

(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2004-509870

(P2004-509870A)

(43) 公表日 平成16年4月2日(2004.4.2)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**C07D 403/12**  
**A61K 31/4439**  
**A61P 1/00**  
**A61P 3/04**  
**A61P 9/00**

F I

C O 7 D 403/12  
 A 6 1 K 31/4439  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 9/00

テーマコード (参考)

4 C O 6 3  
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 131 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-529070 (P2002-529070)  
 (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/US2001/029064  
 (87) 国際公開番号 W02002/024658  
 (87) 国際公開日 平成14年3月28日 (2002.3.28)  
 (31) 優先権主張番号 60/234, 040  
 (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 1990  
 2000 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H<sub>1</sub> およびヒスタミンH<sub>3</sub> 双方のアゴニストまたはアンタゴニストとしての置換イミ  
 ダゾール

## (57) 【要約】

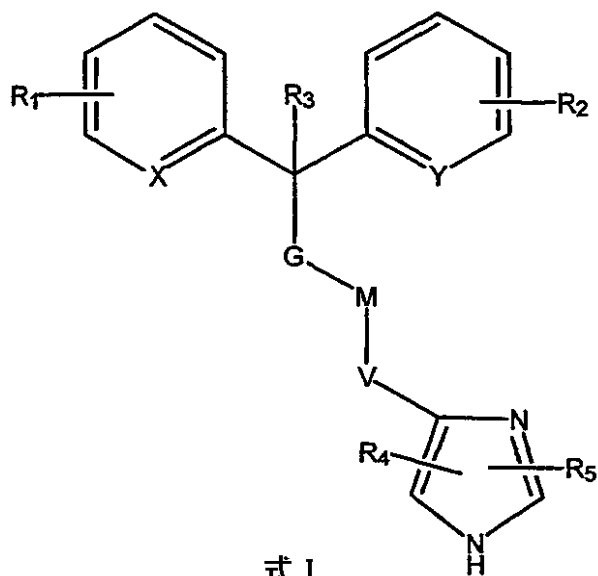
本発明は、ヒスタミンH<sub>1</sub> およびヒスタミンH<sub>3</sub> のいずれかまたは双方のレセプターアン  
 タゴニスト活性を有する新規の置換イミダゾール化合物、ならびにこのような化合物を調  
 製するための方法を開示する。別の実施形態において、本発明は、このようなイミダゾー  
 ルを含む薬学的組成物、ならびにアレルギー、炎症およびCNS関連疾患などを処置する  
 ためのこの組成物の使用方法を開示する。1つの局面において、本発明は、アレルギー性  
 鼻炎、鬱血、胃腸管の疾患、心血管疾患または中枢神経系の障害、ならびにアレルギー誘  
 導性気道応答および肥満症を処置する際に使用するための薬学的組成物を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

化合物（その鏡像異性体、立体異性体および互変異性体を含む）、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、式 I：

## 【化 1】



10

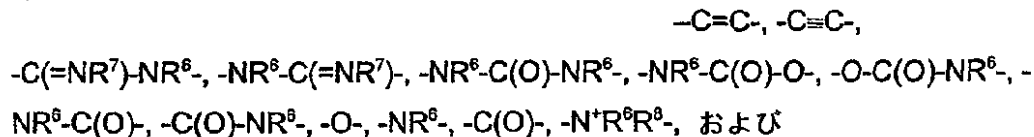
20

に示される一般構造を有し、

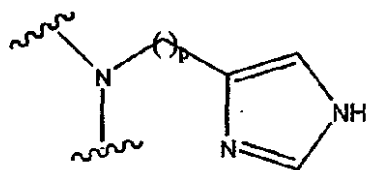
ここで、Gは、 $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群より選択されるか、または結合であり；

Mは：

## 【化 2】



30



からなる群より選択される部分であり、pは、1～6であり、Vは、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

XおよびYは、同一であっても異なってもよく、そして、N、CHまたはN - オキシドからなる群より独立して選択され（ただし、XおよびYの少なくとも1つは、NまたはN - オキシドである）；

40

$R^1$  および  $R^2$  は、各々が1～4個に達し得、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、 $-OH$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^8$  および  $-NR^6-C(O)-R^7$ （ここで、 $R^7$  は、 $-OH$  でも  $-CN$  でもない）からなる群より独立して選択され；

$R^3$  は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、ポリハロ低級アルキルおよび部分Gへの二重結合を形成する結合（ここで、Gは、 $C_1 \sim C_6$  アルキルである）からなる群より選択され；

$R^4$  および  $R^5$  は、水素、低級アルキル、およびポリハロ低級アルキルからなる群より独

50

立して選択され；

R<sup>6</sup> および R<sup>8</sup> は、水素、低級アルキル、アラルキル、アルキルアリール、ポリハロ低級アルキル、置換フェニルもしくは非置換フェニル、および置換ベンジルもしくは非置換ベンジルからなる群より独立して選択され；そして

R<sup>7</sup> は、H、OH、アルコキシ、シアノ、フェニル、置換フェニル、ベンジルおよび置換ベンジルからなる群より選択され；

ただし、G が結合でありかつ M が - O - または - O - C ( O ) - N R<sup>6</sup> - のいずれかである場合、X および Y のうち 1 つは N であり；さらに、R<sup>3</sup> が - OH またはアルコキシでありかつ G が結合である場合、M は、O でも N R<sup>6</sup> でもない、化合物（その鏡像異性体、立体異性体および互変異性体を含む）、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。 10

【請求項 2】

R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> が、H または低級アルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、独立して H、ハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシより選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 2 に記載の化合物であって、ここで、M は、 20

【化 2 A】

-C(=NH)-NH-; -NH-C(=NH)-; -C(O)-NH-; -C(O)-N(CH<sub>3</sub>)-; -NH-; -N(CH<sub>3</sub>)-; -NHCO-; -N(CH<sub>3</sub>)-CO-; -NHC(=O)-NH-; -NHC(=O)-O-; -NH-C(=N-CN)-NH-; および  
-O-C(=O)-NH-

からなる群より選択される、化合物。

【請求項 6】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、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<sup>3</sup> が、水素、アルキルまたは部分 G への二重結合を形成する結合である、請求項 5 に記載の化合物。 30

【請求項 7】

R<sup>3</sup> が、水素であり、M が、-NH-、-N(アルキル)-、-C(O)NH-、-C(=NH)NH-、または -C(O)N(アルキル)- である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の化合物を活性成分として含む、薬学的組成物。

【請求項 9】

炎症、アレルギー、アレルギー性鼻炎、鬱血、胃腸管の疾患、心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症を処置する際に使用するための薬学的組成物であって、請求項 1 に記載の化合物を活性成分として含む、薬学的組成物。 40

【請求項 10】

薬学的に受容可能なキャリアをさらに含む、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

炎症、アレルギー、鼻の鬱血、胃腸管の疾患、心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症を処置するための方法であって、該方法は、このような処置が必要な哺乳動物患者に、治療的有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 12】

炎症、アレルギー、鼻の鬱血、胃腸管の疾患、心血管疾患または中枢神経系の障害、なら 50

びにアレルギー誘導性気道応答および肥満症を処置する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 13】

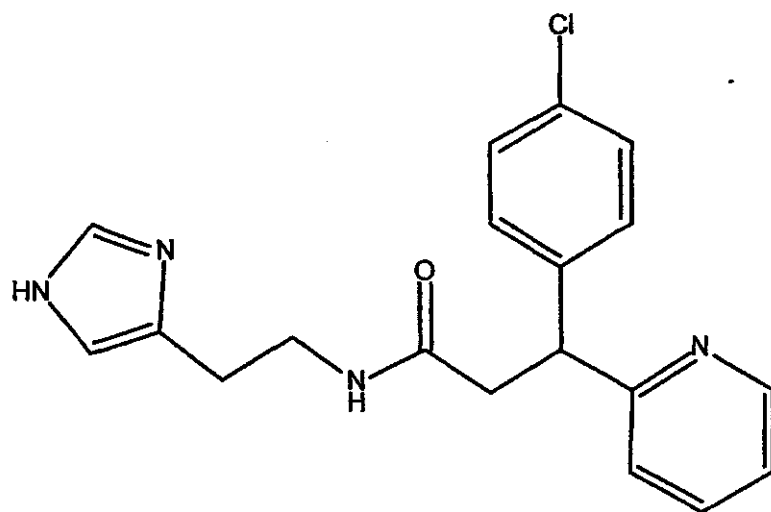
炎症、アレルギー、鼻の鬱血、胃腸管の疾患、心血管疾患または中枢神経系の障害、ならびにアレルギー誘導性気道応答および肥満症を処置するための薬学的組成物を調製するための方法であって、該方法は、請求項 1 に記載の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを密着させる工程を包含する、方法。

【請求項 14】

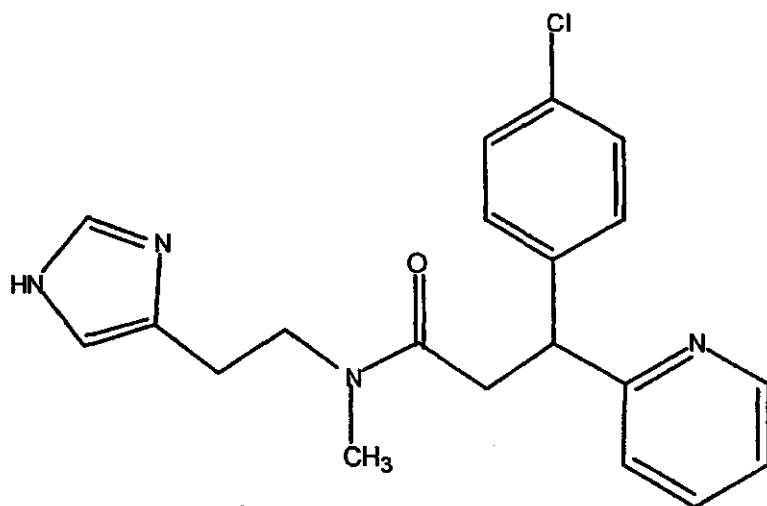
H<sub>3</sub> アンタゴニスト活性を示す化合物（その鏡像異性体、立体異性体および互変異性体を含む）、または該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物であって、該化合物は、以下に列挙される構造：

10

【化 3 A】



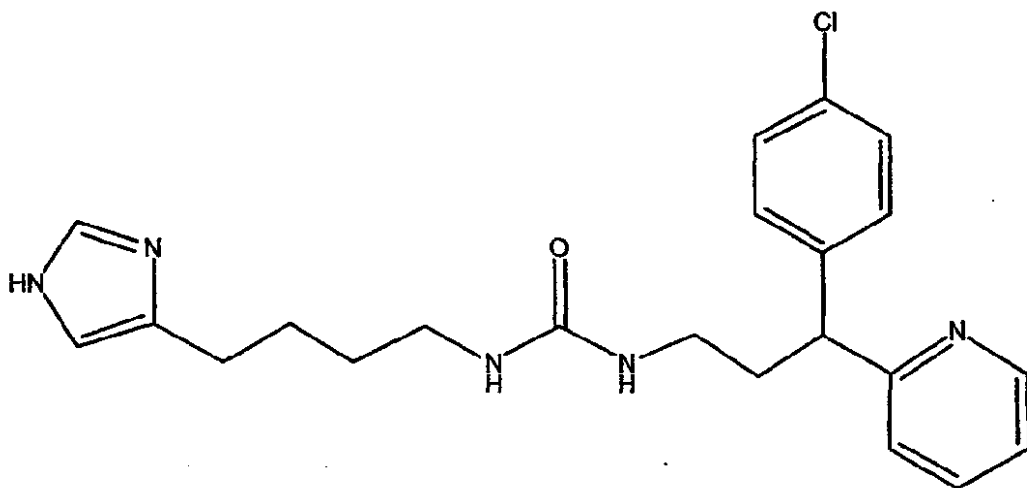
20



30

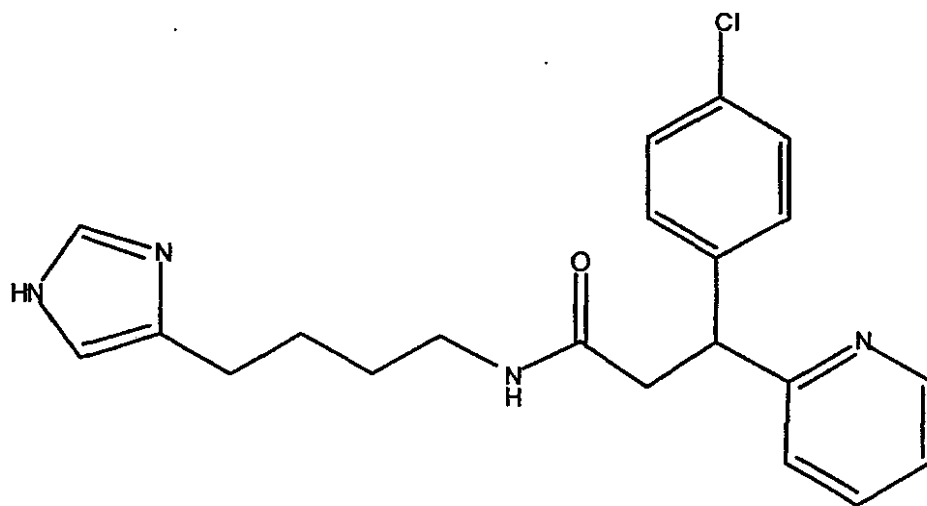
40

## 【化 3 B】



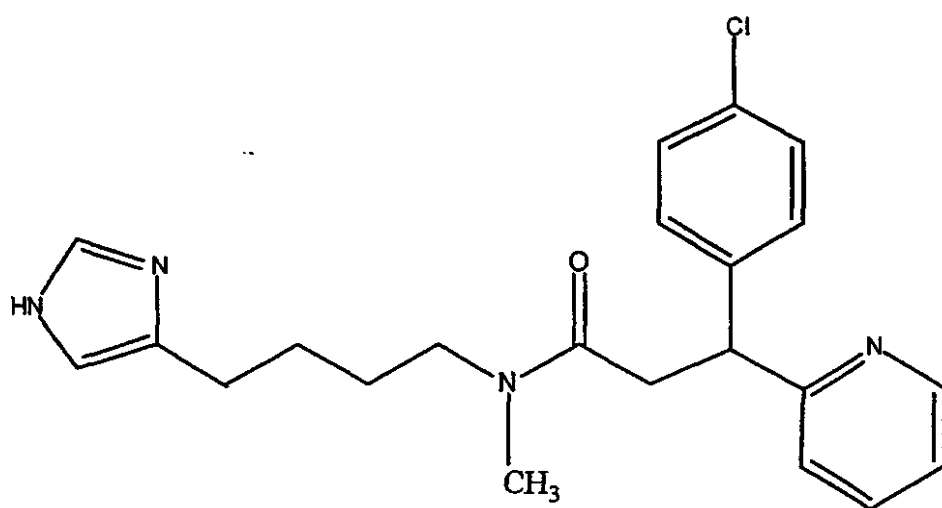
10

## 【化 3 C】



20

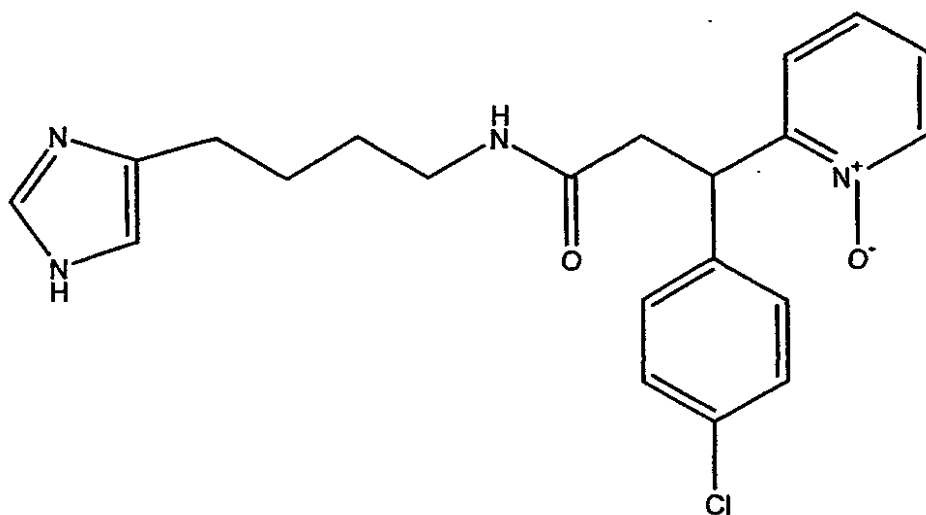
30



40

および

【化 3 D】



10

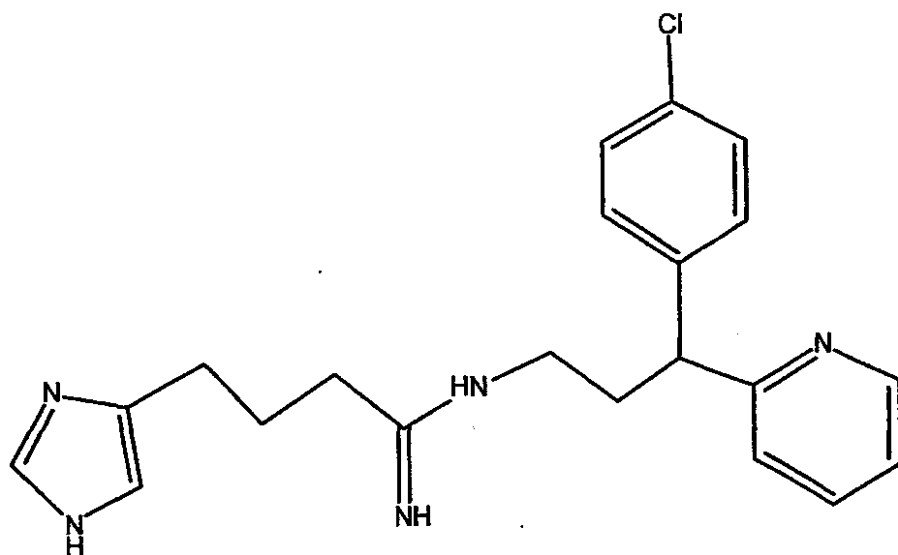
の化合物より選択される、化合物。

【請求項 15】

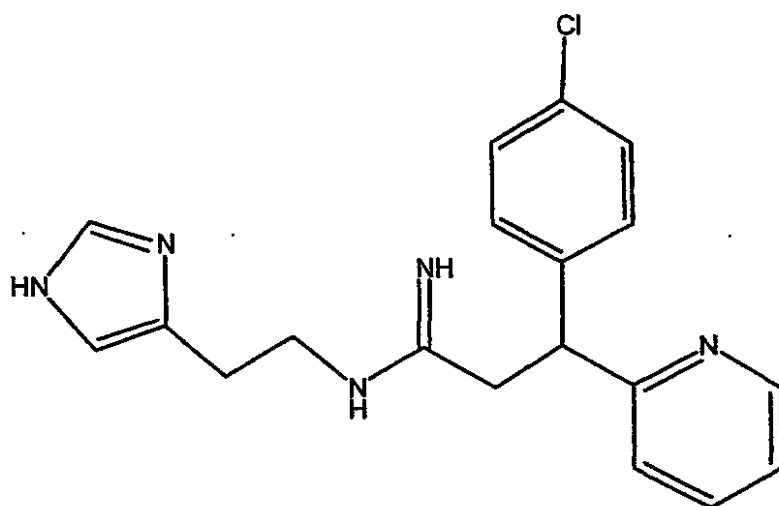
H<sub>1</sub> アンタゴニスト活性および H<sub>3</sub> アンタゴニスト活性の両方を示す化合物（該化合物の鏡像異性体、立体異性体および互変異性体を含む）、または該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物であって、該化合物は、以下に列挙される構造：

20

【化 4 A】



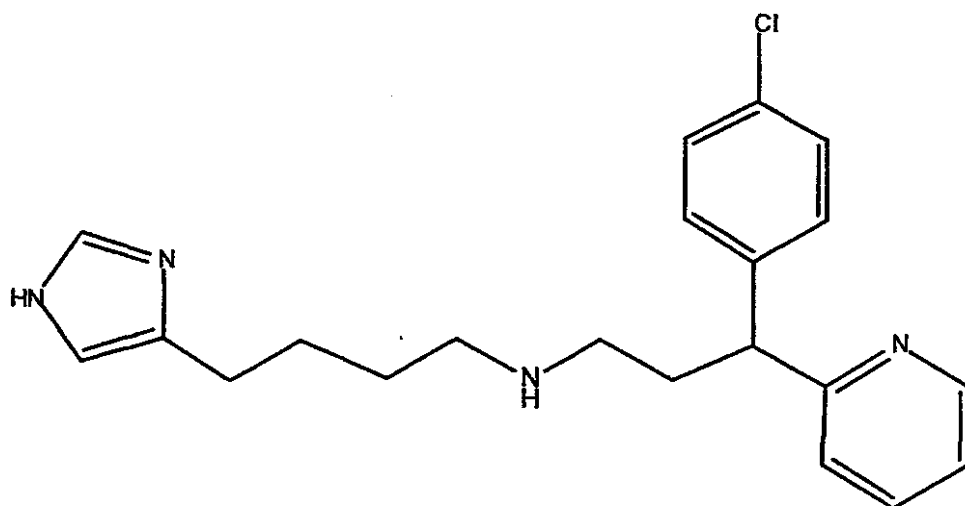
10



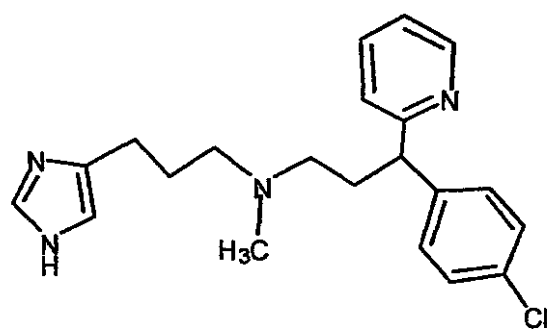
20

30

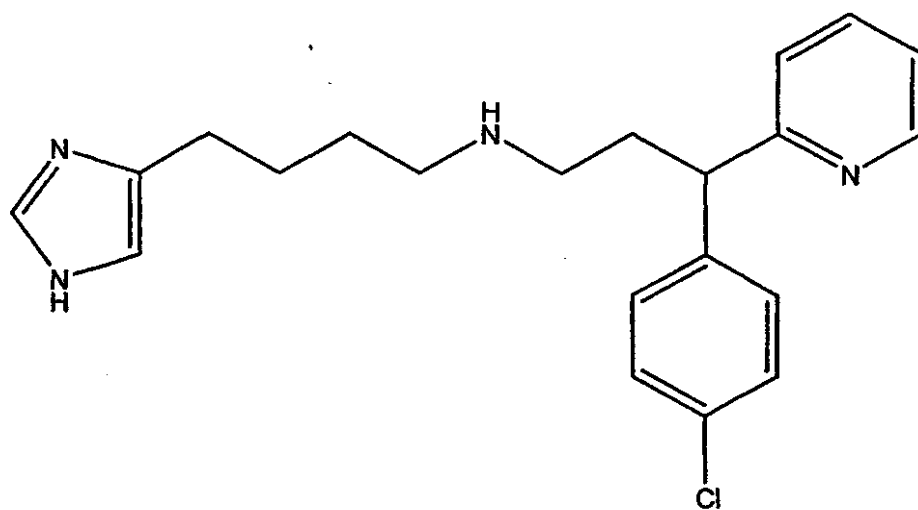
【化 4 B】



10



20

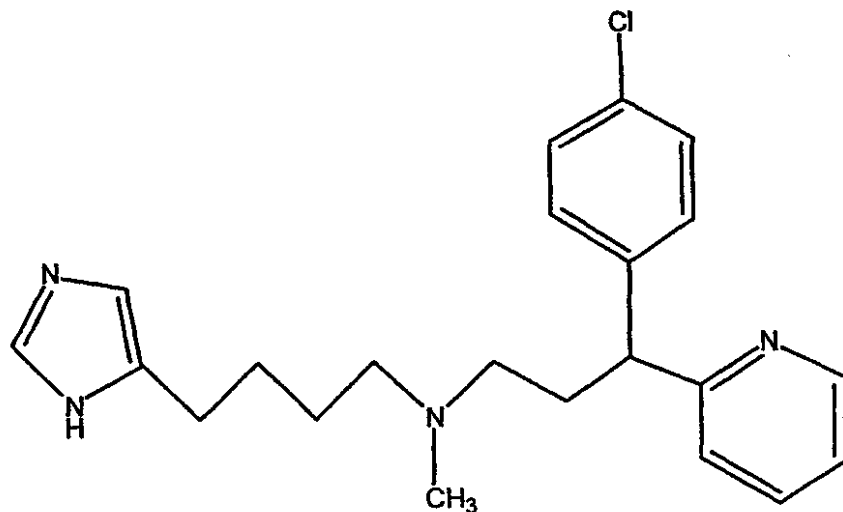


30

40

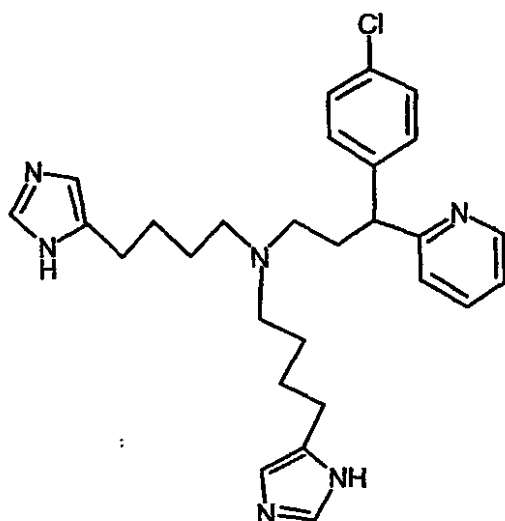


## 【化 4 C】



10

および



20

30

の化合物より選択される、化合物。

## 【請求項 16】

炎症、アレルギー、鼻の鬱血、胃腸管の疾患、心血管疾患、睡眠関連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症を処置するための薬学的組成物であって、治療的有効量の請求項 14 または 15 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む、薬学的組成物。

## 【発明の詳細な説明】

40

## 【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の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ンタゴニストである。いくつかのものは、ヒスタミン -  $H_1$  レセプターのアンタゴニストである。いくつかのものは、ヒスタミン -  $H_3$  レセプターのアンタゴニストである。いくつかのものは、 $H_1$  レセプターおよび  $H_3$  レセプターの双方のアンタゴニストであり、言い換えると、 $H_1$  および  $H_3$  双方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、係属中の特許仮出願である出願番号 60 / 234, 039 号、出願番号 60 / 234, 038 号および出願番号 60 / 234, 053 号 (全て 2

50

000年9月20日に出願)に関連する。

【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アンタゴナイズされる応答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 $H_1$ レセプターのアンタゴニストはロラタジンであり、これはSchering-Plough Corporation, Madison, New Jerseyから商品名CLARITIN(登録商標)として市販されている。 $H_2$ レセプター媒介応答を通じて、ヒスタミンは、哺乳動物において胃酸の分泌を刺激し、そして単離された哺乳動物の心房において変時性影響を刺激する。

10

【0003】

$H_3$ レセプター部位は交感神経に見いだされ、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で種々の末端組織の応答を弱める。特に、ヒスタミンによる $H_3$ レセプターの活性化は、抵抗性およびキャパシタンスの脈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 $H_3$ レセプターのアゴニストとしてふるまう特定のイミダゾールを開示する。欧州特許出願番号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 $H_3$ の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- $H_3$ 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 $H_3$ アゴニストの一部と重複する。Clapham et al., [J. Psychopharmacol. (Abstr. Book), A17に報告されている「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)]は、ラットにおけるインピボでの認知を改善し、そしてアセチルコリンの放出の増加させるためのヒスタミン- $H_3$ 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- $H_3$  Receptor Antagonist Thioperamide to improve Short-term Memory and Reversal Learning in the Rat」, Brit. J. Pharm. Suppl., 1993, 110, Abstract 65P]は、チオパルアミド(thioperamide)が、ラットにおける短期記憶および逆転(reversal)学習を改善し得、そして認知機能の調節において $H_3$ レセプターの改善に関与し得ることを示す結果を示す。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]は、チオパルアミドが痙攣の各段階の期間をどのように減少させるか、そして電気痙攣的な閾値をどのように生じるのかを報告し、次に、これらの知見および他の知見が、中枢のヒスタミン作用系は、発作(seizure)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W

20

30

40

50

O 9301812-A1 (SmithKline 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）を処置するためのヒスタミン- $H_3$  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- $H_3$  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] は、多数のイミダゾリルアルキル化合物を記載し、ここで、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、チオアミド基および尿素基に結合され、そしてこれらはチオペルアミドと比較される。Leurs et al. [「The Histamine- $H_3$  -receptor: A Target for Developing New Drugs」, Progr. Drug Res. (1992), Vol. 39, pages. 127-165] ならびに Lipp et al. [「Pharmacochemistry of  $H_3$  -receptors」 in The Histamine Receptor, eds.: Schwartz および Haas, Wiley-Liss, New York (1992), pages. 57-72] は、種々の合成  $H_3$  レセプターアンタゴニストを総説し、そして Lipp et al. (同書) は、 $H_3$  レセプターアンタゴニストについて必要な構造的な必要性を提唱している。

10

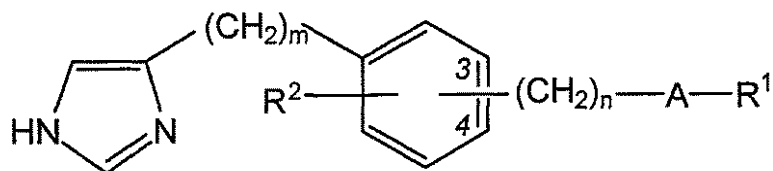
20

【0005】

WO 95/14007 は、以下の式

【0006】

【化5】



30

の  $H_3$  レセプターアンタゴニストを主張する。ここで、A、m、n、 $R^1$  および  $R^2$  はその明細書中に規定される。この化合物は、種々の疾患（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疾患）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、 $H_3$  アンタゴニストとしてイミダゾリルメチルピペラジンおよびジアゼピンを開示する。米国特許出願番号 08/965,754 号（1997年11月7日に出願）は、 $H_3$  レセプターアンタゴニストとしてイミダゾリル置換複素環化合物を開示する。米国特許出願番号 08/966,344 号（1997年11月7日に出願）は、 $H_3$  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を開示する。

【0008】

40

WO 96/29315 (PCT/FR96/00432) は、付着したフェニル部分を有する特定の N-イミダゾリルアルキル化合物を開示する。

【0009】

また、 $H_3$  レセプターアンタゴニストは以下に開示される：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。

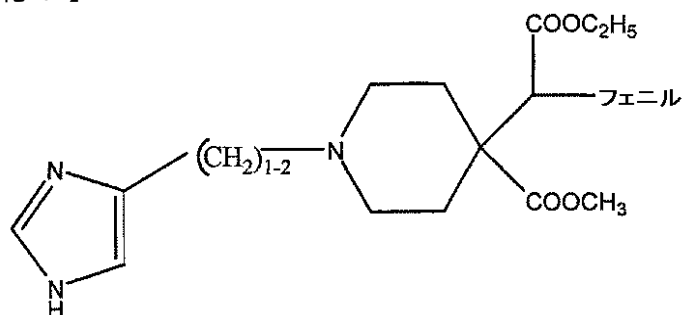
50

## 【 0 0 1 0 】

参照はまた、J . R . B a g l e y e t a l . . J o u r n a l o f M e d i c i n a l C h e m i s t r y , ( 1 9 9 1 ) , V o l . 3 4 , 8 2 7 - 8 4 1 に対してなされ、これは、とりわけN - ( イミダゾリルアルキル ) 置換環式アミン化合物が、以下の式：

## 【 0 0 1 1 】

## 【 化 6 】



10

を有するアミン化合物のような鎮痛剤として有用であることを開示する。

## 【 0 0 1 2 】

係属中の米国特許出願番号 0 9 / 1 7 3 , 6 4 2 号 ( 1 9 9 8 年 1 0 月 1 6 日に出願 ) ( R . W o l l i n e t a l . . ) は、H<sub>3</sub> アнта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。

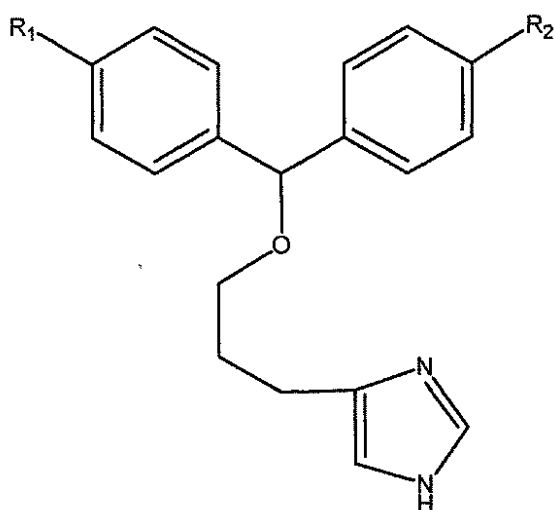
20

## 【 0 0 1 3 】

A . H u l s e t a l . , B i o o r g . & M e d . C h e m . L e t t e r s , 6 ( 1 9 9 6 ) , 2 0 1 3 - 2 0 1 8 は、H<sub>3</sub> 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、H<sub>1</sub> 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：

## 【 0 0 1 4 】

## 【 化 7 】



30

40

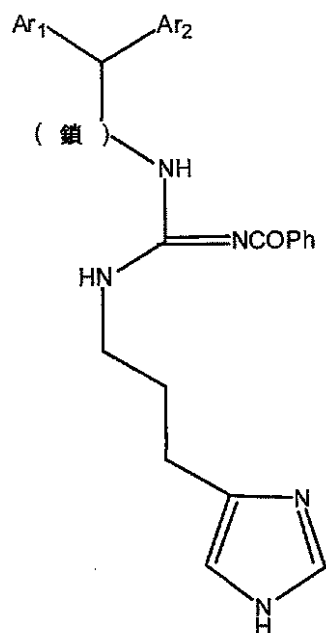
であり、ここで、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> はその明細書中に規定される。

## 【 0 0 1 5 】

A . B u s c h a u e r , J . M e d . C h e m . , 3 2 ( 1 9 8 9 ) , 1 9 6 3 - 1 9 7 0 は、とりわけ以下の型：

## 【 0 0 1 6 】

## 【 化 8 】



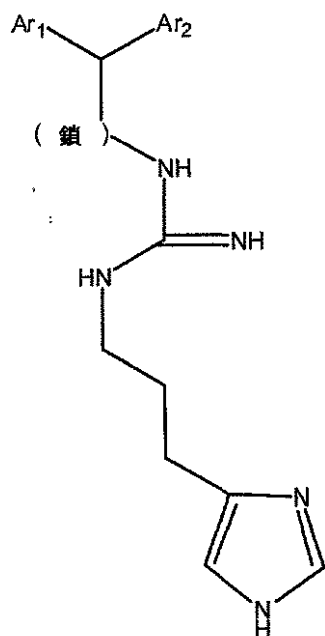
10

のH<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストを開示し、ここで、Ar<sub>1</sub>およびAr<sub>2</sub>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日に発行)は、以下の型：

20

【0017】

【化9】



30

のニューロペプチド-Yアンタゴニストイミダゾールを開示し、ここで、Ar<sub>1</sub>およびAr<sub>2</sub>はフェニルおよび/またはピリジルであり得る。

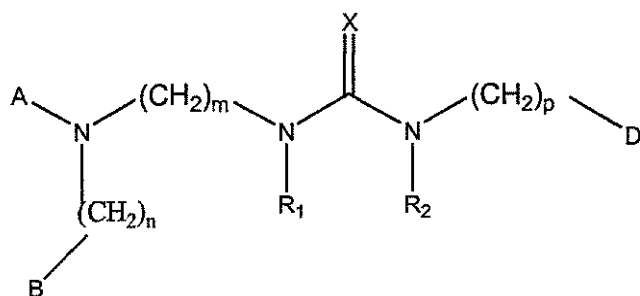
40

【0018】

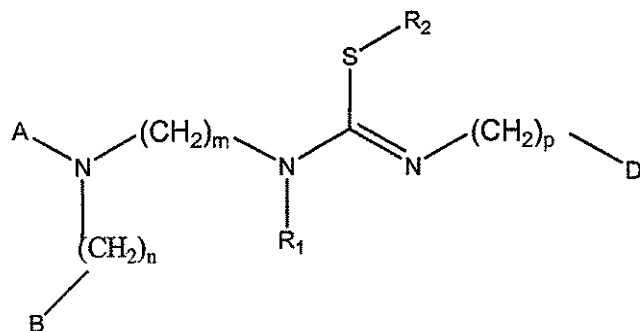
WO 98-58646 (Novo Nordisk A/Sと割り当てられた)は、以下の型：

【0019】

【化10】



および



10

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し、ここで、mは2  
 ~ 6であり；nは1~3であり；pは1~6であり；R<sub>1</sub> およびR<sub>2</sub> 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C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>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、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C  
 1~6アルコキシ、またはアリールで置換されたアリール；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、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>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。

20

#### 【0020】

化合物は、文献において、H<sub>1</sub>レセプターおよびH<sub>2</sub>レセプターの双方に対する活性を有  
 する、すなわち、H<sub>1</sub>レセプターおよびH<sub>2</sub>レセプターに対する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), 1  
 77-186は、結合したH<sub>1</sub>/H<sub>2</sub>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. Ph  
 arm. (Weinheim), 327(1994), 455-462；C. Wolf  
 et al., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 329(19  
 96), 87-94；およびC. Wolf et al., European J. of  
 Pharmaceutical Sciences, 6(1998), 177-186  
 が挙げられる。H<sub>3</sub>アンタゴニスト活性およびH<sub>1</sub>ブロック活性として、非イミダゾ  
 ールヒスタミンH<sub>3</sub>リガンド（特に、置換ベンゾチアゾール誘導体）が、K. Walcz  
 ynski et al., II Farmaco, 54(1999), 684-694に  
 よって報告されている。

30

40

#### 【0021】

H<sub>1</sub>ヒスタミンレセプターおよびH<sub>3</sub>ヒスタミンレセプター双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た活性のみが、  
 2つの異なる化学物質の組み合わせを介した。一方は、H<sub>1</sub>レセプターに対する活性を示  
 し、そして他方はH<sub>3</sub>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  
 対して発行された）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H<sub>1</sub>レセプ  
 ターアンタゴニストおよびヒスタミンH<sub>3</sub>レセプターアンタゴニストの組み合わせを開示

50

する。

【 0 0 2 2 】

係属中の特許仮出願、出願番号 6 0 / 2 3 4 , 0 3 9 号 ( 2 0 0 0 年 9 月 2 0 日に出願 ) は、 $H_3$  アンタゴニスト活性ならびに  $H_1$  および  $H_3$  双方のアンタゴニスト活性を有する新規の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た化合物は、一般式を有し、ここで、イミダゾールは、中間部分 ( その中間部分の少なくとも 1 つは環部分である ) を介して 2 つの環部分に連結される。

【 0 0 2 3 】

係属中の特許仮出願、出願番号 6 0 / 2 3 4 , 0 3 8 号 ( 2 0 0 0 年 9 月 2 0 日に出願 ) は、 $H_3$  アンタゴニスト活性ならびに  $H_1$  および  $H_3$  双方のアンタゴニスト活性を有する新規の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た化合物は、一般式を有し、ここで、イミダゾールは中間部分 ( その中間部分は全て非環式部分である ) を介して三環部分に連結される。

10

【 0 0 2 4 】

係属中の特許仮出願、出願番号 6 0 / 2 3 4 , 0 5 3 号 ( 2 0 0 0 年 9 月 2 0 日に出願 ) は、 $H_3$  アンタゴニスト活性ならびに  $H_1$  および  $H_3$  双方のアンタゴニスト活性を有する新規の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た化合物は、一般式を有し、ここで、イミダゾールは中間部分 ( その中間部分の少なくとも 1 つは環部分である ) を介して三環部分に連結される。

【 0 0 2 5 】

新規の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。

20

【 0 0 2 6 】

$H_3$  レセプター活性ならびに  $H_1$  レセプターおよび  $H_3$  レセプターの双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。

【 0 0 2 7 】

$H_3$  レセプター活性ならびに  $H_1$  レセプターおよび  $H_3$  レセプターの双方に対する二重の活性を示す新規の置換イミダゾールを有することは有用である。

【 0 0 2 8 】

本発明は、 $H_1$  および  $H_3$  双方のアンタゴニスト活性を有する新規の置換イミダゾール化合物を提供することによって、まさにこのような貢献を提供する。

30

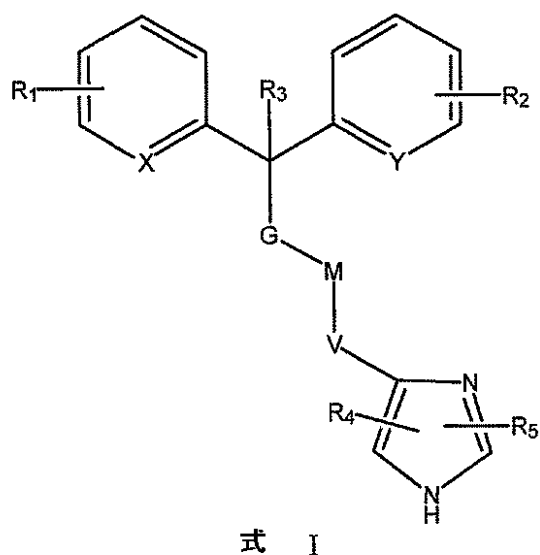
【 0 0 2 9 】

( 発明の要旨 )

1 つの実施形態において、本発明は、 $H_3$  アンタゴニスト活性ならびに  $H_1$  および  $H_3$  双方のアンタゴニスト活性を有する新規の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 つの環部分と連結され、この中間部分は全て非環式である。この化合物は式 I :

【 0 0 3 0 】

【 化 1 1 】



10

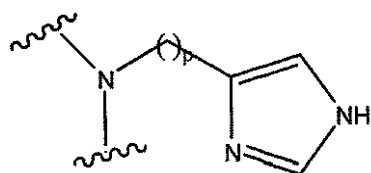
において示される一般構造を有し、その鏡像異性体、立体異性体および互変異性体、ならびにその薬学的に受容可能な塩および溶媒和物が含まれ、ここで、GはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルからなる群から選択されるか、または結合であり；

Mは、-C=C-、-C-C-、-C(=NR<sup>7</sup>)-NR<sup>6</sup>-、-NR<sup>6</sup>-C(=NR<sup>7</sup>)-、-NR<sup>6</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>-、-NR<sup>6</sup>-C(O)-O-、-O-C(O)-NR<sup>6</sup>-、-NR<sup>6</sup>-C(O)-、-C(O)-NR<sup>6</sup>-、-O-、-NR<sup>6</sup>-、-C(O)-、-NR<sup>+</sup>R<sup>6</sup>R<sup>8</sup>-、および

20

【0031】

【化12】



からなる群から選択される部分であり；

30

pは、1～6であり

VはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；

XおよびYは、同一であっても異なってもよく、そして独立して、N、CH、またはN-オキシドからなる群から選択され、但し、XおよびYの少なくとも1つはNまたはN-オキシドであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、各々1～4個に達し得、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、-OH、-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-COOR<sup>6</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>、および-NR<sup>6</sup>-C(O)-R<sup>7</sup>（ここで、R<sup>7</sup>は-OHでも-CNでもない）からなる群から選択され；

R<sup>3</sup>は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ポリハロ低級アルキル、および部分Gへの二重結合を形成する結合（ここで、Gは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである）からなる群から選択され；

40

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、独立して、水素、低級アルキル、およびポリハロ低級アルキルからなる群から選択され；

R<sup>6</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、水素、低級アルキル、アラルキル、アルカリアリール、ポリハロ低級アルキル、置換フェニルまたは非置換フェニル；および置換ベンジルまたは非置換ベンジルからなる群から選択され；そして

R<sup>7</sup>は、H、OH、アルコキシ、シアノ、フェニル、置換フェニル、ベンジルおよび置換ベンジルからなる群から選択され；

但し、Gが結合でありかつMが-O-または-O-C(O)-NR<sup>6</sup>-のいずれかである

50



場合、XおよびYのうちの1つはNであり；さらに、 $R^3$ が、-OHまたはアルコキシでありかつGが結合である場合、Mは、Oでも $NR^6$ でもない。

【0032】

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、1～6個の炭素原子（好ましくは、1～4個の炭素原子）を有する、直鎖または分枝鎖の、飽和炭化水素鎖を表す。用語「アルキル」はまた、アルキレンのような部分をいい、そして化学的に適切な部分に関連する。従って、例えば、GおよびVの定義はまた、エチレン、ブチレン、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-C(=CH_2)-$ などのような部分が含まれる。

【0033】

アリールは、6～14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、この炭素環式基の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、特にフェニルおよび置換フェニルが挙げられる。

【0034】

ラルキルは、中間低級アルキルを介して主要基に連結するアリール基を含む部分をいう。

【0035】

アルキルアリールは、中間アリール基を介して主要基に連結する低級アルキルを含む部分をいう。

【0036】

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。

【0037】

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-ピペリジニルもしくは3-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。

【0038】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を表す。

【0039】

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。

【0040】

用語「置換」は、他に規定されない限り、例えば、アルキル、アルコキシ、 $-CF_3$ 、ハロゲンまたはアリールのような部分との、化学的に適切な置換をいう。

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

10

20

30

40

50

チレン、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-C(=CH_2)-$ などの部分を含み得る。

【0041】

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また、本発明に含まれる。

【0042】

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。

【0043】

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、胃腸管（GI管）の疾患、心血管疾患、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、上気道）応答、鬱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）に治療有効量の式 I の化合物または式 I の化合物を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

10

【0044】

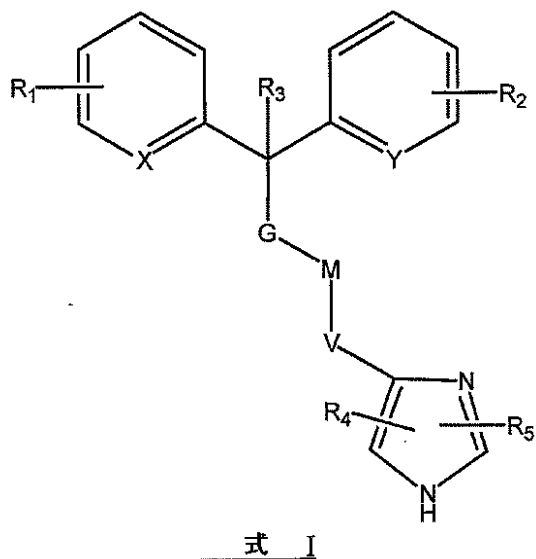
（発明の詳細な説明）

1つの実施形態において、本発明は、式 I：

【0045】

20

【化13】



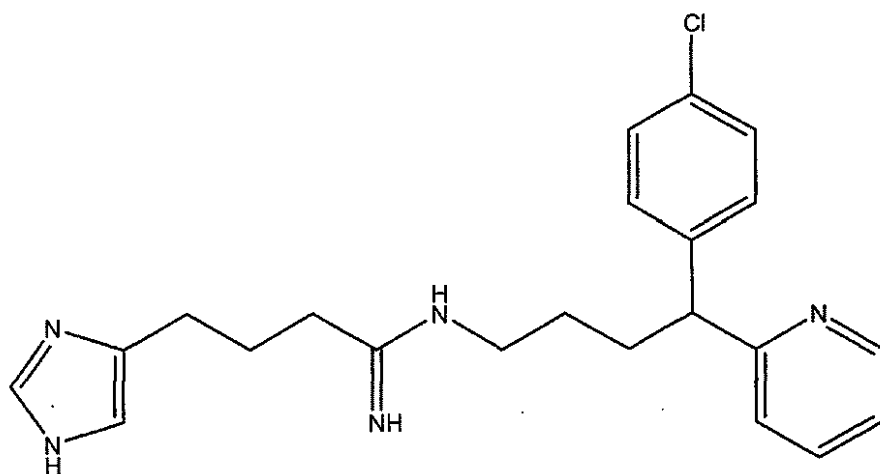
30

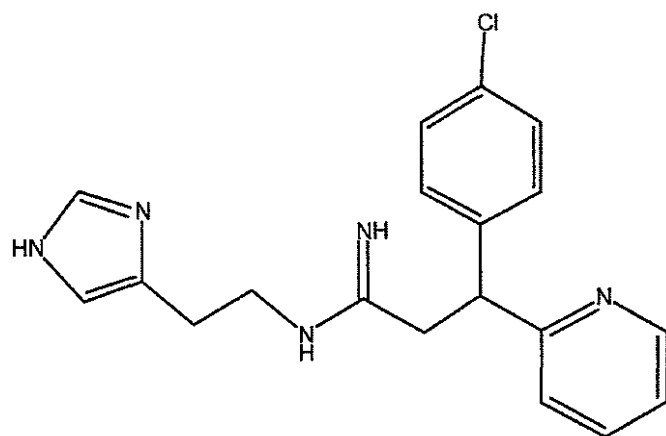
の新規イミダゾール化合物を提供し、ここで、種々の記号は、上で定義した通りである。優れた  $H_3$  アンタゴニスト活性を示す本発明の代表的な化合物を、以下に列挙する。

【0046】

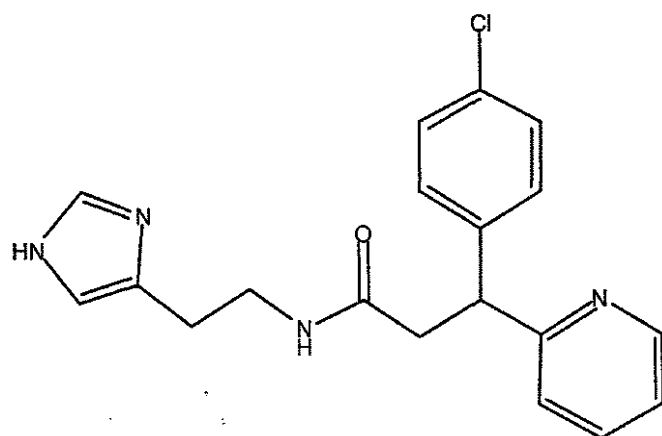
【化14】

40

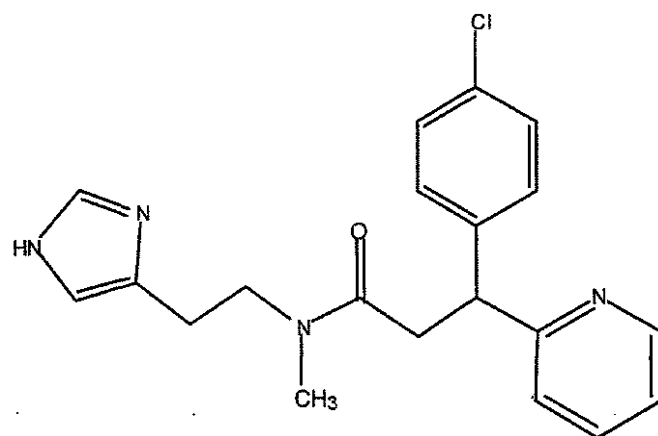




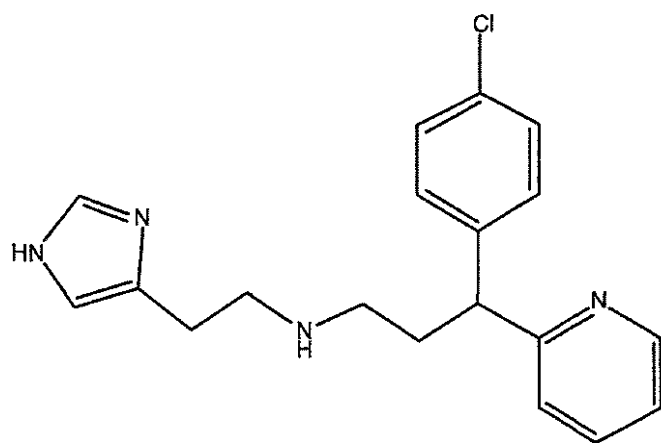
10



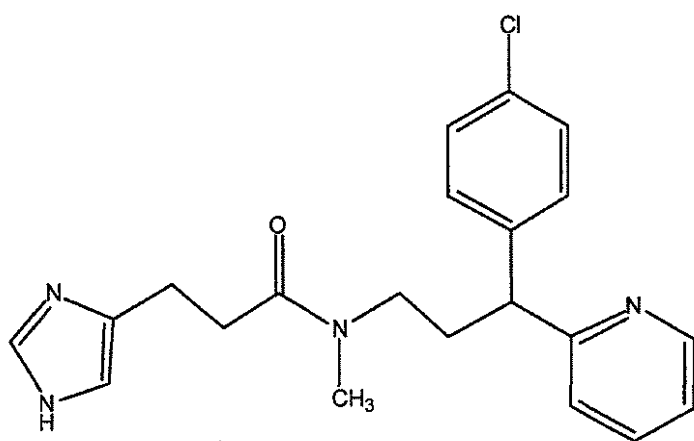
20



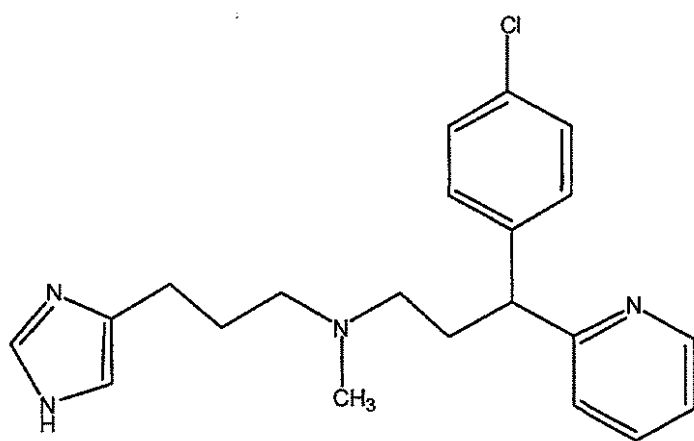
30



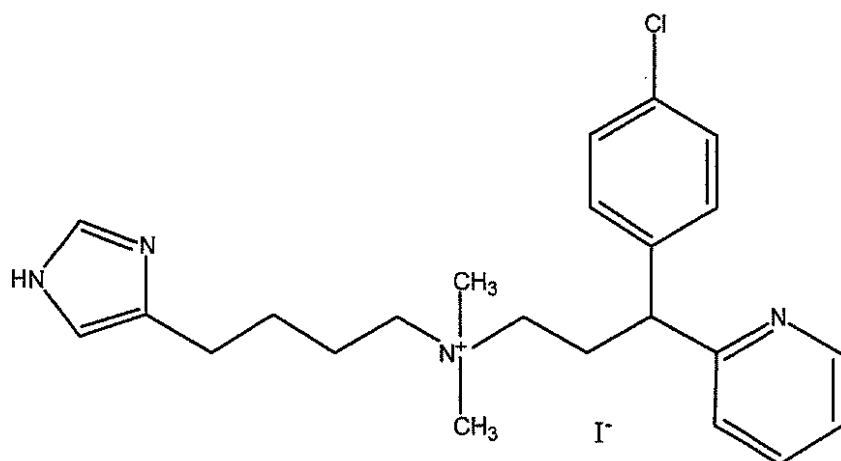
10



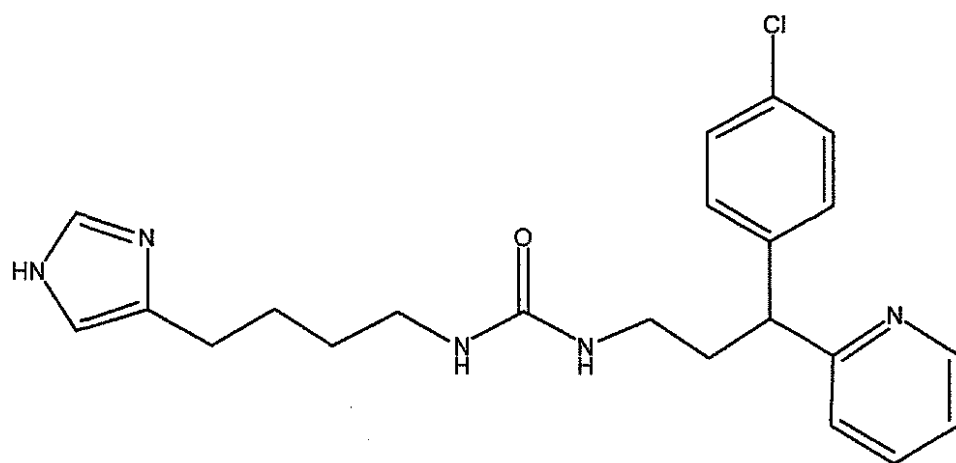
20



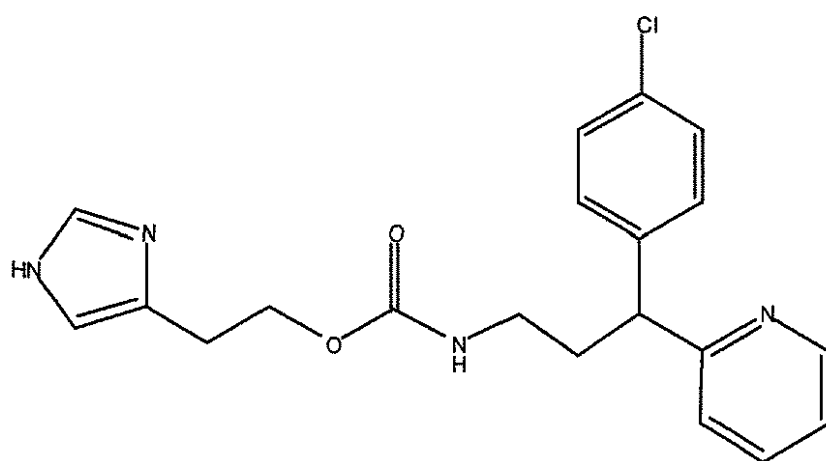
30



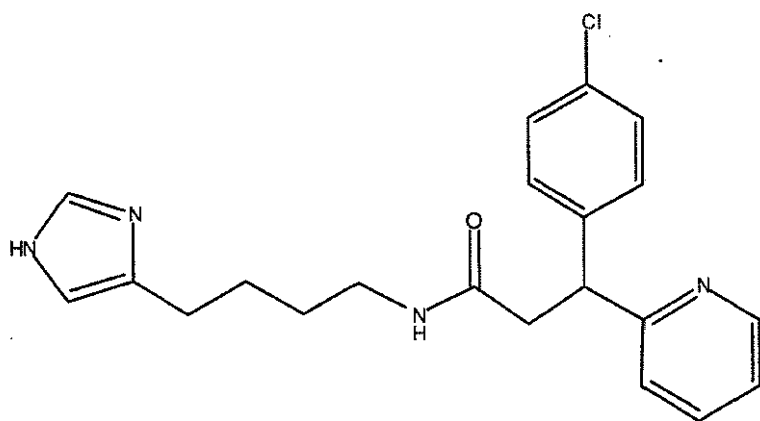
10



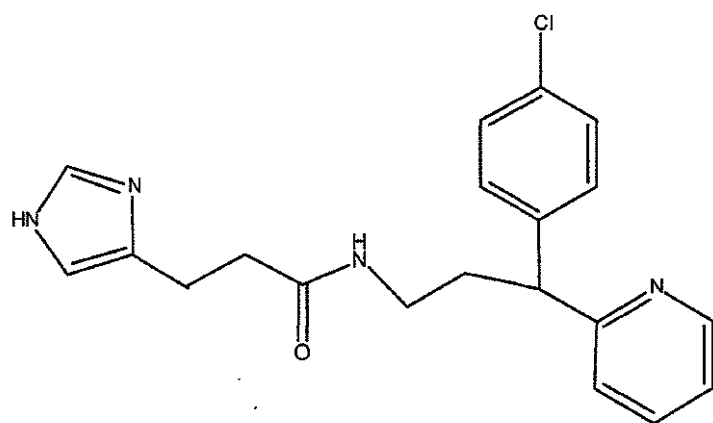
20



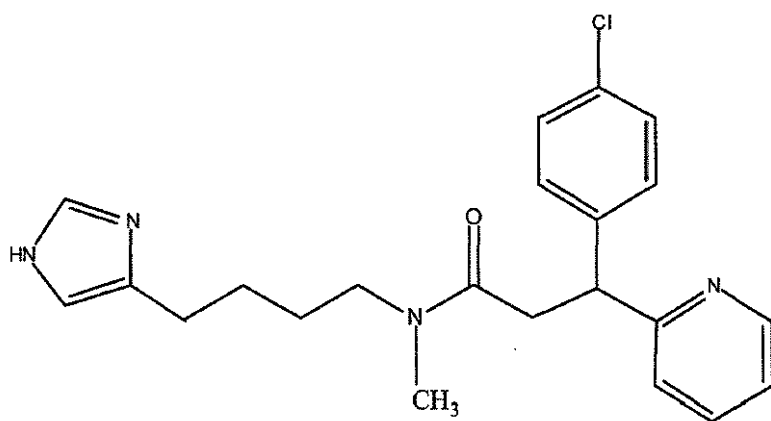
30



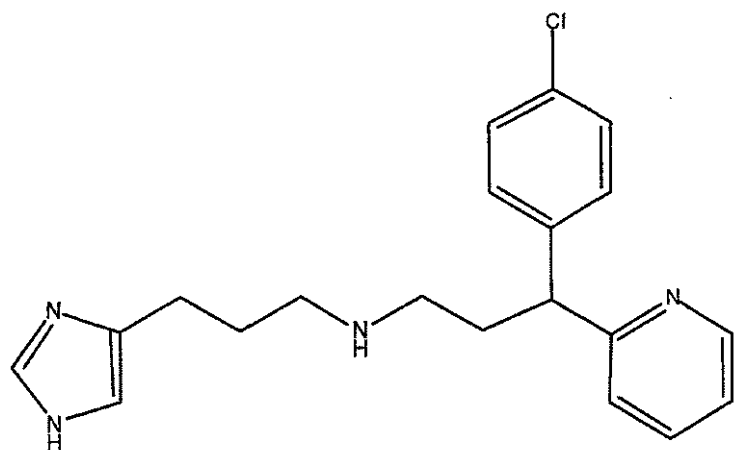
10



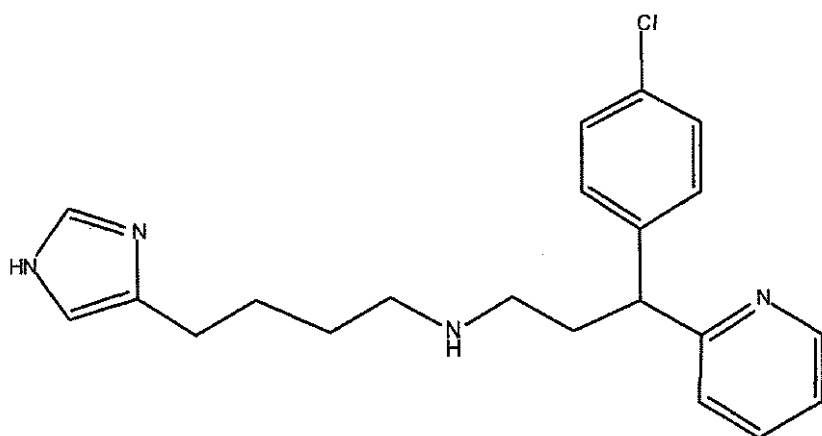
20



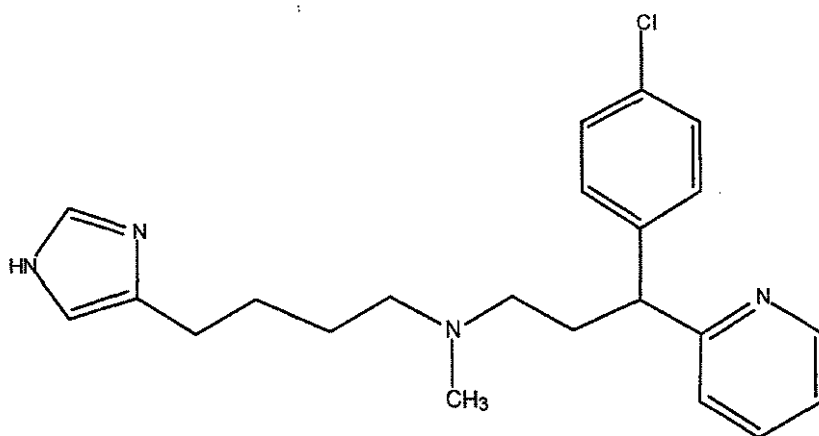
30



10

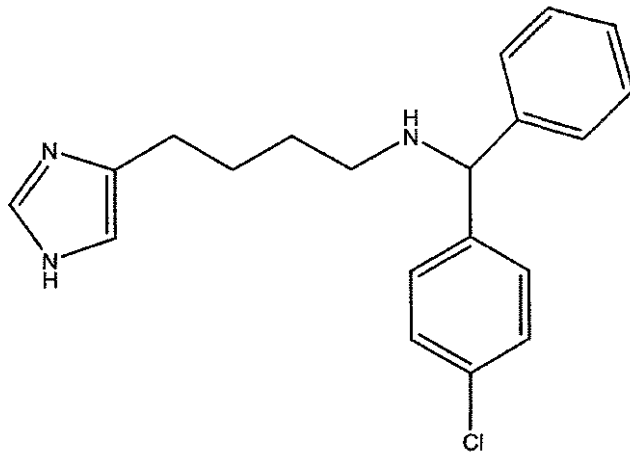


20

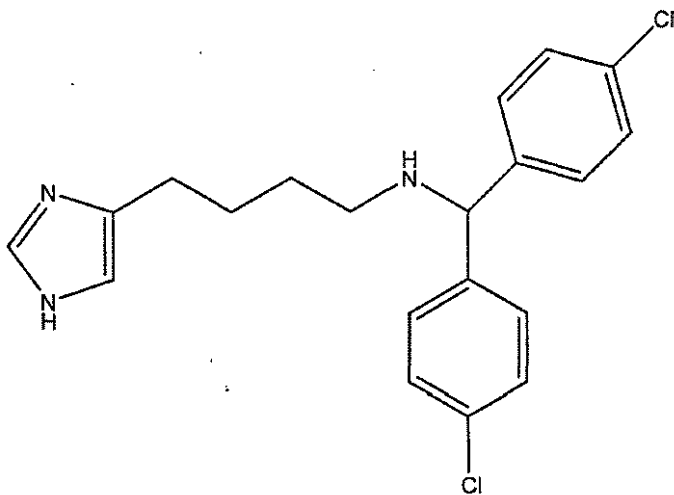


30



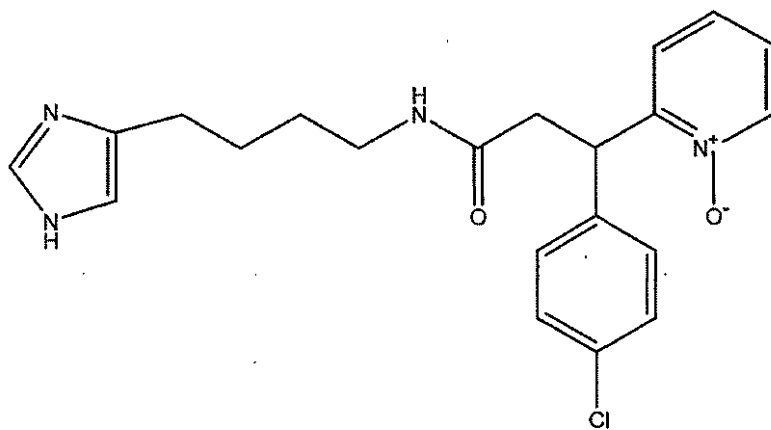


10



20

および



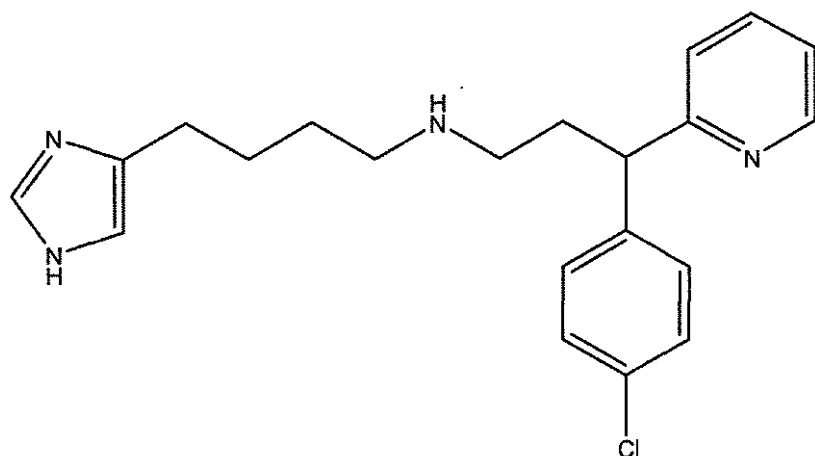
30

40

両方（すなわち、二重の） $H_1$  活性および  $H_3$  活性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：

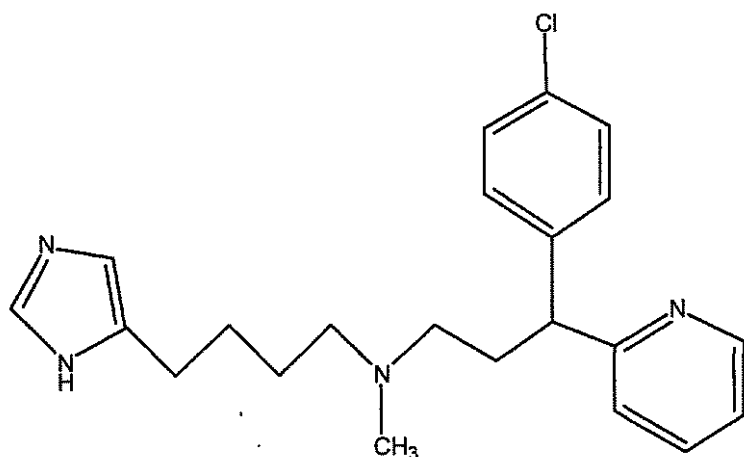
【 0 0 4 7 】

【 化 1 4 A 】



10

および



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。このような塩形成に適切な酸の例は、当業者に周知な、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他の無機酸およびカルボン酸である。これらの塩は、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させて、従来の様式で塩を生成することによって調製される。この遊離塩基形態は、適切な希釈塩基水溶液（例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム、アンモニアおよび重炭酸ナトリウムの希釈水溶液）で塩を処理することによって、再生され得る。この遊離塩基は、特定の物理的特性（例えば、極性溶媒に対する溶解性）において、その対応する塩形態とはいくらか異なるが、これらの塩は、他の点では、本発明の目的について、その対応する遊離塩基形態と等価である。

30

## 【0048】

本発明の化合物上の置換基に依存して、塩基を用いてもまた塩を形成し得る。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、無機塩基および有機塩基（例えば、NaOH、KOH、NH<sub>4</sub>OH、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。

40

## 【0049】

前述のように、本発明は、化合物の互変異性体、光学異性体および他の幾何異性体もまた含む。従って、当業者に公知のように、特定のイミダゾール化合物は、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。

## 【0050】

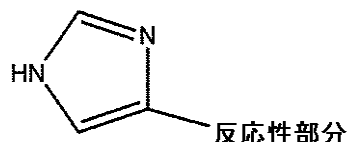
本発明の別の実施形態は、上に開示された置換されたイミダゾールを作製する方法を開示する。この化合物は、当該分野で周知のいくつかのプロセスによって調製され得る。1つの方法において、このイミダゾール部分（単純化の目的のために、本明細書中で「左側の

50

成分」と称される；以下の実施例を参照のこと）：

【 0 0 5 1 】

【 化 1 5 】

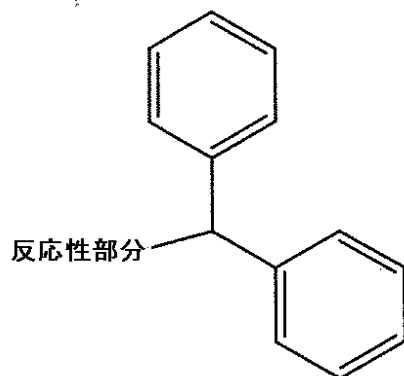


およびジアリール部分（単純化の目的のために、本明細書中で「右側の成分」と称される；以下の実施例を参照のこと）：

10

【 0 0 5 2 】

【 化 1 6 】



20

は、別々に調製され得る。この左側の成分および右側の成分は、これらに結合した反応性部分を含み得；これら2つの成分の反応性部分は、適切な反応条件下で互いに反応するのに適切である。従って、例えば、左側の成分は、カルボン酸を含み得、そして右側の成分は、アミン末端を有し得る。適切な反応条件下で、これら2つの成分は、一緒に反応して、それによって延長されたアミド鎖を介して結合したジアリールアルキル部分を含むイミダゾールが獲得される。他の置換されたイミダゾールも、同様に調製され得る。

30

【 0 0 5 3 】

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、濾過、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、再結晶され得、かつ開始化合物に変換し戻され得る適切な誘導体への変換など）によって実施され得る。このような技術は、当業者に周知である。

【 0 0 5 4 】

このように調製された化合物は、そ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）によって特徴付けられ得る。

【 0 0 5 5 】

本発明の化合物は、公知の技術（例えば、E. A. Brownら、British J. Pharm., (1986) Vol. 80, 569）によって、容易に評価されて、H<sub>1</sub> レセプターおよびH<sub>3</sub> レセプターの両方での活性を決定し得る。H<sub>3</sub> 活性は、例えば、モルモットの脳の膜アッセイおよびモルモットのニューロン回腸収縮アッセイ（これらは両方とも、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。H<sub>3</sub> 活性についての別の有用なアッセイは、ラットの脳の膜を使用し、そしてWestら、(「Identification of Two H<sub>3</sub> - 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H<sub>1</sub> アンタゴニスト活性およびH<sub>3</sub> アンタゴニスト活性を有することが見出さ

40

50

れた。以下の実施例の節においてさらに考察される。

【0056】

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有する薬学的組成物を提供する。この薬学的組成物は、一般に、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（集合的に、本明細書中でキャリア材料といわれる）をさらに含む。そのH<sub>1</sub>アンタゴニスト活性およびH<sub>3</sub>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、鼻の充血、高血圧、緑内障、睡眠障害、胃腸管の運動過剰状態、および中枢神経系の機能亢進、アルツハイマー、精神分裂病、片頭痛、肥満などの疾患の処置において有用性を有する。

【0057】

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有する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、活性成分は、代表的には、投与の意図された形態（例えば、経口錠剤、カプセル（固体充填、半固体充填または液体充填のいずれか）、構成のための粉末、経口ゲル、エリキシル剤、分散可能な顆粒、シロップ、懸濁物など）に関して適切に選択された、従来の薬学的実施と一致する、適切なキャリア材料との混合物で投与される。例えば、錠剤またはカプセル形態での経口投与について、この活性な薬物成分は、任意の経口的な非毒性の薬学的に受容可能な不活性なキャリア（例えば、ラクトース、デンプン、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、タルク、マンニトール、エチルアルコール（液体形態）などと組み合わせられ得る。さらに、

10

20

【0058】

適切な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖、コーン甘味料、天然および合成のゴム（例えば、アカシア）、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、ならびにワックスが挙げられる。潤滑剤のなかで、これらの投薬形態に使用するために言及され得るものは、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である。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、グアールガムなどが挙げられる。甘味剤および香味剤ならびに保存料もまた、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、潤滑剤、結合剤などは、以下により詳細に考察される。

30

【0059】

さらに、本発明の組成物は、持続放出形態として処方されて、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、治療効果（すなわち、抗ヒスタミン活性など）を最適化し得る。持続放出形態として適切な投薬形態としては、異なる崩壊速度の層を含む層状錠剤、または活性成分に含浸させたポリマーマトリクスの制御された放出、およびこのような含浸もしくはカプセル化された多孔性ポリマー材料を含有する錠剤形態もしくはカプセルへの成形が挙げられる。

【0060】

液体形態調製物としては、溶液、懸濁物および乳濁物が挙げられる。例として言及され得るものは、非経口注射のための水または水-プロピレングリコール溶液、または経口溶液、懸濁物および乳濁物のための甘味料およびおしゃぶり（*pacifier*）の添加である。液体形態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。

40

【0061】

吸入に適切な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、薬学的に受容可能なキャリア（例えば、不活性な圧縮ガス（例えば、窒素））と組み合わせられ得る。

【0062】

坐剤を調製するために、低融点ワックス（例えば、脂肪酸グリセリドの混合物（例えば、

50

ココアバター) ) が最初に融解され、そして活性成分が、攪拌または類似の混合によって、その中に均質に分散される。次いで、融解した均質な混合物を、便利な大きさの鋳型に注ぎ込み、冷却させ、それによって固体化する。

【0063】

固体形態調製物もまた含まれ、これは、使用の直前に、経口または非経口投与のいずれかのための液体形態調製物に変換されることが意図される。このような液体形態としては、溶液、懸濁物および乳濁物が挙げられる。

【0064】

本発明の化合物はまた、経皮的に送達可能であり得る。経皮的組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび/または乳濁物の形態を取り得、そしてこの目的のために当該分野で従来型の、レザパ型のマトリックスの経皮パッチに含まれ得る。 10

【0065】

好ましくは、この化合物は、経口的に投与される。

【0066】

好ましくは、この薬学的調製物は、単位投薬形態である。このような形態において、調製物は、活性成分の適切な量(例えば、所望の目的を達成するための有効量)を含有する適切な大きさの単位用量に細分される。

【0067】

調製物の単位用量中の本発明の活性成分の量は、一般に、特定の適用に従って、約1.0 mg ~ 約1,000 mg、好ましくは約1.0 mg ~ 約950 mg、より好ましくは約1.0 mg ~ 約500 mg、そして代表的には約1 mg ~ 約250 mgで変化し得るかまたは調節され得る。使用される実際の投薬量は、患者の年齢、性別、重量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。 20

【0068】

一般に、活性成分を含有するヒトの経口投薬形態は、1日当たり1回または2回投与され得る。投与の量および頻度は、主治医の判断に従って調節される。経口投与のための一般的に推奨される毎日の投薬レジメンは、単回用量または分割された用量で、1日当たり、約1.0 mg ~ 約1,000 mgの範囲であり得る。

【0069】

カプセルとは、活性成分を含有する組成物を保持または含有するための、メチルセルロース、ポリビニルアルコールまたは変性ゼラチンもしくはデンプンから作製される、特定の容器または封入体をいう。硬シェルカプセルは、代表的に、比較的高いゲル強度の骨格およびブタ皮膚ゼラチンのブレンドから作製される。のカプセル自体は、少量の色素、不透明化剤、可塑剤および保存料を含み得る。 30

【0070】

錠剤とは、適切な希釈剤と共に活性成分を含有する、圧縮または成形された固体投薬形態をいう。錠剤は、混合物の圧縮、または湿性顆粒化、乾燥顆粒化もしくは圧密化によって得られる顆粒化によって、調製され得る。

【0071】

経口ゲルとは、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。 40

【0072】

構成のための粉末とは、水またはジュース中に懸濁され得る適切な活性成分および希釈剤を含有する粉末ブレンドをいう。

【0073】

希釈剤とは、組成物または投薬形態の主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、糖(例えば、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); コムギ、トウモロコシ、コメおよびジャガイモに由来するデンプン; ならびにセルロース(例えば、微小結晶セルロース)が挙げられる。組成物中の希釈剤の量は、総組成物の約10 ~ 約90重量%、好ましくは約25 ~ 約75重量%、より好ましくは約30 ~ 約60重量%、さらにより好ましくは約12 ~ 約60%の範囲であり得る。 50

## 【 0 0 7 4 】

崩壊剤とは、組成物に添加されて医薬の分解（崩壊）および放出を補助する材料をいう。適切な崩壊剤としては、デンプン；「冷水溶解性の」改変デンプン（例えば、カルボキシメチルナトリウムデンプン）；天然および合成のゴム（例えば、イナゴマメ、カラヤ、グアール、トラガカントおよび寒天）；セルロース誘導体（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）；微小結晶セルロースおよび架橋微小結晶セルロース（例えば、クロスカルメロース（*crosscarmellose*）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）；ならびに発泡性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 ～ 約 15 重量％、より好ましくは約 4 ～ 約 10 重量％の範囲であり得る。

10

## 【 0 0 7 5 】

結合剤とは、粉末と一緒に結合または「接着」させて、顆粒を形成することによってそれらを粘着性にする物質をいい、従って、処方物中で「接着剤」として働く。粘着強度を付与する結合剤は、すでに、希釈剤または充填剤において利用可能である。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に由来するデンプン；天然ゴム（例えば、アカシア、ゼラチンおよびトラガカント）；海藻の誘導体（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ウムカルシウム）；セルロース材料（例えば、メチルセルロースならびに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シプロピレンメチルセルロースナトリウム）；ポリビニルピロリドン；および無機物（例えば、ケイ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 ～ 約 20 重量％、より好ましくは約 3 ～ 約 10 重量％、さらにより好ましくは約 3 ～ 約 6 重量％の範囲であり得る。

20

## 【 0 0 7 6 】

潤滑剤とは、投薬形態に添加されて、圧縮後に、摩擦または磨耗を減少させることによって、錠剤、顆粒などが、鋳型または金型から放出されることを可能にする物質をいう。適切な潤滑剤としては、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；高融点ワックス；および水溶性潤滑剤（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* ' 1 - ロイシン）が挙げられる。潤滑剤は、通常、圧縮前のまさに最後の工程で添加される。なぜなら、潤滑剤は、顆粒の表面 30 上および顆粒と錠剤圧縮機の一部との間に存在しなくてはならないからである。組成物中の潤滑剤の量は、組成物の約 0 . 2 ～ 約 5 重量％、好ましくは約 0 . 5 ～ 約 2 重量％、より好ましくは約 0 . 3 ～ 約 1 . 5 重量％の範囲であり得る。

30

## 【 0 0 7 7 】

潤沢剤（*glident*）は、ケーキングを予防し、そして顆粒化の流動特徴を改善する材料であり、その結果、流動は、滑らかかつ均一である。適切な潤沢剤としては、二酸化ケイ素およびタルクが挙げられる。組成物中の潤沢剤の量は、総組成物の約 0 . 1 ～ 約 5 重量％、好ましくは約 0 . 5 ～ 約 2 重量％の範囲であり得る。

## 【 0 0 7 8 】

着色剤は、組成物または投薬形態に色を提供する賦形剤である。このような賦形剤としては、食品等級色素および適切な吸着剤（例えば、粘土および酸化アルミニウム）上に吸着された食品等級色素が挙げられる。着色剤の量は、組成物の約 0 . 1 ～ 約 5 重量％、好ましくは約 0 . 1 ～ 約 1 重量％で変化し得る。

40

## 【 0 0 7 9 】

バイオアベイラビリティとは、標準またはコントロールと比較した場合の、活性薬物成分または治療部分が、投与された投薬形態から全身の循環中に吸収される速度および程度をいう。

## 【 0 0 8 0 】

錠剤を調製するための従来方法は、公知である。このような方法としては、乾燥方法（例えば、直接圧縮および圧密化によって生成される顆粒化の圧縮）または湿性方法もしくは

50

他の特定の手順が挙げられる。投薬のための他の形態（例えば、カプセル、坐剤など）を作製するための従来法もまた、周知である。

#### 【0081】

本発明の別の実施形態は、疾患（例えば、アレルギー、炎症、鼻の充血、高血圧、緑内障、睡眠障害、胃腸管の運動過剰状態、および中枢神経系の機能亢進、アルツハイマー、精神分裂病、片頭痛、肥満など）の処置のための、上記で開示された薬学的組成物の使用を開示する。この方法は、治療有効量の本発明の薬学的組成物を、このような疾患を有する哺乳動物の患者およびこのような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

#### 【0082】

当業者は、用語「気道上部」が、呼吸系の上部、すなわち、鼻、喉および関連の構造を意味することを認識する。 10

#### 【0083】

本発明の開示、材料および方法の両方に対して、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が、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、本発明の意図および範囲内であることが意図される。

#### 【0084】

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ている。これらは、例示目的のためのみであり、本発明の範囲は、これらによってどのようににも限定されとはみなされない。

#### 【0085】

20

（実施例）

他に言及がなければ、以下の略語は、以下の実施例において定められた意味を有する：

DBU = 1, 8 - ジアザピシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデク - 7 - エン

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

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

HOBT = 1 - ヒドロキシベンゾチアゾール

DCC = ジシクロヘキシルカルボジイミド

Dibal - H = ジイソブチル水素化アルミニウム

LAH = 水素化リチウムアルミニウム

NaBH ( OAc )<sub>3</sub> = トリアセトキシホウ化水素ナトリウム 30

NaBH<sub>4</sub> = ホウ化水素ナトリウム

NaBH<sub>3</sub>CN = シアノホウ化水素ナトリウム

LDA = ジイソプロピルアミドリチウム

p - TsOH = p - トルエンスルホン酸

m - CPBA = m - クロロ過安息香酸

TMAD = N, N, N', N' - テトラメチルアゾジカルボキサミド

CSA = ショウノウスルホン酸

NaHMDs = ヘキサメチルジシリルアジドナトリウム

HRMS = 高解像度質量分析法

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー 40

LRMS = 低解像度質量分析法

nM = ナノモル

K<sub>i</sub> = 基質 / レセプター複合体についての解離定数

pA<sub>2</sub> = - log EC<sub>50</sub> ( J . Hey , Eur . J . Pharmacol . , ( 1995 ) , 第 294 巻 , 329 ~ 335 によって定義される )

Ci / mmol = キュリー / mmol ( 特定の活性についての測定 )

Tr = トリフェニルメチル

Tris = トリス ( ヒドロキシメチル ) アミノメタン

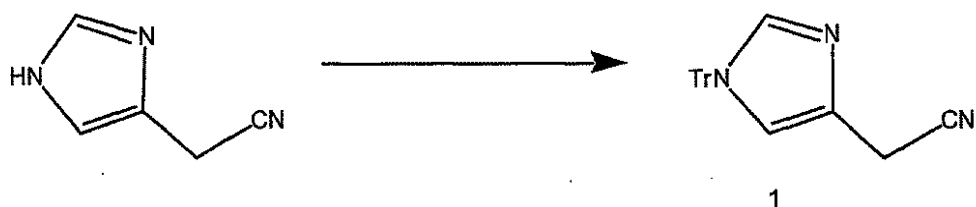
（実施例 1 . 化合物 2 の調製）

（ ( i ) 化合物 1 の調製 ） :

50

【 0 0 8 6 】

【化 1 7】



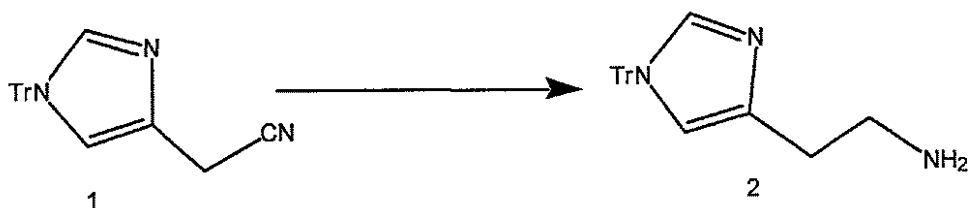
市販の 4 - シアノメチルイミダゾール (Sigma Chemicals, St. Louis, Missouri) (27 g) の DMF (450 mL) 溶液に、アルゴン下で室温にて、塩化トルフェニルメチル (73.9 g)、次いでトリエチルアミン (52 mL) を加えた。一晩攪拌した後、この反応混合物を、氷 / 水 (1.5 L) に注いだ。濃白色沈殿物を濾過によって収集し、次いで、活性炭 (DARCO) で処理した熱アセトニトリル (500 mL) 中に溶解し、そして濾過した。この濾液を氷水で冷却し、所望の生成物 (1) を、白色結晶固体として得た (64 g)。

【 0 0 8 7 】

( ( i i ) 化合物 2 の調製 ) :

【 0 0 8 8 】

【化 1 8】



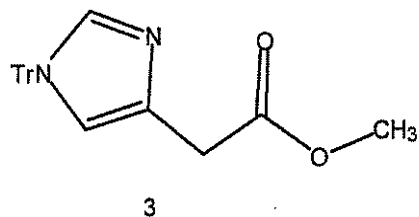
化合物(1)(5 g)を含有する $\text{CH}_3\text{OH}$ (200 mL)溶液を、 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (6.8 g)で一度に処理し、続いて $\text{NaBH}_4$ (5.4 g)を室温にて一部ずつ滴下した。得られた混合物を、室温にて1時間攪拌した。TLC( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中10%  $\text{NH}_3$  飽和 $\text{CH}_3\text{OH}$ ; 生成物の $R_f = 0.6$ )によって、この反応が終了したことが示された。この反応混合物を減圧下で濃縮して、 $\text{CH}_3\text{OH}$ を除去し、そして $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。この有機抽出物をセライトを通して濾過し、そして濃縮して、粗生成物を得た。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中10%  $\text{NH}_3$  飽和 $\text{CH}_3\text{OH}$ で溶出させる、シリカゲルのフラッシュカラムによる精製によって、薄褐色固体として表題化合物(2)(1.2 g)を得た。

【 0 0 8 9 】

( 実施例 2 . 化合物 3 の調製 ) :

【 0 0 9 0 】

【化 1 9】



市販の 4 - イミダゾール酢酸塩酸塩 ( Aldrich Chemicals, Milwaukee, Wisconsin ) を、標準的な手順に従ってエステル化し、続いて、化合物 ( 1 ) の調製について記載された様式と類似の様式でトリチル化して、化合物 ( 3 ) を得た。

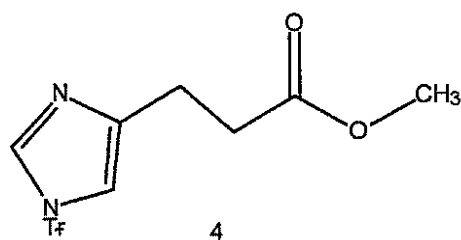
【 0 0 9 1 】

( 実施例 3 . 化合物 4 の調製 ) :



【 0 0 9 2 】

【 化 2 0 】



10

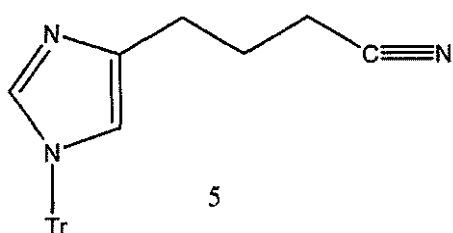
文献化合物 3 - ( 1 ( 3 ) H - イミダゾール - 4 - イル ) プロピオン酸メチルエステル ( Cl i t h e r o w ら、B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . 8 ( 1 9 9 6 ) , 8 3 3 ~ 8 3 8 ) を、上記実施例 1 ( i ) のようにトリチル化して、化合物 ( 4 ) を得た。

【 0 0 9 3 】

( 実施例 4 . 化合物 5 の調製 ) :

【 0 0 9 4 】

【 化 2 1 】



20

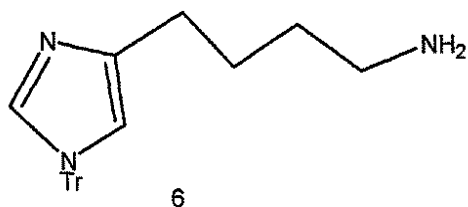
以下の参考文献に従って、これを作製した : S t a r k , H . ; H u e l s , A . ; L i g n e a u , X . ; A r r a n g , J . - M . ; S c h w a r t z , J . - C . ; S c h u n a c k , W . ; P h a r m a z i e ; E N ; 5 2 ( 7 ) ( 1 9 9 7 ) 4 9 5 ~ 5 0 0 。

【 0 0 9 5 】

( 実施例 5 . 化合物 6 の調製 ) :

【 0 0 9 6 】

【 化 2 2 】



30

化合物 6 を、R . W o l i n ら、B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . 8 ( 1 9 9 8 ) 2 1 5 7 ~ 2 1 6 2 に従って調製した。

【 0 0 9 7 】

( 実施例 6 . 化合物 7 の調製 ) :

【 0 0 9 8 】

【 化 2 3 】

40



実施例 2 から得た生成物を、標準的な手順によって L A H で還元して、アルコール化合物 ( 7 ) を得た。

【 0 0 9 9 】

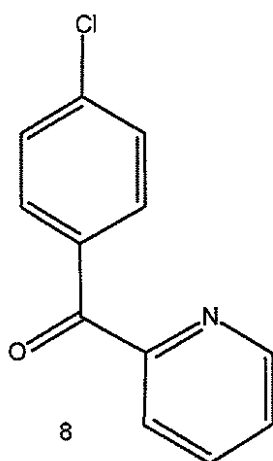
10

( 実施例 7 . 化合物 1 1 の調製 ) :

( ( i ) 化合物 8 の調製 ) :

【 0 1 0 0 】

【 化 2 4 】



20

市販の 4 - ブロモクロロベンゼンを n - ブチルリチウムで処理して、リチウムのアニオンを生成し、続いて、2 - シアノピリジン ( Aldrich Chemicals より入手 ) を加えた。水性ワークアップにより、所望のジアリールケトン ( 8 ) を得た。

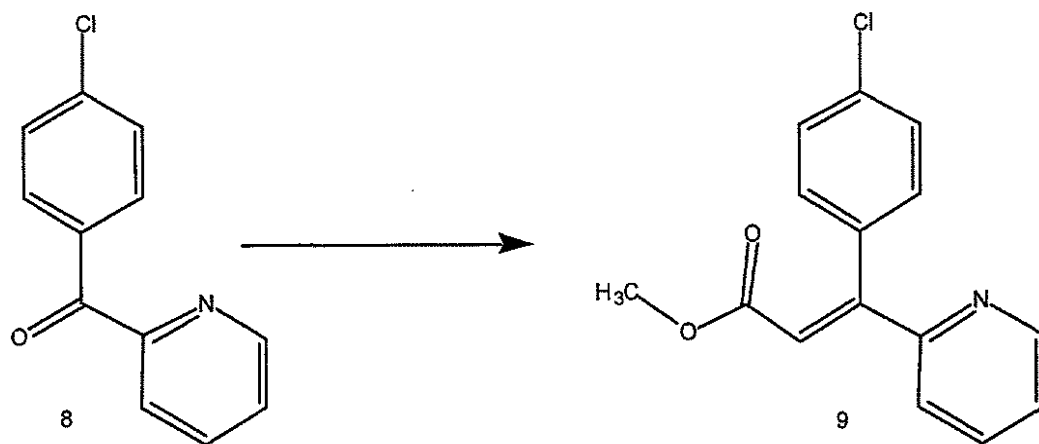
30

【 0 1 0 1 】

( ( i i ) 化合物 9 の調製 ) :

【 0 1 0 2 】

【 化 2 5 】



40

N a H M D S ( 3 9 . 4 m L 、 T H F 中 1 M ) 溶液に、0 にて 1 0 分間にわたって、ニートな ( n e a t ) トリメチルホスホノアセテート ( 6 . 1 m L ) を滴下した。この反応

50

物を、0 にて20分間攪拌し、次いで、室温まで温めた。ケトン(8)(7.8g)を含有するTHF(200mL)溶液を、この反応混合物に加え、40 まで加熱し、そして2時間攪拌した。TLC(ヘキサン中30% 酢酸エチル：生成物の $R_f = 0.5$ および0.3)によって、この反応が終了したことが示された。この反応物を、水(40mL)でクエンチし、濃縮し、そして水(200mL)と酢酸エチル(200mL)との間に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、そして $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。この粗生成物に、シリカゲル上クロマトグラフィー(ヘキサン中30~50% 酢酸エチル)を行って、薄褐色固体(9gの全収率：E異性体およびZ異性体の各々について4.5g)として所望の生成物(9)を得た。

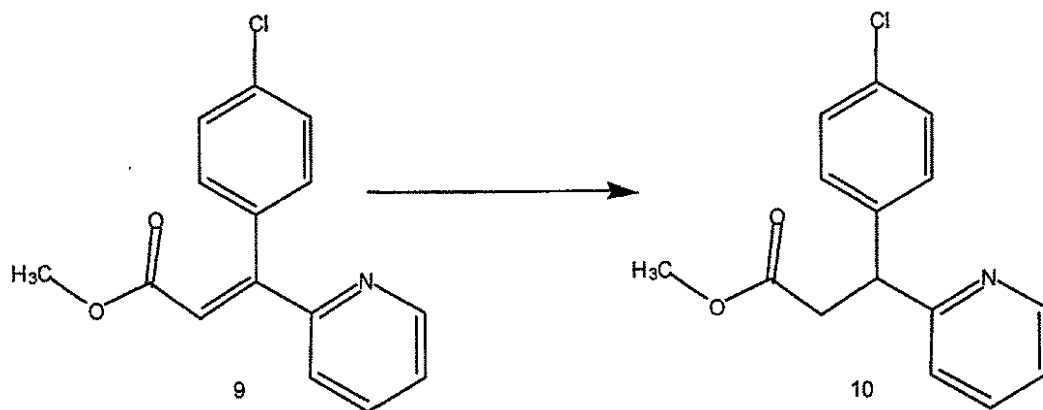
【0103】

10

((iii)化合物10の調製)：

【0104】

【化26】



20

化合物(9)(4.4g)を含有するMeOH(60mL)溶液を、酸活性化マグネシウム(0.8g)で処理し、そして室温にて一晩攪拌した。次いで、この反応混合物を、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 飽和水溶液でクエンチし、一部濃縮し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、そして固形 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。シリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、白色固体として所望の生成物(10)(2g)を得た。

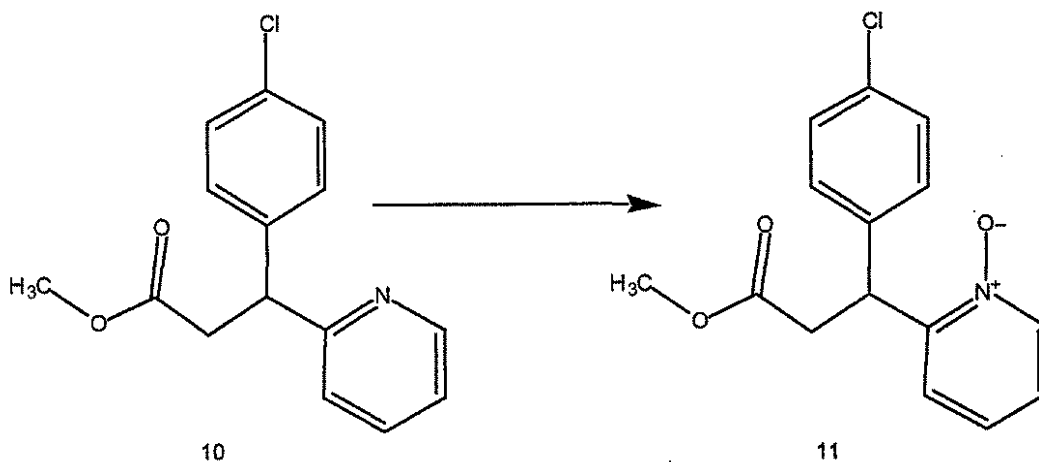
【0105】

30

((iv)化合物11の調製)：

【0106】

【化27】



40

m-クロロ過安息香酸(「m-CPBA」、1.9g)を含有する $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100mL)溶液に、化合物(10)(1g)をゆっくりと加えた。この反応物を、室温にて1時間攪拌し、次いで、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100mL)で希釈し、そして水性 $\text{NaHSO}_3$ (5%)、水性 $\text{NaHCO}_3$ および水で連続的に洗浄した。それを、固形 $\text{MgSO}_4$ で乾燥

50

し、そして濃縮した。定量的に表題化合物を得、これを、さらなる精製なしに使用した。  
TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 10%  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) ; 生成物の  $R_f = 0.7$ 。

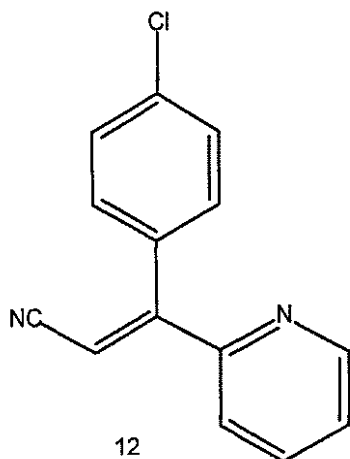
【0107】

(実施例 8 . 化合物 13 の調製) :

((i) 化合物 12 の調製) :

【0108】

【化 28】



10

20

NaH (0.72 g、鉱油中 60% 懸濁液) を含有する無水 THF (30 mL) の、ペンタンで洗浄した懸濁液に、アルゴン下で 30 にて、ニートなジエチル (シアノメチル) ホスホネート (Aldrich Chemicals から入手) (3.17 g) を 10 分間にわたって加えた。水素ガスの発生が明確となった後約 5 分後に、明瞭な溶液を得た。室温にて合計 45 分間攪拌した後、化合物 (8) (3 g) を含有する無水 THF (30 mL) 溶液を加えた。この反応混合物は深赤色になり、そしてこれを室温にて一晩攪拌した。TLC (ヘキサン中 20% イソプロパノール; 生成物の  $R_f = 0.5$ ) によって、この反応が完了したことが示された。この反応混合物を濃縮し、そして水と  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  との間に分配した。有機層を分離し、10% NaOH 水溶液で洗浄し、そして  $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 20% イソプロパノール) によってさらに精製して、薄黄色粉末として所望の生成物 (12) (3 g、90% 収率) を得た。

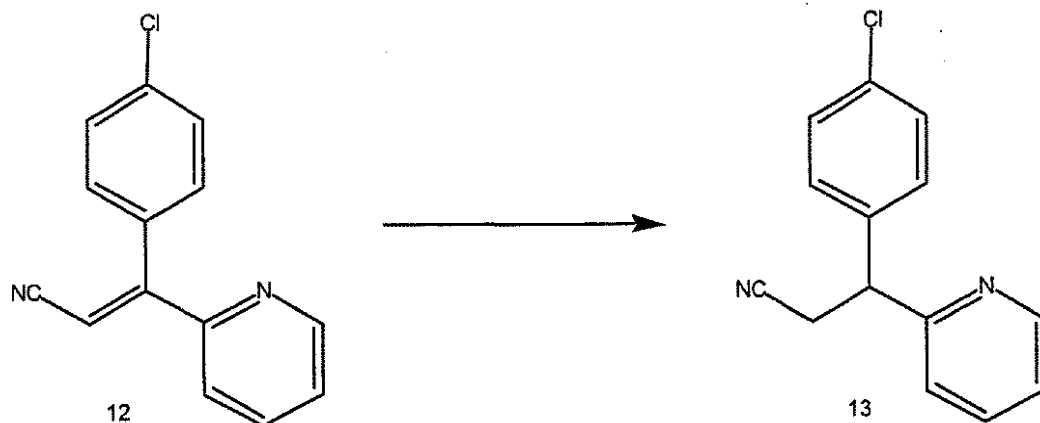
30

【0109】

((ii) 化合物 13 の調製) :

【0110】

【化 29】



40

(12) (3 g) を含有する無水イソプロパノール (90 mL) 懸濁液に、室温にて、固形  $\text{NaBH}_4$  (4.72 g) を加え、この反応物を 2 日間還流した。この期間中に、この

50

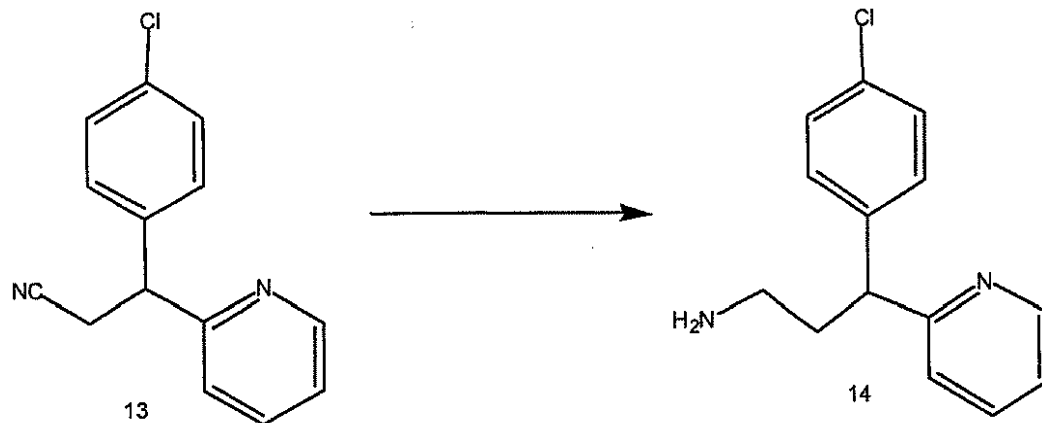
反応物は、薄黄色～チョコレート～赤色～ピンク色に変化した。次いで、この反応混合物を濃縮し、そして水と $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ との間に分配した。有機層を単離し、そして $\text{MgSO}_4$ で乾燥した。濃縮し、そしてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中20% イソプロパノール）を行って、暗赤色固体として表題化合物（13）（2.36 g、78%収率）を得た。

【0111】

（実施例9．化合物14の調製）：

【0112】

【化30】



10

20

$\text{LAH}$ （21.4 mL、エーテル中1 M懸濁液）に、0 にてアルゴン下で、（13）（2.36 g）を含有する無水 $\text{THF}$ （100 mL）溶液を5分間にわたって滴下した。得られた反応混合物を、一晚還流した。次いで、この反応物を室温まで冷却し、そして水（1 mL）、15% 水性 $\text{NaOH}$ （1 mL）、水（3 mL）で連続的にクエンチし、次いで濾過した。この濾液を $\text{MgSO}_4$ で乾燥した。濃縮し、そしてシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィー（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中10%  $\text{NH}_3$  飽和 $\text{CH}_3\text{OH}$ ；生成物の $R_f = 0.4$ ）を行って、赤褐色濃油状物として表題化合物（14）（0.87 g、36%収率）を得た。

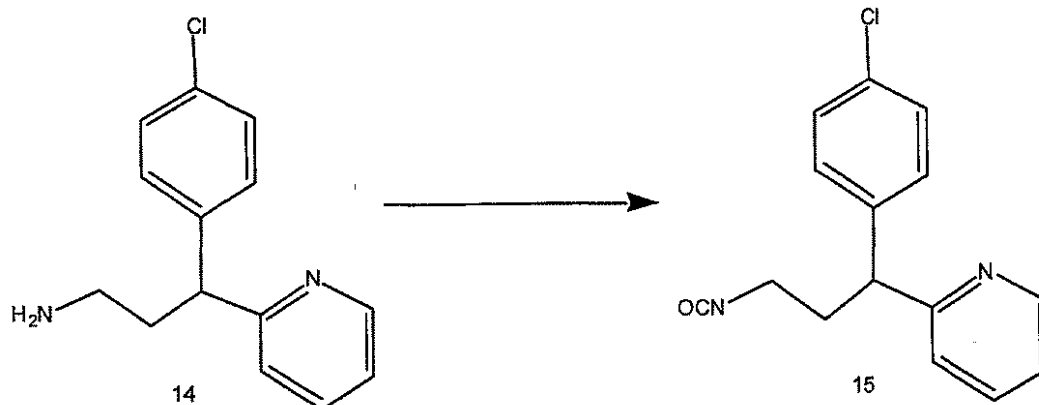
【0113】

30

（実施例10．化合物15の調製）：

【0114】

【化31】



40

トリホスゲン（3.96 g）を含有する $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （30 mL）溶液に、0 にて（14）（3 g）を一部加え、続いて、トリエチルアミン（5 mL）を5分間にわたって滴下した。得られた混合物を、室温にて一晚攪拌した。次いで、この混合物を、濾紙を通して濾過し、そして濃縮した。粗製イソシアネートの深青色固体を定量的に得、これをさらなる精製なしに、次の反応に使用した。

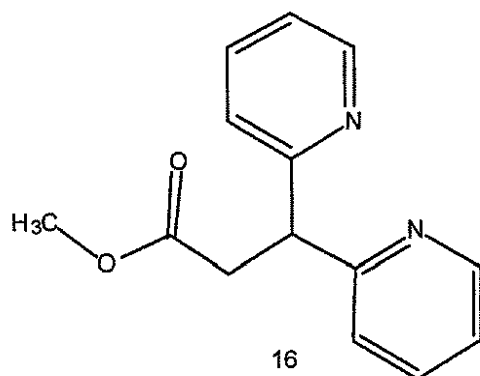
【0115】

50

(実施例 11 . 化合物 16 の調製) :

【0116】

【化32】



10

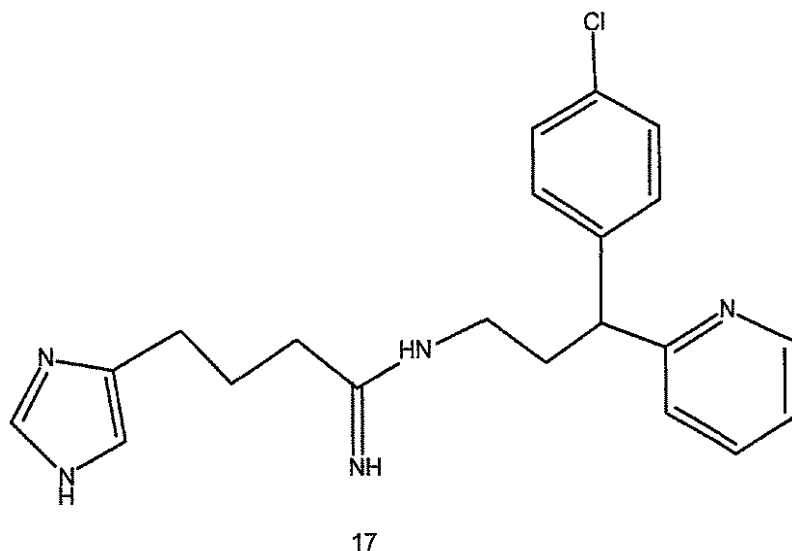
化合物 (16) を、実施例 7 (iii) において見出された手順に従って、市販のジ - 2 - ピリジルケトン (Aldrich Chemicals から入手) から作製した。

【0117】

(実施例 12 . 化合物 17 の調製) :

【0118】

【化33】



20

30

(i) (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Al (2.06 mL、ヘキサン中 2 M) 溶液に、(14) (0.51 g) を含有する無水トルエン (10 mL) を 5 分間にわたって滴下した。得られた混合物を、室温にて約 45 分間攪拌した後、ニトリル (5) (0.78 g) を含有する無水トルエン (10 mL) を、5 分間にわたって滴下した。次いで、この反応物を 100 °C まで加熱し、そして一晩攪拌した。100 °C にて一晩攪拌した後、この反応物を室温まで冷却し、次いで、2 ~ 3 滴の Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 飽和水溶液を、固形 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を添加した直後に気泡がなくなるまで、加えた。次いで、この混合物を濾過し、濃縮し、そして、1 : 2 : 7 ジイソプロピルアミン : NH<sub>3</sub> 飽和 CH<sub>3</sub>OH : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶出する、シリカゲルフラッシュカラムにより精製した。この粗生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中に希釈し、濾過して、溶解したいずれのシリカゲルをも除去し、再濃縮し、そしてトルエン中に再溶解し、次いで、濃縮して、残存するいずれのジイソプロピルアミンをも除去した。

40

【0119】

(ii) 上記 (i) から得た全ての生成物を、エタノール (40 mL) 中に溶解し、そして水性の 1 N HCl (32 mL) で、60 °C にて 1 時間処理した。次いで、この反応混合物を、回転式蒸発器によって濃縮して、全てのエタノールを除去し、そして水 (20 mL) 中に再溶解し、

50

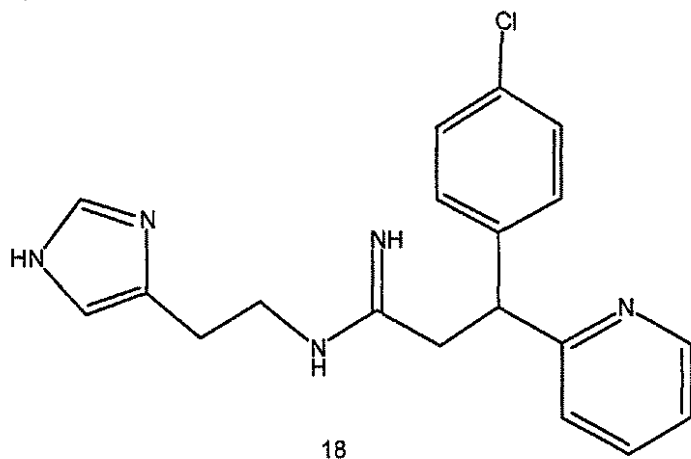
L) で希釈した。この沈殿物を、濾過によって除去し、そしてこの水性濾液を、エーテル (20 mL) で 2 回洗浄した。次いで、この水溶液を減圧下で濃縮して、白色結晶固体として表題化合物 (17) (0.68 g、(i) からの 68% 収率) を得た; HRMS:  $M + 1 = 382.1798$ 、 $382.1786$ 。

【0120】

(実施例 13 . 化合物 18 の調製) :

【0121】

【化 34】



10

20

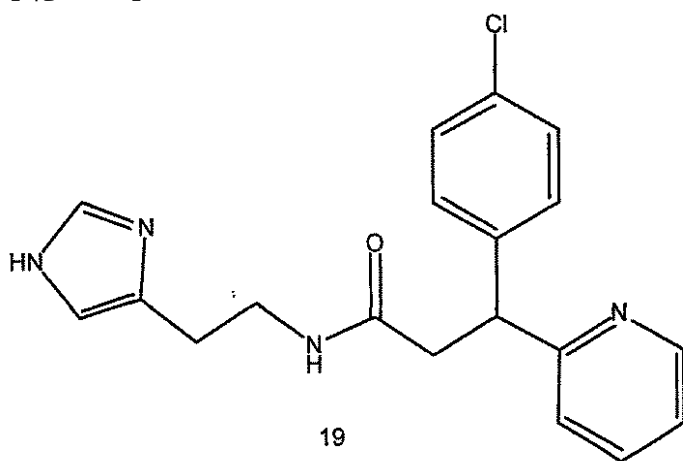
化合物 (2) および (13) を、実施例 12 と同じ手順に従って反応させて、表題化合物 (18) を得た; HRMS:  $M + 1 = 354.1485$ 、 $354.1490$ 。

【0122】

(実施例 14 . 化合物 19 の調製) :

【0123】

【化 35】



30

40

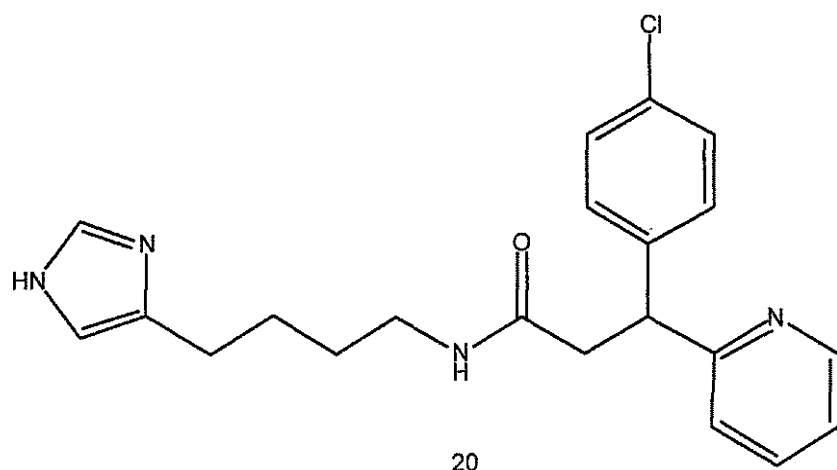
化合物 (2) および (10) を、実施例 12 と同じ手順に従って反応させて、表題化合物 (19) を得た; HRMS:  $M + 1 = 355.1326$ 、 $355.1317$ 。

【0124】

(実施例 15 . 化合物 20 の調製) :

【0125】

【化 36】



10

化合物(6)および(10)を、実施例12と同じ手順に従って反応させて、表題化合物(20)を得た；HRMS： $M+1=383.1639$ 、 $383.1637$ 。

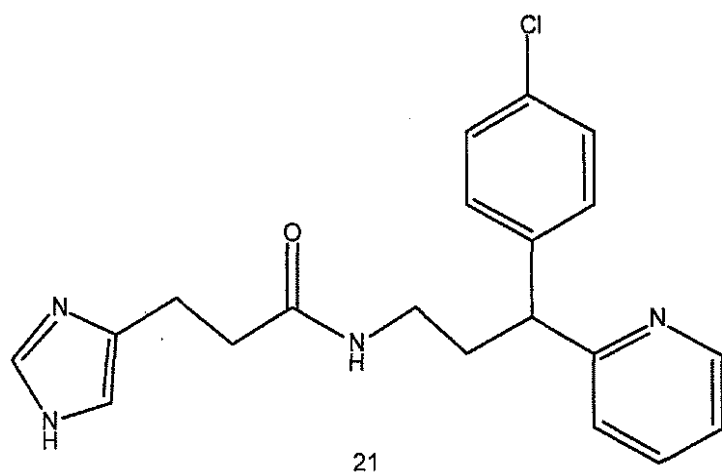
【0126】

(実施例16．化合物21の調製)：

【0127】

【化37】

20



30

化合物(4)および(14)を、実施例12と同じ手順に従って反応させて、表題化合物(21)を得た；HRMS： $M+1=369.1482$ 、 $369.1483$ 。

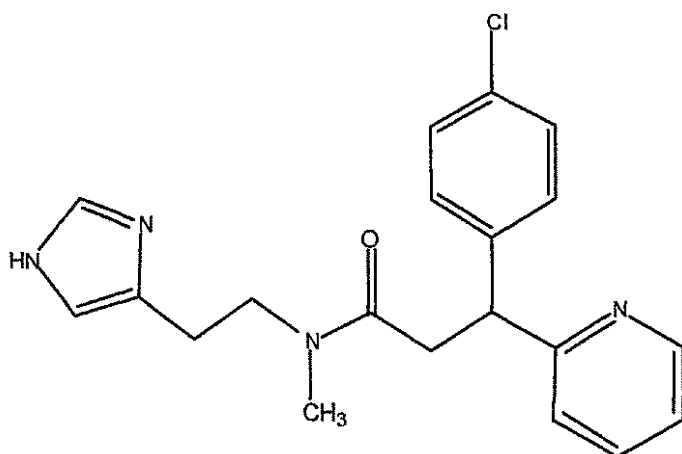
【0128】

(実施例17．化合物22の調製)：

【0129】

【化38】





22

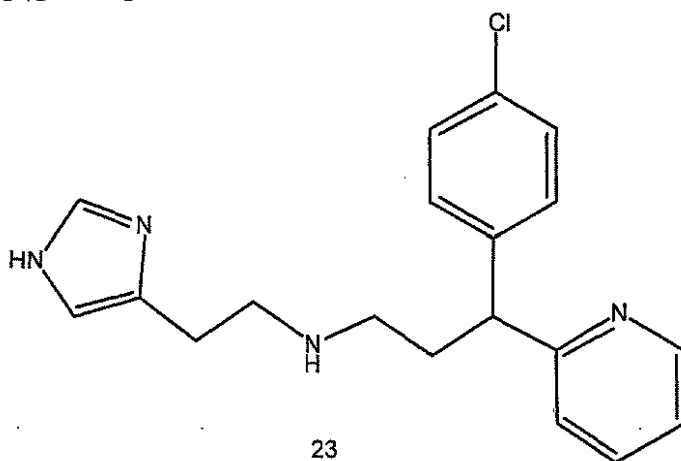
実施例 14 から得たトリチル保護された中間体 (200 mg) を、室温にて THF (10 mL) 中に溶解し、そして NaH (27 mg、鉱油中 60% の分散) で処理した。30 分間攪拌した後、CH<sub>3</sub>I (Aldrich) (95 mg) を加えた。2 時間後、この反応混合物を、シリカゲルのプラグを通して濾過し、酢酸エチルで溶出した。この粗生成物を、シリカゲルフラッシュカラム (16 : 1 : 3 酢酸エチル : ジエチルアミン : ヘキサン ; 生成物の R<sub>f</sub> = 0.4) によって精製して、白色固体としてトリチル保護された生成物 (138 mg) を得た。この固形物を、実施例 12 (ii) の手順に従って脱トリチル化して、表題化合物 (22) を得た (HRMS : M + 1 = 369.1482、369.1486)。

【0130】

(実施例 18 . 化合物 23 の調製) :

【0131】

【化 39】



23

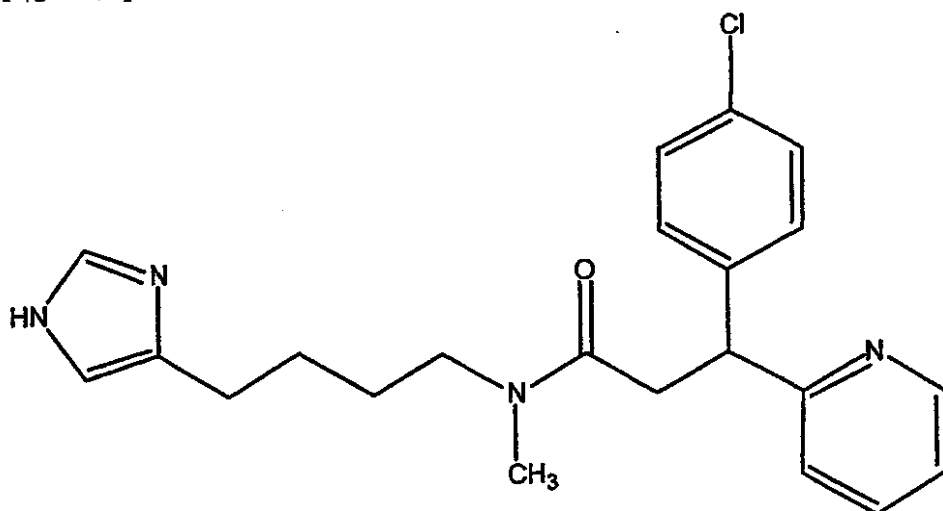
実施例 14 から得たトリチル保護された中間体 (145 mg) を、室温にて THF (15 mL) 中に溶解し、そして LAH (2.2 mL、THF 中 1 M) で処理し、40 °C まで温め、そして一晩攪拌した。この反応物をエーテル (20 mL) で希釈し、そして H<sub>2</sub> の発生が停止するまで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 飽和水溶液でクエンチし、固形 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濾過した。濃縮し、そしてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (90 : 5 : 5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH : ジエチルアミン - 100% CH<sub>3</sub>OH) を行って、所望のアミン (64 mg) を得、次いでこれを、実施例 12 (ii) と同じ手順に従って脱トリチル化して、表題化合物 (23) を得た (HRMS : M + 1 = 341.1533、341.1531)。

【0132】

( 実施例 19 . 化合物 24 の調製 )

【 0 1 3 3 】

【 化 4 0 】



10

24

実施例 15 からのトリチル保護中間体を、実施例 17 と同一の手順に従って反応し、表題化合物 ( 24 ) を得た ( HRMS :  $M + 1 = 397.1795, 397.1791$  )。

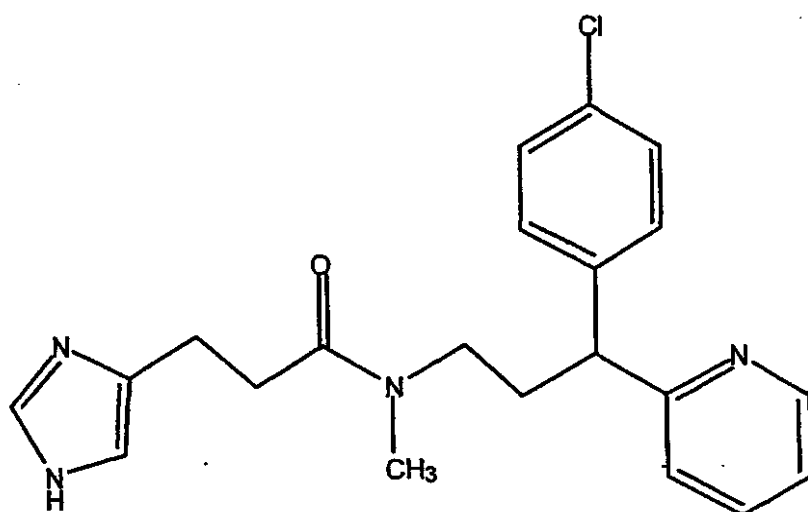
20

【 0 1 3 4 】

( 実施例 20 . 化合物 25 の調製 )

【 0 1 3 5 】

【 化 4 1 】



30

25

実施例 16 からのトリチル保護中間体を、実施例 17 と同一の手順に従って反応し、表題化合物 ( 25 ) を得た ( HRMS :  $M + 1 = 383.1639, 383.1633$  )。

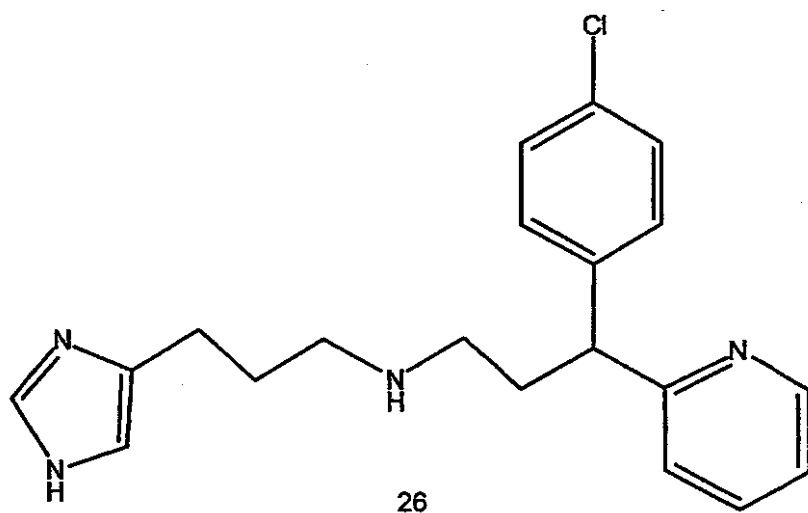
40

【 0 1 3 6 】

( 実施例 21 . 化合物 26 の調製 )

【 0 1 3 7 】

【 化 4 2 】



10

実施例 16 からのトリチル保護中間体を、実施例 18 と同一の手順に従って反応し、表題化合物 (26) を得た (HRMS:  $M + 1 = 371.1639, 371.1649$ )。

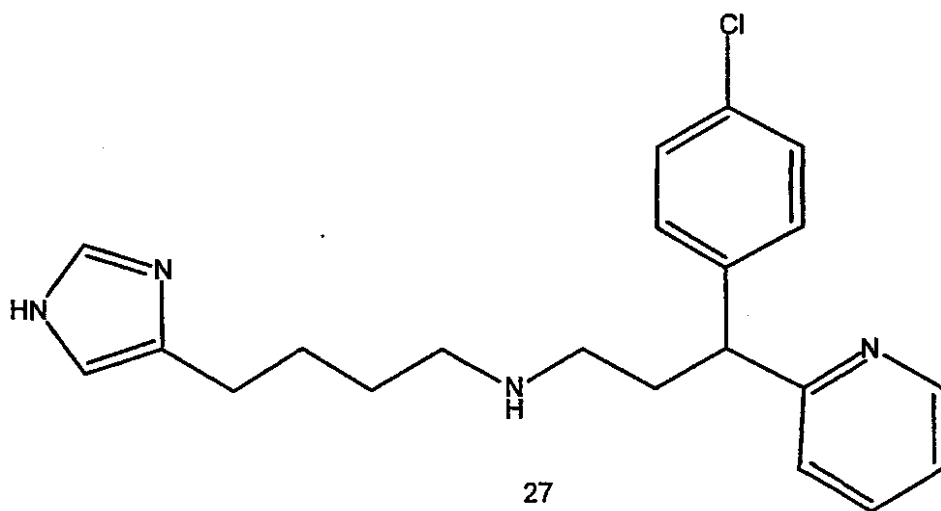
【0138】

(実施例 22 . 化合物 27 の調製)

【0139】

【化 43】

20



30

実施例 15 からのトリチル保護中間体を、実施例 18 と同一の手順に従って反応し、表題化合物 (27) を得た (HRMS:  $M + 1 = 369.1846, 369.1849$ )。

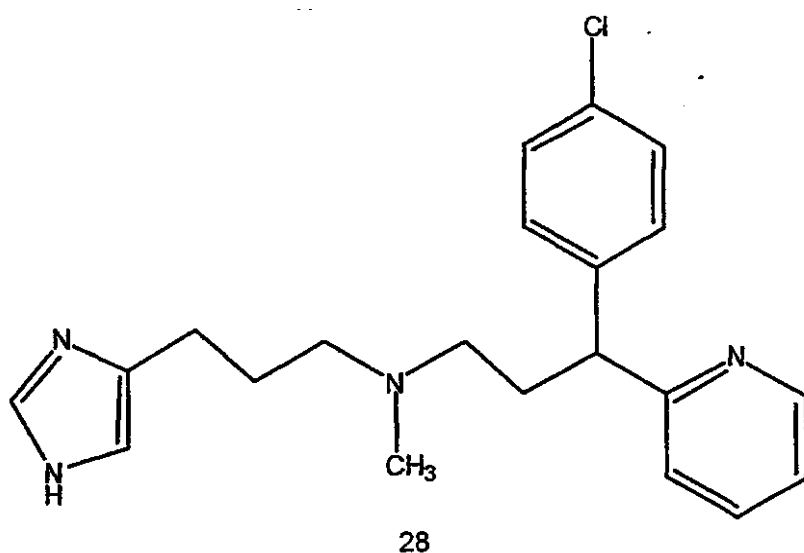
【0140】

(実施例 23 . 化合物 28 の調製)

【0141】

【化 44】

40



10

実施例 20 からのトリチル保護中間体を、実施例 18 と同一の手順に従って反応し、表題化合物 (28) を得た (HRMS:  $M + 1 = 369.1846, 369.1843$ )。

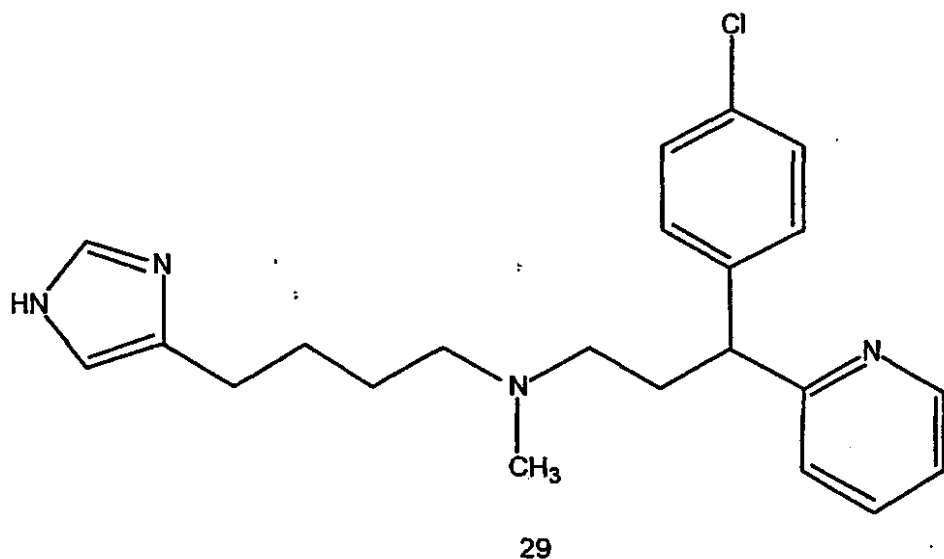
【0142】

(実施例 24 . 化合物 29 の調製)

【0143】

20

【化 45】



30

実施例 19 からのトリチル保護中間体を、実施例 18 と同一の手順に従って反応し、表題化合物 (29) を得た (HRMS:  $M + 1 = 383.2002, 383.1998$ )。

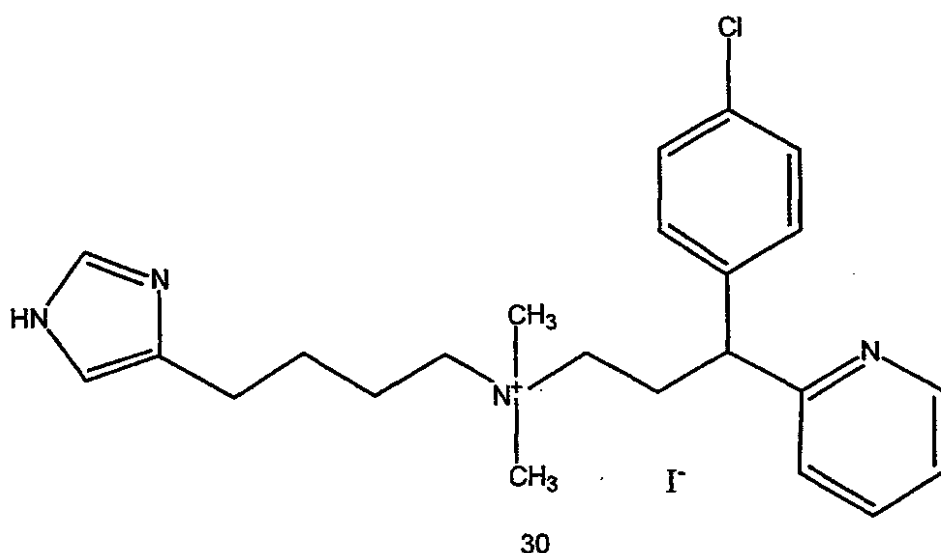
【0144】

(実施例 25 . 化合物 30 の調製)

【0145】

40

【化 46】



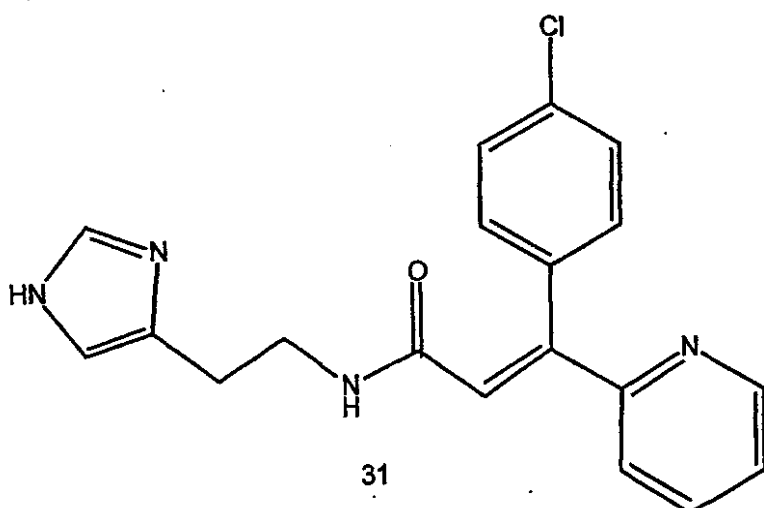
実施例 22 からのトリチル保護中間体 (0.8 g) を THF (40 mL) 中に溶解し、そして 0℃ まで冷却した。CH<sub>3</sub>I (0.37 g) を添加し、そして反応物を 2 時間攪拌した。トリエチルアミン (2 mL) を添加し、そして反応物を 30℃ で 1 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) で希釈し、10% 水性 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、次いでブラインで洗浄し、そして固体 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。濃縮およびシリカゲルフラッシュカラム (10% NH<sub>3</sub> 飽和 CH<sub>3</sub>OH 含有 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 生成物の R<sub>f</sub> = 0.3) での精製により、白色固体としてトリチル保護生成物 (232 mg) を得た。この固体を実施例 12 (ii) の手順に従って脱トリチル化し、表題化合物 (30) を得た (HRMS: M + 1 = 397.2159, 397.2154)。

【0146】

(実施例 26、化合物 31 の調製)

【0147】

【化 47】



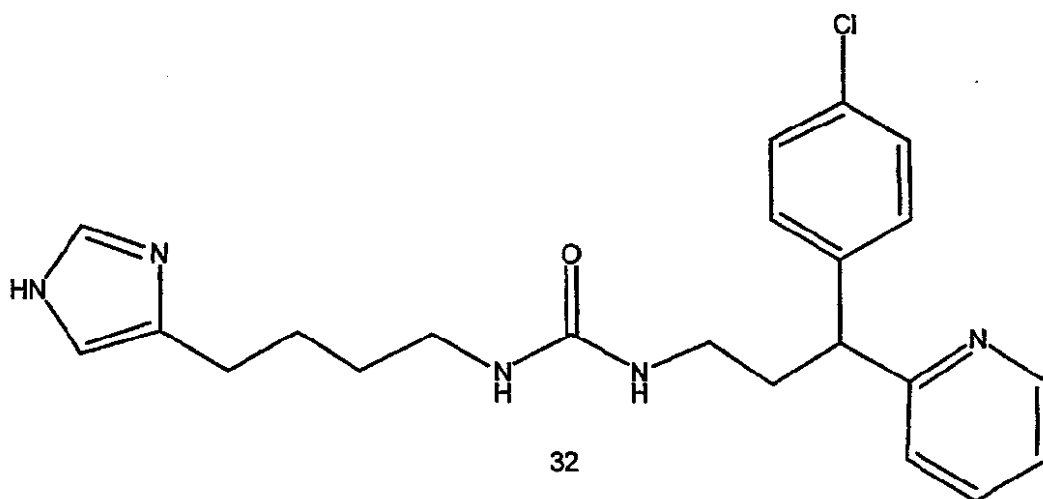
化合物 (2) および (9) を、実施例 12 と同一の手順に従って反応し、表題化合物 (31) を得た (HRMS: M + 1 = 353.1169, 353.1174)。

【0148】

(実施例 27、化合物 32 の調製)

【0149】

【化 48】



10

アミン(6)(200mg)を含有するピリジン(2mL)の溶液に、イソシアネート(15)(200mg)を室温にて一部添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。次いで、この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてシリカゲルフラッシュカラム(5:1:4ヘキサン:CH<sub>3</sub>OH:酢酸エチル)で精製し、白色固体として所望の尿素(170mg)を得た。次いで、この固体を実施例12(ii)と同一の手順に従って脱トリチル化し、表題化合物(32)を得た(HRMS:M+1=369.1846, 369.1849)。

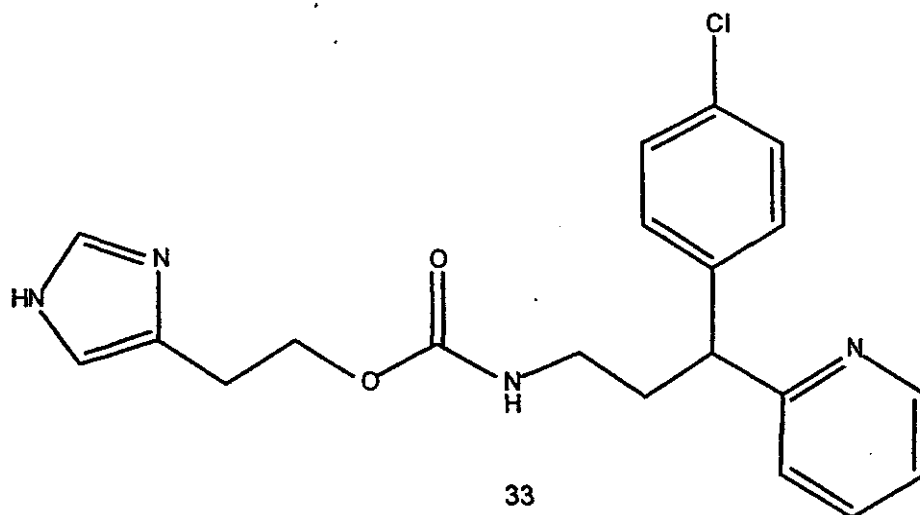
20

【0150】

(実施例28.化合物33の調製)

【0151】

【化49】



30

アルコール(7)(200mg)を含有するピリジン(5mL)の溶液に、イソシアネート(15)(200mg)を室温にて一部添加した。得られた混合物を75℃まで温め、そして0.5時間攪拌した。次いで、この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてシリカゲルフラッシュカラム(NH<sub>3</sub>で飽和させた2.5% CH<sub>3</sub>OHを含有するCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製し、白色固体としてトリチル保護生成物(351mg)を得た。次いで、この固体を実施例12(ii)と同一の手順に従って脱トリチル化し、表題化合物(33)を得た(HRMS:M+1=385.1431, 385.1429)。

40

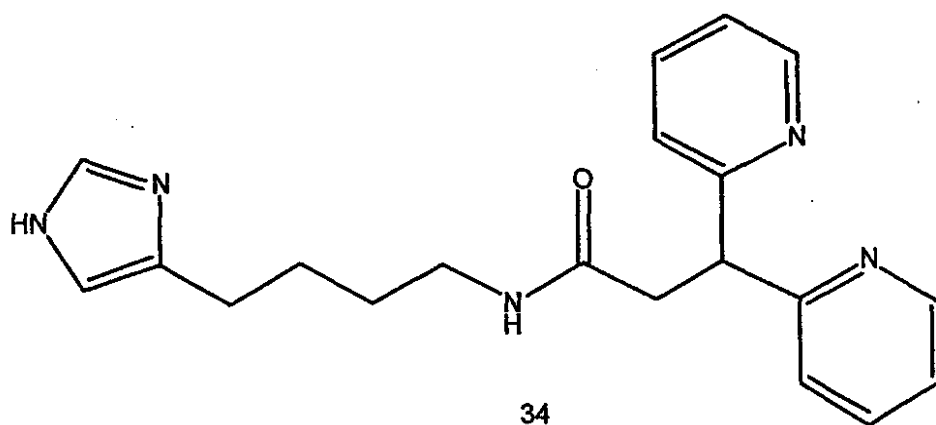
【0152】

(実施例29.化合物34の調製)

【0153】

【化50】

50



10

化合物(6)および(16)を、実施例12と同一の手順に従って反応し、表題化合物(34)を得た(HRMS:  $M+1 = 350.1981, 350.1984$ )。

【0154】

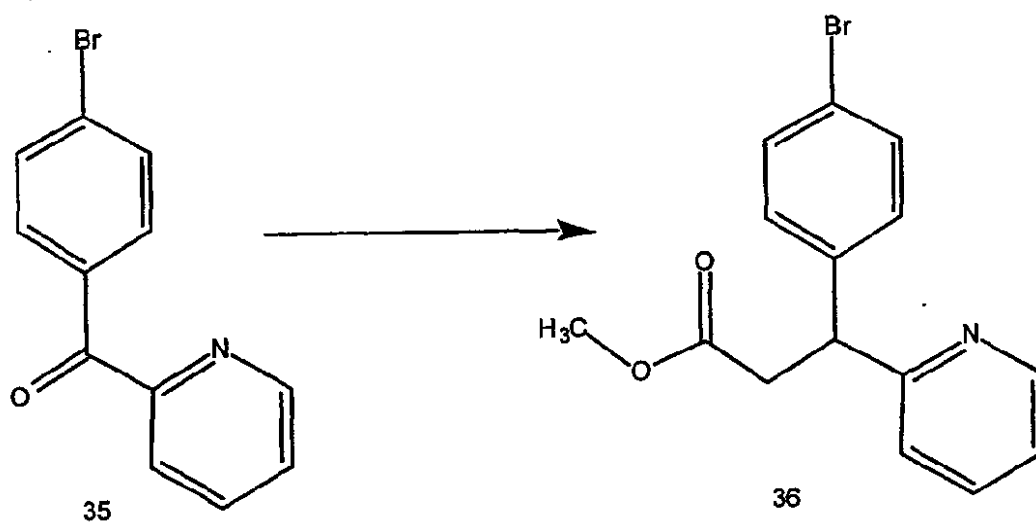
(実施例30. 化合物37の調製)

(i) 化合物36の調製

【0155】

【化51】

20



30

化合物(36)を、既知のケトン(35)(Adamsonら、J. Chem. Soc. 1971, 861-864)で開始し、実施例7(i-iii)と同一の様式で調製した。

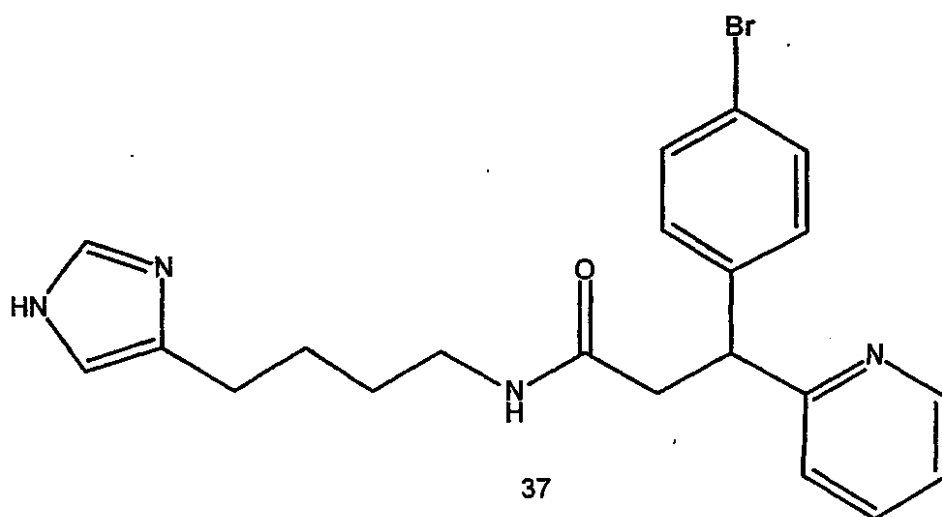
【0156】

(ii) 化合物37の調製

【0157】

【化52】

40



10

化合物 ( 6 ) および ( 3 6 ) を、実施例 1 2 と同一の手順に従って反応し、表題化合物 ( 3 7 ) を得た ( F A B M S :  $M + 1 = 427$  )。

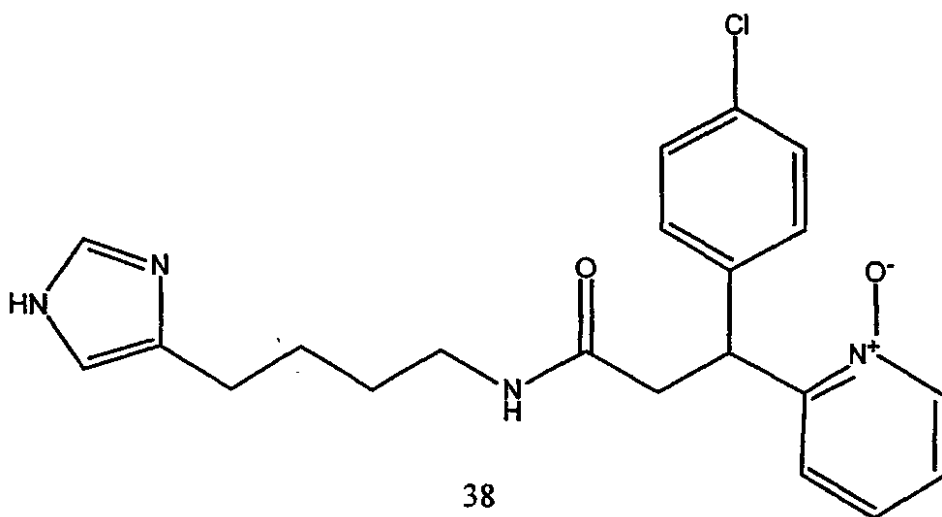
【 0 1 5 8 】

( 実施例 3 1 . 化合物 3 8 の調製 )

【 0 1 5 9 】

【 化 5 3 】

20



30

化合物 ( 6 ) および ( 1 1 ) を、実施例 1 2 と同一の手順に従って反応し、表題化合物 ( 3 8 ) を得た ( H R M S :  $M + 1 = 399.1588, 399.1592$  )。

【 0 1 6 0 】

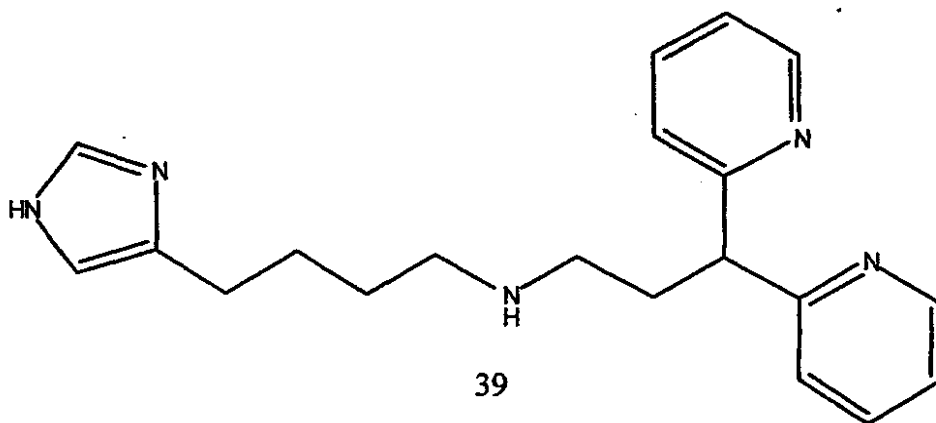
( 実施例 3 2 . 化合物 3 9 の調製 )

【 0 1 6 1 】

【 化 5 4 】

40





10

実施例 29 からのトリチル保護中間体を実施例 18 と同一の手順に従って反応し、表題化合物 (39) を得た (HRMS:  $M + 1 = 336.2188, 336.2179$ )。

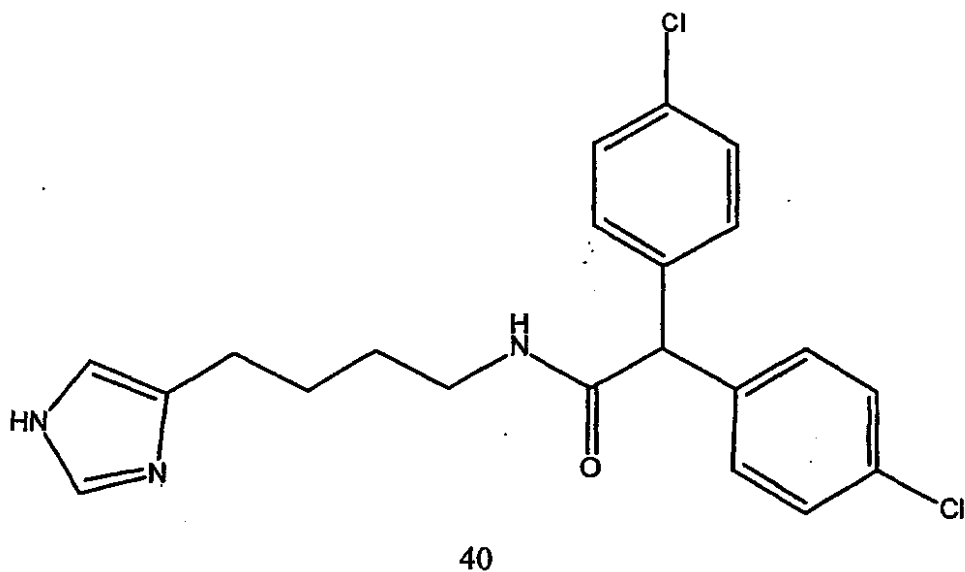
【0162】

(実施例 33 . 化合物 40 の調製)

【0163】

【化 55】

20



30

(i) 丸底フラスコを、化合物 (6) (294 mg、0.771 mmol)、ビス(4-クロロフェニル)酢酸 (Aldrich) (273 mg、0.925 mmol)、ジメチルホルムアミド (0.5 mL)、ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド (222 mg、1.156 mmol)、HOBt (156 mg、1.156 mmol)、およびトリエチルアミン (0.42 mL、3 mmol) で充填した。この反応物を 60 で 18 時間攪拌し、次いで、塩化メチレンで希釈した。有機層を分離し、そして濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルでのクロマトグラフィー (95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :イソプロピルアルコール溶出) による精製により、所望の生成物を得た (Cl,  $M + 1 = 658, 170 \text{ mg}, 34\%$ )。

40

【0164】

(ii) トリチル中間体を含有するジオキサン (6 mL) の溶液に、室温にて 4 M HCl - ジオキサン溶液 (0.5 mL) を添加し、次いで、80 まで 4 時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして溶媒をデカントした。残渣をエーテル、酢酸エチル、および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で連続的に洗浄し、そして減圧下で乾燥して表題化合物 (40) を得た (Cl,  $M + 1 = 403$ )。

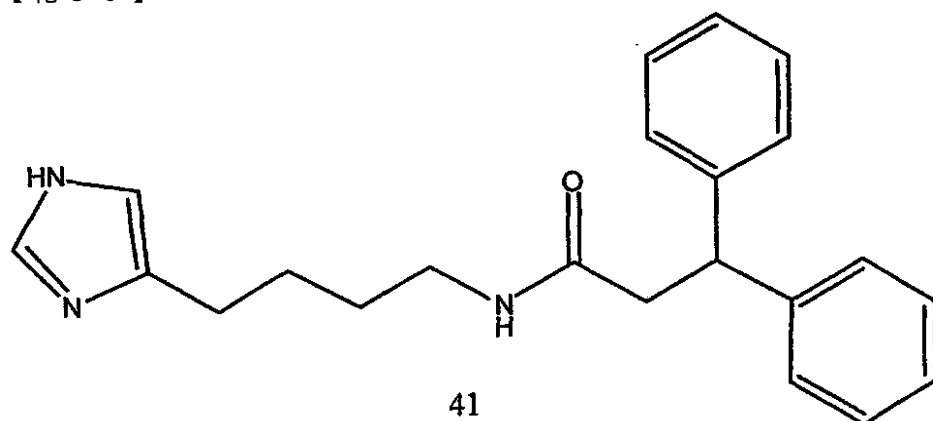
【0165】

(実施例 34 . 化合物 41 の調製)

50

【 0 1 6 6 】

【 化 5 6 】



10

化合物 ( 6 ) および 3 , 3 - ジフェニルプロピオン酸 ( A l d r i c h ) を、実施例 3 5 と同一の手順に従って反応し、表題化合物 ( 4 1 ) を得た ( C l , M + 1 = 3 4 8 ) 。

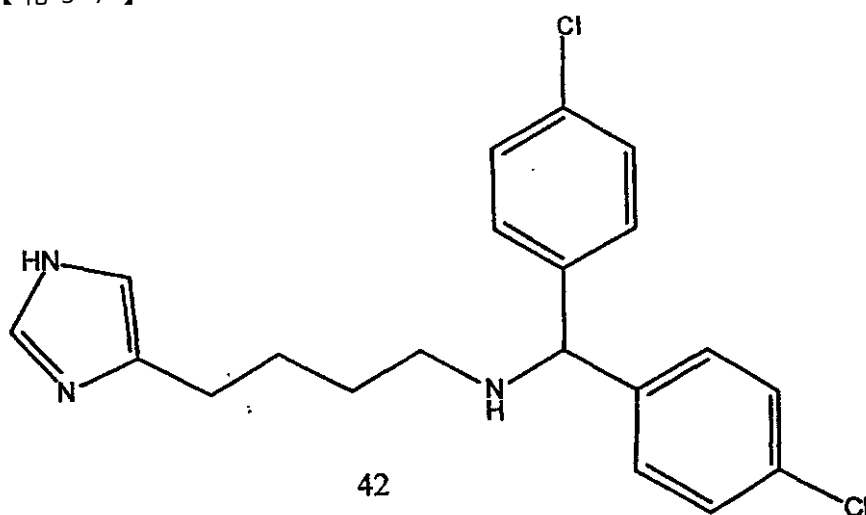
【 0 1 6 7 】

( 実施例 3 5 . 化合物 4 2 の調製 )

【 0 1 6 8 】

【 化 5 7 】

20



30

化合物 ( 6 ) ( 3 0 0 m g 、 0 . 7 8 7 m m o l ) 、 4 , 4 ' - ジクロロベンゾフェノン ( A l d r i c h ) ( 1 8 0 m g 、 0 . 7 1 6 ) 、 およびイソプロパノール ( 2 . 5 m L ) を 1 2 時間加熱還流した。この反応物を室温まで冷まし、 $\text{NaBH}_4$  ( 4 4 m g 、 1 . 6 m m o l ) を添加し、そしてこの反応物を室温で攪拌した。2 . 5 時間後、1 N  $\text{NaOH}$ 、水、および酢酸エチルを添加した。粗生成物 ( 2 6 9 m g 、 6 1 % ) を、酢酸エチルを用いた抽出により単離した。実施例 3 5 ( i i ) の手順に従い  $\text{HCl}$  / ジオキサンを用いて、N - トリチル中間体を脱トリチル化し、所望の表題化合物 ( 4 2 ) ( C l , M + 1 = 3 7 5 ) を得た。

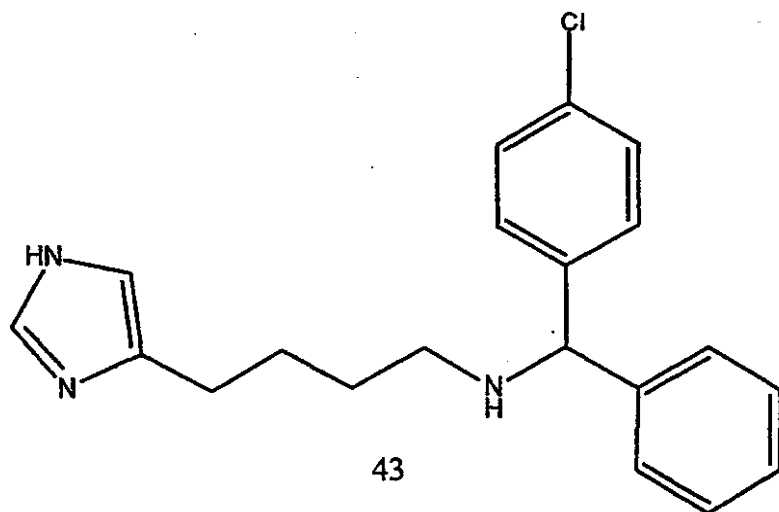
40

【 0 1 6 9 】

( 実施例 3 6 . 化合物 4 3 の調製 )

【 0 1 7 0 】

【 化 5 8 】



10

化合物(6)および4-クロロベンゾフェノン(Aldrich)を、実施例38の手順に従って反応し、表題化合物(43)を得た(E1, 340)。

【0171】

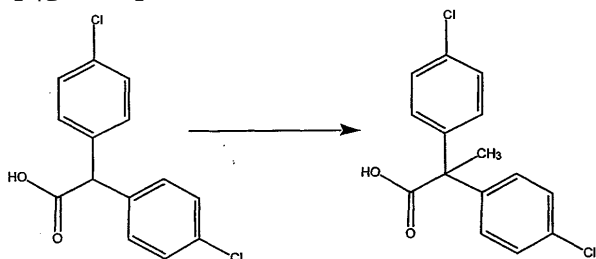
(実施例37. 化合物44の調製)

(i)ビス(4-クロロフェニル)プロパン酸の調製

【0172】

20

【化59】



ビス(4-クロロフェニル)酢酸(Aldrich)(9.766g)を含有するメタノール(80mL)の溶液に、室温で0.5時間にわたり、塩化チオニル(7.6mL)を滴下した。この反応物を16時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮し油状にした。この粗生成物を酢酸エチルに再溶解し、NaHCO<sub>3</sub>(1N)で洗浄し、水で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥して、純粋なエステル(10.20g、収率98%)を得た。

30

【0173】

ビス(4-クロロフェニル)酢酸メチルエステル(上記)(3.06g、10.4mmol)を含有するTHF(乾燥、20mL)の溶液に、NaH(0.38g、15.83mmol)を一部添加した。1時間後、水素変化(hydrogen evolution)を止め、そしてヨウ化メチル(1mL、16mmol)を添加した。この反応をTLCによりモニターした。NaH(0.1g、4.1mmol)およびヨウ化メチル(0.5mL、8mmol)を、出発物質が消費されるまで(TLCにより決定した)連続的に添加した。次いで、この反応を水でクエンチし、減圧下で部分的に濃縮し、そして酢酸エチルを添加した。有機層を分離および乾燥し、メチル化エステル(2.18g、収率68%)を得た。

40

【0174】

上記のエステル(0.3g、1.0mmol)を水酸化リチウム水和物(71.2mg、1.7mmol)を含有するメタノールで加水分解し、2,2-ビス(4-クロロフェニル)プロパン酸を得た。

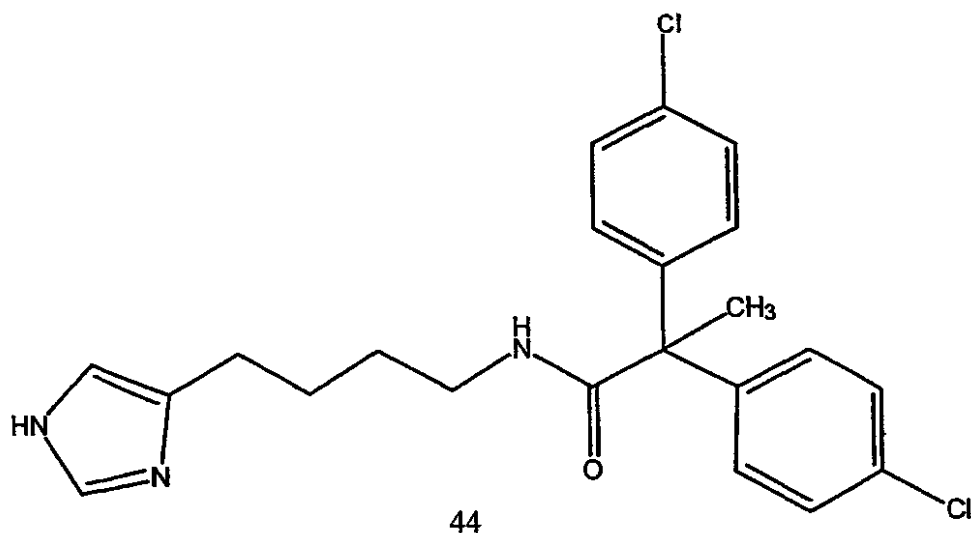
【0175】

(ii)化合物44の調製

【0176】

50

## 【化 6 0】



10

上記実施例 40 (i) からの酸および化合物 (6) を、実施例 38 の手順に従って反応し、表題化合物 (44) を得た (Cl, M + 1 = 417)。

## 【0177】

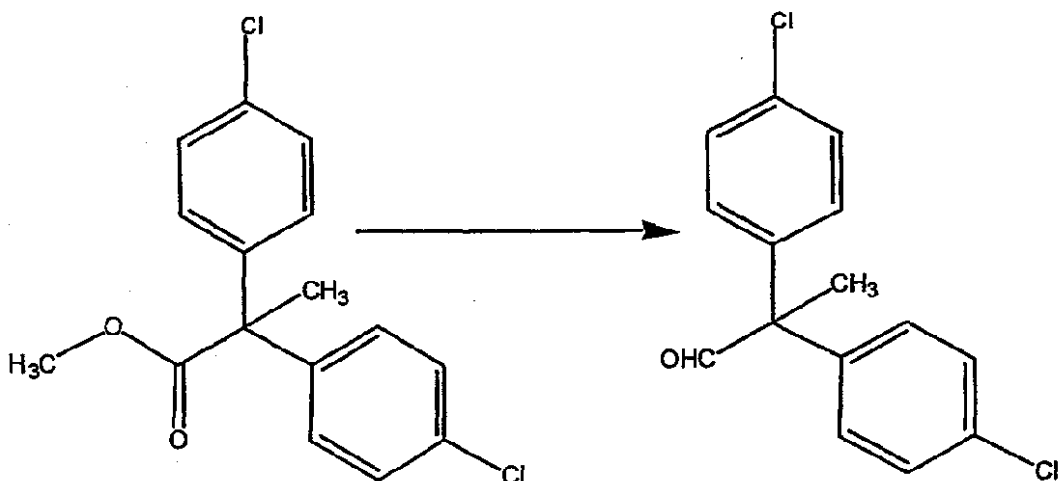
(実施例 38 . 化合物 45 の調製)

20

(i) 2, 2 ビス (4 - クロロフェニル) アセトアルデヒドの調製

## 【0178】

## 【化 6 1】



30

ビス (4 - クロロフェニル) 酢酸メチルエステル (実施例 40 (i)) (2 g、6 . 8 mmol) を含有する塩化メチレン (20 mL) の溶液に、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (トルエン中に 1 M、8 . 1 mL、8 . 1 mmol) を - 78 °C にて滴下した。この反応物を 1 時間にわたり - 60 °C まで温め、次いで、さらに 1 時間かけて室温まで温めた。メタノールを添加することによりこの反応をクエンチし、次いで、分液漏斗に移した。水およびさらなる塩化メチレンを添加し、そして有機層を分離し、そして乾燥して粗生成物を得た。シリカゲルでのさらなる精製 (1 : 1 ヘキサン : 酢酸エチル溶出) により、純粋なアルデヒド (0 . 9 g、収率 50 %) を得た。

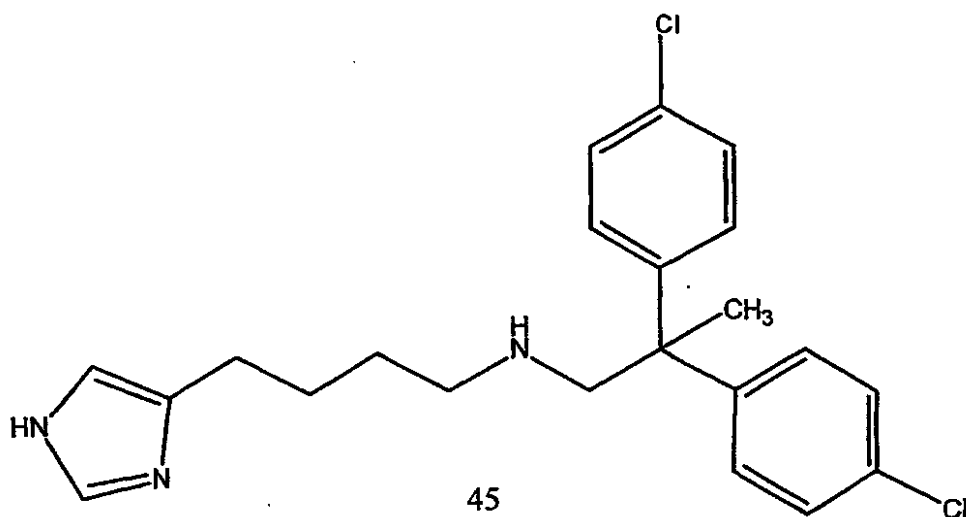
40

## 【0179】

(ii) 化合物 45 の調製

## 【0180】

## 【化 6 2】



10

フラスコを、化合物(6)(0.6g、1.56mmol)、2,2ビス(4-クロロフェニル)アセトアルデヒド(実施例41(i))(0.4g、1.43mmol)、およびイソプロパノール(5mL)で充填し、そして3時間加熱還流した。この反応物を室温まで冷まし、そして $\text{NaBH}_4$ (87mg、2.3mmol)を添加した。12時間後、1N  $\text{NaOH}$ 、水、および酢酸エチルを添加した。粗生成物(185mg、20%)を、酢酸エチルを用いた抽出により単離した。次いで、N-トリチル中間体を、実施例35

20

(ii)において見出された手順に従い脱トリチル化し、所望の生成化合物(45)を得た( $\text{Cl}$ ,  $M+1=403$ )。

#### 【0181】

(H1レセプター結合アッセイの一般的な手順)

使用した手順は、V. T. Tran、R. S. L. Chang、およびS. hr. Snyder、「Histamine  $H_1$  receptors identified in mammalian brain membranes with [ $H-3$ ]mepyramine」、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 75(1978)6290-6294に開示された手順に基づいた。

#### 【0182】

(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、雄のSprague-Dawleyラット脳であった。剥ぎ取って凍結させたものを購入した(Rockland Corporation, Gilbertsville, Pennsylvaniaから入手可能)。使用した緩衝液は、氷冷した50mM Tris-HCl、pH7.5であった(pHを、25で決定した)。

#### 【0183】

2. 脳を、ベンチトップ上のプラスチックラップ上に広げ、そして10~15分間解凍した。この後、全てのものを氷冷状態で維持した。

#### 【0184】

3. 2つの脳を、各50mL丸底遠心チューブ中に置き、そして25mLの緩衝液を添加した。次いで、これらを、PT-10チップを備えたPolytron(Brinkmann Instruments, Westbury, New York)を用い、設定6で30秒間破壊した。

40

#### 【0185】

4. チューブ中の用量を45mLにし、混合し、そして粒子状の材料を1000×g(3000rpm、SS-34ローター)で10分間遠心分離して、核および未破壊細胞を除去した。

#### 【0186】

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

50

## 【0187】

6. 高速ペレットを、最初の容量(4 mL)と等量のTris緩衝液に再懸濁し、全てのチューブの含有量をプールし、そしてサンプルをBCAタンパク質アッセイ用に取り出した。この物質を丸底チューブ当たり45 mLのアリコートにし、そして再懸濁物を再遠心分離した。タンパク質の収率は、約20 mg/脳であった。つまり、チューブあたり約40 mgのタンパク質が存在した。

## 【0188】

7. ペレットを-80 で凍結した。

## 【0189】

(II. H<sub>1</sub> ヒスタミンレセプター結合アッセイ)

材料: 96ウェルの、深ウェルポリプロピレンプレート、[<sup>3</sup>H]ピリルアミン、20~30 Ci/mmol (Dupont NEN Life Science Products, Boston, Massachusetts)、標準としてマレイン酸クロルフェニラミン (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey) を、10<sup>-5</sup>、10<sup>-6</sup>、10<sup>-7</sup>、10<sup>-8</sup> Mの凍結溶液として保存した。

## 【0190】

1. FDC Lおよびアッセイのための比較用化合物を、独立して1 mg/mL DMSOにてボルテックスにより、または必要に応じて超音波破壊により安定化させた。最初の希釈液(100倍)を、室温にて、50 mM Tris-HCl、pH 7.5中で作製した。3つまたは4つの続く10倍の連続希釈液を、1% DMSO/50 mM Tris-HCl、pH 7.5中で作製した。薬物溶液およびアッセイプレートを、アッセイ準備の間、室温で維持した。

## 【0191】

2. 試験化合物を、4つまたは5つの濃度: 1、0.1、0.01、0.001、および0.0001 μg/mLでアッセイした。20 μgの薬物溶液を、3つのウェルの各々にピペティングした。マレイン酸クロルフェニラミンの標準を、10<sup>-9</sup>~10<sup>-6</sup> Mでアッセイし、適切な溶液の各々の20 μLを三連のウェルにピペティングした。総結合および非特異的結合(10<sup>-6</sup> Mマレイン酸クロルフェニラミン)を、少なくとも四連で決定した。総結合について、20 μLの緩衝液をピペティングし、そして非特異的結合について、20 μLの10<sup>-5</sup> Mマレイン酸クロルフェニラミンを各ウェルにピペティングした。

## 【0192】

3. [<sup>3</sup>H]ピリルアミンを、氷冷したmM Tris-HCl、pH 7.5を用いて約2000倍に(20~25 nMの使用濃度に)希釈し、そして氷上に置いた。

## 【0193】

4. 凍結組織ペレットを25 水浴中で解凍し、Polytronによる簡単な破壊により、50 mM Tris-HCl、pH 7.5中に1.7~2 mg/mLで再懸濁し、そして氷上に置いた。

## 【0194】

5. 20 μLの希釈した[<sup>3</sup>H]ピリルアミンを各ウェルに添加した。

## 【0195】

6. 150 μLの組織懸濁液を各ウェルに添加した。

## 【0196】

7. プレートの上面を覆い、そして25 の振盪水浴(約60振動/分)中に30分間置いた。

## 【0197】

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で予め浸したGF/Bフィルターマット(Wallac, Inc., Ga

10

20

30

40

50

ithersburg, Maryland)を通して濾過した。各サンプルを、Tomtecで20秒間乾燥した氷冷した50mM Tris-HCl、pH7.5で三度洗浄し、そして電子レンジ中で、ペーパータオルの上で3~4分間乾燥した。このフィルターをMELTILLEXブランドワックスシンチラント(Wallac Corporation)を用いて含浸し、そしてBetaplateシンチレーションカウンター(Wallac Corporation)で計数した。

【0198】

9. 特異的結合を、総結合と非特異的結合との間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パーセント阻害を、以下の式を用いて決定した。

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

1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で50%より多くを阻害する化合物について、 $\text{IC}_{50}$ 値を近似濃度から補間した。この値を、化学式重量を用いてnM値に変換し、そして $K_i$ 値をChengおよびPrusoffの等式( $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [L] / K_D)$ ) [Y - C. ChengおよびW. H. Prusoff, 「Relationship between the inhibitory constant ( $K_i$ ) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition ( $\text{IC}_{50}$ ) of an enzymatic reaction」, Biochem. Pharmacol. 22 (1973) 3099 - 3108]を用いて算出した。より低い $K_i$ 値は、より大きい結合親和性を示す。

【0199】

( $\text{H}_3$  レセプター結合アッセイについての一般的手順)

本実験における $\text{H}_3$  レセプターの供給源は、モルモット脳であった。この動物は、400~600gの体重であった。脳組織を、50mM Tris (pH7.5)を用いて均質化した。均質化緩衝液中での組織最終濃度は、10% w/vであった。組織の塊および破片を除去するために、ホモジネートを、1,000  $\times g$ で10分間遠心分離した。次いで、膜を沈降させるために、得られた上清を、50,000  $\times g$ で20分間遠心分離し、次に、これを、均質化緩衝液中で3回洗浄した(各々、50,000  $\times g$ で20分間)。膜を凍結し、そして必要になるまで-70 で保存した。

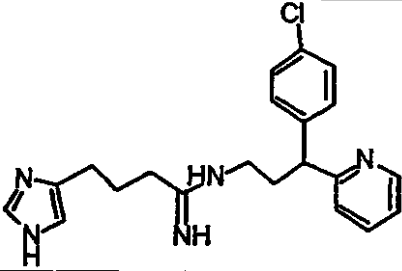
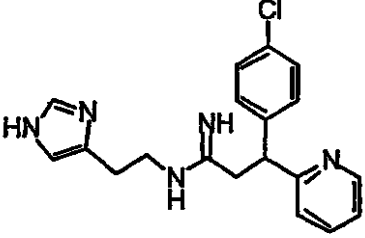
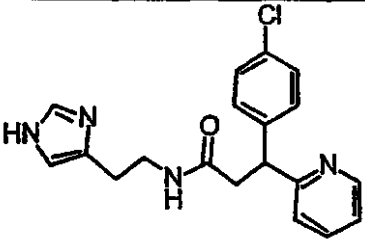
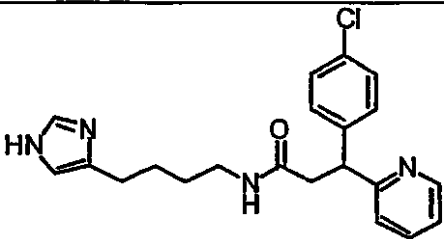
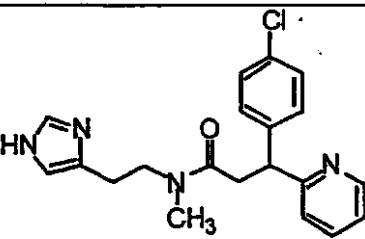
【0200】

試験されるべき化合物全てを、DMSO中に溶解し、次いで、結合緩衝液(50mM Tris (pH7.5))で希釈した。その結果、最終濃度は、0.1% DMSOを含んで2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。次いで、膜を、反応チューブに添加した(400  $\mu\text{g}$ のタンパク質)。反応を、3nMの[ $^3\text{H}$ ] R - -メチルヒスタミン(8.8 Ci/ミリモル)または3nMの[ $^3\text{H}$ ] N -メチルヒスタミン(80 Ci/ミリモル)の添加によって開始し、そして30 でのインキュベーションを30分間続けた。結合したリガンドを、濾過によって非結合リガンドから分離し、そして膜に結合した放射活性リガンドの量を、液体シンチレーション分光計によって定量した。全てのインキュベーションを、二連で実施した。その標準誤差は、常に10%未満であった。放射活性リガンドのそのレセプターへの特異的結合の70%より多く阻害する化合物を、連続希釈して、 $K_i$  (nM)を決定した。示された化合物のHCl塩についての結果を、表1に示す。

【0201】

【表1】

表 1

構造	H3 平均 Ki (nM)	H1 平均 Ki (nM)
	29	201
	8	NT
	16	NT
	0.8	NT
	1	NT

10

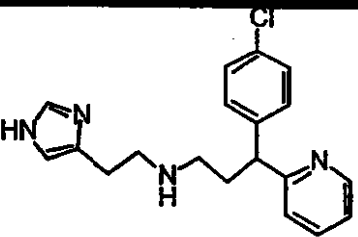
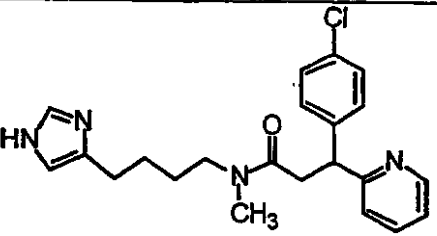
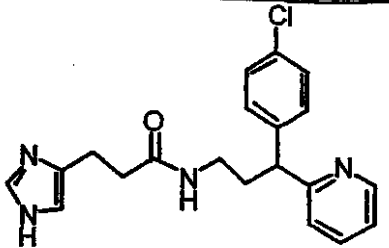
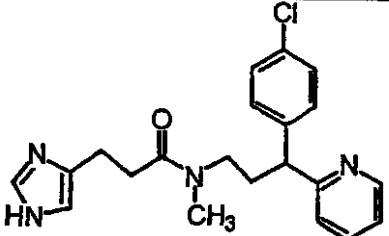
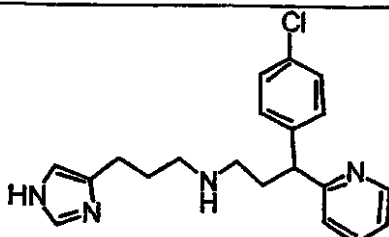
20

30

40



(表 1 続き)

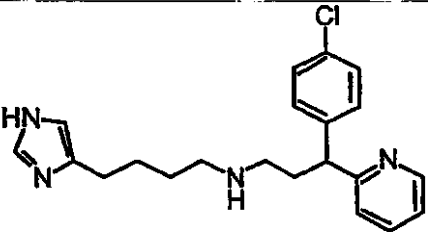
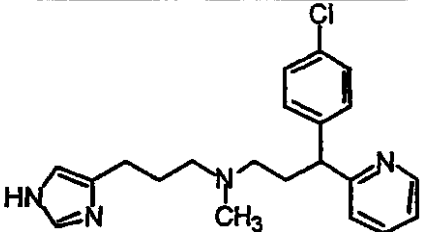
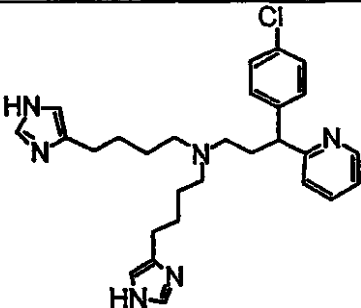
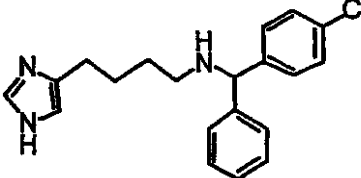
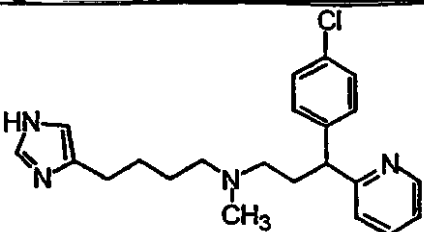
	56	600
	6.5	NT
	510	NT
	260	1000
	240	NT

10

20

30

(表 1 続き)

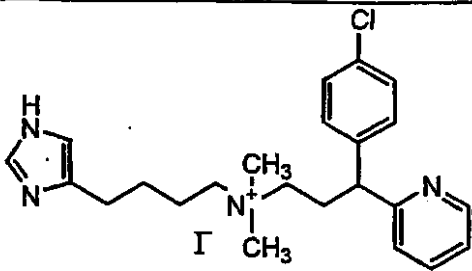
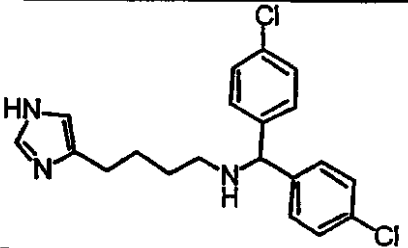
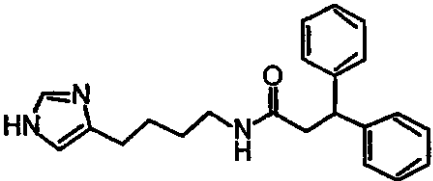
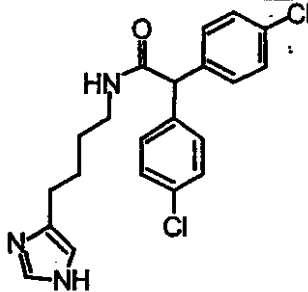
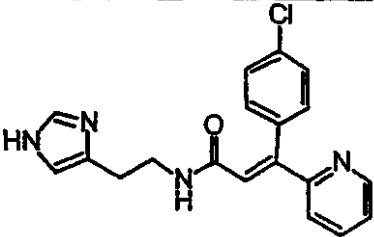
	10	254
	120	10
	23	83.5
	6	NT
	15	7

10

20

30

(表 1 続き)

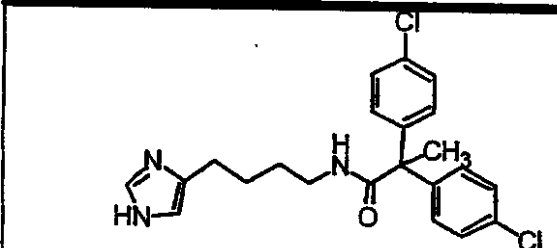
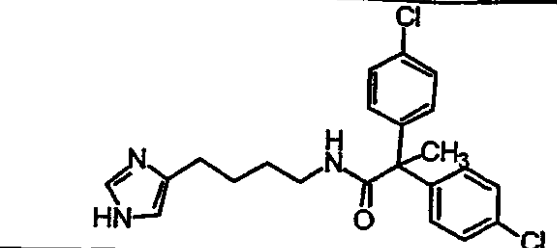
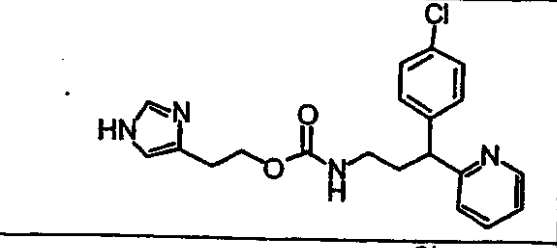
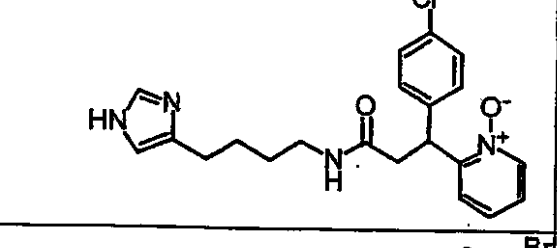
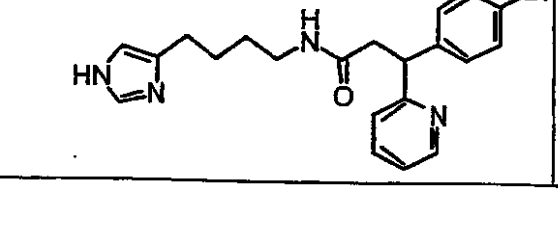
	160	120
	2	NT
	36	NT
	33.5	NT
	37	NT

10

20

30

(表 1 続き)

	22.5	NT
	110	NT
	260	NT
	8.5	NT
	50	NT

10

20

30

40

NT = 試験せず

これらの試験結果、および「発明の背景」の章中の参考文献に記載される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、心血管疾患、中枢神経系の障害および類似の疾患状態を早期に処置する際の有用性を有することは、当業者には明らかである。

## 【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  
28 March 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/24658 A2**

- (51) International Patent Classification: **C07D 233/00**
- (21) International Application Number: PCT/US01/29064
- (22) International Filing Date:  
18 September 2001 (18.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/234,040 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: **ASLANIAN, Robert, G.**; 144 Philip Drive,  
Rockaway, NJ 07866 (US). **ROSENBLUM, Stuart, B.**; 16  
Steven Terrace, West Orange, NJ 07052 (US). **MUTAHIL**  
**Mwangi, Wa**; 45 Snyder Road, Fords, NJ 08863 (US).  
**SHIH, Neug-Yang**; 1 Maple Drive, North Caldwell, NJ  
07006 (US). **PIWINSKI, John, J.**; 6 Saddle Ridge Drive,  
Clinton Township, NJ 08833 (US).
- (74) Agent: **KALYANARAMAN, Palaiyur, S.**; Schering Corporation,  
Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road,  
Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).
- 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.
- 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).
- Declaration under Rule 4.17:**  
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) 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 02/24658 A2

(54) Title: SUBSTITUTED IMIDAZOLES AS DUAL HISTAMINE H<sub>1</sub> AND H<sub>2</sub> AGONISTS OR ANTAGONISTS

(57) Abstract: The present invention discloses novel substituted imidazole compounds which have either or dual histamine-H<sub>2</sub> and H<sub>2</sub> 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, inflammatory and CNS-related diseases and others.

WO 02/24658

1

PCT/US01/29064

**SUBSTITUTED IMIDAZOLES AS DUAL HISTAMINE H<sub>1</sub> AND H<sub>3</sub> 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-H<sub>1</sub> receptors. Some are antagonists of the histamine-H<sub>3</sub> receptors. Some are antagonists of both the H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub> receptors, in other words dual H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub> receptor antagonists. The invention disclosed in this application is related to that in pending provisional applications, Serial No. 60/234,039, Serial No. 60/234,038, and Serial No. 60/234,053, all filed on September 20, 2000.

**Background of the invention**

The histamine receptors, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub> are well-identified forms. The H<sub>1</sub> receptors are those that mediate the response antagonized by conventional antihistamines. H<sub>1</sub> 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 H<sub>1</sub> receptors is loratadine, commercially available under the tradename CLARITIN® from Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey. Through H<sub>2</sub> receptor-mediated responses, histamine stimulates gastric acid secretion in mammals and the chronotropic effect in isolated mammalian atria.

H<sub>3</sub> 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, H<sub>3</sub> receptor activation by histamine attenuates norepinephrine outflow to resistance and capacitance vessels, causing vasodilatation.

U.S. Patent 4,767,778 (Arrang *et al.* ) discloses certain imidazoles that behave as agonists of the H<sub>3</sub> receptors in rat brain. European Patent Application

WO 02/24658

PCT/US01/29064

2

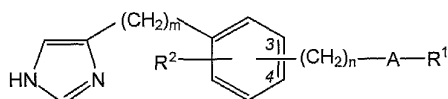
- No. 0 420 396 A2 (Smith Kline & French Laboratories Limited) and Howson *et al.* (*Bioorg. & Med. Chem. Letters*, (1992), Vol. 2 No. 1, pages 77-78) describe imidazole derivatives having an amidine group as H<sub>3</sub> agonists. Van der Groot *et al.* (*Eur. J. Med. Chem.* (1992) Vol. 27, pages 511-517) describe isothiurea
- 5 analogs of histamine as potent agonists or antagonists of the histamine-H<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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
- 10 *J. Psychopharmacol.* (Abstr. Book), A17] describe the ability of histamine-H<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> Receptor Antagonist Thioperamide to improve Short-term Memory and Reversal Learning in the Rat", *Brit. J. Pharm. Suppl.*, 1993, 110, Abstract 65P] present results
- 15 showing that thioperamide can improve short-term memory and reversal learning in the rat and implicate the involvement of H<sub>3</sub> receptors in the modulation of cognitive function. Yokoyama *et al.* ["Effect of Thioperamide, a Histamine-H<sub>3</sub> Receptor Antagonist, on Electrically Induced Convulsions in Mice", *Eur. J. Pharmacol.*, (1993), Vol. 234, pages 129-133] report how thioperamide
- 20 decreased the duration of each phase of convulsion and raised the 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)-
- 25 imidazolyl)propyl]isothiurea as a histamine-H<sub>3</sub> antagonist, especially for treating cognitive disorders, *e.g.* Alzheimer's disease and age-related memory impairment. Schlicker *et al.* ["Novel Histamine-H<sub>3</sub> Receptor Antagonists: Affinities in an H<sub>3</sub> Receptor Binding Assay and Potencies in Two Functional H<sub>3</sub> Receptor Models", *British J. Pharmacol.*, (1994), Vol. 112, 1043-1048] describe a number
- 30 of imidazolylalkyl compounds wherein the imidazolylalkyl group is 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<sub>3</sub>-receptor: A Target for Developing New Drugs", *Progr. Drug Res.* (1992), Vol. 39,

WO 02/24658

PCT/US01/29064

pages 127-165] and Lipp *et al.* ["Pharmacochemistry of H<sub>3</sub>-receptors" in *The Histamine Receptor*, eds.: Schwartz and Haas, Wiley-Liss, New York (1992), pages 57-72] review a variety of synthetic H<sub>3</sub> receptor antagonists, and Lipp *et al.* (*ibid.*) have proposed the necessary structural requirements for an H<sub>3</sub> receptor antagonist.

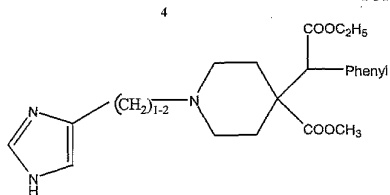
WO 95/14007 claims H<sub>3</sub> receptor antagonists of the formula





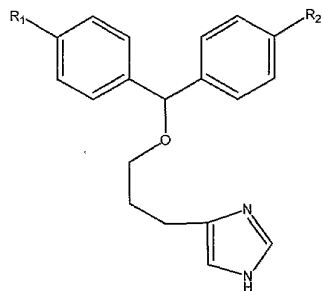
WO 02/24658

PCT/US01/29064



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 H<sub>3</sub> antagonist activity.

- 5 A. Huls *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Letters*, 6 (1996), 2013-2018 disclose imidazole compounds containing diphenyl ether moieties as H<sub>3</sub> receptor antagonists. The compounds are additionally disclosed to have H<sub>1</sub> receptor antagonist activity. An example compound from that publication is:

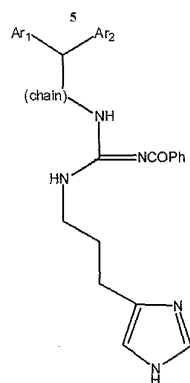


- 10 where R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are defined therein.

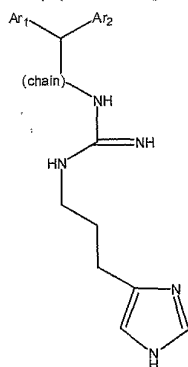
A. Buschauer, *J. Med. Chem.*, 32 (1989), 1963-1970 disclose, among others, H<sub>2</sub> receptor antagonists of the type:

WO 02/24658

PCT/US01/29064



where  $Ar_1$  and  $Ar_2$  may be phenyl and/or pyridyl. EPO 448,765 A1 (published March 30, 1990) discloses neuropeptide-Y antagonist imidazoles of the type:

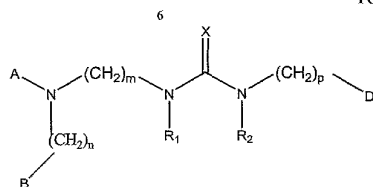


5 where  $Ar_1$  and  $Ar_2$  may be phenyl and/or pyridyl.

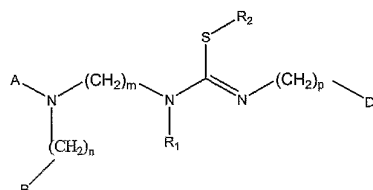
WO 98-58646 (assigned to Novo Nordisk A/S) discloses somatostatin SSTR4 receptor antagonist compounds of the type:

WO 02/24658

PCT/US01/29064



and



wherein m is 2-6; n is 1-3; p is 1-6; R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> 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 aryl optionally substituted with halogen, amino, hydroxy, C1-6 alkyl, C1-6 alkoxy, or aryl.

- 10 Compounds have been reported in the literature as having activity against both H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptors, i.e. dual antagonists against H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptors. Thus, for example, F. Schulze *et al.*, *European J. of Pharmaceutical Sciences*, 6 (1998), 177-186 report combined H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub> 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. Med. Chem.*, 329 (1996), 87-94; and C. Wolf *et al.*, *European J. of Pharmaceutical Sciences*, 6 (1998), 177-186. Non-imidazole histamine H<sub>3</sub> ligands, particularly substituted benzothiazole derivatives as H<sub>3</sub> antagonists and H<sub>1</sub> blocking activities have been reported by K. Walczynski *et al. Il Farmaco*, 54 (1999), 684-694.

- 20 It would be useful to have compounds which are therapeutically effective as antagonists of both the H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub> histamine receptors. The only such reported activity has been through a combination of two different chemical entities, one showing activity against H<sub>1</sub> receptors and the other showing activity against H<sub>3</sub>

WO 02/24658

PCT/US01/29064

7

receptors. Thus, for example, U.S. patent 5,869,479 (issued February 9, 1999 to Schering Corporation) discloses the combination of a histamine-H<sub>1</sub> receptor antagonist and a histamine-H<sub>3</sub> receptor antagonist for the treatment of allergy-induced airway responses.

5 Pending provisional patent application, Serial No.60/234,039, filed September 20, 2000, discloses novel imidazole compounds having H<sub>3</sub> as well as dual H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub> antagonist activity. The compounds disclosed therein have general formula in which an imidazole is linked to two cyclic moieties via intermediary moiety or moieties at least one of which intermediary moiety or  
10 moieties is a cyclic moiety.

Pending provisional patent application, Serial No. 60/234,038, filed September 20, 2000, discloses novel imidazole compounds having H<sub>3</sub> as well as dual H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub> antagonist activity. The compounds disclosed therein have general formula in which an imidazole is linked to a tricyclic moiety via  
15 intermediary moiety or moieties which intermediary moiety or moieties are all acyclic moieties.

Pending provisional patent application, Serial No. 60/234,053, filed September 20, 2000, discloses novel imidazole compounds having H<sub>3</sub> as well as dual H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub> antagonist activity. The compounds disclosed therein have  
20 general formula in which an imidazole is linked to a tricyclic moiety via 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.

25 It would be useful to have the same chemical entity showing H<sub>3</sub> receptor activity as well as dual activity against both H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub> receptors.

It would be useful to have novel substituted imidazoles showing H<sub>3</sub> receptor activity as well as dual activity against both H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub> receptors.

This invention provides just such a contribution by providing novel  
30 substituted imidazole compounds having dual H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub> antagonist activity.

#### Summary of the invention

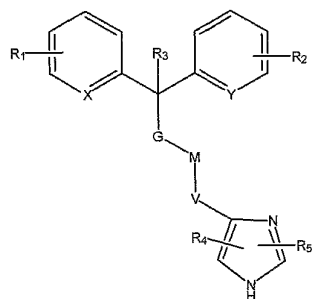
In one embodiment, this invention provides novel substituted imidazole compounds having H<sub>3</sub> antagonist activity as well as dual H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub> antagonist

WO 02/24658

PCT/US01/29064

8

activity. The inventive compounds are substituted imidazoles wherein the imidazole is linked to two cyclic moieties via intermediary moiety or moieties which intermediary moiety or moieties are all acyclic. The compounds have the general structure shown in Formula I, including enantiomers, stereoisomers and  
 5 tautomers thereof, as well as its pharmaceutically acceptable salts or solvates:



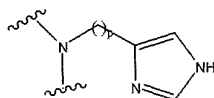
Formula I

wherein

G is selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or a bond;

M is a moiety selected from the group consisting of -C=C-, -C≡C-,

10 -C(=NR<sup>6</sup>)-NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>-C(=NR<sup>7</sup>)-, -NR<sup>6</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>-C(O)-O-, -O-C(O)-NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>-C(O)-, -C(O)-NR<sup>6</sup>-, -O-, -NR<sup>6</sup>-, -C(O)-, -N<sup>+</sup>R<sup>6</sup>R<sup>8</sup>-, and



p is 1 - 6

V is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl;

15 X and Y may be the same or different and are independently selected from the group consisting of N, CH, or N-oxide, with the proviso that at least one of X and Y is N or N-oxide;

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may each number 1-4 and are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, polyhalolower alkyl, -

20 OH, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -NO<sub>2</sub>-, -CN, -COOR<sup>6</sup>-, -CONR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>-, and

WO 02/24658

PCT/US01/29064

9

$-\text{NR}^6\text{-C}(\text{O})\text{-R}^7$  (wherein  $\text{R}^7$  is not  $-\text{OH}$  or  $-\text{CN}$ );

$\text{R}^5$  is selected from hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxyl, polyhalolower alkyl, and a bond forming a double bond towards the moiety G when G is  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  alkyl;

- 5  $\text{R}^4$  and  $\text{R}^5$  are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, and polyhalolower alkyl;
- $\text{R}^6$  and  $\text{R}^8$  are independently selected from hydrogen, lower alkyl, aralkyl, alkylaryl, polyhalolower alkyl, substituted or unsubstituted phenyl; and substituted or unsubstituted benzyl; and
- 10  $\text{R}^7$  is selected from H, OH, alkoxy, cyano, phenyl, substituted phenyl, benzyl, and substituted benzyl;
- with the proviso that when G is a bond and when M is either  $-\text{O}-$  or  $-\text{O-C}(\text{O})\text{-NR}^6$ , then one of X and Y is N; and with the further proviso that when  $\text{R}^3$  is  $-\text{OH}$  or alkoxy, and G is a bond, then  $\text{M} \neq \text{O}$  or  $\text{NR}^6$ .

- 15 When used herein, the following terms have the given meanings:
- 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. The term "alkyl" may also refer to moieties such as alkenes and related moieties that are chemically suitable. Thus, for example,
- 20 the definition of G and V may also include moieties such as ethylene, butylenes,  $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{=CH}_2)-$  and the like;
- 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 of the carbocyclic group being intended as possible points of
- 25 attachment. Preferred aryl groups include 1-naphthyl, 2-naphthyl and indanyl, and especially phenyl and substituted phenyl;
- aralkyl – represents a moiety containing an aryl group linked to the main group via an intermediary lower alkyl;
- alkylaryl – represents a moiety containing a lower alkyl linked to the main
- 30 group via an intermediary aryl group;
- cycloalkyl – represents a saturated carbocyclic ring having from 3 to 8 carbon atoms, preferably 5 or 6, optionally substituted.
- heterocyclic – represents, in addition to the heteroaryl groups defined below, saturated and unsaturated cyclic organic groups having at least one O, S

WO 02/24658

10

PCT/US01/29064

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- or 3-piperidinyl, 2- or

5 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 number of delocalized pi electrons to provide aromatic character, with the

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

15 The term "substituted", unless otherwise defined, refers to chemically suitable substitution with moieties such as, for example, alkyl, alkoxy, -CF<sub>3</sub>, halogen or aryl.

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, 20 -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-, and the like.

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

25 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.

The invention also provides methods for preparing compounds of Formula I, as well as methods for treating diseases such as, for example, inflammation, 30 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, decongestion and obesity. The methods for treating comprise administering to a mammalian patient (including humans and animals) suffering from said disease or diseases a therapeutically effective amount of a compound

WO 02/24658

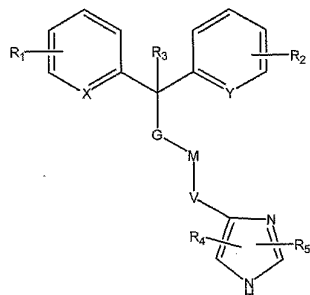
11

PCT/US01/29064

of Formula I, or pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I.

# Detailed description of the invention

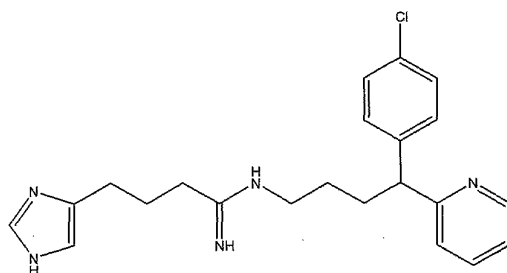
5 In one embodiment, the present invention provides novel imidazole compounds of Formula I:



Formula I

where the various symbols are as defined above. Representative compounds of the invention which exhibit excellent H<sub>3</sub> antagonist activity are listed below.

10

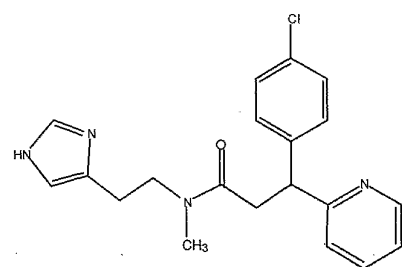
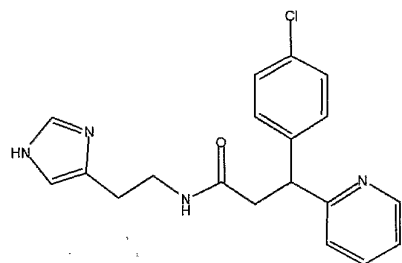
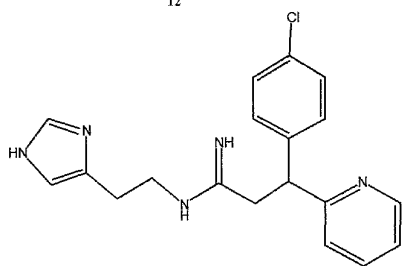




WO 02/24658

12

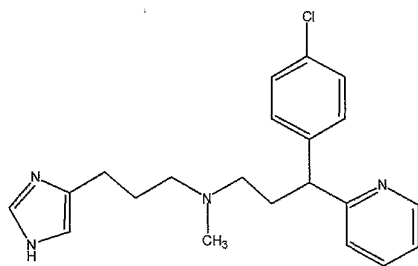
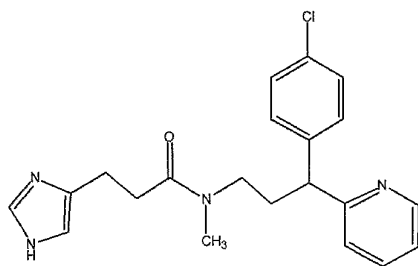
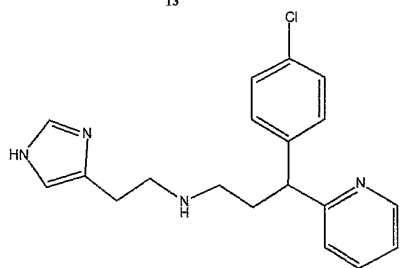
PCT/US01/29064



WO 02/24658

13

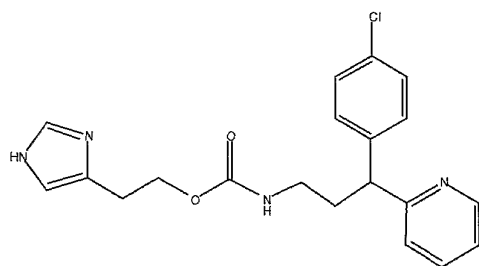
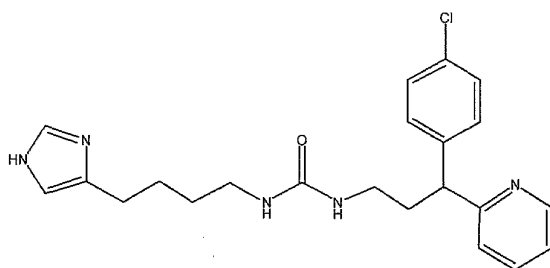
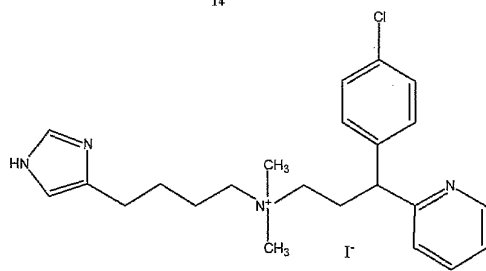
PCT/US01/29064



WO 02/24658

14

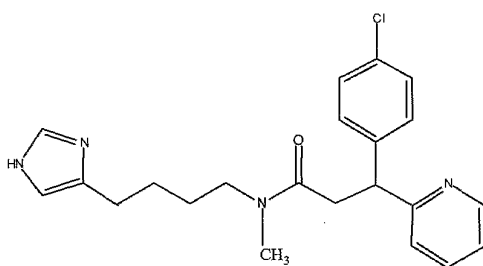
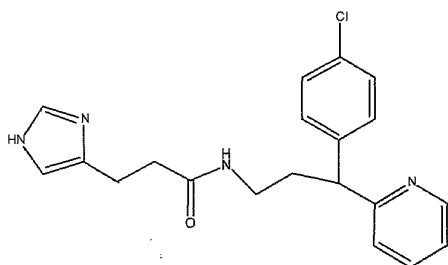
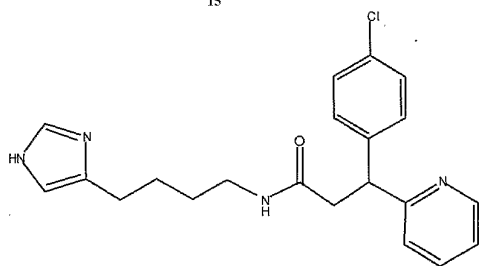
PCT/US01/29064



WO 02/24658

15

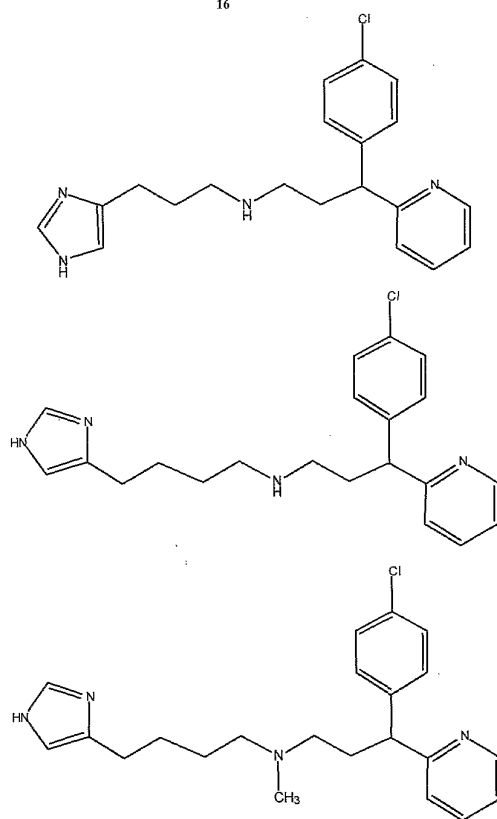
PCT/US01/29064



WO 02/24658

16

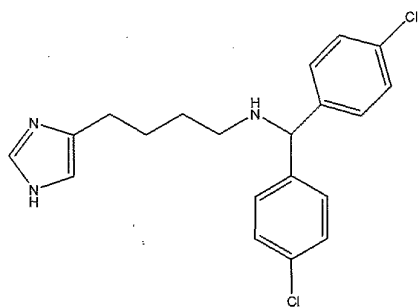
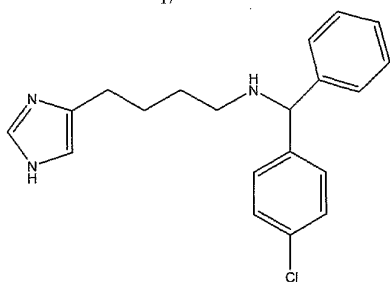
PCT/US01/29064



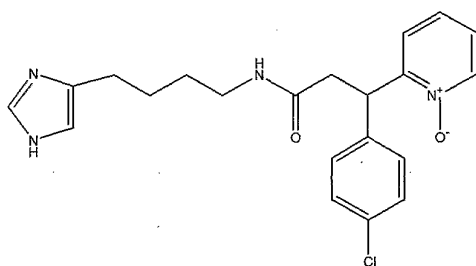
WO 02/24658

17

PCT/US01/29064



and



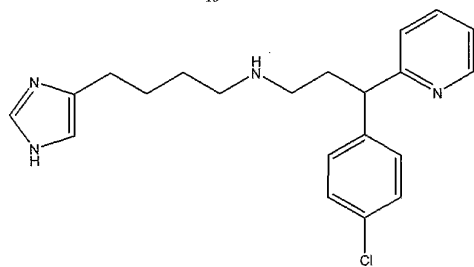
5

Some examples of compounds exhibiting both (or dual)  $H_1$  and  $H_3$  activity include:

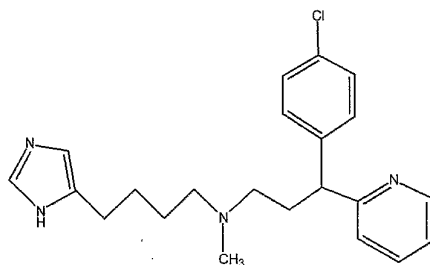
WO 02/24658

18

PCT/US01/29064



and



The compounds of the invention are basic and form pharmaceutically 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 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 solubility in polar solvents, but the salts are otherwise equivalent to their corresponding free base forms for purposes of this invention.

WO 02/24658

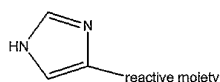
19

PCT/US01/29064

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<sub>4</sub>OH, tetraalkylammonium hydroxide, and the like.

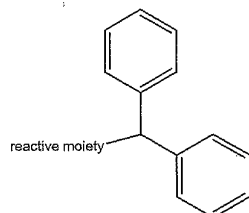
As stated earlier, the invention includes tautomers, enantiomers and other stereoisomers of the compounds also. Thus, as one skilled in the art knows, certain imidazole compounds may exist in tautomeric forms. Such variations are contemplated to be within the scope of the invention.

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; see example below):



15

and the diaryl part (designated "the right side component" herein for simplicity purposes; see example below):



may be prepared separately. The left side component and the right side component may contain reactive moieties attached to them; these reactive moieties on the two components are suitable to be reacted with each other under appropriate reaction conditions. Thus, for example, the left side component may contain a carboxylic acid, 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



WO 02/24658

20

PCT/US01/29064

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.

The thus prepared compounds 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  $H_1$  and  $H_2$  receptors by known methods, such as, for example, E. A. Brown *et al*, *British J. Pharm.*, (1986) Vol. 80, 569.  $H_2$  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  $H_2$  activity utilizes rat brain membranes and is described by West *et al.*, ("Identification of Two  $H_2$ -Histamine Receptor Subtypes", *Molecular Pharmacology*, (1990), Vol. 33, 610-613. Several of the present compounds were found to have high  $H_1$  and  $H_2$  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  $H_1$  and  $H_2$  antagonist activity, such pharmaceutical compositions possess utility in treating allergy, inflammation, nasal congestion, hypertension, glaucoma, sleeping disorders, states of hypermotility of the gastrointestinal tract, and hyperactivity of the central nervous system, Alzheimers, Schizophrenia, migraines, obesity and the like diseases.

In yet another embodiment, the present invention discloses methods for preparing pharmaceutical compositions comprising the inventive imidazole

WO 02/24658

21

PCT/US01/29064

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  
5 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 with any oral non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier, such as lactose,  
10 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.

15 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  
20 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  
25 in sustained release form to provide the rate 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  
30 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,

WO 02/24658

22

PCT/US01/29064

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 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

WO 02/24658

23

PCT/US01/29064

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.

5 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 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.

10 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.

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

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

20 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 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%.

25 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 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

WO 02/24658

24

PCT/US01/29064

to about 15% by weight of the composition, more preferably from about 4 to 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 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.

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.

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.

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

WO 02/24658

25

PCT/US01/29064

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%.

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 hypermotility of the gastrointestinal tract, 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 02/24658

26

PCT/US01/29064

HOBT= 1-hydroxybenzotriazole

DCC= dicyclohexylcarbodiimide

Dibal-H= diisobutylaluminum hydride

LAH= lithium aluminum hydride

5 NaBH(OAc)<sub>3</sub>= sodium triacetoxyborohydrideNaBH<sub>4</sub>= sodium borohydrideNaBH<sub>3</sub>CN= 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<sub>i</sub>= Dissociation Constant for substrate/receptor complexpA<sub>2</sub>= -logEC<sub>50</sub>, as defined by J. Hey, *Eur. J. Pharmacol.*, (1995), Vol.

20 294, 329-335.

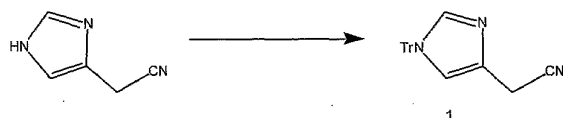
Ci/mmol= Curie/mmol ( a measure of specific activity)

Tr= Triphenylmethyl

Tris= Tris(hydroxymethyl)aminomethane

Example 1, Preparation of compound 2:

25 (i) Preparation of compound 1:



To a solution of commercially available 4-cyanomethylimidazole (Sigma Chemicals, St. Louis, Missouri) (27 g) in DMF (450 mL), under argon and at room temperature, was added triphenylmethylchloride (73.9 g) and then triethylamine (52 mL). After stirring overnight, the reaction mixture was poured into ice/water

30

27

(1.5 L). The thick white precipitate was collected by filtration, then dissolved in hot acetonitrile (500 mL) treated with activated carbon (DARCO), and filtered. The filtrate was cooled over ice water and the desired product (**1**) was obtained (64 g) as a white crystalline solid.

## 5



10

## 15



20

Example 3. Preparation of compound 4:



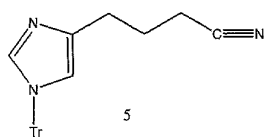


WO 02/24658

PCT/US01/29064

The literature compound, 3-(1(3)<sup>28</sup>H-imidazol-4-yl)propionic acid methyl ester (Clitherow *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8 (1996), 833-838) was tritylated as in Example 1(i) above to provide compound (4).

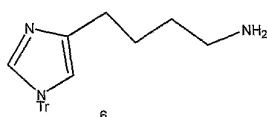
Example 4. Preparation of compound 5:



5

This was made according to the following literature reference: Stark, H.; Huels, A.; Ligneau, X.; Arrang, J.-M.; Schwartz, J.-C.; Schunack, W.; *Pharmazie*; EN; 52(7) (1997) 495-500.

Example 5. Preparation of compound 6:



10

Compound 6 was prepared according to R. Wolin *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8 (1998) 2157-2162.

Example 6. Preparation of compound 7:



15

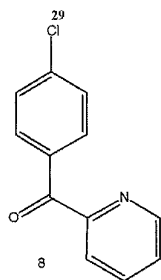
The product from Example 2 was reduced with LAH by standard procedures to provide the alcohol compound (7).

Example 7. Preparation of compound 11:

(i) Preparation of compound 8:

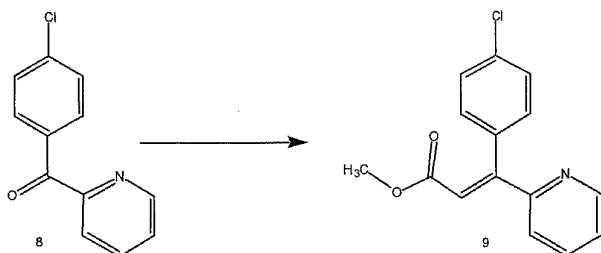
WO 02/24658

PCT/US01/29064



Commercially available 4-Bromochlorobenzene was treated with n-butyllithium to generate the lithium anion, followed by the addition of 2-cyanopyridine (from Aldrich Chemicals). Aqueous workup provided the desired diarylketone (8).

(ii) Preparation of compound 9:



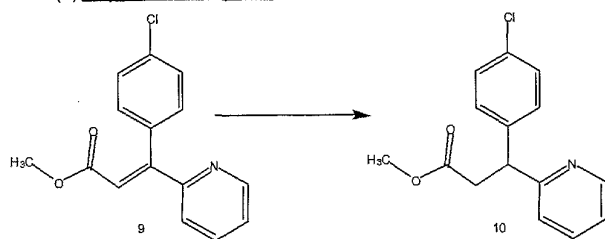
To a solution of NaHMDS (39.4 mL, 1 M in THF) at 0° C was added dropwise over 10 min. neat trimethylphosphonoacetate (6.1 mL). The reaction was stirred for 20 min. at 0° C and then left to warm up to room temperature. A solution of the ketone (8) (7.8 g) in THF (200 mL) was added to the reaction mixture and heated to 40° C and stirred for 2 hr. TLC (30% ethyl acetate in hexane: product  $R_f$  = 0.5 and 0.3) indicated completion of the reaction. The reaction was quenched with water (40 mL), concentrated and partitioned between water (200 mL) and ethyl acetate (200 mL). The organic layer was separated, washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The crude product was

WO 02/24658

PCT/US01/29064

chromatographed on silica gel (30-50% ethyl acetate in hexane) to afford the desired product (9) as a light brown solid (9 g total yield: 4.5 g each for the E and Z isomers).

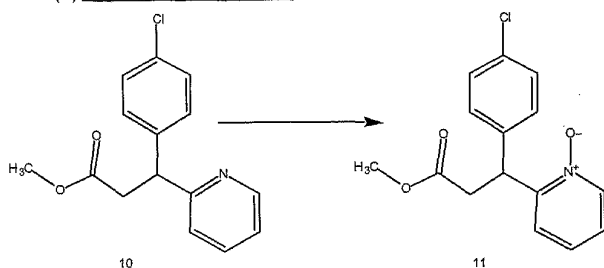
(iii) Preparation of compound 10:



5

A solution of compound (9) (4.4 g) in MeOH (60 mL) was treated with acid activated magnesium (0.8 g) and stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , partially concentrated, diluted with ethyl acetate, washed with brine, and dried over solid  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Flash chromatography on silica gel provided the desired product (10) (2 g) as a white solid.

(iv) Preparation of compound 11:



To a solution of m-chloroperbenzoic acid ("m-CPBA", 1.9 g) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) was slowly added compound (10) (1 g). The reaction was stirred for 1 hr. at room temperature, then diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) and washed sequentially with aqueous  $\text{NaHSO}_3$  (5%), aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , and water. It was dried over solid  $\text{MgSO}_4$  and concentrated. The title compound was obtained quantitatively and

15

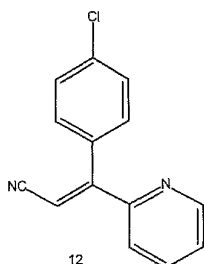
WO 02/24658

PCT/US01/29064

31  
was used without further purification. TLC (10% CH<sub>3</sub>OH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); product R<sub>f</sub> = 0.7.

Example 8. Preparation of compound 13:

(i) Preparation of compound 12:



5

To a pentane-washed suspension of NaH (0.72 g, 60% suspension in mineral oil) in dry THF (30 mL) under argon and at 30 °C was added neat diethyl (cyanomethyl) phosphonate (from Aldrich Chemicals) (3.17 g) over 10 min. Hydrogen gas evolution was evident and after about 5 min., a clear solution resulted. After stirring for a total of 45 min. at room temperature, a solution of compound (8) (3 g) in dry THF (30 mL) was added. The reaction mixture turned deep-red and was stirred overnight at room temperature. TLC (20% isopropanol in hexane; product R<sub>f</sub> = 0.5) indicated completion of the reaction. The reaction mixture was concentrated and partitioned between water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was separated and washed with 10% aq NaOH and dried over MgSO<sub>4</sub>. Further purification by flash chromatography on silica gel (20% isopropanol in hexane) provided the desired product (12) (3 g, 90% yield) as a light-yellow powder.

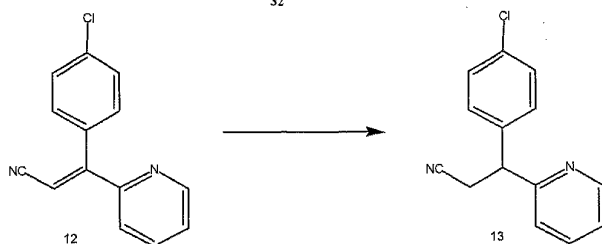
(ii) Preparation of compound 13:

20

WO 02/24658

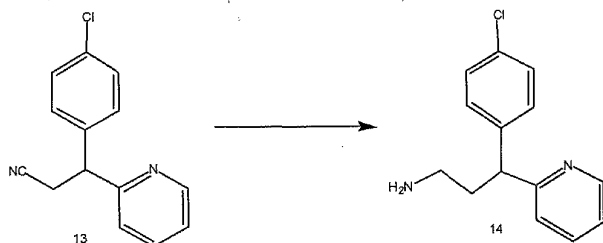
32

PCT/US01/29064



To a suspension of (12) (3 g) in dry isopropanol (90 mL) at room temperature was added solid  $\text{NaBH}_4$  (4.72 g) and the reaction was refluxed for 2 days. The reaction changed color during this period from light-yellow to chocolate-red to pink. The reaction mixture was then concentrated and partitioned between water and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was isolated and dried with  $\text{MgSO}_4$ . Concentration and flash chromatography on silica gel (20% isopropanol in hexane) provided the title compound (13) (2.36 g, 78% yield) as a dark-red solid.

Example 9. Preparation of compound 14:



To LAH (21.4 mL, 1M suspension in ether) at 0 °C and under argon was added dropwise, over 5 min, a solution of (13) (2.36 g) in dry THF (100 mL). The resulting reaction mixture was refluxed overnight. The reaction was then cooled to room temperature and quenched successively with water (1 mL), aqueous 15% NaOH (1 mL), water (3 mL) and then filtered. The filtrate was dried with

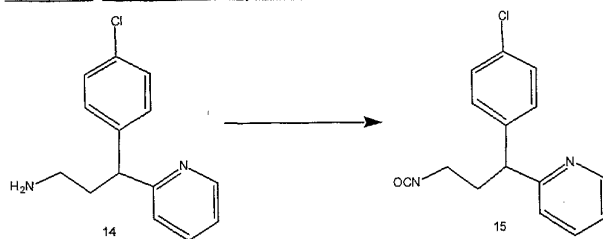
WO 02/24658

33

PCT/US01/29064

MgSO<sub>4</sub>. Concentration and flash chromatography on silica gel (10% NH<sub>3</sub> saturated CH<sub>3</sub>OH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; product R<sub>f</sub> = 0.4) provided the title compound (14) (0.87 g, 36% yield) as a reddish-brown thick oil.

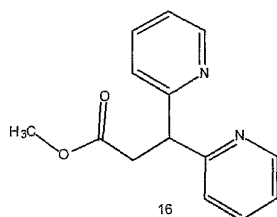
Example 10. Preparation of compound 15:



To a solution of triphosgene (3.96 g) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) at 0 °C was added in one portion (14) (3 g) followed by dropwise addition of triethyl amine (5 mL) over 5 min. The resulting mixture stirred overnight at room temperature. This mixture was then filtered through a filter paper and concentrated. A deep blue solid of the crude isocyanate was obtained quantitatively and was used in the next reaction without further purification.

10

Example 11. Preparation of compound 16:



Compound (16) was made from the commercially available di-2-pyridyl ketone (from Aldrich Chemicals) following the procedure found in Example 7(iii).

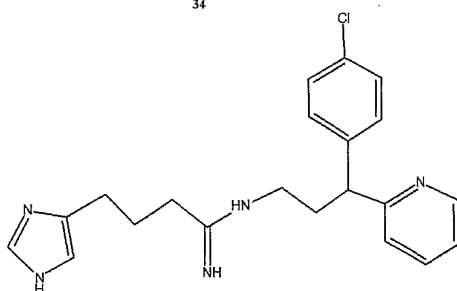
15

Example 12. Preparation of compound 17:

WO 02/24658

34

PCT/US01/29064



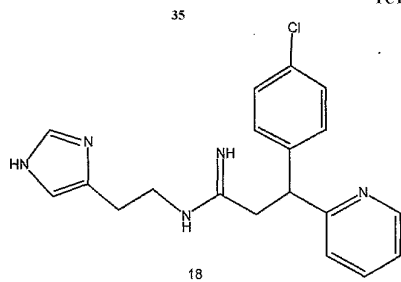
17

(i) To a solution of  $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$  (2.06 mL, 2 M in hexane) was added (14) (0.51 g) in dry toluene (10 mL) dropwise over 5 min. After stirring the resulting mixture for about 45 min. at room temperature, nitrile (5) (0.78 g) in dry toluene (10 mL) was added dropwise over 5 min. The reaction was then heated to 100 °C and stirred overnight. After stirring overnight at 100°C, the reaction was cooled to room temperature and then a few drops of saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  solution were added until gas bubbling had ceased whereupon solid  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  was added. The mixture was then filtered, concentrated and purified on a silica gel flash column, eluting with 1:2:7 diisopropylamine:  $\text{NH}_3$  saturated  $\text{CH}_3\text{OH}$ :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The crude product was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and filtered to remove any dissolved silica gel, re-concentrated and redissolved in toluene and then concentrated to remove any remaining diisopropyl amine.

(ii) All of the product from (i) above was dissolved in ethanol (40 mL), and treated with aqueous 1N HCl (32 mL) at 60 °C for 1 hr. The reaction mixture was then concentrated on the rotary evaporator to remove all the ethanol and diluted with water (20 mL). The precipitate was removed by filtration and the aqueous filtrate washed twice with ether (20 mL). The aqueous solution was then concentrated under reduced pressure to provide the title compound (17) (0.68 g, 68% yield from (i)) as a white crystalline solid; HRMS:  $M+1=382.1798, 382.1786$ .  
Example 13. Preparation of compound 18:

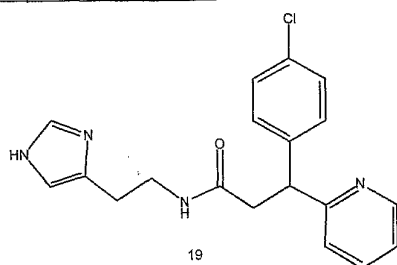
WO 02/24658

PCT/US01/29064



Compounds (2) and (13) were reacted following the same procedure as in Example 12, to afford the title compound (18); HRMS: M+1= 354.1485, 354.1490).

5 Example 14. Preparation of compound 19:



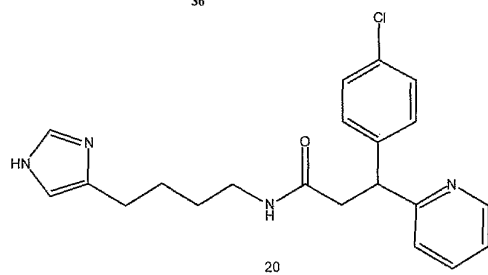
Compounds (2) and (10) were reacted following the same procedure as Example 12, to afford the title compound (19); HRMS: M+1= 355.1326, 355.1317. Example 15. Preparation of compound 20:



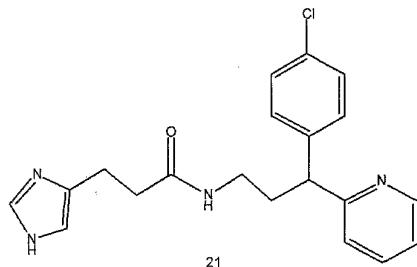
WO 02/24658

36

PCT/US01/29064



Compounds (6) and (10) were reacted following the same procedure as Example 12, to afford the title compound (20); HRMS:  $M+1=383.1639, 383.1637$ .  
Example 16. Preparation of compound 21:



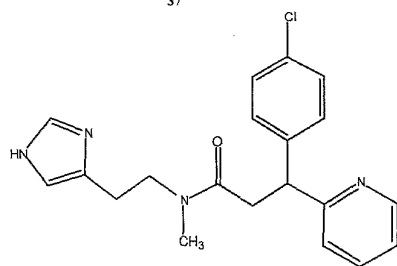
5

Compounds (4) and (14) were reacted following the same procedure as Example 12, to afford the title compound (21); HRMS:  $M+1=369.1482, 369.1483$ .  
Example 17. Preparation of compound 22:

WO 02/24658

PCT/US01/29064

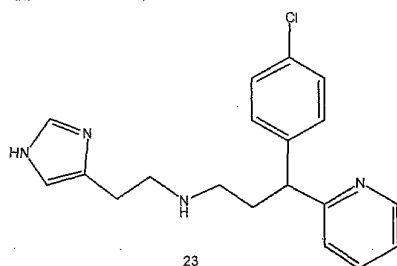
37



22

- The trityl protected intermediate from Example 14 (200 mg) was dissolved in THF (10 mL) at room temperature and treated with NaH (27 mg, 60% dispersion in mineral oil). After stirring for 30 min. CH<sub>3</sub>I (Aldrich) (95 mg) was added. After 2 hr, the reaction mixture was filtered through a plug of silica gel, eluting with ethyl acetate. The crude product was purified on a silica gel flash column (16:1:3 ethyl acetate:diethyl amine:hexane; product R<sub>f</sub> = 0.4) to provide the trityl-protected product (138 mg) as a white solid. This solid was detritylated following the procedure in Example 12(ii), to afford the title compound (22)
- (HRMS: M+1= 369.1482, 369.1486).

Example 18. Preparation of compound 23:



23

- The trityl protected intermediate from Example 14 (145 mg) was dissolved in THF (15 mL) at room temperature and treated with LAH (2.2 mL, 1 M in THF), warmed to 40 °C and stirred overnight. The reaction was diluted with ether (20 mL) and quenched with saturated aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> until H<sub>2</sub> evolution had

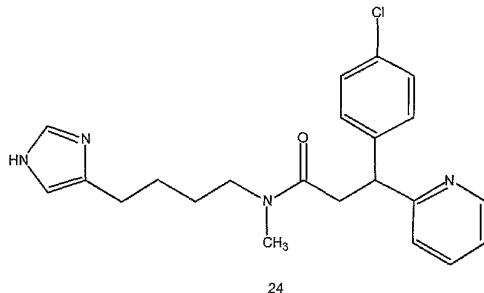
WO 02/24658

38

PCT/US01/29064

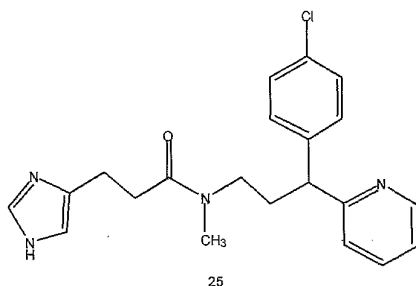
stopped, dried over solid  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. Concentration and silica gel flash chromatography (90:5:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{CH}_3\text{OH}$ :diethyl amine - 100%  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) provided the desired amine (64 mg) which was then detritylated following the same procedure as Example 12 (ii), to afford the title compound (23) (HRMS:  $M+1=$  341.1533, 341.1531).

Example 19. Preparation of compound 24:



The trityl protected intermediate from Example 15 was reacted following the same procedure as Example 17 to afford the title compound (24) (HRMS:  $M+1=$  397.1795, 397.1791).

Example 20. Preparation of compound 25:

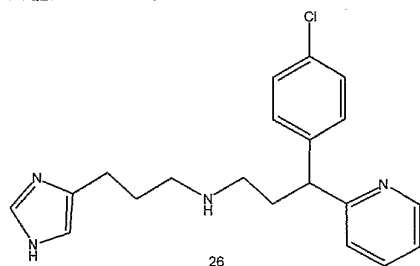


The trityl protected intermediate from Example 16 was reacted following the same procedure as Example 17 to afford the title compound (25) (HRMS:  $M+1=$  383.1639, 383.1633).

WO 02/24658

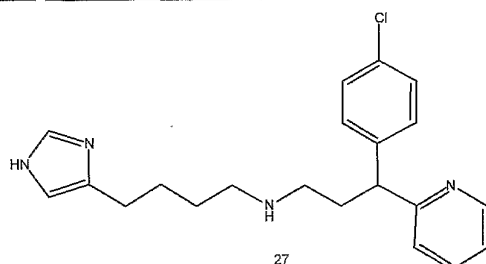
39

PCT/US01/29064

Example 21. Preparation of compound 26:

The trityl protected intermediate from Example 16 was reacted following the same procedure as Example 18 to afford the title compound (26) (HRMS:

5 M+1= 371.1639, 371.1649).

Example 22. Preparation of compound 27:

The trityl protected intermediate from Example 15 was reacted following the same procedure as Example 18 to afford the title compound (27) (HRMS:

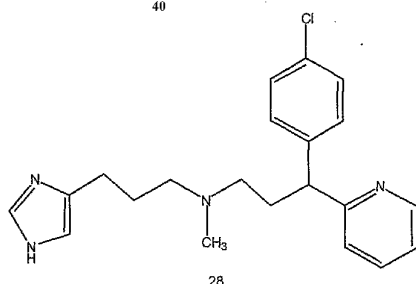
10 M+1= 369.1846, 369.1849).

Example 23. Preparation of compound 28:

WO 02/24658

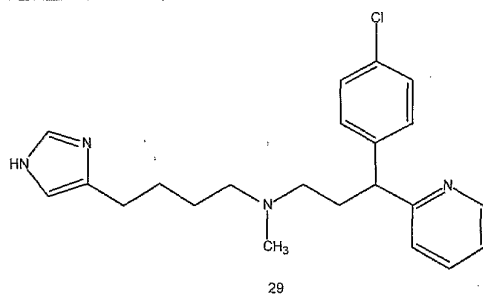
40

PCT/US01/29064



The trityl protected intermediate from Example 20 was reacted following the same procedure as Example 18 to afford the title compound (28) (HRMS:  $M+1=369.1846, 369.1843$ ).

5 Example 24. Preparation of compound 29:



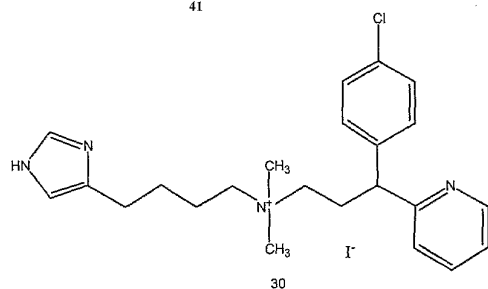
The trityl protected intermediate from Example 19 was reacted following the same procedure as Example 18 to afford the title compound (29) (HRMS:  $M+1=383.2002, 383.1998$ ).

10 Example 25. Preparation of compound 30:

WO 02/24658

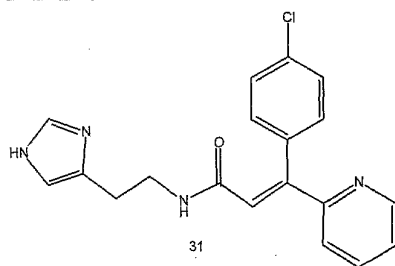
41

PCT/US01/29064



The trityl protected intermediate from Example 22 (0.8 g), was dissolved in THF (40 mL) and cooled to 0 °C. CH<sub>3</sub>I (0.37 g) was added and the reaction stirred for 2 hr. Triethyl amine (2 mL) was added and the reaction stirred for 1 hr at 30° C. The reaction mixture was then diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), washed with 10% aqueous NaHCO<sub>3</sub>, then with brine and dried over solid Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and purification on a silica gel flash column (10% NH<sub>3</sub> saturated CH<sub>3</sub>OH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; product R<sub>f</sub> = 0.3) provided the trityl-protected product (232 mg) as a white solid. This solid was detritylated following the procedure in Example 12(ii) to provide the title compound (30) (HRMS: M+1= 397.2159, 397.2154).

Example 26. Preparation of compound 31:



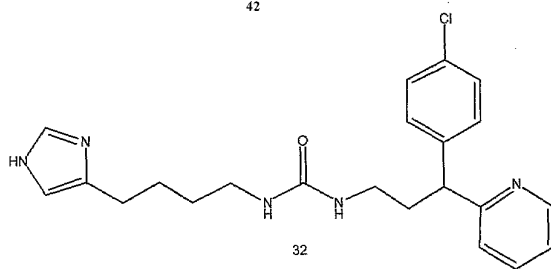
Compounds (2) and (9) were reacted following the same procedure as Example 12 to afford the title compound (31) (HRMS: M+1= 353.1169, 353.1174).

Example 27. Preparation of compound 32:

WO 02/24658

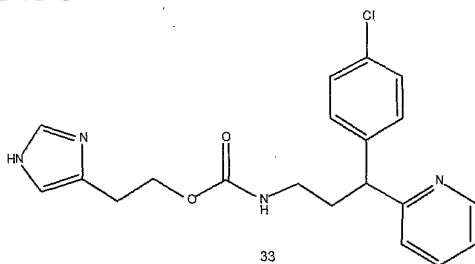
42

PCT/US01/29064



To a solution of the amine (6) (200 mg) in pyridine (2 mL) at room temperature was added the isocyanate (15) (200 mg) in one portion. The resulting mixture was stirred overnight. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and purified on a silica gel flash column (5:1:4 hexane:CH<sub>3</sub>OH:ethyl acetate) to provide the desired urea (170 mg) as a white solid. This solid was then detritylated following the same procedure as Example 12(ii) to provide the title compound (32) (HRMS: M+1= 369.1846, 369.1849).

10 Example 28. Preparation of compound 33:



To a solution of the alcohol (7) (200 mg) in pyridine (5 mL) was added in one portion, at room temperature, the isocyanate (15) (200 mg). The resulting mixture was warmed to 75 °C and stirred for 0.5 hr. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and purified on a silica gel flash column (2.5% CH<sub>3</sub>OH saturated with NH<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to provide the trityl-protected product (351 mg) as a white solid. This solid was then detritylated following the

**PCT/US01/29064**

42

Example 29. Preparation of compound 34:



5

Example 30. Preparation of compound 37:

(i) Preparation of compound 36:



36

starting with known ketone (35) (Adamson *et al.* *J. Chem. Soc.* 1971, 861-864).

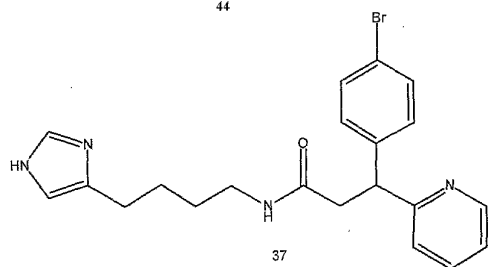
(ii) Preparation of compound 37:



WO 02/24658

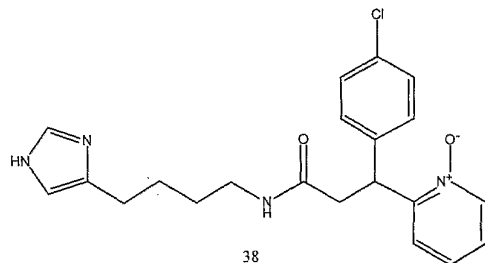
44

PCT/US01/29064



Compounds (6) and (36) were reacted following the same procedure as Example 12 to afford the title compound (37) (FABMS:  $M+1=427$ ).

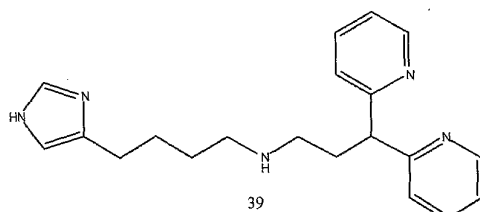
Example 31. Preparation of compound 38:



5

Compounds (6) and (11) were reacted following the same procedure as Example 12 to afford the title compound (38) (HRMS:  $M+1=399.1588$ ,  $399.1592$ ).

Example 32. Preparation of compound 39:



10

**PCT/US01/29064**

45

**Example 33. Preparation of compound 40:**



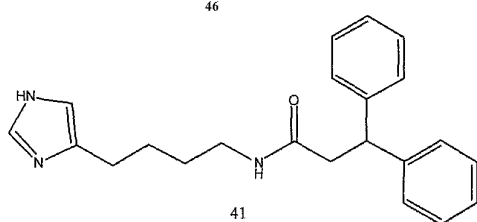
10

15

Example 34. Preparation of compound 41:

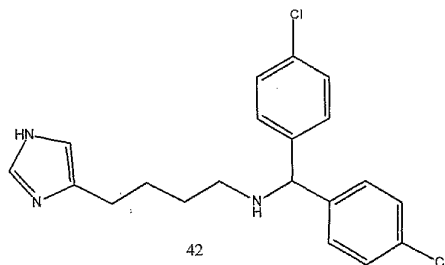
WO 02/24658

PCT/US01/29064



Compound (6) and 3,3-diphenylpropionic acid (Aldrich) were reacted following the same procedure as Example 35 to afford the title compound (41) (CI, M+1 = 348).

5 Example 35. Preparation of Compound 42:

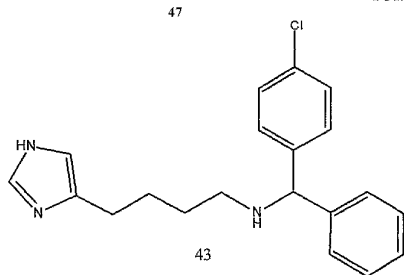


Compound (6) (300mg, 0.787 mmol), 4,4'-dichlorobenzophenone (Aldrich) (180 mg, 0.716), and isopropanol (2.5 mL) were heated to reflux for 12 hr. The reaction was cooled to room temperature, NaBH<sub>4</sub> (44 mg, 1.6 mmole) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature. After 2.5 hr, 1N NaOH, water and ethyl acetate were added. The crude product (269 mg, 61%) was isolated by extraction with ethyl acetate. The N-trityl intermediate was detritylated using HCl/ Dioxane following the procedure in Example 35(ii) affording the desired title compound (42) (CI, M+1= 375).

15 Example 36. Preparation of Compound 43:

WO 02/24658

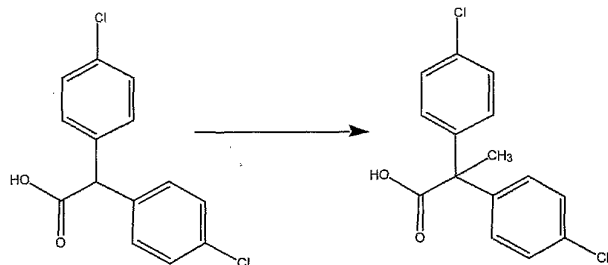
PCT/US01/29064



Compound (6) and 4-chlorobenzophenone (Aldrich) were reacted following the procedure in Example 38 to afford the title compound (43) (EI, 340).

Example 37. Preparation of Compound 44:

5 (i) Preparation of Bis(4-chlorophenyl) propanoic acid:



To a solution of bis(4-chlorophenyl) acetic acid (Aldrich) (9.766 g) in methanol (80 mL) was added thionyl chloride (7.6 mL) dropwise at room temperature over 0.5 hr. The reaction was stirred for 16 hr, and then concentrated in vacuo to an oil. The crude product was redissolved in ethyl acetate, washed with NaHCO<sub>3</sub> (1N), water and dried over magnesium sulfate to afford pure ester (10.20 g, 98% yield).

To a solution of the bis(4-chlorophenyl)acetic acid methyl ester (above) (3.06 g, 10.4 mmol) in THF (dry, 20 mL) was added NaH (0.38 g, 15.83 mmol) in portions. After 1 hr, hydrogen evolution ceased and methyl iodide (1 mL, 16 mmol) was added. The reaction was monitored by TLC. NaH (0.1 g, 4.1 mmol)

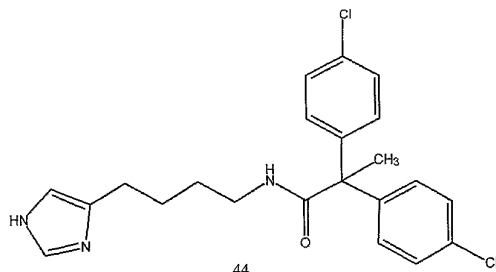
WO 02/24658

PCT/US01/29064

and methyl iodide (0.5 mL, 8 mmol) were sequentially added until the starting material was consumed (as determined by TLC). The reaction was then quenched with water, partially concentrated in vacuo, and ethyl acetate added. The organic layer was separated and dried to afford methylated ester (2.18 g, 68% yield).

The above ester (0.3 g, 1.0 mmol) was hydrolyzed with lithium hydroxide hydrate (71.2 mg, 1.7 mmol) in methanol to afford 2,2 bis(4-chlorophenyl)propanoic acid.

(ii) Preparation of Compound 44:



The acid from Example 40(i) above and Compound (6) were reacted following the procedure in Example 38 to afford the title compound (44) (Cl, M+1= 417).

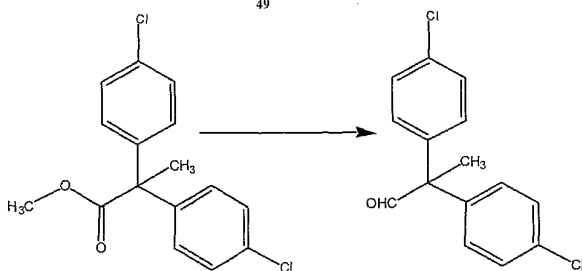
Example 38. Preparation of compound 45:

(i) Preparation of 2,2 Bis(4-chlorophenyl) acetaldehyde:

WO 02/24658

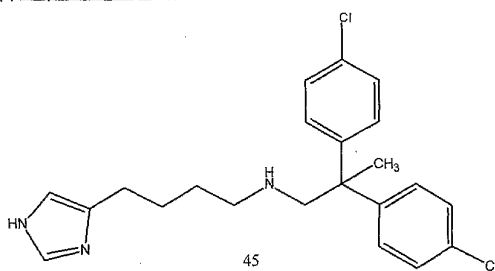
49

PCT/US01/29064



To a solution of the bis(4-chlorophenyl) acetic acid methyl ester (Example 40(i)) (2 g, 6.8 mmol) in methylene chloride (20 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$  was added diisobutylaluminum hydride (1M in toluene, 8.1 mL, 8.1 mmol) dropwise. The reaction was allowed to warm to  $-60^{\circ}\text{C}$  over 1 hr. and then warm to room temperature for an additional 1 hr. The reaction was quenched by the addition of methanol, and then transferred to a separatory funnel. Water and additional methylene chloride were added and the organic layer separated and dried to afford crude aldehyde. Further purification on silica gel (1:1 hexane: ethyl acetate) afforded pure aldehyde (0.9 g, 50% yield).

(ii) Preparation of Compound 45:



A flask was charged with compound (6) (0.6 g, 1.56 mmol), 2,2 bis(4-chlorophenyl) acetaldehyde (Example 41(i)) (0.4 g, 1.43 mmol), and isopropanol (5 mL) and heated to reflux for 3 hr. The reaction was cooled to room temperature, and  $\text{NaBH}_4$  (87 mg, 2.3 mmole) was added. After 12 h., 1N NaOH, water and ethyl acetate were added. The crude product (185 mg, 20%) was

WO 02/24658

50

PCT/US01/29064

isolated by extraction with ethyl acetate. The N-trityl intermediate was then detritylated following the procedure found in Example 35 (ii) affording the desired product compound (45) (Cl, M+1=403).

**General Procedure for H<sub>1</sub> Receptor Binding Assay:** The procedure used was

- 5 based on that disclosed in V.T. Tran, R. S. L. Chang, and S. hr. Snyder, "Histamine H<sub>1</sub> receptors identified in mammalian brain membranes with [<sup>3</sup>H]-3]mepyramine", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **75** (1978) 6290-6294.
- I. Tissue preparation protocol for histamine H<sub>1</sub> receptor binding assay:
1. The tissue source was male Sprague-Dawley rat brain. These were
- 10 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.
- 15 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
- 20 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
- 25 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 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.
- 30 II. H<sub>1</sub> Histamine receptor binding assay:
- Materials: 96-well, deep-well, polypropylene plates, [<sup>3</sup>H] 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<sup>-6</sup>, 10<sup>-8</sup>, 10<sup>-7</sup>, 10<sup>-9</sup>M solutions.

WO 02/24658

51

PCT/US01/29064

1. FDCL and comparative 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 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 pipetted into each of three wells. A chlorpheniramine maleate standard was assayed at  $10^{-9}$  to  $10^{-6}$  M, 20 µl of each of the appropriate solutions being pipetted into triplicate wells. Total and nonspecific ( $10^{-6}$  M chlorpheniramine maleate) binding were determined at least in quadruplicate. For total binding, 20 µl of buffer was pipetted and for nonspecific 20 µl of  $10^{-6}$  M chlorpheniramine maleate was pipetted into each well.
3. [ $^3$ H]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.
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 [ $^3$ H]pyrilamine was added to each well.
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.
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 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:  
$$[1 - (\text{sample binding} - \text{nonspecific binding}) / \text{specific binding}] \times 100$$



WO 02/24658

52

PCT/US01/29064

For compounds that inhibit more than 50% at 1 µg/ml, an  $IC_{50}$  value was interpolated from proximate concentrations. The value was converted to a nM 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.*

- 5 *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]. Lower value of  $K_i$  indicates greater binding affinity.

#### General Procedure for $H_3$ -Receptor Binding Assay

- 10 The source of the  $H_3$  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 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
- 15 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 frozen and stored at -70°C until needed.
- All compounds to be tested were dissolved in DMSO and then diluted into
- 20 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 the reaction tubes. The reaction was started by the addition of 3 nM [ $^3H$ ]R- $\alpha$ -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
- 25 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
- 30 given in the Table 1 for the HCl salt of the indicated compound.

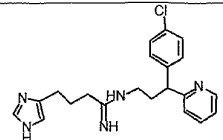
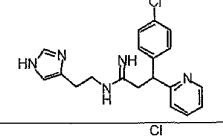
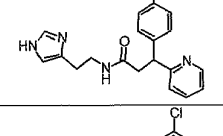
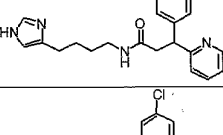
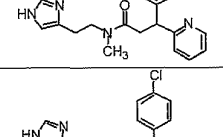
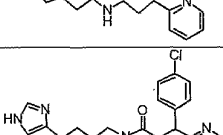
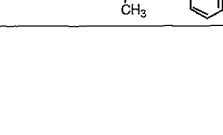
**Table 1**

STRUCTURE	H3 Ave $K_i$ (nM)	H1 Ave $K_i$ (nM)
-		

WO 02/24658

53

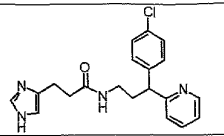
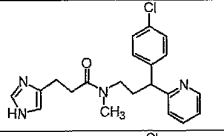
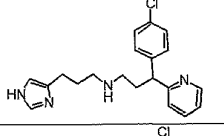
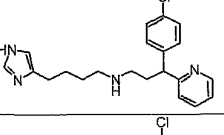
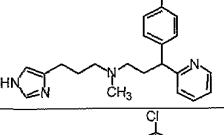
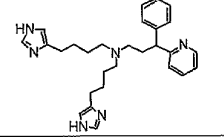
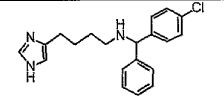
PCT/US01/29064

	29	201
	8	NT
	16	NT
	0.8	NT
	1	NT
	56	800
	6.5	NT

WO 02/24658

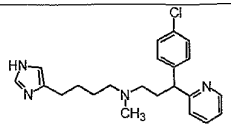
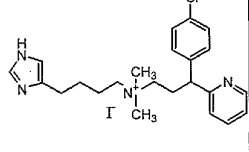
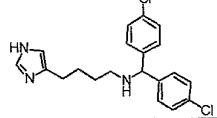
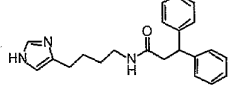
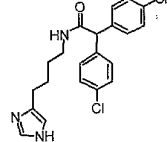
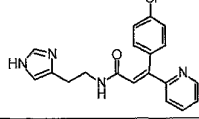
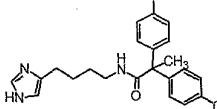
54

PCT/US01/29064

	510	NT
	260	1000
	240	NT
	10	254
	120	10
	23	83.5
	6	NT

WO 02/24658

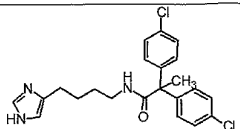
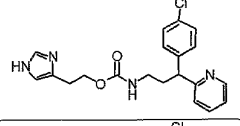
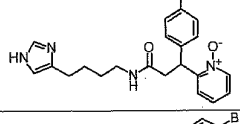
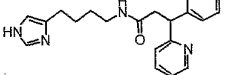
PCT/US01/29064

 55	15	7
	160	120
	2	NT
	36	NT
	33.5	NT
	37	NT
	22.5	NT

WO 02/24658

56

PCT/US01/29064

	110	NT
	260	NT
	8.5	NT
	50	NT

NT= Not Tested

From these test results and the background knowledge about the compounds described in the references in the section "Background of the

- 5 Invention", it would be apparent to the skilled artisan that the compounds of the 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 02/24658

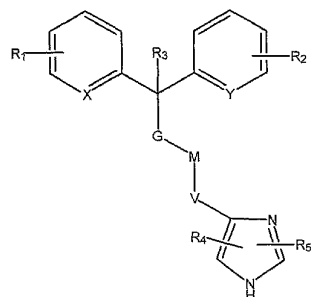
PCT/US01/29064

57

**CLAIMS**

What is claimed is:

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

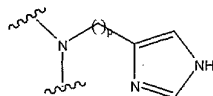
Formula I

wherein

G is selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or a bond;

M is a moiety selected from the group consisting of -C=C-, -C≡C-,

- 10 -C(=NR<sup>6</sup>)-NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>-C(=NR<sup>7</sup>)-, -NR<sup>6</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>-C(O)-O-, -O-C(O)-NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>-C(O)-, -C(O)-NR<sup>6</sup>-, -O-, -NR<sup>6</sup>-, -C(O)-, -N<sup>+</sup>R<sup>6</sup>R<sup>8</sup>-, and



p is 1 - 6

V is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl;

- 15 X and Y may be the same or different and are independently selected from the group consisting of N, CH, or N-oxide, with the proviso that at least one of X and Y is N or N-oxide;

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may each number 1-4 and are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, polyhalolower alkyl, -

- 20 OH, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, -NO<sub>2</sub>-, -CN, -COOR<sup>6</sup>-, -CONR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>-, and

WO 02/24658

PCT/US01/29064

<sup>58</sup>  
 $-\text{NR}^6-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$  (wherein  $\text{R}^7$  is not  $-\text{OH}$  or  $-\text{CN}$ );

$\text{R}^3$  is selected from hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxyl, polyhalolower alkyl, and a bond forming a double bond towards the moiety G when G is  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  alkyl;

- 5  $\text{R}^4$  and  $\text{R}^5$  are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, and polyhalolower alkyl;  
 $\text{R}^6$  and  $\text{R}^8$  are independently selected from hydrogen, lower alkyl, aralkyl, alkylaryl, polyhalolower alkyl, substituted or unsubstituted phenyl; and substituted or unsubstituted benzyl; and
- 10  $\text{R}^7$  is selected from H, OH, alkoxy, cyano, phenyl, substituted phenyl, benzyl, and substituted benzyl;  
 with the proviso that when G is a bond and when M is either  $-\text{O}-$  or  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^6-$ , then one of X and Y is N; and with the further proviso that when  $\text{R}^3$  is  $-\text{OH}$  or alkoxy, and G is a bond, then  $\text{M} \neq \text{O}$  or  $\text{NR}^6$ .
- 15 2. The compound of claim 1, wherein  $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{H}$ .
3. The compound of claim 2, wherein  $\text{R}_6$  and  $\text{R}_7$  are H or lower alkyl.
4. The compound of claim 2, wherein  $\text{R}_1$  and  $\text{R}_2$  are independently selected from H, halogen, hydroxy or lower alkoxy.
5. The compound of claim 2, wherein M is selected from the group consisting
- 20 of  $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$ ;  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-$ ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ;  $-\text{NH}-$ ;  $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ;  $-\text{NHCO}-$ ;  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ ;  $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{NH}-$ ;  $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{O}-$ ;  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-\text{NH}-$ ; and  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ .
6. The compound of claim 5, wherein  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  are H, halogen, hydroxy or alkoxy; and  $\text{R}^3$  is H, lower alkyl or a bond forming a double bond towards moiety
- 25 G.
7. The compound of Claim 6 wherein  $\text{R}^3 = \text{H}$ , M is  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}(\text{alkyl})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})-$ .
8. A pharmaceutical composition comprising as an active ingredient a compound of claim 1.
- 30 9. A pharmaceutical composition for use in treating inflammation, allergy, allergic rhinitis, 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 as an active ingredient a compound of claim 1.

WO 02/24658

59

PCT/US01/29064

10. The pharmaceutical composition of claim 8 additionally comprising a pharmaceutically acceptable carrier.
11. 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 pharmaceutical composition which comprises therapeutically effective amounts of a compound of claim 1.
12. 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 well as allergy-induced airway responses and obesity.
13. 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 intimate contact a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
14. A compound exhibiting  $H_3$  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 compounds of structures listed below:

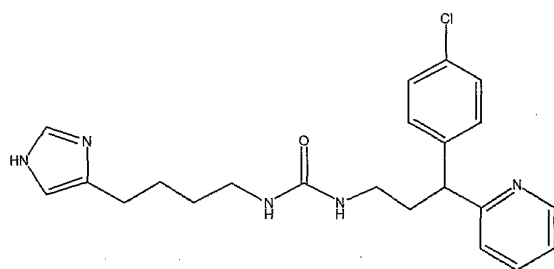
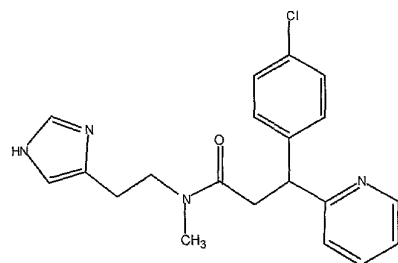
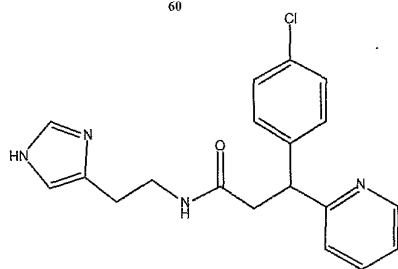
25



WO 02/24658

60

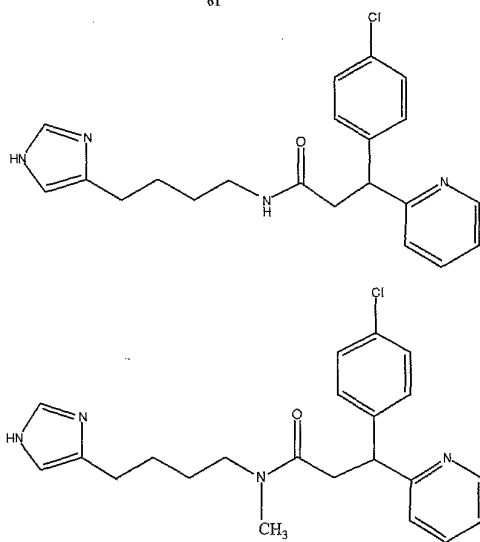
PCT/US01/29064



WO 02/24658

61

PCT/US01/29064



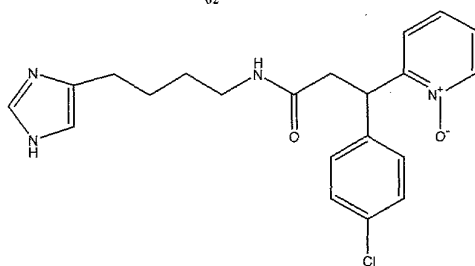
5

and

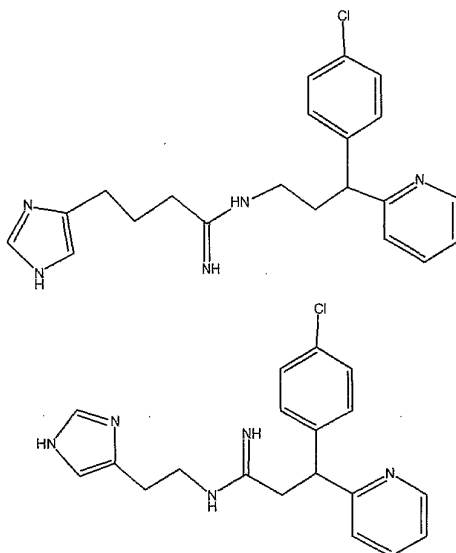
WO 02/24658

62

PCT/US01/29064



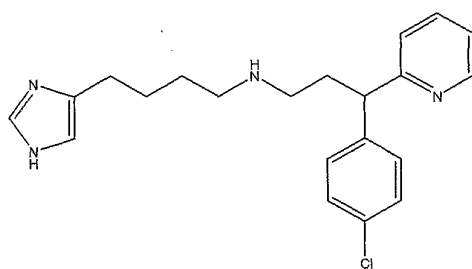
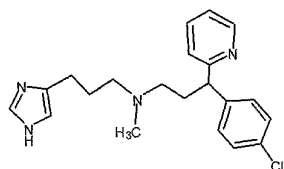
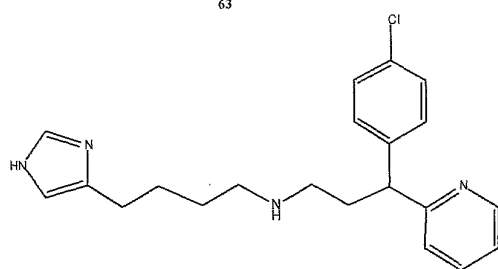
15. A compound exhibiting both  $H_1$  and  $H_2$  antagonist activity, including enantiomers, stereoisomers and tautomers of said compound, or
- 5 pharmaceutically acceptable salts or solvates of said compound, said compound being selected from the compounds of structures listed below:



WO 02/24658

63

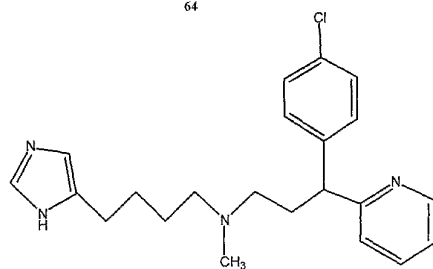
PCT/US01/29064



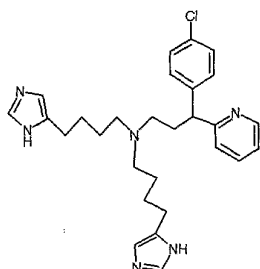
WO 02/24658

64

PCT/US01/29064



and



5

16. A pharmaceutical composition for treating inflammation, allergy, nasal congestion, diseases of the GI-tract, cardiovascular disease, sleep related disorders, or disturbances of the central nervous system as well as allergy-induced airway responses and obesity, said composition comprising
- 10 therapeutically effective amount of a compound of claim 14 or claim 15 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  
28 March 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/024658 A3(51) International Patent Classification: C07D 233/54.  
401/12, 401/14, A61K 31/415, A61P 25/00

(21) International Application Number: PCT/US01/29064

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/234,040 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: ASLANIAN, Robert, G.; 144 Philip Drive,  
Rockaway, NJ 07866 (US); ROSENBLUM, Stuart, B.; 16  
Seven Terrace, West Orange, NJ 07062 (US); MUTAHI,  
Mwangi, Wa.; 45 Snyder Road, Fords, NJ 08863 (US);  
SHIH, Neng-Yang; 1 Maple Drive, North Caldwell, NJ  
07006 (US); PIWINSKI, John, J.; 6 Saddle Ridge Drive,  
Clinton Township, NJ 08833 (US).(74) Agent: KALYANARAMAN, Palaiyur, S.; Schering Cor-  
poration, 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, GR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV,  
MA, MD, MG, MK, MN, MX, MY, 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).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 designationsPublished:  
with international search report  
before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments(88) Date of publication of the international search report:  
11 July 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 02/024658 A3

(54) Title: SUBSTITUTED IMIDAZOLES AS DUAL HISTAMINE H<sub>1</sub> AND H<sub>2</sub> AGONISTS OR ANTAGONISTS(57) Abstract: The present invention discloses novel substituted imidazole compounds which have either or dual histamine H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> 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, inflammatory and CNS-related diseases and others.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/29064
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D233/54 C07D401/12 C07D401/14 A61K31/415 A61P25/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P 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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 29315 A (SCHUNACK WALTER G ;HUELS ANNETTE (DE); BASSEM SADEK (DE); PURAND K) 26 September 1996 (1996-09-26) cited in the application claim 1; examples 2-4, 71-73, 102, 114 ---	1-16
X	SASSE ET AL.: "(Partial) Agonist/antagonist properties of novel diarylalkyl carbamates on histamine H3 receptors" BIOORG. MED. CHEM., vol. 8, 5 May 2000 (2000-05-05), pages 1139-1149, XP002196518 cited in the application tables 1-3 --- -/--	1-16
<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 (as specified) *C* 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 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 *D* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 April 2002		Date of mailing of the international search report 07/05/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Steendijk, M

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 01/29064

## C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93 14070 A (BIOPROJET SOC CIV ; INST NAT SANTÉ RECH MED (FR)) 22 July 1993 (1993-07-22) example 9 ---	1-16
X	STARK H ET AL: "ACYLATED AND ALKYLATED HISTAMINE DERIVATIVES AS NEW HISTAMINE H3-RECEPTOR ANTAGONISTS" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 29, no. 9, 1994, pages 695-700, XP001061874 ISSN: 0223-5234 compound 10 table I ---	1-16
X	STARK ET AL.: "New potent H3-receptor antagonists of the amide type" EUR.J.PHARM.SCI., vol. 3, 1995, pages 95-104, XP002196519 cited in the application see compound 8 page 97 ---	1-16
X	STARK H ET AL: "DEVELOPMENT OF FUB 181, A SELECTIVE HISTAMINE H3-RECEPTOR ANTAGONIST OF HIGH ORAL IN VIVO POTENCY WITH 4-(W-(ARYLALKYLOXY)ALKYL)-1H-IMIDA ZOLE STRUCTURE" ARCHIV DER PHARMAZIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, DE, vol. 331, no. 6, 1998, pages 211-218, XP000983500 ISSN: 0365-6233 cited in the application see compound 10e tables 1,2 ---	1-16
X	STARK H ET AL: "Developments of Histamine H3-receptor Antagonists" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 21, no. 5, 1996, pages 507-520, XP002084872 ISSN: 0377-8282 cited in the application compounds IXg-1 page 514-515 --- -/-	1-16



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 01/29064

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	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 cited in the application tables 1,2	1-16
X	SCHUNACK W ET AL: "Benzhydryl ethers possessing combined histamine H3/H1-receptor antagonist activity." EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 4, no. SUPPL., 1996, page S117 XP002196520 Third European Congress of Pharmaceutical Sciences; Edinburgh, Scotland, UK; September 15-17, 1996 ISSN: 0928-0987 the whole document	1-16
X	MUELLER M ET AL: "SYNTHESIS AND NEUROPEPTIDE Y Y1 RECEPTOR ANTAGONISTIC ACTIVITY OF N,N-DISUBSTITUTED OMEGA-GUANIDINO- AND OMEGA-AMINOALKANOIC ACID AMIDES" ARCHIV DER PHARMAZIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, DE, vol. 330, no. 11, November 1997 (1997-11), pages 333-342, XP001061881 ISSN: 0365-6233 compounds 7-11,15-19 page 334	1-7
A	US 5 869 479 A (HEY JOHN A ET AL) 9 February 1999 (1999-02-09) cited in the application column 3	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. J. Application No

PCT/US 01/29064

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9629315	A	26-09-1996	FR 2732017 A1
			CA 2190865 A1
			EP 0760811 A1
			WO 9629315 A2
			JP 10501001 T
			US 6248765 B1
WO 9314070	A	22-07-1993	FR 2686084 A1
			AT 197951 T
			CA 2105867 A1
			DE 69329727 D1
			DE 69329727 T2
			DK 597088 T3
			EP 0597088 A1
			ES 2154270 T3
			WO 9314070 A2
			JP 6506003 T
			PT 597088 T
			US 5559113 A
			US RE37303 E1
			US 5708171 A
			16-07-1993
US 5869479	A	09-02-1999	NONE

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/20	
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	
C 0 7 D 403/14	C 0 7 D 403/14	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(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 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 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 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 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

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC25 DD12 EE01

4C086 AA01 AA03 BC38 MA01 MA04 NA14 ZA03 ZA36 ZA59 ZA66

ZA70 ZB11 ZB13