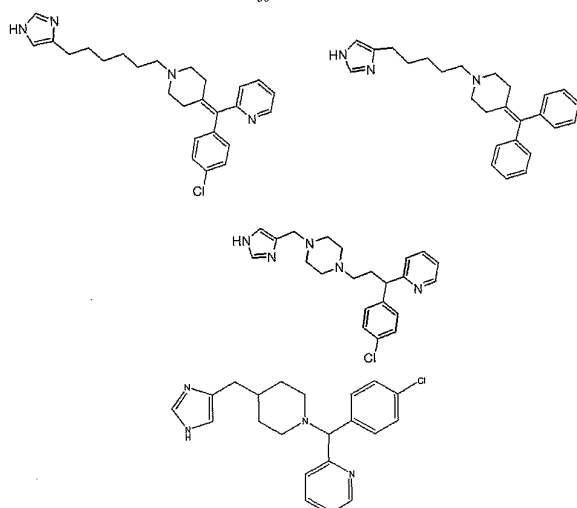
PCT/US01/29062



WO 02/44141

60

PCT/US01/29062



18. A pharmaceutical composition for treating inflammation, allergy, nasal
 5 congestion, diseases of the GI-tract, cardiovascular disease, or disturbances of
 the central nervous system as well as allergy-induced airway responses, and
 obesity, said composition comprising therapeutically effective amount of a
 compound of claim 16 or claim 17 and a pharmaceutically acceptable carrier.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 June 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/044141 A3(51) International Patent Classification: C07D 403/06,
401/14, 401/06, 401/12, A61P 29/00, 37/00, A61K
31/415, 31/44, C07D 233/54, 213/38, 403/06 // (C07D
233/00, 207/00, 401/14 // (C07D 233/00, 213/00, 211/00)(74) Agent: KALYANARAMAN, Palaiyur, S.; Schering Cor-
poration, Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping
Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/29062

(22) International Filing Date:
18 September 2001 (18.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/234,039 20 September 2000 (20.09.2000) US(71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US];
Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill
Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).(72) Inventors: SHIH, Neng-Yang; 1 Maple Drive, North
Caldwell, NJ 07006 (US). ASLANIAN, Robert, G.; 144
Philip Drive, Rockaway, NJ 07866 (US). SOLOMON,
Daniel, M.; 9 Marshall Drive, Edison, NJ 08817 (US).
ROSENBLUM, Stuart, B.; 16 Steven Terrace, West
Orange, NJ 07052 (US). MUTAHL, Mwangi, wa; 45
Snyder Road, Fords, NJ 08863 (US). TOM, Wing, C.;
133 Cedar Grove Parkway, Cedar Grove, NJ 07009 (US).
MC CORMICK, Kevin, D.; 5 Pace Drive, Edison, NJ
08820 (US). PIWINSKI, John, J.; 6 Saddle Ridge Drive,
Clinton Township, NJ 08833 (US). WOLIN, Ronald;
16309 Los Rosales Street, San Diego, CA 92127 (US).(81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT,
RO, RU, SI, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UZ,
VN, YT, ZA.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LI, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
7 November 2002For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/044141 A3

(54) Title: SUBSTITUTED IMIDAZOLES AS DUAL HISTAMINE H₁ AND H₂ AGONISTS OR ANTAGONISTS(57) Abstract: The present invention discloses novel substituted imidazole compounds which have H₁ receptor antagonist or dual
histamine-H₁ and H₂ receptor antagonist activity as well as methods for preparing such compounds. In another embodiment, the
invention discloses pharmaceutical compositions comprising such imidazoles as well as methods of using them to treat allergy, nasal
congestion, inflammatory and CNS-related diseases and others.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/29062
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D403/06 C07D401/14 C07D401/06 C07D401/12 A61P29/00 A61P37/00 A61K31/415 A61K31/44 C07D233/54 C07D213/38 //(C07D403/06,233:00,207:00),(C07D401/14,233:00,213:00,211:00), 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) IPC 7 C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 7, 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 83338, GIZOR ET AL: "Process for production of new 4-methyl-2-imidazolinone derivatives for treatment of cerebrovascular diseases and hypoxia and pharmaceutical preparations containing them" XP002205148 abstract & HU 213 104 B (RICHTER GEDEON VEGYESZET) 28 February 1997 (1997-02-28) page 4, column 1, line 21 - line 22 --- -/--	1,4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed ** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 July 2002		02/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5016 Patentkanal 2 NL - 5280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer: Bakboord, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/29062
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 (C07D401/06,233:00,211:00), (C07D401/12,233:00,213:00)		
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)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HULS A ET AL: "Diphenylmethyl ethers: synthesis and histamine H3-receptor antagonist in vitro and in vivo activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 6, no. 16, 20 August 1996 (1996-08-20), pages 2013-2018, XP004135646 ISSN: 0960-894X page 2016, final sentence examples 3A-3F	1, 14
Y	WO 00 23438 A (SCHERING CORP) 27 April 2000 (2000-04-27) examples 4,7,17-20 --- -/-	1, 14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 July 2002		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5516 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, TX: 31 651 500 01 Fax: (+31-70) 340-5016		Authorized officer Bakboord, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/29062

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 182 294 A (MOERSDORF PETER ET AL) 26 January 1993 (1993-01-26) column 2, line 37; claim 1	1, 14
Y	EP 0 289 227 A (SYNTEX PHARMA LTD) 2 November 1988 (1988-11-02) claims 1, 11	1, 14
Y	EP 0 468 885 A (ESTEVE LABOR DR) 29 January 1992 (1992-01-29) example 6	1, 14
Y	BUSCHAUER A: "IMIDAZOLYLALKYLGUANIDINE MIT DIARYL-PARTIALSTRUKTUREN IMIDAZOLYLALKYLGUANIDINES WITH DIARYL STRUCTURAL PARTS" SCIENTIA PHARMACEUTICA, OESTERREICHISCHE APOTHEKER VERLAGSGESellschaft, AT, vol. 56, no. 2, 1988, pages 81-88, XP001062163 ISSN: 0036-8709 examples 14A, 14B	1, 14
A	NISHIKAWA ET AL: "acrylamide derivatives as antiallergic agents III Synthesis and structure activity relationships of N-[4-(4-diphenylmethyl-1-piperazinyl)butyl]- and N-[4-(4-diphenylmethylene-1-piperidyl)butyl]-3-heteroarylacrylamides" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 37, no. 3, 1989, pages 684-687, XP001084111 JP example 26	1
A	US 5 869 479 A (HEY JOHN A ET AL) 9 February 1999 (1999-02-09) cited in the application claim 1	17
A	WALCZYNSKI: "non-imidazole histamine H3 ligands. Part I. Synthesis of 2-(1-piperazinyl)-and 2-(hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)benzothi- azole derivatives as H3-antagonists with H1 blocking activities" IL FARMACO, vol. 54, 1999, pages 684-694, XP002204857 NL cited in the application the whole document	17

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 01/29062
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claim 13 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.	
2. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 1-15 part because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 01/29062

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-15 part

Present claims 1 (and dependent claims 2,3,5,8,9), 10, 11 (and dependent claim 12), 13, 14, and 15 relate to compounds of formula I in which formula II is a piperidine derivative and formula III is a cyclohexane derivative. Claim 4 (and dependent claim 6) relate to a compound of formula I in which formula II is a piperidine derivative in which one of the CH₂ groups is replaced by a group Z.

It appears however from the description of the present application that all worked examples concern compounds of formula I wherein formula II is a piperazine derivative and formula III is a piperidine derivative. This contradiction between claims and description renders the scope of the claims unclear within the meaning of Article 6 PCT. Consequently, the search has been limited to compounds of formula I wherein formula II is a piperazine derivative and formula III is a piperidine derivative.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 01/29062

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
HU 213104	B	28-12-1993	HU 64325 A2 28-12-1993
WO 0023438	A	27-04-2000	US 6133291 A 17-10-2000 AU 1092800 A 08-05-2000 CN 1323302 T 21-11-2001 EP 1121354 A1 08-08-2001 WO 0023438 A1 27-04-2000
US 5182294	A	26-01-1993	EP 0437645 A1 24-07-1991 AT 120461 T 15-04-1995 AU 624757 B2 18-06-1992 AU 6850090 A 18-07-1991 CA 2032377 A1 16-07-1991 DE 59008807 D1 04-05-1995 DK 437645 T3 01-05-1995 GR 3015570 T3 30-06-1995 HU 208008 B 28-07-1993 IE 910076 A1 17-07-1991 IL 96683 A 28-11-1994 JP 7089956 A 04-04-1995 NZ 236738 A 26-05-1992 PT 96442 A 15-10-1991 ZA 9010151 A 25-09-1991
EP 0289227	A	02-11-1988	US 4829065 A 09-05-1989 AT 74594 T 15-04-1992 AU 614282 B2 29-08-1991 AU 1510288 A 27-10-1988 CA 1320199 A1 13-07-1993 DE 3869821 D1 14-05-1992 DK 220488 A 25-10-1988 EP 0289227 A1 02-11-1988 ES 2038288 T3 16-07-1993 FI 881900 A , 8, 25-10-1988 GR 3004317 T3 31-03-1993 HU 46690 A2 28-11-1988 HU 9500079 A3 28-04-1995 IE 62106 B 14-12-1994 IL 86149 A 14-01-1993 JP 2009940 C 02-02-1996 JP 7037451 B 26-04-1995 JP 63280081 A 17-11-1988 KR 9607524 B1 05-06-1996 MX 9203595 A1 01-09-1992 NO 881789 A , 8, 25-10-1988 NZ 224344 A 29-01-1991 PH 27325 A 08-06-1993 PH 27564 A 18-08-1993 PH 27405 A 21-06-1993 US 5514800 A 07-05-1996 US 5043447 A 27-08-1991 US 4935417 A 19-06-1990 US 5010075 A 23-04-1991 US 5091428 A 25-02-1992 US 5276034 A 04-01-1994 US 5252736 A 12-10-1993 ZA 8802878 A 27-12-1989

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1993)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 01/29062

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0468885	A	29-01-1992	FR	2665160 A1	31-01-1992
			AU	638856 B2	08-07-1993
			AU	8127991 A	06-02-1992
			CA	2047879 A1	27-01-1992
			CN	1058397 A	05-02-1992
			CS	9102350 A3	13-05-1992
			EP	0468885 A1	29-01-1992
			ES	2043515 A1	16-12-1993
			HU	58319 A2	28-02-1992
			JP	4234359 A	24-08-1992
			MX	9100378 A1	28-02-1992
			NO	912670 A	27-01-1992
			NZ	239105 A	27-09-1993
			PL	291246 A1	09-03-1992
			PT	98408 A	30-06-1992
			US	5166205 A	24-11-1992
			ZA	9105838 A	29-04-1992
US 5869479	A	09-02-1999	NONE		

Form PCT/ISA4210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 233/64	C 0 7 D 233/64	1 0 5
C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/06	C 0 7 D 403/06	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UZ,VN,YU,ZA

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 シー, ネン - ヤン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 0 6, ノース カルドウェル, メイプル ドライブ 1

(72)発明者 アスラニアン, ロバート ジー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 8 6 6, ロッカウェイ, フィリップ ドライブ 1 4 4

(72)発明者 ソロモン, ダニエル エム.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 1 7, エディソン, マーシャル ドライブ 9

(72)発明者 ローセンブラム, スチュアート ビー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 5 2, ウェスト オレンジ, スティーブン テラス 1 6

(72)発明者 ムタヒ, ムワンギ ワ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 6 3, フォーズ, スナイダー ロード 4 5

(72)発明者 トム, ウィング シー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 0 9, セダー グローブ, セダー グローブ パークウェイ 1 3 3

(72)発明者 マック コーミック, ケビン ディー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 0, エディソン, ペイス ドライブ 5

(72)発明者 ピウインスキ, ジョン ジェイ.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 3 3, クリントン タウンシップ, サドル リッジ ドライブ 6

(72)発明者 ウォリン, ロナルド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 7, サン ディエゴ, ロス ラサレス ストリー

ト 16309

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA06 BA08 BA13 BA27 BB14 BB17 CA01 DA01
4C063 AA01 AA03 BB03 BB09 CC25 DD03 DD10 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC50 GA07 GA08 GA12 MA01 MA04
NA14 ZA02 ZA34 ZA36 ZA59 ZA66 ZA70 ZB11 ZB13 ZC42