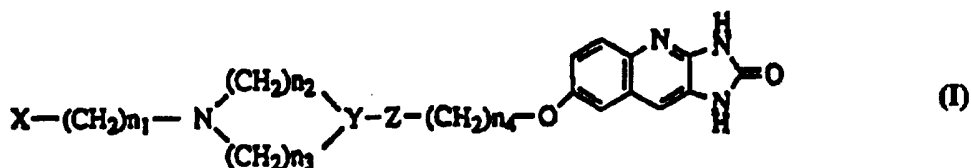




(51) 国際特許分類6 C07D 471/04, A61K 31/47	A1	(11) 国際公開番号 WO96/05202 (43) 国際公開日 1996年2月22日 (22.02.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01621 (22) 国際出願日 1995年8月14日 (14.08.95) (30) 優先権データ 特願平6/193361 1994年8月17日 (17.08.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 日本ハイボックス (NIPPON HYPOX LABORATORIES INC.) [JP/JP] 〒192-03 東京都八王子市松ヶ谷1759番地 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 新納靖規 (NIIRO, Yasunori) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市南末広町4-33-206号 Tokushima, (JP) 上田浩貴 (UEDA, Hiroki) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市沖浜東3丁目18番地 沖浜コーポ302 Tokushima, (JP) 佐藤利夫 (SATO, Toshio) [JP/JP] 〒771-42 徳島県徳島市丈六町長尾57番3号 Tokushima, (JP) 松本 仁 (MATSUMOTO, Hitoshi) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市八万町下福万125-22 Tokushima, (JP)		(74) 代理人 弁理士 中村静男, 外 (NAKAMURA, Shizuo et al.) 〒110 東京都台東区東上野1丁目25番12号 熊切ビル2階 Tokyo, (JP) (81) 指定国 JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : IMIDAZOQUINOLINE DERIVATIVE

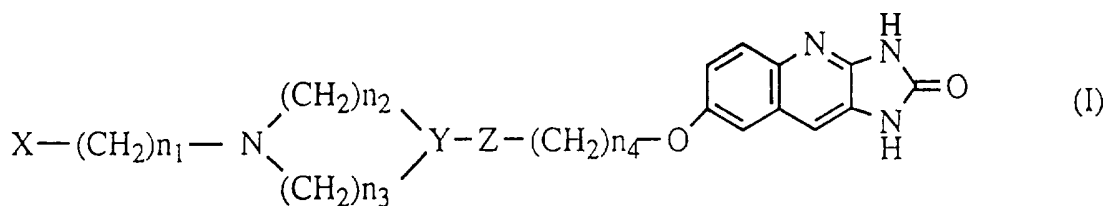
(54) 発明の名称 イミダゾリキノリン誘導体



(57) Abstract

An imidazoquinoline derivative represented by general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof (wherein each substituent is as defined in the specification). They have at least two types of pharmacological effects including those of inhibiting lipid peroxidation and platelet agglutination and opposing the actions of histamine and bradykinin and are efficacious for the treatment or prevention of various thromboembolic diseases, transient ischemic diseases such as coronary vascular infarction and cerebral infarction, arteriosclerosis, and reflow disturbance occurring after the recovery from the ischemic conditions, thus being useful as a remedy or preventive for these diseases.

(57) 要約



(式中の置換基は明細書に記載のとおりである。)で示されるイミダゾリキノリン誘導体または薬理学的に許容し得る塩は、優れた脂質過酸化抑制作用、血小板凝集抑制作用、抗ヒスタミン及び抗ブラジキニン作用の少なくとも2種以上の薬理作用を併せもち、種々の血栓塞栓性疾患、例えば冠血管梗塞や脳梗塞などの一過性虚血性疾患あるいは動脈硬化症、さらにはこの虚血状態から回復後に生じる再灌流障害の治療又は予防効果を有するので、これらの疾病の治療又は予防的医薬として好ましく用いられる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TD	チャード
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TG	トゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MX	メキシコ	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	US	米国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン			VN	ヴェトナム

明細書

イミダゾリキノリン誘導体

技術分野

本発明は新規なイミダゾリキノリン誘導体およびこれを含む医薬組成物に関する。

背景技術

cAMPホスホジエステラーゼ阻害剤は血小板凝集抑制作用、末梢血管拡張作用、及び／または陽性の強心作用を有し、循環器障害による疾患に有効な薬剤として知られ、これまでに多くの化合物が報告されている。

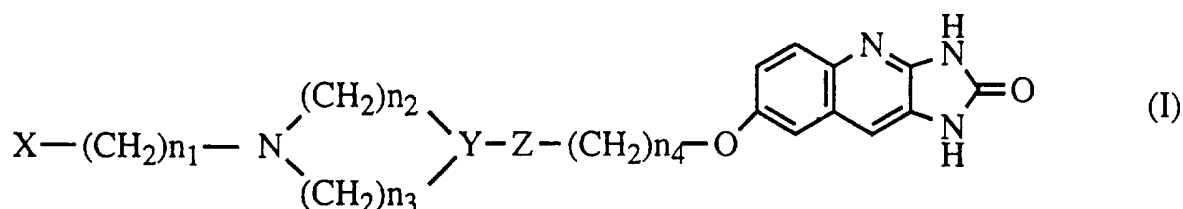
イミダゾキノリン誘導体の中には、cAMPホスホジエステラーゼ阻害活性を示し血小板凝集抑制作用を有する一連の1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]キノリン-2-オン誘導体が知られている(J. Med. Chem., 1991,34,2906., 同書., 1992,35,2672., 同書, 1992,35,2688., 同書, 1993,36,3251および US-5196428, US-494 3573, DE-3717291)。また、血小板凝集抑制作用と抗酸化作用を有する化合物としては、キノリン誘導体(特開平2-311479号公報及び特開平2-129169号公報)が知られている。

生体の主要臓器、特に心臓、脳、肝臓、腎臓、脾臓、肺などにおいて、閉塞性の循環不全に由来する虚血状態が生じた場合、細胞内エネルギーの消費に伴い不可逆的な組織障害が生じる。この循環不全状態の成立には、生体内脂質過酸化反応及び／又は血小板凝集が深く関与し、活性酸素やフリーラジカルなどで誘発される脂質過酸化反応により血管内皮細胞が障害を受け、生体内の抗血小板凝集因子が低下し血小板の凝集を招き、血栓形成に伴う閉塞性の循環不全が慢性化し、動脈硬化、脳卒中、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、糸球体腎炎、等の組織障害が生じる。一方、この虚血状態の原因である血栓を血栓溶解剤や除去手術等で除去した時、ラジカル種が発生し再灌流障害というさらに危篤な障害を引き起こすこと

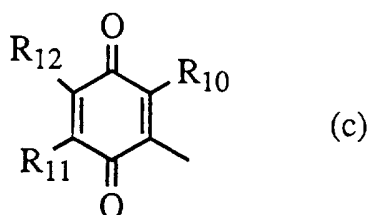
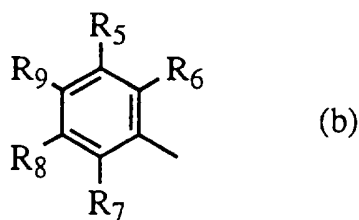
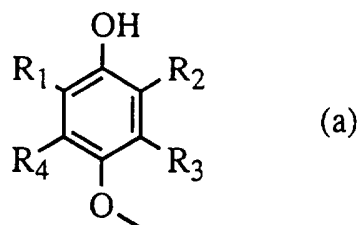
が知られている。また別に、ブラジキニン[®]は血管内皮細胞に作用し内皮細胞由来血管弛緩因子（EDRF）を遊離させ弛緩する一方で、ヒスタミンと同様に直接毛細管に作用して血管透過性を上げるので浮腫の形成原因となる。従って、閉塞性の循環障害による循環機能障害の治療剤および改善剤として、抗血小板作用、抗酸化作用、抗ヒスタミン作用及び抗ブラジキニン作用を併せもつ化合物が有望であると強く期待されていたが、現在のところこのような化合物は開発されていない。

発明の開示

本発明者らは、上記課題の解決のために鋭意検討を重ねた結果、一般式



[式中Xは基



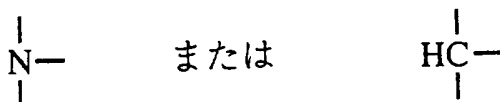
から選ばれる基であり、

基(a)中の R_1 , R_2 はそれぞれ独立に $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_3 , R_4 はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、

基(b)中の R_5 , R_7 はそれぞれ独立に水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_5 , R_7 の両者が同時に水素であることはなく、 R_6 , R_8 , R_9 はそれぞれ独立に水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_6 , R_8 , R_9 の三者が同時に水素であることはなく、

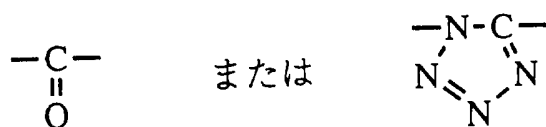
基(c)中の R_{10} , R_{11} , R_{12} はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_{10} , R_{11} , R_{12} の三者が同時に水素であることはなく、

Yは



であり、

Zは基



であり、

n_1 , n_2 , n_3 , n_4 はそれぞれ独立して1～6の整数である。]

で示されるイミダゾリキノリン誘導体またはその薬理学的に許容し得る塩が、優れた脂質過酸化抑制作用、血小板凝集抑制作用、抗ヒスタミン及び抗ブラジキニン作用の少なくとも2種以上の薬理作用を併せもつこと、又は生体内で代謝活性化を受け前記作用の少なくとも2種以上の活性を相加的あるいは相乗的に発現することにより、生体内脂質過酸化反応、血小板凝集、ヒスタミン、ブラジキニン

が原因となる種々の血栓塞栓性疾患、例えば冠血管梗塞や脳梗塞などの一過性虚血性疾患あるいは動脈硬化症、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感等の虚血性諸症状、糸球体腎炎、糖尿病性腎症、さらにはこの虚血状態から回復後に生じる再灌流障害の治療又は予防に効果を有することを見いだして本発明を完成した。

発明を実施するための最良の形態

一般式 (I) で示されるイミダゾリキノリン誘導体の代表例として次の化合物を挙げることが出来る。

(1) 1-[(4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルフェニル)オキシプロピル]-4-[4-[(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]キノリン-7-イル)オキシ]-1-オキソブチル]ピペラジン

(2) 1-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル)-4-[4-[(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]キノリン-7-イル)オキシ]-1-オキソブチル]ピペラジン

(3) 1-[(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)-メチル]-4-[4-[(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]キノリン-7-イル)オキシ]-1-オキソブチル]ピペラジン

(4) 1-[(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)-メチル]-4-[4-[(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]キノリン-7-イル)オキシ]-1-オキソブチル]ピペラジン

(5) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]キノリン-7-イル)オキシ]プロピル]-1H-テトラゾール-1-イル]-1-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル)ピペリジン

(6) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]キノリン-7-イル)オキシ]プロピル]-1H-テトラゾール-1-イル]-1-[(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イル)-メチル]ピペリジン

(7) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]キノリン-7-イル)オキシ]プロピル]-1H-テトラゾール-1-イル]-1-[(5,6-ジメトキシ-3-メ

チル-1,4- ベンゾキノン-2- イル)-メチル] ピペリジン

(8) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] プロピル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(2,5-ジメトキシ-3,4,6- トリメチルフェニル) メチル] ピペリジン

(9) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] プロピル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(3,4,5-トリメトキシフェニル) メチル] ピペリジン

上記化合物(1)～(9)の化合物は、後記実施例における本発明化合物(1)～(9)に対応する。

本発明化合物の具体例としてさらに次のものを例示できる。

(a) 4-[5-[4-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] ブチル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(2,5-ジメトキシ-3,4,6- トリメチルフェニル) メチル] ピペリジン

(c) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] プロピル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(2-メチル-3,4,5- トリメトキシフェニル) メチル] ピペリジン

(d) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] プロピル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(2,4-ジヒドロキシ-3,5,6- トリメチルフェニル) メチル] ピペリジン

(f) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] プロピル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(3,5-ジメトキシ-4- ヒドロキシフェニル) メチル] ピペリジン

(g) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] プロピル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(3,5-ジメチル-4- ヒドロキシフェニル) メチル] ピペリジン

(h) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] プロピル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(3,5-ジtert- ブチル-4- ヒドロキシフェニル) メチル] ピペリジン

(i) 4-[5-[4-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イ

ル) オキシ] ブチル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(3,5-ジtert- ブチル-4- ヒドロキシフェニル) メチル] ピペリジン

(j) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] ブチル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(3,4,5-トリメトキシフェニル) メチル] ピペリジン

(k) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] ブチル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(2-メチル-3,4,5- トリメトキシフェニル) メチル] ピペリジン

(l) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] ブチル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(2,4-ジヒドロキシ-3,5,6- トリメチルフェニル) メチル] ピペリジン

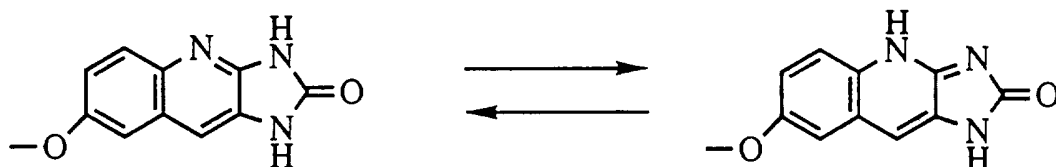
(m) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] ブチル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(2,4-ジヒドロ-3,5,6- トリメトキシフェニル) メチル] ピペリジン

(n) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] ブチル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(3,5-ジメトキシ-4- ヒドロキシフェニル) メチル] ピペリジン

(o) 4-[5-[3-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] ブチル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(3,5-ジメチル-4- ヒドロキシフェニル) メチル] ピペリジン

(p) 4-[5-[4-[(2,3-ジヒドロ-2- オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b] キノリン-7- イル) オキシ] プロピル]-1H- テトラゾール-1- イル]-1-[(3-(2,5- ジメトキシ-3,4,6- トリメチルフェニル) プロピル] ピペリジン

本発明のイミダゾリキノリン誘導体は、そのイミダゾリキノリン部分が



で示される互変異性構造を有するが、本発明の化合物は、これら2つの互変異性体を包含するものである。

一般式(I)で示される化合物は、公知の方法で処理することにより、酸付加塩に変換可能である。一般式(I)で示される化合物の製薬上許容し得る塩としては、塩酸、臭化水素酸などのハロゲン化水素酸との塩、酢酸、プロピオン酸などのモノカルボン酸との塩、硫酸、メタスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸との塩又はシュウ酸、マロン酸、コハク酸等のジカルボン酸との塩を挙げることが出来る。

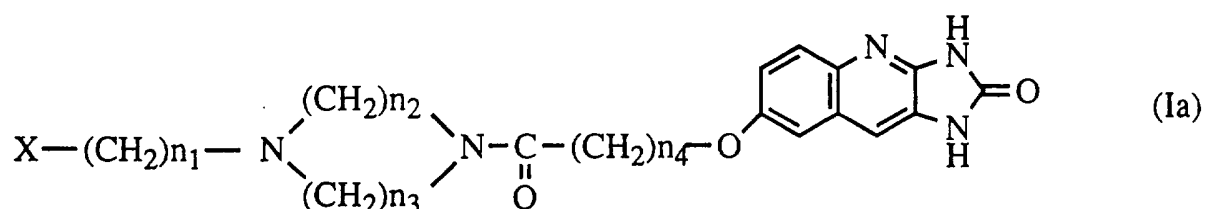
一般式(I)で示される化合物のうち、Yが基



Zが基

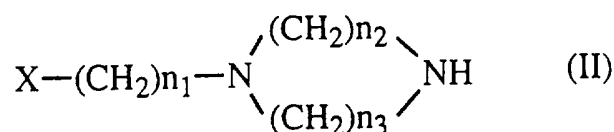


である化合物、すなわち一般式

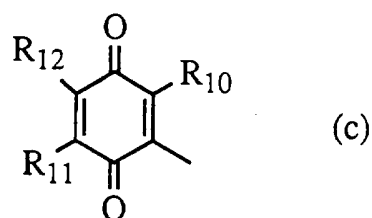
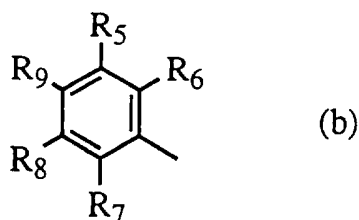
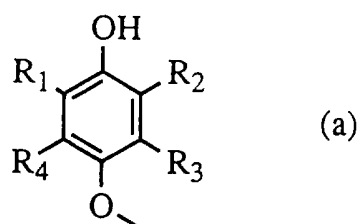


(式中、X, n_1 , n_2 , n_3 , n_4 は下記で定義するとおりである。)

で示されるイミダゾリキノリン誘導体(例えば上記化合物(1)~(4)が含まれる)は、一般式



[式中Xは基



から選ばれる基であり、

基(a) 中の R_1 , R_2 はそれぞれ独立に $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_3 , R_4 はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、

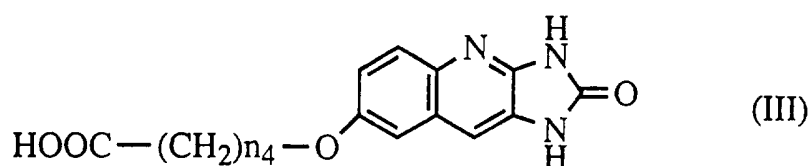
基(b) 中の R_5 , R_7 はそれぞれ独立に水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_5 , R_7 の両者が同時に水素であることはなく、 R_6 , R_8 , R_9 はそれぞれ独立に水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_6 , R_8 , R_9 の三者が同時に水素であることはなく、

基(c) 中の R_{10} , R_{11} , R_{12} はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_{10} , R_{11} , R_{12} の三者が同時に水素であることはなく、

n_1 , n_2 , n_3 はそれぞれ独立して 1 ～ 6 の整数であり、

X 中の水酸基は保護基によって保護されていてもよい。]

で示される化合物と、一般式



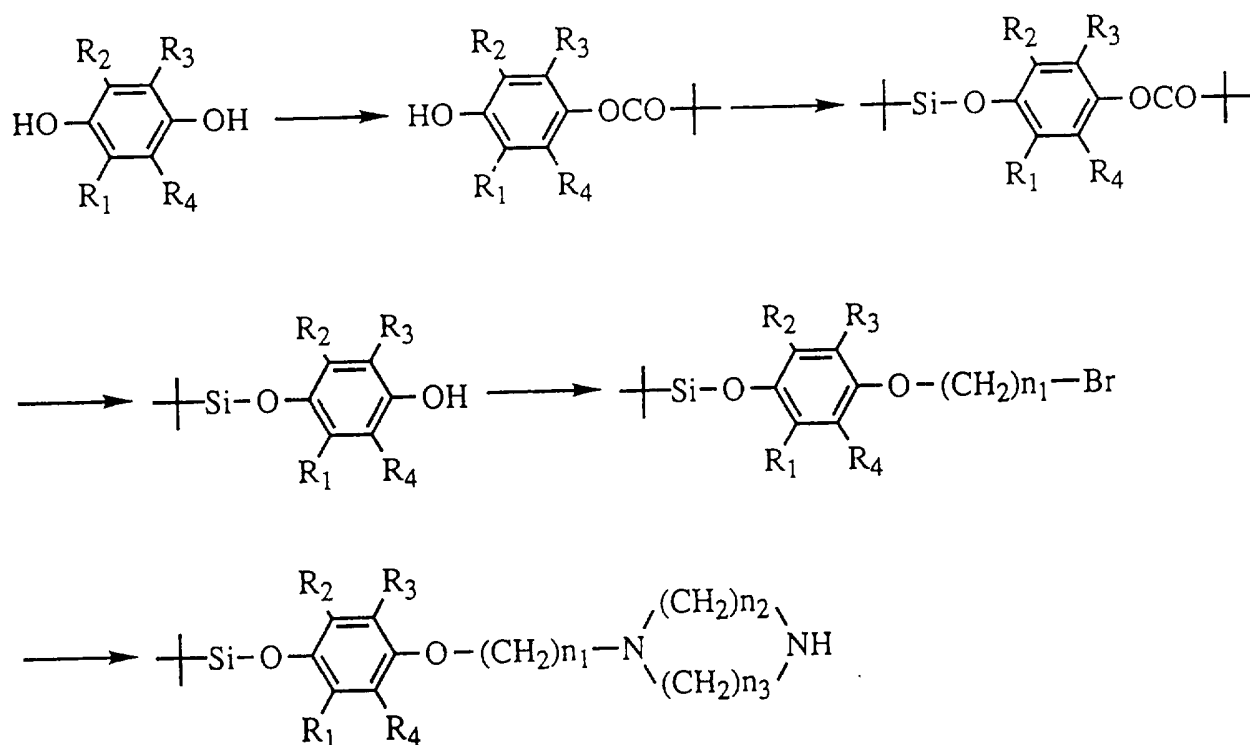
[式中、 n_4 は1～6の整数である]

で示される化合物とを縮合反応させ、必要ならば酸化反応に付することにより得ることができる。

縮合反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホンアミド等の溶媒の存在下に、トリエチルアミン、ジフェニルリン酸アジド、ジメチルアミノピリジン、ピリジンなどの触媒及び縮合剤を用い、約 -10°C ～ 130°C の範囲で、0.5時間～数日反応させることにより行なうことが出来る。

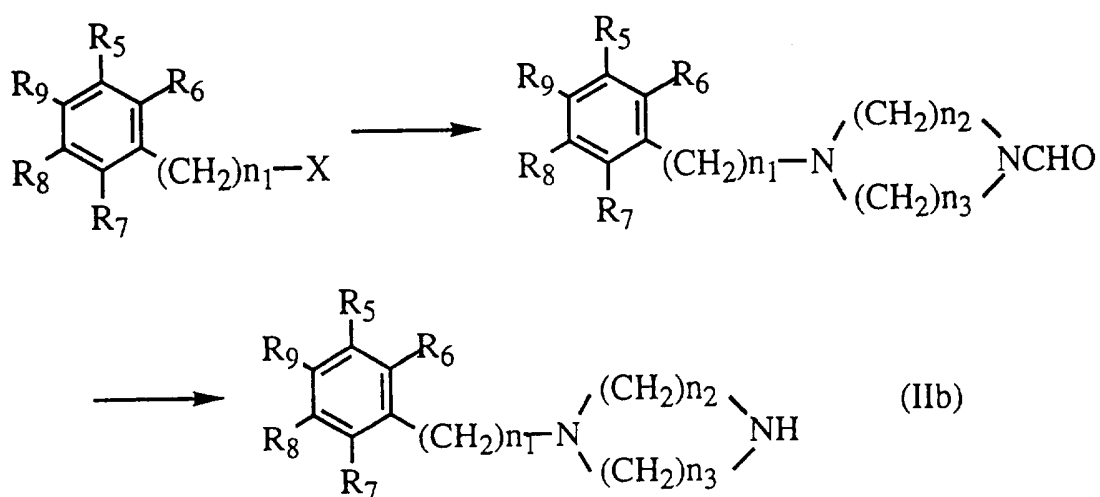
酸化反応は、得られた一般式 (I a) の化合物中のXがハイドロキノンであるときに、これをキノンにするために用いられ、この酸化反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホンアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の溶媒の存在下に、酸化鉄、酸化亜鉛、酸化銀、硝酸セリウムアンモニウム等の酸化剤を用い約 -10°C ～ 130°C の範囲で0.5時間～数日反応させることにより行なうことが出来る。

なお、本発明の化合物 (I a) の合成に必要な式 (III) で示される既知原料化合物は、前記文献 (J. Med. Chem., 1992, 35, 2672) の方法で製造することが出来る。また本発明化合物 (I a) の合成に必要な式 (II) で示される原料化合物の1種は、以下のように製造することが出来る。



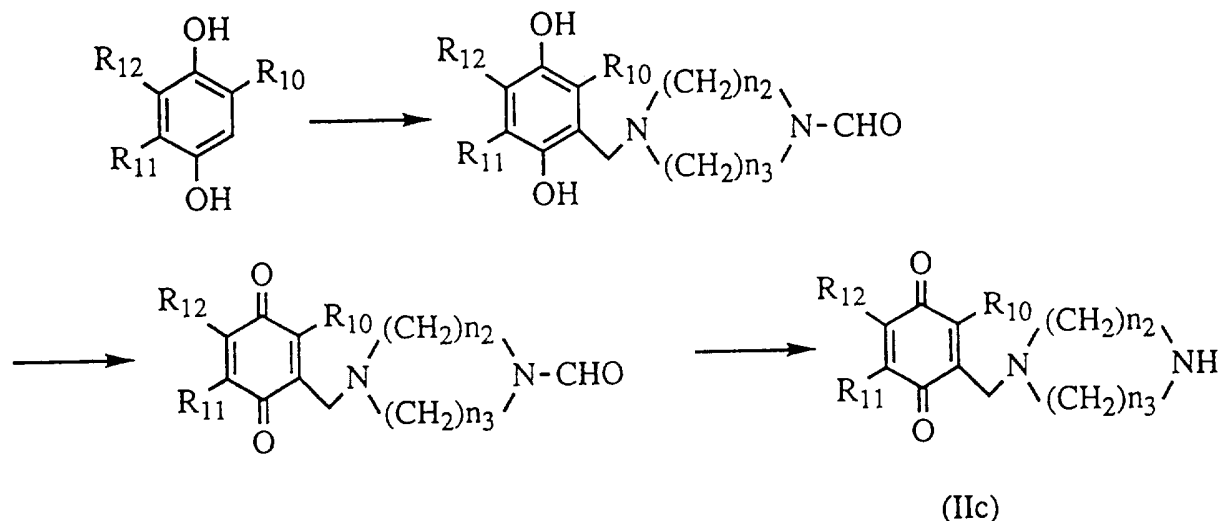
すなわち、トリまたはテトラ置換ヒドロキノンの一方の水酸基を塩化ピバロイルで保護して得た化合物を tert-ブチルジメチルシリル (TBDMS i) 化した後、ピバロイル基を除去しその水酸基をω-ハロゲンアルキル化してから、ジアミン類と縮合させることにより式 (IIa) の化合物を製造することが出来る。

また、本発明化合物 (Ia) の合成に必要な式 (II) で示される原料化合物の 1 種は、以下のように製造することが出来る。



すなわち、原料化合物であるアリールアルキルハライドを、モノホルミルジアミン類と縮合させた後、脱ホルミル化することにより式 (IIb) の化合物を製造することが出来る。

また、本発明化合物 (Ia) の合成に必要な式 (II) で示される原料化合物の 1 種は、以下のように製造することも出来る。

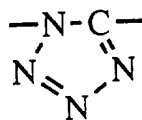


すなわち、ホルムアルデヒド、置換ハイドロキノン類及びモノホルミルジアミン類を酸性条件下に加熱し反応させた後、酸化しつつ脱ホルミル化させることにより式 (IIc) の化合物を製造することが出来る。

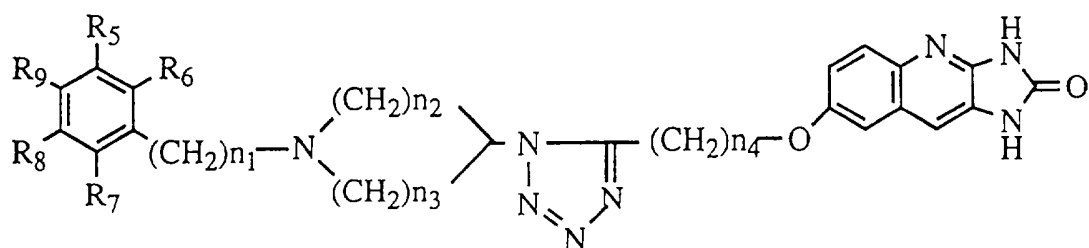
一般式 (I) で示される化合物のうち、Y が基



Z が基



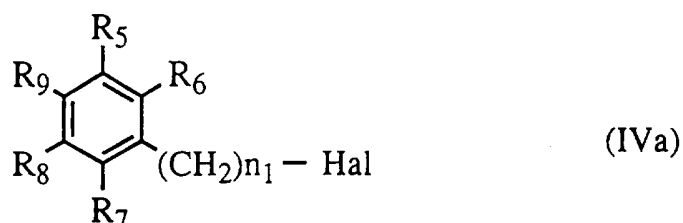
である化合物、すなわち一般式



(Ib)

(式中、 R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , n_1 , n_2 , n_3 , n_4 は下記で定義するとおりである。)

で示されるイミダゾリキノリン誘導体(例えば上記化合物(5)が含まれる)は、一般式

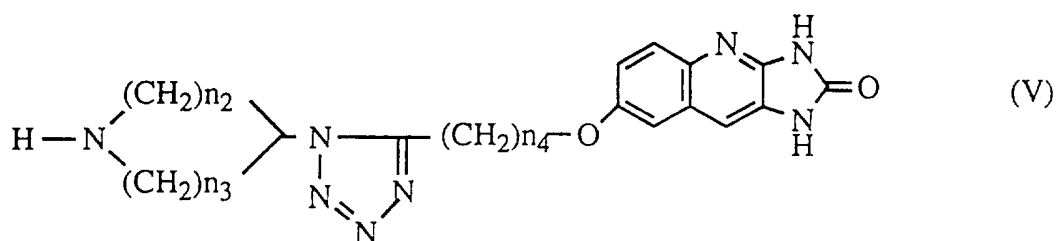


(IVa)

[式中、 R_5 , R_7 はそれぞれ独立に水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_5 , R_7 の両者が同時に水素であることはなく、 R_6 , R_8 , R_9 はそれぞれ独立に水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_6 , R_8 , R_9 の三者が同時に水素であることはなく、 n_1 は1~6の整数であり、

Halはハロゲン原子である。]

で示される化合物と、一般式



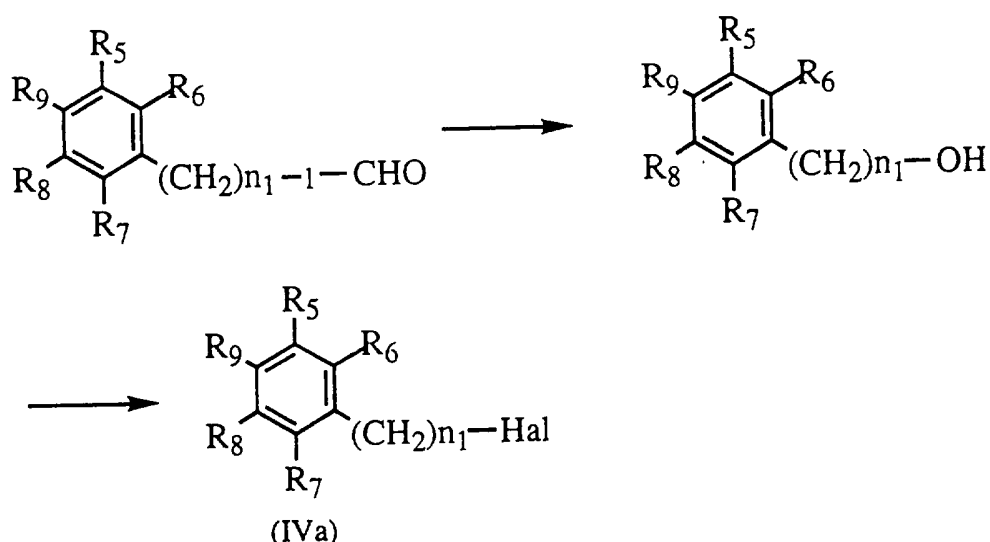
(V)

(式中、 n_2 , n_3 , n_4 はそれぞれ独立して1~6の整数である。)

で示される化合物とを縮合反応させることにより得ることができる。

縮合反応は、メタノール又はエタノール等のアルコール系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホンアミド等の溶媒の存在下に、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、メチルピペリジン等の有機塩基存在下に、約 -10°C ～ 130°C の範囲で0.5時間～数日反応させることにより行なうことが出来る。

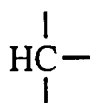
なお本発明化合物 (Ib) の合成に必要な式 (IVa) の化合物は、以下のようにして製造することができる。



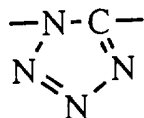
すなわち、常法により得られるアリールアルキルアルデヒド類のホルミル基を還元し、水酸基としこれをハロゲン基に置換することにより式 (IVa) の化合物を製造することが出来る。

また本発明化合物 (Ib) の合成に必要な式 (V) の化合物は、前記文献 (J. Med. Chem. 1993, 36, 3521) に記載の方法で製造することができる。

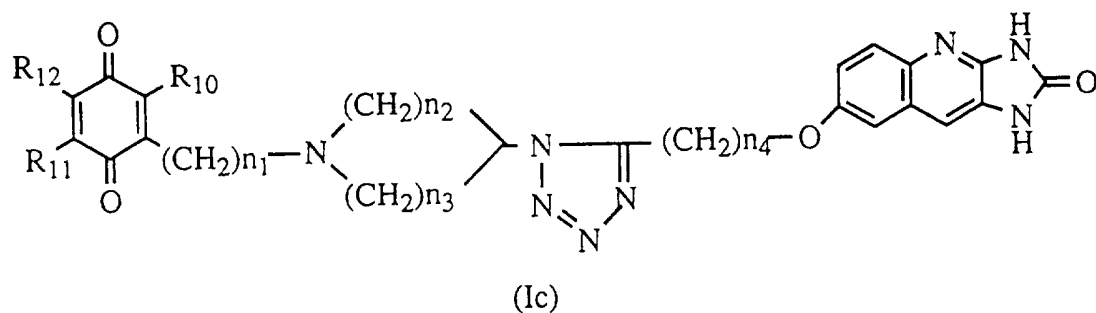
一般式 (I) で示される化合物のうち、Y が基



Z が基

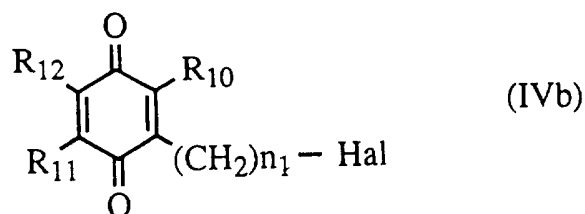


である化合物、すなわち一般式



(式中、 R_{10} , R_{11} , R_{12} , n_1 , n_2 , n_3 , n_4 は下記で定義するとおりである。)

で示されるイミダゾリキノリン誘導体(例えば上記化合物(6), (7)が含まれる)は、一般式

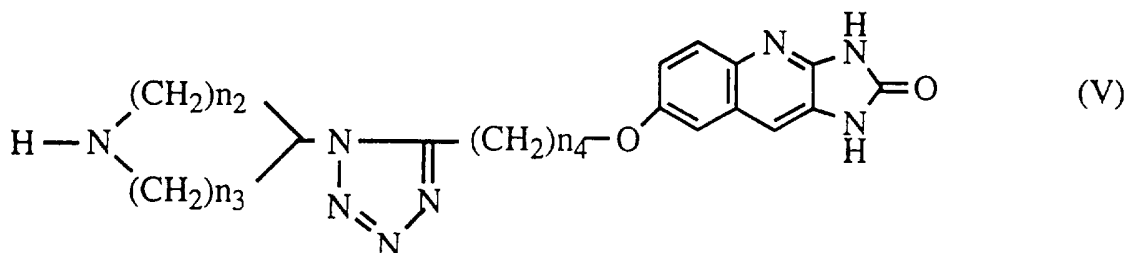


[式中、 R_{10} , R_{11} , R_{12} はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_{10} , R_{11} , R_{12} の三者が同時に水素であることはなく、

n_1 は1~6の整数であり、

Halはハロゲン原子である。]

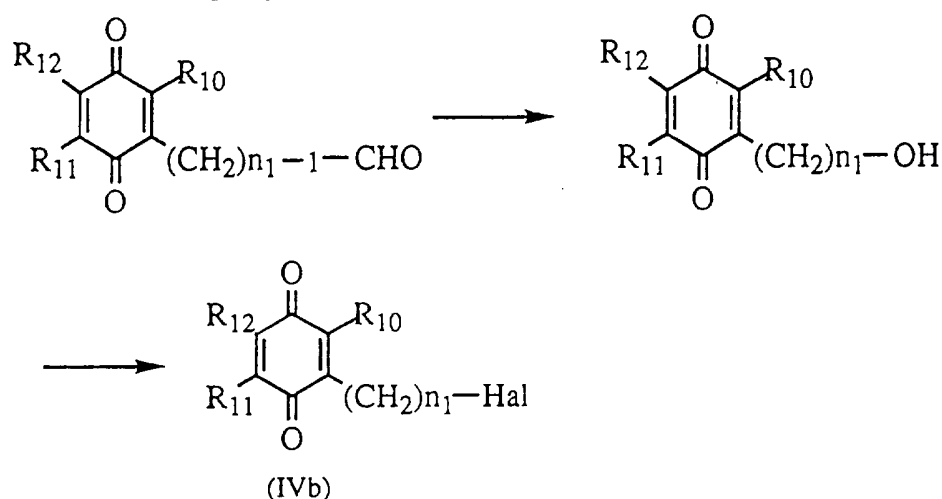
で示される化合物と、一般式



(式中、 n_2 , n_3 , n_4 はそれぞれ独立して1～6の整数である。)
で示される化合物とを縮合反応させることにより得ることができる。

縮合反応は、メタノール又はエタノール等のアルコール系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホンアミド等の溶媒の存在下に、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、メチルピペリジン等の有機塩基存在下に、約 -10°C ～ 130°C の範囲で0.5時間～数日反応させることにより行なうことが出来る。

なお本発明化合物 (Ib) の合成に必要な式 (IVa) の化合物は、以下のようにして製造することができる。



すなわち、常法により得られるアリールアルキルアルデヒド類のホルミル基を還元し、水酸基としこれをハロゲン基に置換することにより式 (IVb) の化合物を製造することが出来る。

また本発明化合物 (Ib) の合成に必要な式 (V) の化合物は、前記文献 (J. Med. Chem. 1993, 36, 3521) に記載の方法で製造することができる。

本発明化合物 (I) は以下に示すように優れた脂質過酸化反応阻害作用、血小板凝集抑制作用、抗ヒスタミン作用及び抗ブラゾキニン作用を有しており、又は生体内で代謝活性化され、これらの作用を示し血栓症、心、肺、脳、腎、肝、脾臓における動脈血管平滑筋の虚血性疾患、すなわち、心筋梗塞、脳血栓、動脈硬化、糸球体腎炎、糖尿病性腎症の予防及び治療効果を示し、さらにはこの虚血状

態が改善された後に起こるラジカル誘発性の再灌流障害についても予防及び治療効果を有する。また、以下に示すように血管拡張作用及び降圧作用を有することから、これらが相乗的に作用し循環機能障害の予防及び治療効果を奏する。

さらに、本発明化合物（I）は抗ヒスタミン作用及び抗ブラジキニン作用による浮腫の形成抑制作用を併せもつことにより、血管拡張作用物質に多くみられる脳浮腫等の危篤な副作用も軽減されている。なお、本発明化合物（I）の主要薬理作用の一部は、cAMPホスホジエステラーゼ阻害作用に由来すると考えられ、一般のcAMPホスホジエステラーゼ阻害剤が示すその他の薬理作用、例えば陽性の強心作用も有する。さらには、5-リポキシゲナーゼ阻害作用も期待されることから、前述の抗ヒスタミン作用及び抗ブラジキニン作用と協調して、抗炎症作用及び抗アレルギー作用が有効な疾患の予防及び治療効果にも有用である。

本発明化合物であるイミダゾリキノリン誘導体（I）は任意慣用の製造方法を用いて投与用に調製することが出来る。したがって、本発明の医薬組成物は少なくとも1種以上のイミダゾリキノリン誘導体（I）を含有するものである。このような医薬組成物は、通常汎用される製剤用担体、賦形剤などの医薬品として許容される添加剤等を用いて製剤化される。

この医薬組成物は、経口投与製剤として用いる場合、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、内服液剤等の形態で用いることが出来るが、消化管からの吸収に好適な形態で提供されることが好ましい。また、流通性、保存性等の理由から所望する形態の製剤を提供する場合も従来の製剤技術をもって提供することが出来る。また、非経口製剤として用いる場合、注射剤、坐剤、点滴用製剤等の形態で用いることが出来るが、流通性及び保存性の理由から固形製剤を使用時に適当な溶剤で溶解してから用いる形態をとることも可能であり、液剤及び半固形剤の形態で提供することも従来の製剤技術で可能である。

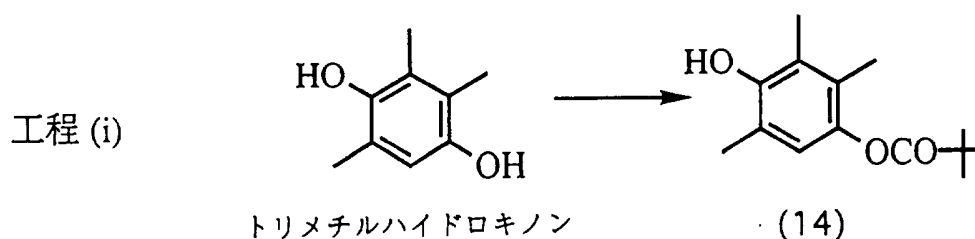
投与量は、目標とする治療効果、投与方法、年齢、体重等によって変化するので一概的には規定できないが、通常1日の非経口的な投与量は、体重当たり約 0.01 ~ 100 mgであり好ましくは約 0.05 ~ 10 mgであり、経口的には約 0.1 ~ 300 mg、好ましくは約 0.5 ~ 30 mg であり、これを1 ~ 5回に分割して投与すればよい。

実施例

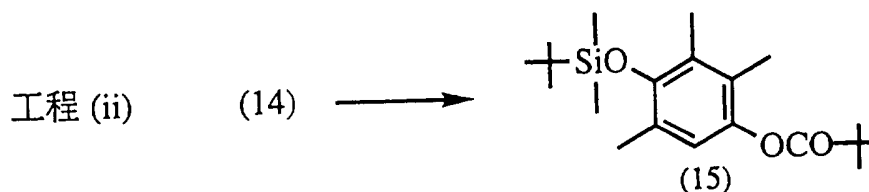
以下に、実施例及び参考例を示し、本発明をさらに詳しく説明するがこれらは本発明を何ら制限するものではない。

製造実施例 1 (本発明化合物 (1) の製造)

[A] 原料化合物 (IIa) の合成



トリメチルヒドロキノン 7.61 g (50.0 mmol) をピリジン 12.77 g (161.3 mmol) と 50 ml の CH_2Cl_2 との混合液に溶解させ、ピバロイルクロライド 6.03 g (50.0 mmol) を 40 ml の CH_2Cl_2 に溶解させたものを滴下し、一昼夜攪拌させた。反応終了後、反応液に AcOH 9.67 g (161.3 mmol) を加え H_2O で洗浄した。有機層を分取し、乾燥後溶媒を留去し残査をシリカゲルカラムに付し n- ヘキサン : EtOAc (11 : 1) で溶出し化合物 (14) 9.0 g を得た。

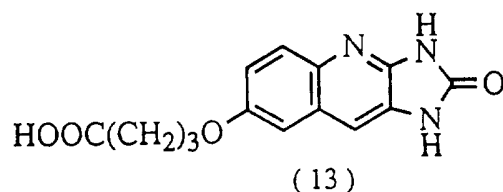


化合物 (14) 7.8 g (33.0 mmol) を DMF 30 ml に溶解させたものに tert-ブチルジメチルクロロシラン 6.64 g (44.0 mmol) を混合した。これにイミダゾール 6.62 g (97.0 mmol) を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を氷 50 g アンモニア水 10 ml に注ぎ EtOAc 100 ml と n- ヘキサン 100 ml の混合液で抽出した。この有機層を乾燥後濃縮しシリカゲルカラムに付し、ベンゼンで溶出し、化合物 (15) 12.0 g を得た。

0 mlの混合攪拌溶液に加えた。3時間加熱還流した後、ろ過した。沈澱を EtOAc 50ml + H₂O 50 ml に混合した後、有機層を H₂O で洗浄し、先のろ液とこの有機層を合わせて乾燥した。これを濃縮し、シリカゲルカラムに付しEtOAc : EtOH : NEt₃ (20 : 4 : 1)で溶出し、原料化合物 (IIa) に相当する化合物 (18) 0.66 g を得た。MS: M⁺ 392.

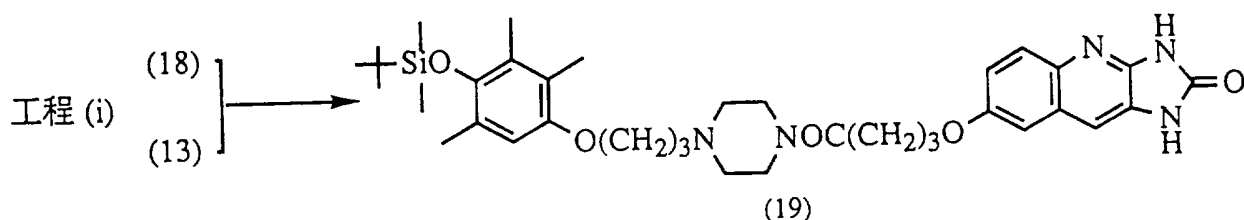
[B] 原料化合物 (III)の合成

J. Med. Chem. 1992, 35, 2672に記載の方法に従って、原料化合物 (III)に相当する、式

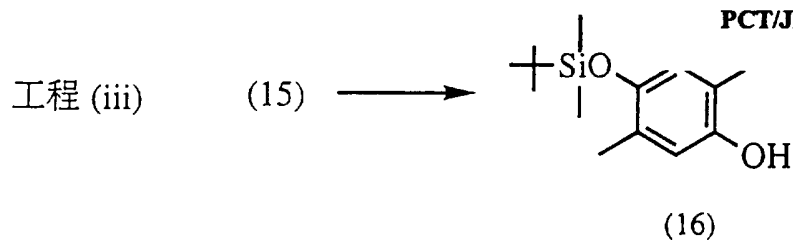


で示される化合物 (13) を得た。

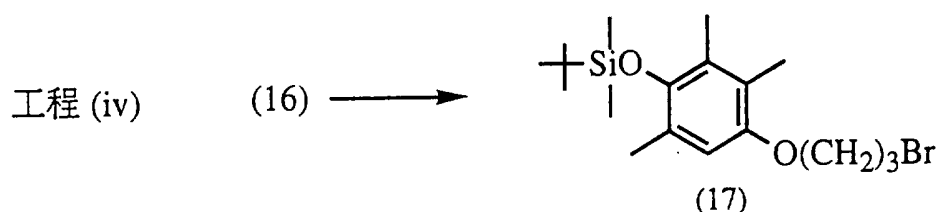
[C] 本発明化合物 (1) の合成



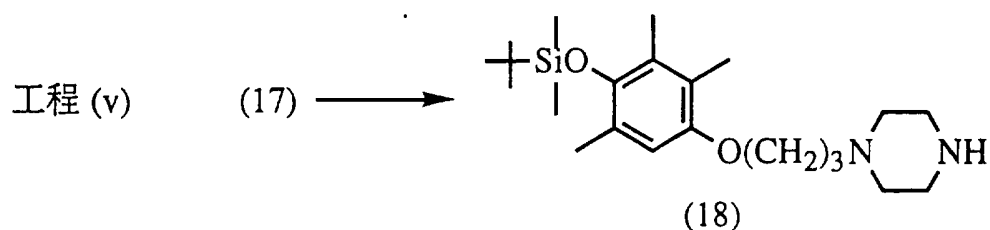
化合物 (13) 0.39 g (1.36 mmol)、化合物 (18) 0.61 g (1.55 mmol)、トリエチルアミン 0.287 g (2.83 mmol)、ジフェニルホスホニルアジド (DPPA) 0.545 g (1.98 mmol)、ジメチルアミノピリジン (DMAP) 0.01 g (0.08 mmol) を DMF 6 ml に溶解させ、一昼夜攪拌させた。反応液に EtOAc 100 ml と H₂O 100 ml を加え攪拌した。分取した有機層を減圧濃縮しエーテル 100 ml を加え氷冷しながら攪拌した。析出した沈澱をろ取、乾燥させ熱 EtOAc 400 ml を加え1時間加熱した。不溶物を濾過し除き減圧乾燥し、化合物 (19) 0.77 g を得た。



化合物 (15) 11.32 g (32.0 mmol) を DMF 15 ml に溶解したものに、窒素雰囲気下に KOH 7.22 g (129.0 mmol) を MeOH 30 ml に溶解させたものを加え、室温にて一昼夜攪拌した。反応終了後、反応液を氷 100 g に注ぎ EtOAc で抽出した。分取した有機層を H₂O で洗浄し、乾燥後溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムに付し、ベンゼン : EtOAc (20 : 1) で溶出し、油状化合物 (16) 5.3 g を得た。

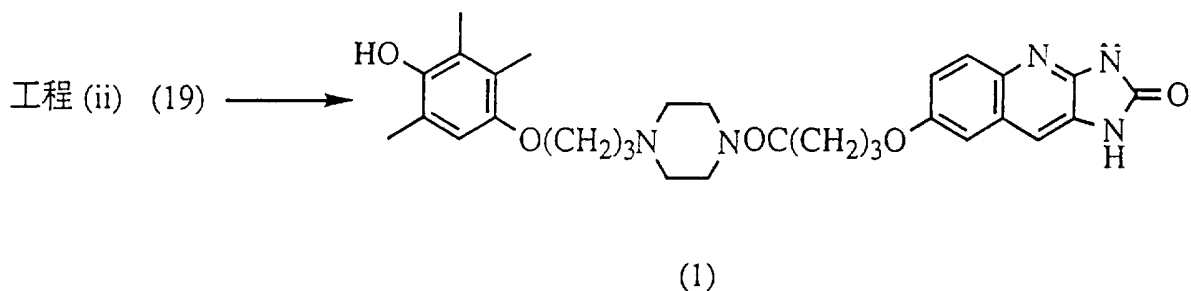


化合物 (16) 5.3 g (19.8 mmol) と 1,3-ジブロモプロパン 40.2 g (198.0 mmol) を混合し、窒素雰囲気下に H₂O 35 ml に Na₂CO₃ 2.21 g (21.0 mmol)、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンスルフェート 2.22 g (6.0 mmol) と NaOH 1.28 g (32.0 mmol) を溶解したものを滴下した。一昼夜激しく攪拌した後、有機層を分取し Na₂CO₃ で乾燥し減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムに付し n-ヘキサン : ベンゼン (1 : 1) で溶出し、油状化合物 (17) 4.6 g を得た。



原料化合物 (IIa)

化合物 (17) 0.775 g (2.0 mmol)、ピペラジン無水和物 1.72 g (19.96 mmol) を K₂CO₃ 1.38 g (9.9 mmol)、KI 0.01 g (0.06 mmol)、蒸留 CH₃CN 4



化合物 (19) 0.52 g (0.79 mmol) を THF 16 ml に懸濁させテトラブチルアンモニウムフルオライド三水和物 0.99 g (3.14 mmol) を加え溶解させた。その液に CH_3COOH 0.57 g (9.49 mmol) を加え 3 時間反応させた。反応液を約 5 ml に濃縮し、氷冷下に 5% NaHCO_3 を加え pH 7 ~ 8 に調整し、析出した沈澱をろ取した。このろ液は EtOAc で抽出し、有機層を減圧濃縮し得た沈澱と先に得た沈澱を合わせて乾燥した。この沈澱をアセトン約 10 ml に懸濁させ 1N HCl 3 ml と H_2O 5 ml を加え加熱し、アセトンを加え完全に溶かした。この反応液を減圧濃縮し、残渣にアセトンを加え再び濃縮乾燥し、うすい黄色粉末を得た。この粉末をアセトン : H_2O (9 : 1) で再結晶し、一般式 (I) の本発明化合物に包含される化合物 (1) の塩酸塩 0.39 g を得た。

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$,

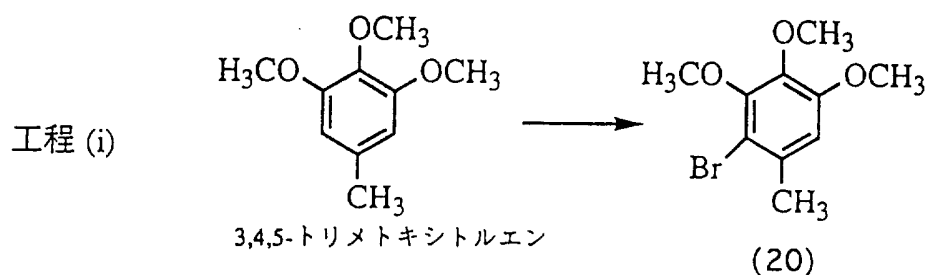
計算値 C, 56.43 %, H, 6.41 %, N, 10.97 %, ,

分析値 C, 56.51 %, H, 6.03 %, N, 10.87 %.

mp. 258 ~ 260 °C.

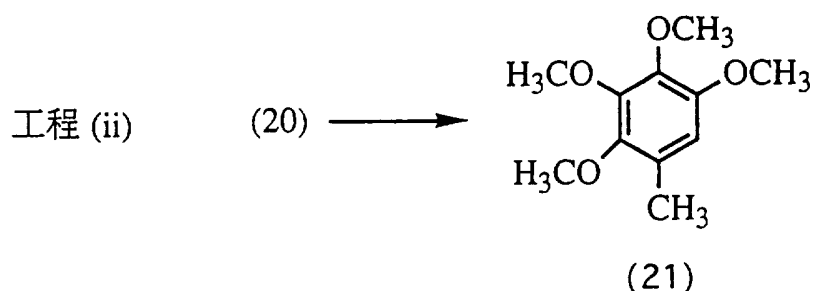
製造実施例 2 (本発明化合物 (2) の製造)

[A] 原料化合物 (IIb) の合成

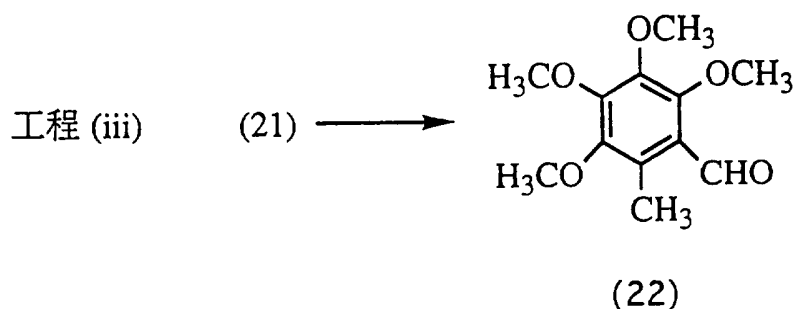


3,4,5-トリメトキシトルエン 10.0 g (54.9 mmol) を CCl_4 30 ml に溶解し 5°C 以下に冷却した。これに臭素 4.4 g (27.5 mmol) を CCl_4 50 ml に混合し

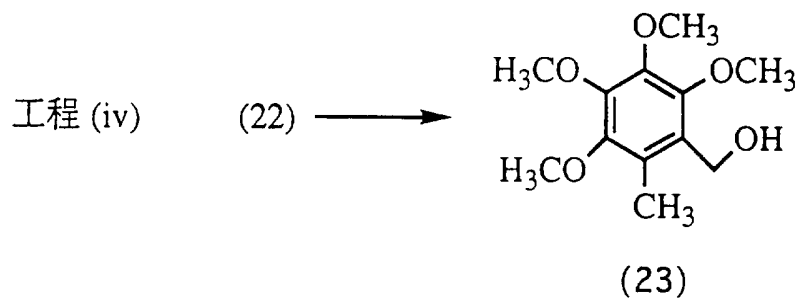
てから滴下した。滴下終了後、室温に戻し一昼夜攪拌した。反応液を飽和 Na_2CO_3 水で pH 8 ~9 に調整し CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を乾燥した。この有機層を減圧下に濃縮しシリカゲルカラムに付し n-ヘキサン : EtOAc (20 :1)で溶出し、化合物 (20) 4.35 g を得た。



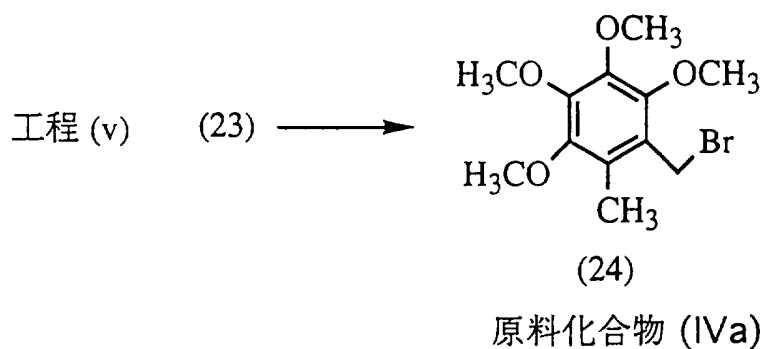
化合物 (20) 2.5 g (9.6 mmol)、 CuCl 0.056 g (0.57 mmol)、 NaOCH_3 (28 % in MeOH) 3.54 g (18.3 mmol) と DMF 1.20 g を加え 125~130 °C にて 1時間オートクレーブした。反応液に H_2O 50 ml と EtOAc 50 mlを加えて抽出し、有機層を分取し乾燥した。これを濃縮しシリカゲルカラムに付し、n-ヘキサン : EtOAc (4 : 1)で溶出し、化合物 (21) 2.0 gを得た。



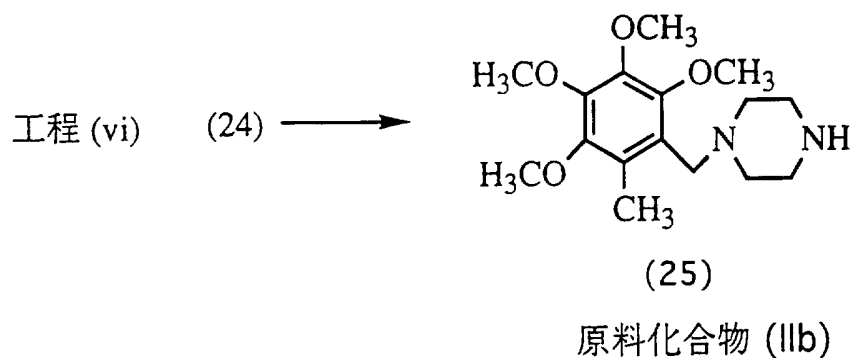
化合物 (21) 1.0 g (4.7 mmol)、ジクロロメチルメチルエーテル 1.63 g (14.15 mmol)を CH_2Cl_2 20 ml に溶解し 0°C以下に冷却した。この反応液に TiCl_4 1.6 ml (14.15 mmol)を加え 3時間攪拌した。反応終了後、有機層を H_2O にて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。これを減圧濃縮しシリカゲルカラムに付し、n-ヘキサン : EtOAc (8 : 1)で溶出し、化合物 (22) 1.0 gを得た。



化合物 (22) 6.88 g (28.6 mmol) を EtOH 100 ml に溶解したものを 0°C に冷却し、そこに水酸化ホウ素ナトリウム 0.53 g (14.0 mmol) を加え 30 分間攪拌し、続いて室温に戻し一昼夜攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え EtOAc で抽出し、分取した有機層を乾燥後、濃縮し化合物 (23) 5.9 g を得た。



化合物 (23) 5.9 g (23.12 mmol) を THF 50 ml に溶解し、0°C に冷却し PBr₃ 3.7 g (13.67 mmol) を加え、続いて 30 min 間攪拌した。反応終了後、EtOAc と H₂O を加え混合し、有機層を分取した。この有機層を飽和 NaHCO₃ 水、H₂O で洗浄し乾燥した。これを濃縮し化合物 (24) 6.0 g を得た。

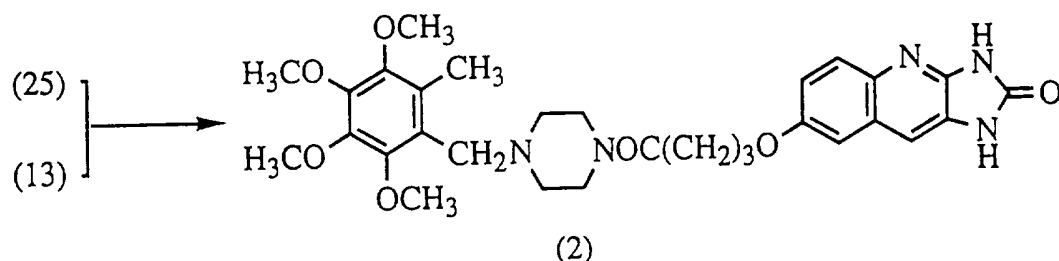


化合物 (24) 6.0 g (19.7 mmol)、ピペラジン無水物 16.9 g (196 mmol)

)をCH₃CN 100 ml に溶解させ、窒素雰囲気下に K₂CO₃ 3.0 g (21.7 mmol) を加え 30 分間加熱還流した。反応終了後、H₂O 100 mlを加え混合しCH₃CNを減圧下に留去し、濃縮液をEtOAc で抽出し、有機層を分取しこれを乾燥後減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムに付しEtOAc : EtOH : NEt₃ (10 : 1 : 0.5)で溶出し、原料化合物 (IIb)に相当する化合物 (25) 2.98 g を得た。

MS: M⁺, 310.

[B] 本発明化合物 (2) の合成



化合物 (25) 0.535g (1.724 mmol)、NEt₃ 0.32 g (3.16 mmol)、DPPA 0.62 g (2.25 mmol)、DMAP 0.01 g (0.08 mmol) を DMF 14 mlに混合したものに、製造実施例 1 [B] で得た化合物 (13) 0.431 g (1.5 mmol)を加え、一昼夜攪拌した。反応液に H₂O 130 ml を加え攪拌し、析出した沈澱をろ取した。沈澱を H₂O で洗浄し、次にエーテルで洗浄した。ろ液、洗液を併せ EtOAcで抽出し乾燥後、減圧濃縮し、残査に n- ヘキサン +エーテル混液を加え固化させ沈澱をろ取した。先に得た沈澱とこの沈澱と併せ、アセトン 80 mlに溶かし活性炭にて脱色した。この溶液を濃縮乾燥しうす茶色の粉末を得た。この粉末を H₂O 10 ml 中に懸濁させ 1N HCl 3 mlを加え溶解させ、これにアセトンを加え全量を 200 mlとした。一夜放置し析出した結晶をろ取し乾燥し本発明化合物 (I) に含まれる化合物 (2) の塩酸塩 0.49 g を得た。

元素分析 C₃₀H₃₇N₅O₇ · 2HCl · H₂O

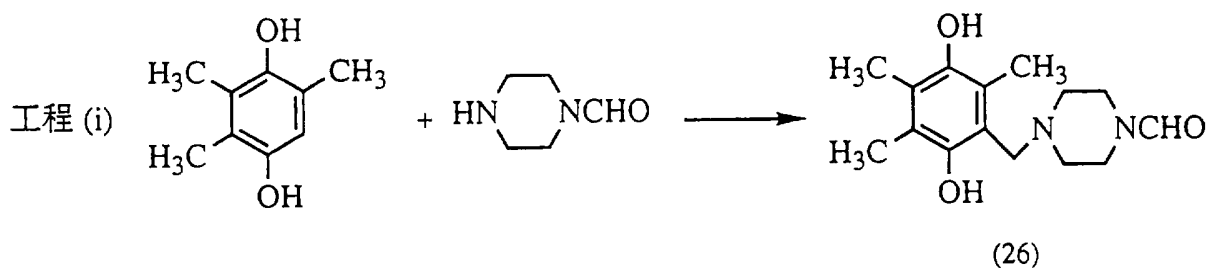
計算値 C, 53.73%, H, 6.16%, N, 10.44%

分析値 C, 53.81%, H, 6.11%, N, 10.35%

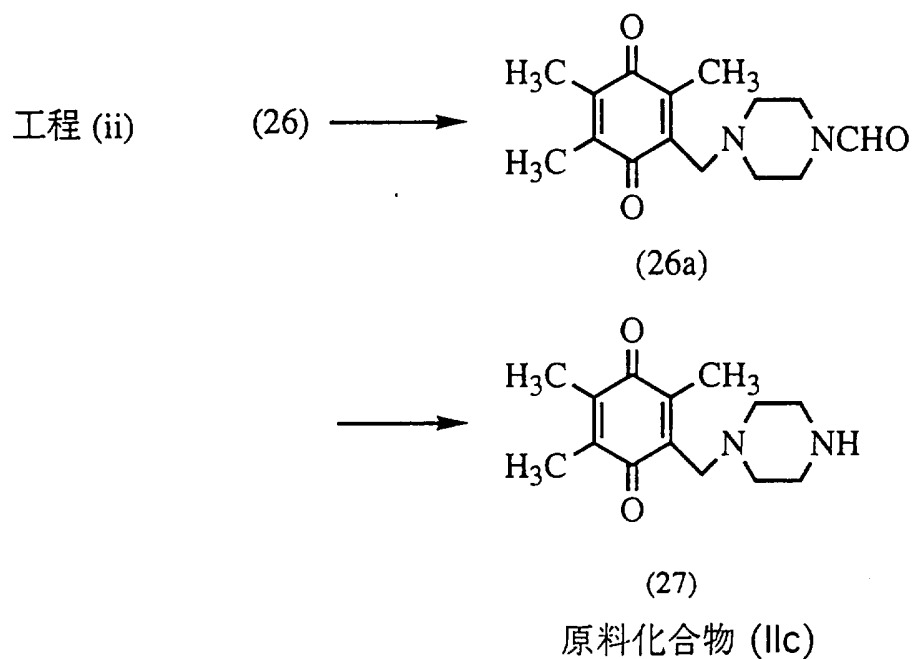
mp. 163 ~164 °C (分解)

製造実施例 3 (本発明化合物 (3) の製造)

[A] 原料化合物 (IIc) の合成

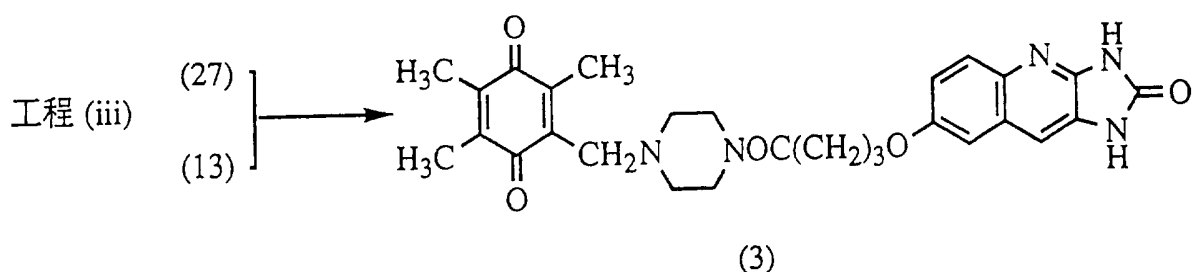


N-ホルミルピペラジン 1.5 g (13.1 mmol)、ジオキサン20 ml、37 %ホルマリン 5ml、CH₃COOH 2 ml を混合し攪拌した。10分後、トリメチルヒドロキノン 1.0 g (6.6 mmol) を加え 3時間、加熱還流した。放冷後反応液を約 1/2に濃縮し、5 % NaHCO₃ で pH 8 ~9 に調整し EtOAcで抽出した。有機層を H₂O で洗浄し、乾燥後濃縮した。残査を真空乾燥し得られた結晶性の粉末を n-ヘキサンで洗浄した後、真空乾燥し化合物 (26) 0.66gを得た。



化合物 (26) 0.62 g (2.2 mmol) を CHCl_3 に溶かし、 Ag_2O 1.0 g を加え室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を濃縮した後、残渣を真空乾燥し濃赤色の油状化合物 (26a) 0.50 g を得た。この化合物 (26a) にジオキサン 10 ml と 1N HCl 10 ml を加え 1 時間加熱還流した。放冷し反応液に EtOAc を加えて振とう、分取した水層を NaHCO_3 にて pH 8 以上に調整し、EtOAc、 CHCl_3 で順次抽出した。有機層を乾燥後、減圧濃縮し、原料化合物 (IIc) に相当する油状化合物 (27) 0.41 g を得た。

[B] 本発明化合物 (3) の合成



化合物 (27) 0.41 g (1.65 mmol)、 NEt_3 0.28 g (2.77 mmol)、DPPA 0.54 g (1.96 mmol)、DMAP 0.02 g (0.16 mmol) を DMF 14 ml に混合し、製造実施例 1 [B] で得た化合物 (13) 0.373 g (1.3 mmol) を加え溶解させ、室温で一昼夜攪拌した。この反応液に H_2O 60 ml を加え攪拌し析出した沈澱をろ取した。この沈澱を EtOAc 100 ml に加え、30 分加熱し攪拌した。熱時不溶物をろ取り乾燥した。ろ液は濃縮し、得られた残渣をエーテルで洗浄し、粉末を得た。この粉末を乾燥させ先の沈澱粉末と併せた。この粉末 0.266 g (0.51 mmol) に THF 46.16 g にドライ HCl を 4.04 g 吸収させたものを約 10.3 ml 加えて 40 °C に加温し、粉末を微細均一に混合分散させた。室温で 30 分間攪拌した後、不溶物をろ取り真空乾燥し、本発明化合物 (I) に包含される化合物 (3) の塩酸塩 0.36 g を得た。

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

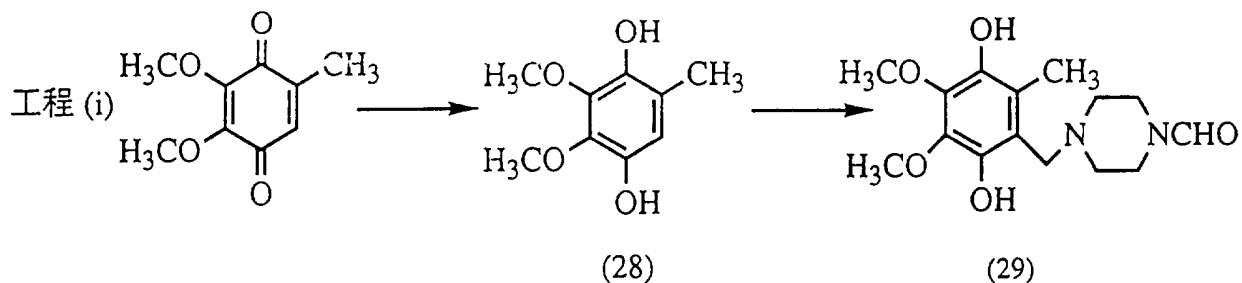
計算値 C, 52.51%, H, 5.51%, N, 10.39%

分析値 C, 52.43%, H, 5.37%, N, 10.74%

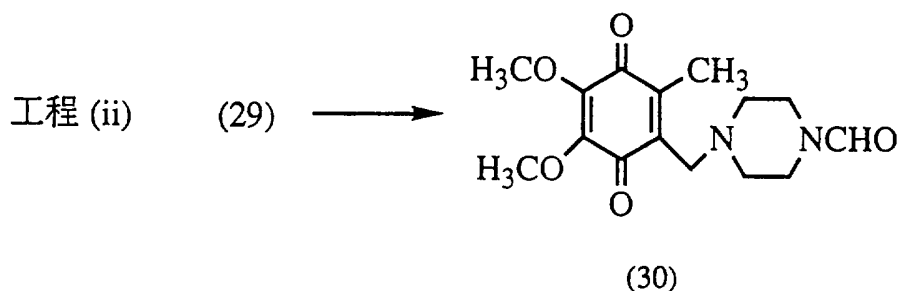
mp. 244 ~ 246 °C (分解)

製造実施例 4 (本発明化合物 (4) の製造)

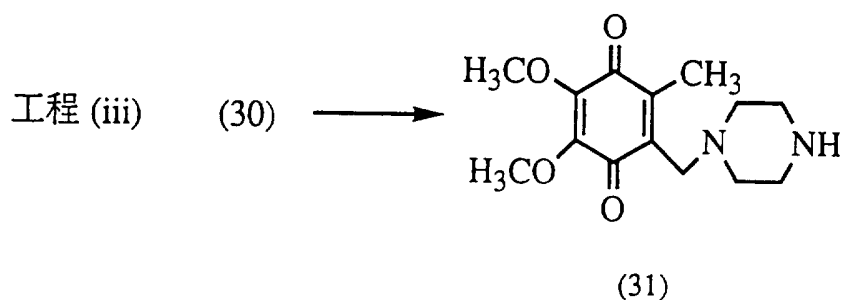
[A] 原料化合物 (IIc) の合成



2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノン 2.0 g (10.98 mmol) を EtOAc 100 ml に溶解し、10 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 100 ml を加え室温で 30 分間で攪拌した。反応終了後、有機層を減圧濃縮し化合物 (28) 2.0 g (収率 98.9 %) を得た。これに、N-ホルミルピペラジン 2.51 g (21.99 mmol) とジオキサン 40 ml を加え混合し、37 % ホルマリン 10 ml と CH_3COOH 4 ml を加え、3 時間加熱還流した。反応終了後、液量が半分になるまで濃縮し、5 % NaHCO_3 で pH 7 ~ 8 に調整し析出した沈澱をろ取した。これを、真空乾燥し化合物 (29) 2.35 g を得た。

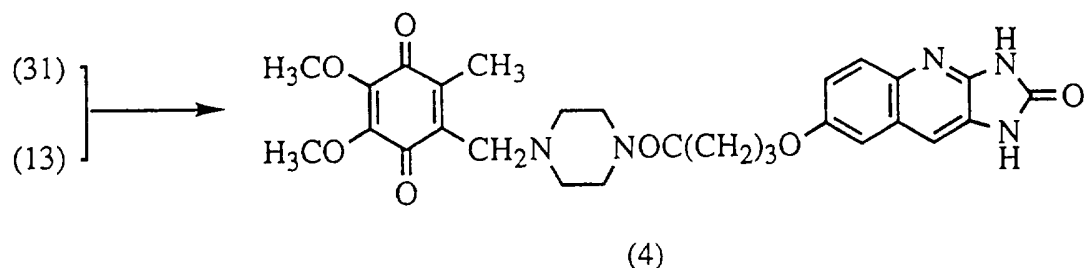


化合物 (29) 2.30 g (7.76 mmol) を EtOAc 50 ml と CHCl_3 50 ml の混合溶液に溶解した。この液に AgO_2 3.0 g (12.9 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し化合物 (30) 2.25 g を得た。



化合物 (30) 2.25 g (7.65 mmol) をジオキサン 70 ml に溶解し、1N HCl 70 ml を加え 1 時間加熱攪拌した。室温にまで冷却し、5 % NaHCO₃ で pH 7 ~ 8 に調整した。この液を約半量まで減圧濃縮し、濃縮液を EtOAc で抽出した。分取した有機層を濃縮し、原料化合物 (IIc) に相当する化合物 (31) 1.6 g を得た。

[B] 本発明化合物 (4) の合成



化合物 (31) 1.6 g (5.7 mmol)、NEt₃ 1.06 g (10.5 mmol)、DPPA 2.05 g (7.45 mmol)、DMAP 0.032 g (0.12 mmol) を DMF 30 ml に混合したものに、製造実施例 1 [B] で得た化合物 (13) 1.42 g (4.95 mmol) を加え溶解させ室温で一昼夜攪拌させた。この反応液に H₂O 60 ml を加え攪拌し析出した沈澱をろ取した。この沈澱を H₂O、エーテルで順次洗浄し真空乾燥した。この沈澱 1.3 g を 1N HCl に溶解させアセトンを加えて再結晶し、本発明化合物 (I) に包含される化合物 (4) の塩酸塩 1.21 g を得た。

元素分析 C₂₈H₃₁N₅O₇ · 2HCl · H₂O

計算値 C, 55.27%, H, 5.80%, N, 11.51%

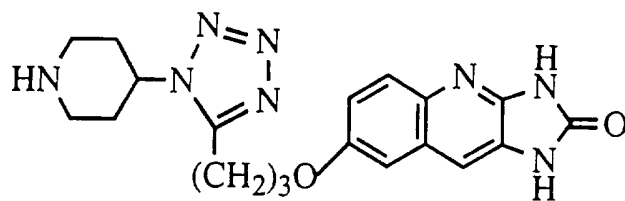
分析値 C, 55.13%, H, 5.92%, N, 11.48%

mp. 213 ~ 215 °C (分解)

製造実施例 5 [本発明化合物 (5) の製造]

[A] 原料化合物 (V) の合成

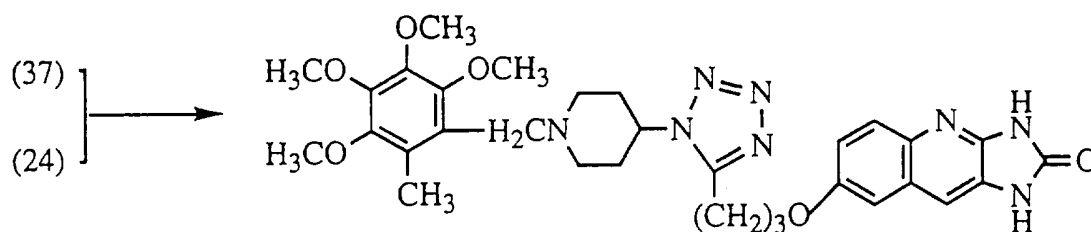
J. Med. Chem. 1993, 36, 3251 に記載の方法に従って、原料化合物 (V) に相当する、式



(37)

で示される化合物 (37) を得た。

[B] 本発明化合物 (5) の合成



(5)

化合物 (37) 1.80 g (4.50 mmol) と、製造実施例 2 [A] (v) で得た化合物 (24) 1.44 g (4.50 mmol) を DMF 20 ml に溶解し、 K_2CO_3 0.62 g (4.50 mmol) を加え、窒素雰囲気下に 3 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、水を加え不溶物をろ取し、MeOH- エーテル混合液で洗浄し減圧下に乾燥した。この沈殿を乾燥 HCl で飽和した MeOH 30 ml に加え、0.5 時間攪拌し、エーテルを加え冷所に放置した。析出した沈殿を MeOH: エーテルから再結晶し、本発明化合物 (I) に包含される化合物 (5) の塩酸塩 2.40 g を得た。

元素分析 $C_{31}H_{38}N_8O_6 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

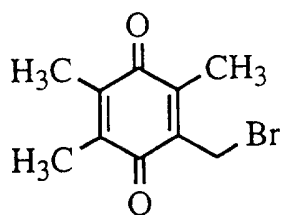
計算値 C, 52.47%, H, 5.97%, N, 15.79%

分析値 C, 52.28%, H, 5.76%, N, 15.63%

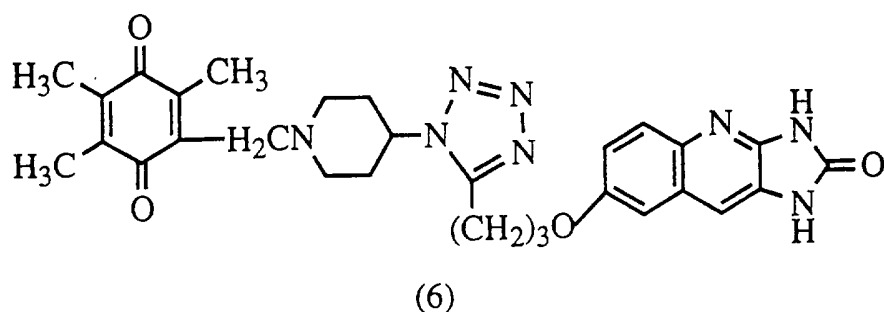
mp. 175 ~ 177 °C (分解)

製造実施例 6 (本発明化合物 (6) の製造)

製造実施例 5 で用いた化合物 (24) の代りに式



で示される臭化アルキルベンゾキノンを用いた以外は実施例 5 と同様にして式



で示される本発明化合物 (6) を得た。

元素分析 $C_{29}H_{32}N_8O_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

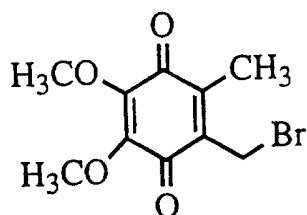
計算値 C, 53.79%, H, 5.60%, N, 17.30%

分析値 C, 53.40%, H, 5.62%, N, 17.48%

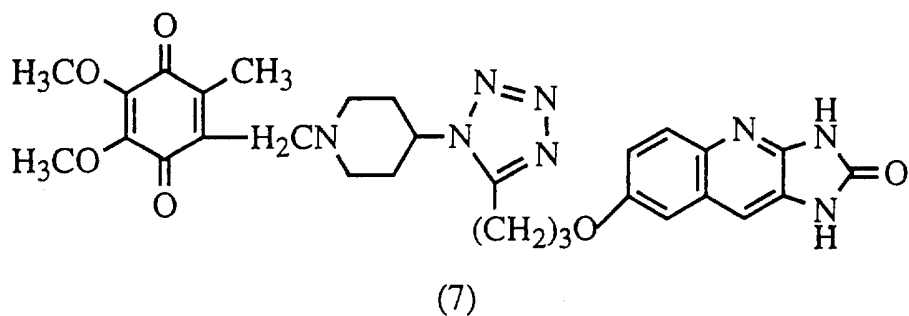
mp. 224 ~ 226 °C (分解)

製造実施例 7 (本発明化合物 (7) の製造)

製造実施例 5 で用いた化合物 (24) の代りに式



で示される臭化アルキルベンゾキノンを用いた以外は実施例 5 と同様にして式



で示される本発明化合物（7）を得た。

元素分析 $C_{29}H_{32}N_8O_6 \cdot H_2O \cdot 2HCl$

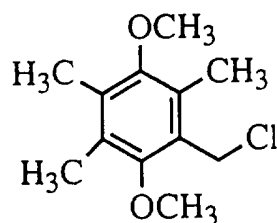
計算値 C, 51.26%, H, 5.34%, N, 16.49%

分析値 C, 51.20%, H, 5.60%, N, 16.80%

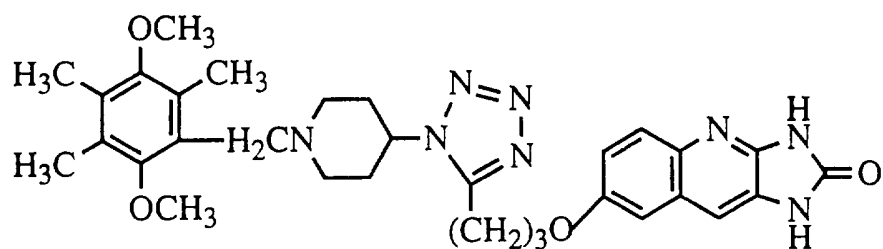
mp. 208 ~ 209 °C (分解)

製造実施例 8 (本発明化合物 (8) の製造)

製造実施例 5 で用いた化合物 (24) の代りに式



で示される 2,5 ジメトキシ-3,4,6-トリメチルベンジルクロライドを用いた以外は実施例 5 と同様にして式



(8)

で示される本発明化合物 (8) を得た。

元素分析 $C_{31}H_{38}N_8O_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

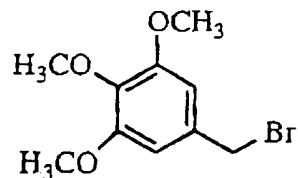
計算値 C, 54.95%, H, 6.25%, N, 16.54%

分析値 C, 54.72%, H, 6.55%, N, 16.32%

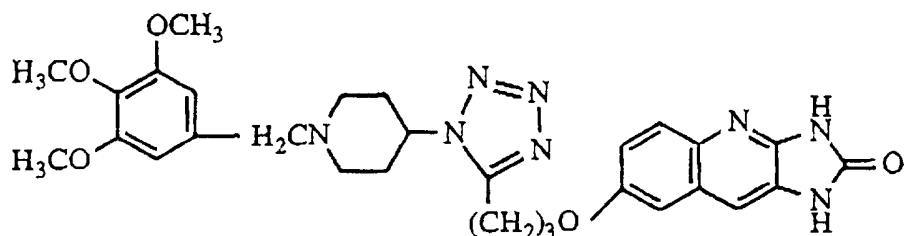
mp. 198 ~ 200 °C (分解)

製造実施例 9

製造実施例 5 で用いた化合物 (24) の代りに式



で示される 3,4,5-トリメチルベンジルブロマイドを用いた以外は実施例 5 と同様にして式



(9)

で示される本発明化合物 (9) を得た。

元素分析 $C_{29}H_{34}N_8O_5 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

計算値 C, 52.33%, H, 5.75%, N, 16.84%

分析値 C, 52.12%, H, 5.89%, N, 16.51%

mp. 194 ~ 197 °C (分解)

薬理試験例

薬理試験例 1 [ラット肝ミクロゾームにおける脂質過酸化反応に対する阻害作用]

常法に従い得たラット肝臓ミクロゾームをトリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4) に懸濁させ、NADPH (2 mM)、ADP (10 mM) 及び $FeCl_3$ (0.1 mM) を加え 37°C に加温し 20 分間反応させた。ついで氷冷し反応を止め、生成した過酸化脂質量をチオバルビツール酸を用い求めた。薬物を含まないコントロールに対する過酸化脂質の生成量の減少率 % を脂質過酸化反応の阻害率として表した。結果を表 1 に示す。

薬理試験例 2 [C-AMP ホスホジエステラーゼ阻害活性]

G. H. Jones (ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー 1987, 30, 295) 等の方法に従いヒト血小板由来 C-AMPホスホジエステラーゼ懸濁液を得た。この酵素液を薬物、0.5 mM $MgCl_2$ 、0.137 M NaCl、20 mM グルコース及び 0.2 μCi [3H] C-AMPを含むトリス塩酸緩衝液に加え 37 °Cで 10 分間加温した。反応液に EDTA を加え 90 °C湯浴に 60 秒間浸し反応を止め、生成した [3H] アデノシン量を測定した。薬物を含まないコントロールに対するアデノシンの生成量の減少率%をC-AMP ホスホジエステラーゼの阻害率%として表した。結果を表 1 に示す。

薬理試験例 3 [ウサギ血小板凝集抑制作用]

常法に従い得たラット多血小板血漿を等張緩衝液に加え、ADP (5 μM) による血小板凝集をアグリゴメータ (メバニクス製 PAM-6 C) を用い測定した。コントロール血小板の凝集率に対する薬物による血小板凝集率の低下率%を、血小板凝集抑制率%として表した。結果を表 1 に示す。

薬理試験例 4 [抗ブラジキニン及び抗ヒスタミン作用]

常法に従い得たラット摘出子宮平滑筋を等張性トランスジューサーを設置したマグナス管に垂直に懸垂装着し等張緩衝液を加え、これにブラジキニン ($10^{-9} g/ml$) またはヒスタミン ($4 \times 10^{-8} g/ml$) を加え生じた筋収縮を圧トランスジューサーにて測定した。コントロールの平滑筋収縮に対する薬物による平滑筋収縮の低下率%を各オータコイドに対する拮抗率として表した。結果を表 1 に示す。

薬理試験例 5 [血管拡張作用]

常法に従い得たラット摘出動脈を等張性トランスジューサーを設置したマグナス管に垂直に懸垂装着し等張緩衝液を加え一定量の荷重 (0.5 g) を懸けた。血管の緊張が一定してから、これに薬物を加え緊張の弛緩する程度%を求めた。結果を表 1 に示す。

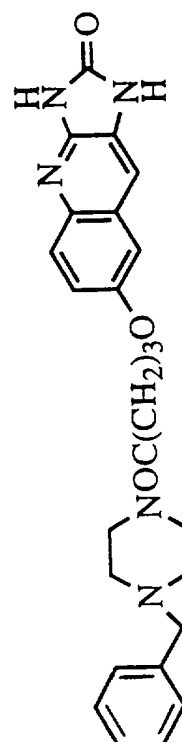
【表 1】

表 1

供試化合物	脂質過酸化反応阻害作用 阻害% (10 μ M)	C-AMP ホスホエステラーゼ 阻害% (1 μ M)	血小板凝集抑制 阻害% (1 μ M)	抗ブラジキニン作用 (30 μ g/ml)	抗ヒスタミン作用 (10 μ g/ml)	血管拡張作用 (10 μ M)
本発明化合物 (1)	90%	>96%	87%	28%	45%	71%
本発明化合物 (2)	—	>96%	80%	35%	68%	64%
本発明化合物 (3)	91%	>96%	83%	30%	78%	96%
本発明化合物 (4)	88%	>96%	52%	—	—	80%
本発明化合物 (5)	—	>96%	85%	40%	86%	68%
本発明化合物 (6)	84%	>96%	88%	—	—	92%
本発明化合物 (7)	82%	>96%	87%	—	—	63%
本発明化合物 (8)	—	>96%	85%	—	80%	—
本発明化合物 (9)	78%	>96%	90%	—	75%	—
参考化合物 *b	<5% **	>96%	72%	—	33%	—

*a) 被験化合物の溶媒に用いたDMSOの活性以下

*b) 参考化合物 : J. med. Chem., 35, 2688, 1992



薬理試験例 6 [麻酔ラット血圧下降作用]

雄性ウイスター系ラットをペントバルビタールで麻酔し、標準第ⅠⅠ誘導で心電図をまた圧トンスジュースーを用い大腿動脈圧を記録した。薬物を投与し血圧と心拍数数の変化を観察した。収縮期及び拡張期における血圧の下降程度を表 2 に示す。本発明化合物は、心拍数には影響を与える事無く血圧下降作用を示した。

表 2 麻酔ラット血圧下降作用

薬 物	用 量 (mg/kg)	投与方法	収縮期血圧 拡張期血圧 (下降 mmHg、薬物投与からの時間)
本発明化合物(1)	0.3	i. v.	20, 1分 34, 1分
本発明化合物(2)	0.3 50	i. v. i. d.	16, 1分 46, 1分 7, 10分 23, 10分

薬理試験例 7 [麻酔ラットの冠動脈閉塞—再灌流による再灌流障害性の心室性不整脈に対する抑制作用]

雄性ウイスター系ラットをペントバルビタールで麻酔し、標準第ⅠⅠ誘導で心電図をまた圧トンスジュースーを用い大腿動脈圧を記録した。人工呼吸下に開胸し、左冠動脈前下行枝を5分間結紮した後、再灌流し生じる不整脈の発現頻度を10分間観察した。コントロールの不整脈の発生時間に対する不整脈発生時間の減少率を再灌流障害抑制作用として表した。結果を表 3 に示す。本発明化合物は虚血—再灌流による心室性不整脈の発生を抑制し、再灌流障害抑制作用を示した。

表 3 再灌流障害性心室性不整脈

薬 物	用 量 (mg/kg)	投与方法	心室性不整脈発生時間 (sec)	抑制率%
ベ ヒ ク ル	—	i. v.	526	—
本発明化合物(2)	1	i. v.	30	95
本発明化合物(5)	3	i. v.	20	96
本発明化合物(8)	1	i. v.	28	95

薬理試験例 8 [末梢循環障害抑制作用]

ddy 系雄性マウスにエピネフリン 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及びコラーゲン 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与し、投与 24 時間内生存する動物数を観察した。結果を表 4 に示す。本発明化合物は閉塞性の末梢循環障害による死亡を抑制し、末梢循環障害抑制作用を示した。

表 4 末梢循環障害抑制作用

薬 物	用量 (mg/kg , i . v .)	死亡数／試験数
ベ ヒ ク ル	—	5 / 5
本発明化合物 (1)	3 1	0 / 5 1 / 5
本発明化合物 (2)	3	0 / 5
本発明化合物 (3)	3	0 / 5
本発明化合物 (5)	3	0 / 5
本発明化合物 (8)	3	0 / 5

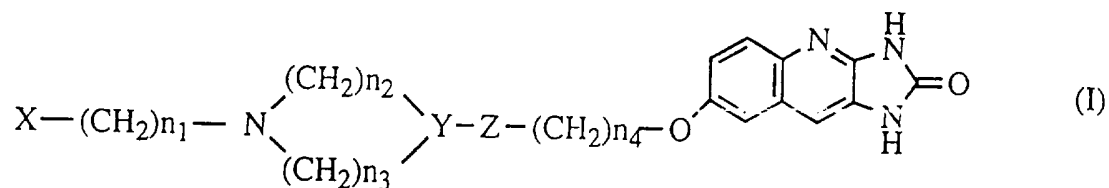
発明の効果

以上のとおり、一般式 (I) で示されるイミダゾリキノリン誘導体または薬理的に許容し得る塩は、優れた脂質過酸化抑制作用、血小板凝集抑制作用、抗ヒスタミン及び抗ブラジキニン作用の少なくとも 2 種以上の薬理作用を併せもつこと、又は生体内で代謝活性化を受け前記作用の少なくとも 2 種以上の活性を相加的あるいは相乗的に発現することにより、生体内脂質過酸化反応、血小板凝集、ヒスタミン、ブラジキニンが原因となる種々の血栓塞栓性疾患、例えば冠血管梗塞や脳梗塞などの一過性虚血性疾患あるいは動脈硬化症、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感等の虚血性諸症状、糸球体腎炎、糖尿病性腎症さらにはこの虚血状態から回復後に生じる再灌流障害の治療又は予防効果を有するので、こ

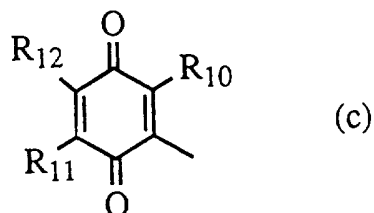
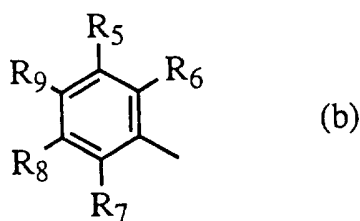
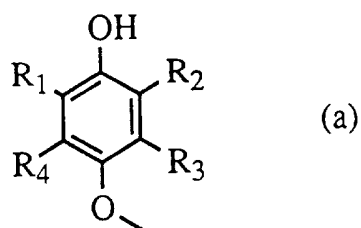
これらの疾病の治療又は予防的医薬として好ましく用いられる。

請求の範囲

1. 一般式



[式中Xは基



から選ばれる基であり、

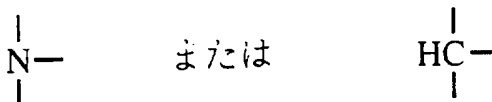
基(a)中の R_1 , R_2 はそれぞれ独立に $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_3 , R_4 はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、

基(b)中の R_5 , R_7 はそれぞれ独立に水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_5 , R_7 の両者が同時に水素であることはなく、 R_6 , R_8 , R_9 はそれぞれ独立に水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_6 , R_8 , R_9 の三者が同時に水素であることはなく、

基(c)中の R_{10} , R_{11} , R_{12} はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基また

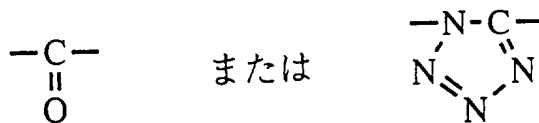
はC₁～C₄アルコキシ基であり、R₁₀, R₁₁, R₁₂の三者が同時に水素であることはなく、

Yは基



であり、

Zは基

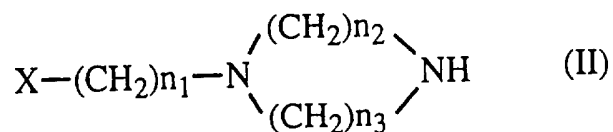


であり、

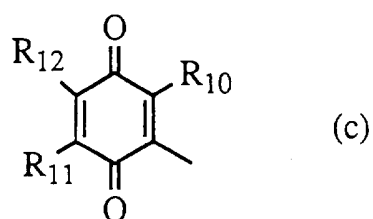
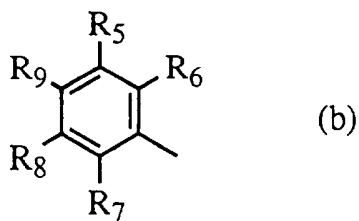
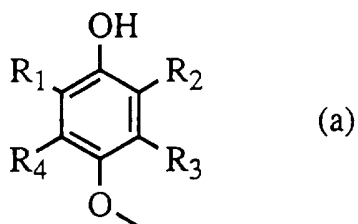
n₁, n₂, n₃, n₄はそれぞれ独立して1～6の整数である。]

で示されるイミダゾリキノリン誘導体またはその薬理学的に許容し得る塩。

2. 一般式



[式中Xは基



から選ばれる基であり、

基(a) 中の R_1 , R_2 はそれぞれ独立に $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_3 , R_4 はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、

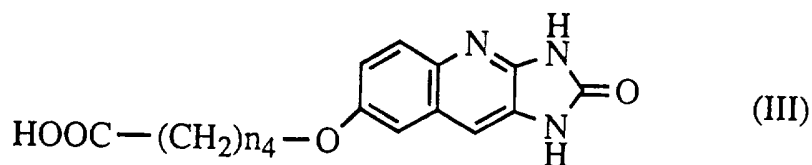
基(b) 中の R_5 , R_7 はそれぞれ独立に水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_5 , R_7 の両者が同時に水素であることはなく、 R_6 , R_8 , R_9 はそれぞれ独立に水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_6 , R_8 , R_9 の三者が同時に水素であることはなく、

基(c) 中の R_{10} , R_{11} , R_{12} はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_{10} , R_{11} , R_{12} の三者が同時に水素であることはなく、

n_1 , n_2 , n_3 はそれぞれ独立して 1 ~ 6 の整数であり、

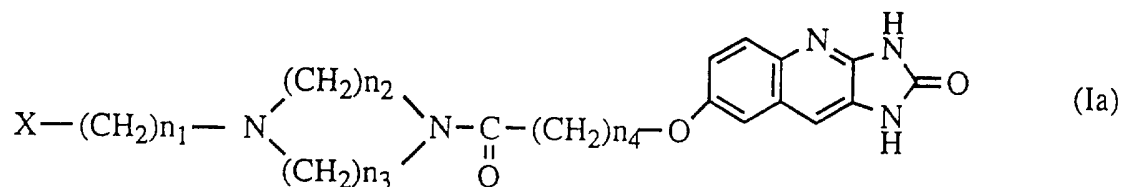
X 中の水酸基は保護基によって保護されていてもよい。]

で示される化合物と、一般式



[式中、 n_4 は 1 ~ 6 の整数である]

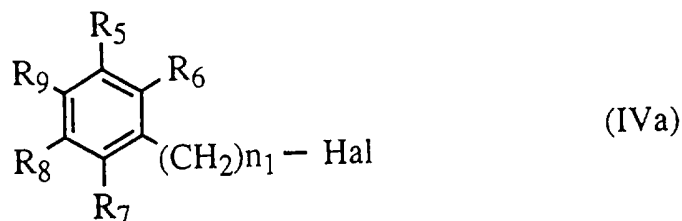
で示される化合物とを縮合反応させ、必要ならば酸化反応に付することを特徴とする一般式



(式中、X, n_1 , n_2 , n_3 , n_4 は上記で定義したとおりである。)

で示されるイミダゾリキノリン誘導体の製造方法。

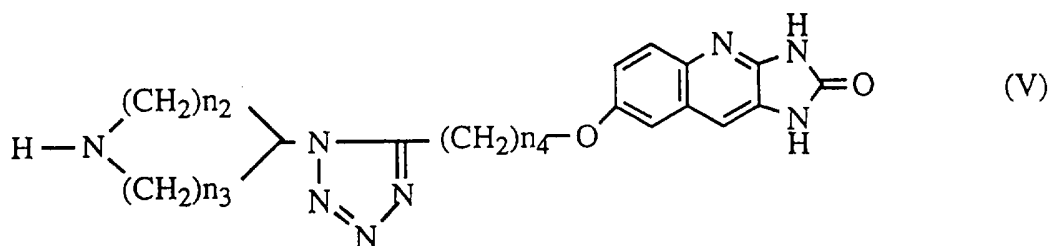
3. 一般式



[式中、 R_5 , R_7 はそれぞれ独立に水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_5 , R_7 の両者が同時に水素であることはなく、 R_6 , R_8 , R_9 はそれぞれ独立に水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_6 , R_8 , R_9 の三者が同時に水素であることはなく、 n_1 は1～6の整数であり、

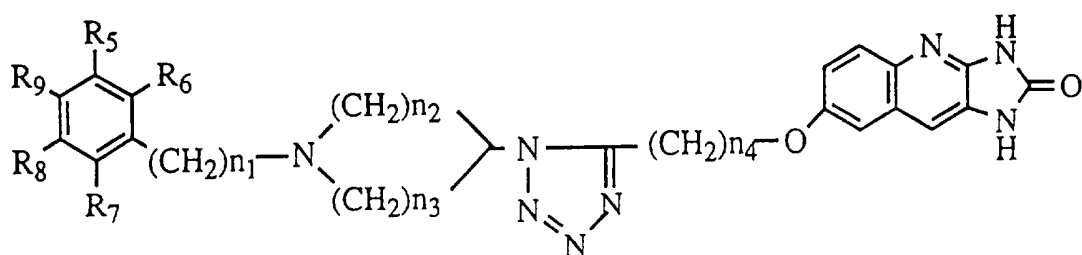
Halはハロゲン原子である。]

で示される化合物と、一般式



(式中、 n_2 , n_3 , n_4 はそれぞれ独立して1～6の整数である。)

で示される化合物とを縮合反応させることを特徴とする一般式

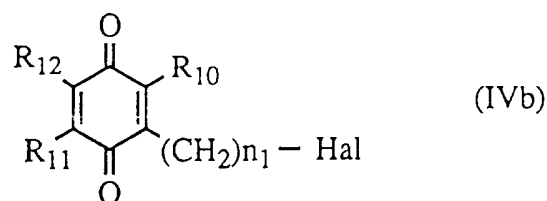


(Ib)

(式中、 R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , n_1 , n_2 , n_3 , n_4 は上記で定義したとおりである。)

で示されるイミダゾリキノリン誘導体の製造方法。

4. 一般式

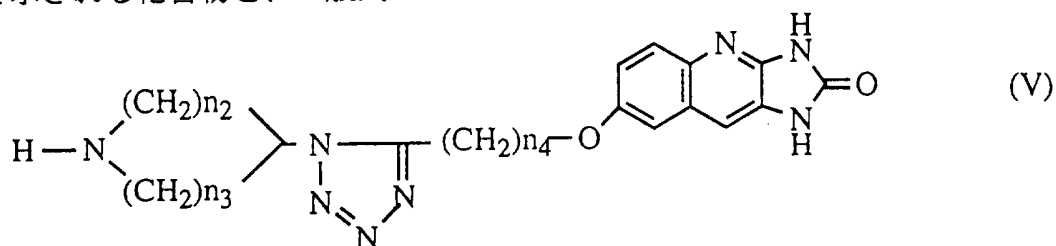


[式中、 R_{10} , R_{11} , R_{12} はそれぞれ独立に水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または
 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、 R_{10} , R_{11} , R_{12} の三者が同時に水素であること
 はなく、

n_1 は1～6の整数であり、

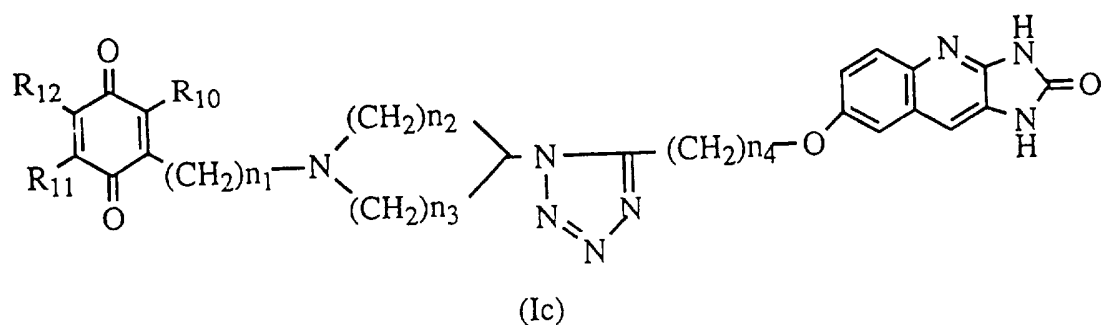
Halはハロゲン原子である。]

で示される化合物と、一般式



(式中、 n_2 , n_3 , n_4 はそれぞれ独立して1～6の整数である。)

で示される化合物とを縮合反応させることを特徴とする一般式



(式中、 R_{10} , R_{11} , R_{12} , n_1 , n_2 , n_3 , n_4 は上記で定義したとおりであ
 る。)

で示されるイミダゾリキノリン誘導体の製造方法。

5. 請求項1に記載のイミダゾリキノリン誘導体またはその薬理学的に許容し

得る塩を有効成分として含む医薬組成物。

6. 酸化反応または血小板凝集作用（またはC-AMPホスホジエステラーゼ）による疾病の治療剤又は改善剤である、請求項5記載の医薬組成物。

7. 心、脳、肺、腎、肝、脾臓の機能障害による疾病の治療剤又は改善剤である、請求項5記載の医薬組成物。

8. 循環機能改善剤である、請求項5記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01621

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C07D471/04, A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C07D471/04, A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-169880, A (Bristol-Myers Squibb Co.), July 23, 1991 (23. 07. 91), Claim & US, 4943573, A	1 - 8
A	US, 5196428, A (Bristol-Myers Squibb Co.), March 23, 1993 (23. 03. 93), Claim (Family: none)	1 - 8
A	US, 5208237, A (Bristol-Myers Squibb Co.), May 4, 1993 (04. 05. 93), Claim (Family: none)	1 - 8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 2, 1995 (02. 11. 95)

Date of mailing of the international search report

November 21, 1995 (21. 11. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07D471/04, A61K31/47

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁶ C07D471/04, A61K31/47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 3-169880, A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー), 23. 7月. 1991 (23. 07. 91), 特許請求の範囲 & US, 4943573, A	1-8
A	US, 5196428, A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー), 23. 3月. 1993 (23. 03. 93), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの
 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
 の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
 に引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
 性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
 がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.11.95

国際調査報告の発送日

21.11.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

池田 正人

4 C 7 6 0 2

電話番号 03-3581-1101 内線

3454

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5 208 237, A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー), 4. 5月. 1993 (04. 05. 93), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1 - 8