

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3963475号
(P3963475)

(45) 発行日 平成19年8月22日(2007.8.22)

(24) 登録日 平成19年6月1日(2007.6.1)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 233/70 (2006.01)

C O 7 D 233/70

C O 7 D 233/32 (2006.01)

C O 7 D 233/32

C O 7 D 233/38 (2006.01)

C O 7 D 233/38

A 6 1 K 31/4166 (2006.01)

A 6 1 K 31/4166

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/08

請求項の数 21 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-529960
 (86) (22) 出願日 平成8年3月28日(1996.3.28)
 (65) 公表番号 特表平11-503137
 (43) 公表日 平成11年3月23日(1999.3.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1996/001395
 (87) 国際公開番号 W01996/031486
 (87) 国際公開日 平成8年10月10日(1996.10.10)
 審査請求日 平成14年9月26日(2002.9.26)
 (31) 優先権主張番号 95200869.6
 (32) 優先日 平成7年4月6日(1995.4.6)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
 ローゼ・フェンノートシャツプ
 ベルギー・ビー-2340ビールセ・トウ
 ルンホウトセベーク30
 (74) 代理人
 弁理士 小田島 平吉
 (72) 発明者
 フレイン, エディ・ジャン・エドガルド
 ベルギー・ビー-2840ルムスト・ジャ
 ンバンアイクレイ8
 (72) 発明者
 デイールス, ガストン・スタニスラス・マ
 ルセラ
 ベルギー・ビー-2380ラベルス・オー
 スティンデ12

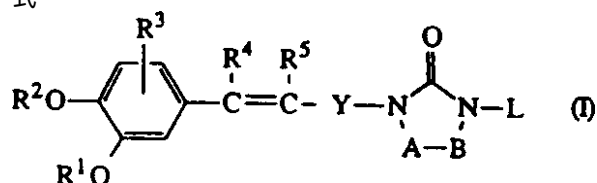
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PDE▲IV▼およびサイトカイン阻害活性を有する 1, 3-ジヒドロ-1-(フェニルアルケ
 ニル)-2H-イミダゾール-2-オン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式



[式中、

R¹およびR²は互いに独立して水素；C₁₋₆アルキル；ジフルオロメチル；トリフルオロ
 メチル；C₃₋₆シクロアルキル；酸素、硫黄もしくは窒素から選択される1個もしくは2
 個のヘテロ原子を含有する飽和5-、6-もしくは7-員の複素環；インダニル；ピシク
 ロ[2.2.1]-2-ヘプテニル；ピシクロ[2.2.1]ヘプタニル；C₁₋₆アルキ
 ルスルホニル；アリールスルホニル；またはアリール、ピリジニル、チエニル、フラニル
 、C₃₋₇シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される1個もしくは2個
 のヘテロ原子を含有する飽和5-、6-もしくは7-員の複素環から互いに独立して選択
 される1個もしくは2個の置換基で置換されたC₁₋₁₀アルキルであり、

R³は水素、ハロまたはC₁₋₆アルキルオキシであり、

R⁴は水素；シアノ；C₁₋₆アルキル；C₁₋₆アルキルオキシカルボニル；アリールまたは
 アリール、シアノ、カルボキシルもしくはC₁₋₆アルキルオキシカルボニルで置換された

10

20

C₁₋₆ アルキルであり、

R⁵ は水素；シアノ；C₁₋₆ アルキル；C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル；アリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくはC₁₋₆ アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₆ アルキルであり、

Y は直接結合またはC₁₋₃ アルカンジイルであり、

- A - B - は式：

- C R⁶ = C R⁷ - (a - 1)；または

- C H R⁶ - C H R⁷ - (a - 2)

の 2 価の基であり、

ここで R⁶ および R⁷ は各々独立して水素またはC₁₋₄ アルキルであり、L は水素；C₁₋₆ アルキル；C₁₋₆ アルキルカルボニル；C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル；ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキルオキシ、C₁₋₄ アルキルオキシカルボニル、モノ - もしくはジ (C₁₋₄ アルキル) アミノ、アリールおよび H e t よりなる群から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されたC₁₋₆ アルキル；C₃₋₆ アルケニル；アリールで置換されたC₃₋₆ アルケニル；ピペリジニル；C₁₋₄ アルキルもしくはアリールC₁₋₄ アルキルで置換されたピペリジニル；C₁₋₆ アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルであり、

アリールはフェニルまたはハロ、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルオキシ、C₃₋₆ シクロアルキル、トリフルオロメチル、アミノ、ニトロ、カルボキシル、C₁₋₄ アルキルオキシカルボニルおよびC₁₋₄ アルキルカルボニルアミノから選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されたフェニルであり、

H e t はモルホリニル；ピペリジニル；C₁₋₄ アルキルもしくはアリールC₁₋₄ アルキルで置換されたピペリジニル；ピペラジニル；C₁₋₄ アルキルもしくはアリールC₁₋₄ アルキルで置換されたピペラジニル；ピリジニル；C₁₋₄ アルキルで置換されたピリジニル；フランニル；C₁₋₄ アルキルで置換されたフランニル；チエニルまたはC₁₋₄ アルキルもしくはC₁₋₄ アルキルカルボニルアミノで置換されたチエニルである]

の化合物、その製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩または立体化学的異性体。

【請求項 2】

R¹ および R² が互いに独立して水素、C₁₋₆ アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、C₃₋₆ シクロアルキルまたはビスシクロ [2 . 2 . 1] - 2 - ヘプテニルであり、R⁴ が水素、シアノ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、アリールまたはアリールC₁₋₆ アルキルであり、

R⁵ が水素、シアノ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル、アリールまたはアリールC₁₋₆ アルキルであり、

L が水素；C₁₋₆ アルキル；ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキルオキシ、C₁₋₄ アルキルオキシカルボニル、モノ - もしくはジ (C₁₋₄ アルキル) アミノ、アリールまたは H e t で置換されたC₁₋₆ アルキル；C₃₋₆ アルケニル；アリールで置換されたC₃₋₆ アルケニル；ピペリジニル；C₁₋₄ アルキルもしくはアリールC₁₋₄ アルキルで置換されたピペリジニル；C₁₋₆ アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルであり、

アリールがフェニルまたはハロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルオキシ、C₃₋₆ シクロアルキル、トリフルオロメチル、アミノおよびC₁₋₄ アルキルカルボニルアミノから選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されたフェニルである

請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 3】

R⁴ がシアノ；C₁₋₆ アルキル；アリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくはC₁₋₆ アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₆ アルキルであるか、或いは R⁵ がシアノ；C₁₋₆ アルキル；アリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくはC₁₋₆ アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₆ アルキルである請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が水素；酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含

10

20

30

40

50

有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環；ビシクロ [2 . 2 . 1] - 2 - ヘプテニル； C_{1-6} アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはピリジニル、チエニル、フラニル、 C_{3-7} シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環から互いに独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-10} アルキルである請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^4 がアリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルであるか、或いは R^5 がアリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルである請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 6】

R^1 が水素； C_{1-6} アルキル；ジフルオロメチル；トリフルオロメチル；酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環；インダニル；ビシクロ [2 . 2 . 1] - 2 - ヘプテニル；ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル； C_{1-6} アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはアリール、ピリジニル、チエニル、フラニル、 C_{3-7} シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環から互いに独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-10} アルキルである請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 7】

R^4 が水素；シアノ； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニルまたはシアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルであるか、或いは R^5 が水素；シアノ； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニルまたはシアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルである請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が水素；酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環；インダニル；ビシクロ [2 . 2 . 1] - 2 - ヘプテニル；ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル； C_{1-6} アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはアリール、ピリジニル、チエニル、フラニル、 C_{3-7} シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環から互いに独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-10} アルキルである請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 9】

R^4 がシアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルであるか、或いは R^5 がシアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルである請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 が水素；酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環；ビシクロ [2 . 2 . 1] - 2 - ヘプテニル； C_{1-6} アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはピリジニル、チエニル、フラニル、 C_{3-7} シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環から互いに独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-10} アルキルである請求の範囲第 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 11】

R^1 が C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルでありそして R^2 が C_{1-6} アルキルである請求の範囲第 1 または 2 項に記載の化合物。

【請求項 12】

50

R^3 が水素である請求の範囲第 1、2 または 11 項記載の化合物。

【請求項 13】

Y が直接結合、メチレンまたは 1,2-エタンジイルである請求の範囲第 1、2、11 または 12 項に記載の化合物。

【請求項 14】

L が水素または C_{1-6} アルキルである請求の範囲第 1 もしくは 2 または 11 ~ 13 項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 15】

-A-B- が式 (a-1) の 2 価の基であり、ここで R^6 および R^7 の両者が水素である請求の範囲第 1 もしくは 2 または 11 ~ 14 項のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 16】

化合物が 1-[2-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-フェニルエチル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン、3-(シクロペンチルオキシ)- β -[(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾール-1-イル)メチレン]-4-メトキシベンゼンプロパン酸エチル、1-[2-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1-プロペニル]-3-(ジフェニルメチル)-2H-イミダゾール-2-オン、それらの製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩またはそれらの立体異性体である請求の範囲第 1 項記載の化合物。

【請求項 17】

20

製薬学的に許容可能な担体および、活性成分として治療的に有効な量の請求の範囲第 1 ~ 16 項のいずれかに記載の化合物を含んでなる組成物。

【請求項 18】

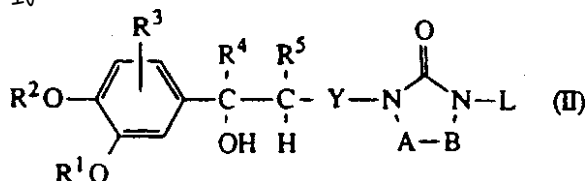
製薬学的に許容可能な担体を治療的に有効な量の請求の範囲第 1 ~ 16 項のいずれかに記載の化合物と緊密に混合する請求の範囲第 17 項に記載の組成物の製造方法。

【請求項 19】

薬品として使用するための請求の範囲第 1 ~ 16 項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 20】

式



30

[式中、 $R^1 \sim R^5$ 、Y、-A-B- および L は請求の範囲第 1 項で定義されている通りである]

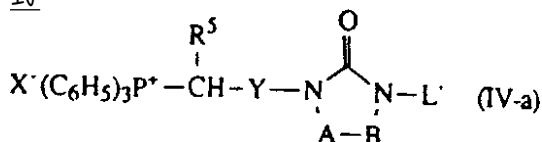
の中間体を反応 - 不活性溶媒中で酸の存在下に、または塩化メシルもしくはその官能性誘導体を使用して塩基の存在下に脱水し、

そしてさらに所望に応じて、式 (I) の化合物を酸で処理することにより酸付加塩に転化し、または塩基で処理することにより塩基付加塩に転化し、或いは逆に酸付加塩をアルカリで処理することにより遊離塩基に転化し、または塩基付加塩を酸で処理することにより遊離酸に転化することを特徴とする請求の範囲第 1 項記載の化合物の製造方法。

40

【請求項 21】

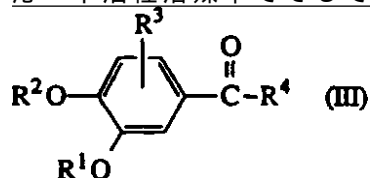
式



[式中、 R^5 、Y、-A-B- および L は請求の範囲第 1 項で定義されている通りであり、X は適当な対イオンでありそして L' は L と同じであるが水素以外である]

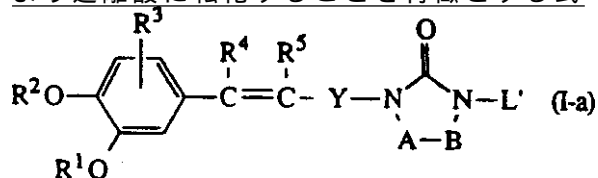
50

のウィッティッヒ (wittig) 試薬または式 (IV - a) のホスホン酸エステル同族体を、反応 - 不活性溶媒中でそして適当な塩基の存在下に、式



[式中、 $R^1 \sim R^4$ は請求の範囲第 1 項で定義されている通りである] の中間体と反応させ

、そしてさらに所望に応じて、式 (I - a) の化合物を酸で処理することにより酸付加塩に転化し、または塩基で処理することにより塩基付加塩に転化し、或いは逆に酸付加塩をアルカリで処理することにより遊離塩基に転化し、または塩基付加塩を酸で処理することにより遊離塩基に転化することを特徴とする式



の化合物の製造方法。

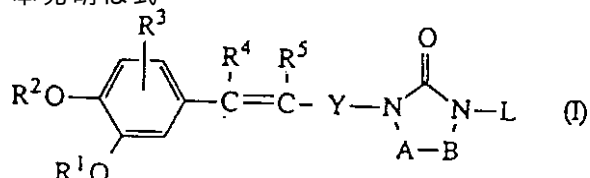
【発明の詳細な説明】

本発明は P D E IV および サイトカイン (cytokine) 阻害活性を有する 1, 3 - ジヒドロ - 1 - (フェニルアルケニル) - 2 H - イミダゾール - 2 - オン誘導体およびそれらの製造に関し、本発明はさらにそれらを含んでなる組成物並びに薬品としてのそれらの使用に関する。

W O 9 4 / 1 2 4 6 1、W O 9 4 / 2 0 4 5 5 および W O 9 4 / 1 4 8 0 0 はホスホジエステラーゼ IV 型 (P D E IV) の選択的阻害剤として多数の 1 - (フェニルアルケニル) - 2 - ヒドロキシ - イミダゾール誘導体を一般的に開示している。

予期せぬことに、特定の 1, 3 - ジヒドロ - 1 - (フェニルアルケニル) - 2 H - イミダゾール - 2 - オン誘導体は当該技術分野の化合物より改良された P D E IV 阻害活性を示す。さらに、本発明の化合物はサイトカイン阻害活性を示すことも見いだされた。これらの薬理学的性質の点からみて、本化合物は P D E IV の異常な酵素または触媒活性に関連する疾病状態、および / または生理学的に有害なサイトカイン類に関連する疾病状態、特にアレルギー性、アトピー性および炎症性疾患の処置における治療用途を有する。

本発明は式



[式中、

R^1 および R^2 は互いに独立して水素； C_{1-6} アルキル；ジフルオロメチル；トリフルオロメチル； C_{3-6} シクロアルキル；酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環；インダニル；ピシクロ [2 . 2 . 1] - 2 - ヘプテニル；ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル； C_{1-6} アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはアリール、ピリジニル、チエニル、フラニル、 C_{3-7} シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環から互いに独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-10} アルキルであり、

R^3 は水素、ハロまたは C_{1-6} アルキルオキシであり、

R^4 は水素；シアノ； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル；アリールまたは

アリール、シアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルであり、

R^5 は水素；シアノ； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル；アリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルであり、

Y は直接結合または C_{1-3} アルカンジイルであり、

- A - B - は式：

- $CR^6 = CR^7 -$ (a - 1) ；または

- $CHR^6 - CHR^7 -$ (a - 2)

の 2 価の基であり、

ここで各々の R^6 および R^7 は独立して水素または C_{1-4} アルキルであり、

L は水素； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルカルボニル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル；ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルオキシカルボニル、モノ - もしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノ、アリールおよび H e t よりなる群から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-6} アルキル； C_{3-6} アルケニル；アリールで置換された C_{3-6} アルケニル；ピペリジニル； C_{1-4} アルキルもしくはアリール C_{1-4} アルキルで置換されたピペリジニル； C_{1-6} アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルであり、

アリールはフェニルまたはハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、トリフルオロメチル、アミノ、ニトロ、カルボキシル、 C_{1-4} アルキルオキシカルボニルおよび C_{1-4} アルキルカルボニルアミノから選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されたフェニルであり、

H e t はモルホリニル；ピペリジニル； C_{1-4} アルキルもしくはアリール C_{1-4} アルキルで置換されたピペリジニル；ピペラジニル； C_{1-4} アルキルもしくはアリール C_{1-4} アルキルで置換されたピペラジニル；ピリジニル； C_{1-4} アルキルで置換されたピリジニル；フランニル； C_{1-4} アルキルで置換されたフランニル；チエニルまたは C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルキルカルボニルアミノで置換されたチエニルである]

を有する 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - (フェニルアルケニル) - 2 H - イミダゾール - 2 - オン誘導体、それらの N - オキシド形、製薬学的に許容可能な酸または塩基付加塩および立体化学的異性体形に関する。

式 (I) の化合物のあるものはそれらの互変異性体形で存在しうる。上記の式で明確には示されていないがそのような形は本発明の範囲内に含まれると考えられる。

R^1 および R^2 において、酸素、硫黄または窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 - 、6 - もしくは 7 - 員の複素環は、例えば、テトラヒドロフランニル、ジオキサニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびテトラヒドロピラニルの如き複素環から適当に選択することができる。該複素環基は C_{1-10} アルキル基と炭素原子により、または適宜窒素原子により結合されている。

以上の定義で使用されているハロという語はフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを総称し、 C_{1-4} アルキルという語は炭素数 1 ~ 4 の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素類、例えば、メチル、エチル、1 - メチルエチル、1 , 1 - ジメチルエチル、プロピル、2 - メチルプロピルおよびブチルを含むことを意味し、 C_{1-6} アルキルという語は C_{1-4} アルキルおよび炭素数 5 もしくは 6 のそれより高級な同族体、例えば、2 - メチルブチル、ペンチルおよびヘキシルを含むことを意味し、 C_{3-6} アルケニルという語は 1 個の二重結合を含有する炭素数 3 ~ 6 の直鎖状および分枝鎖状の炭化水素基、例えば、2 - プロペニル、3 - ブテニル、2 - ブテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、3 - メチル - 2 - ブテニルなどを定義するものであり、そして窒素原子と結合する該 C_{3-6} アルケニルの炭素原子は好適には飽和されており、 C_{3-6} アルケニルという語はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを総称し、 C_{1-3} アルカンジイルという語は炭素数 1 ~ 3 の直鎖状および分枝鎖状の飽和 2 価炭化水素基、例えば、メチレン、1 , 2 - エタンジイル、1 , 1 - エタンジイル、1 , 3 - プロパンジイル、1 , 2 - プロパンジイルおよび 1 , 1 - プロパンジイルを含むことを意味する。

10

20

30

40

50

上記の製薬学的に許容可能な酸付加塩は、式 (I) の化合物の塩基形を適当な酸類、例えば無機酸類、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸もしくは臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸および同様な酸類、または有機酸類、例えば酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、琥珀酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p - アミノサリチル酸、パモ酸および同様な酸類で処理することにより一般的に得られる酸付加塩形を含んでなることを意味する。逆に、該酸付加塩形を適当な塩基で処理することにより遊離塩基形に転化することもできる。

酸性プロトンを含む式 (I) の化合物は、適当な有機および無機塩基で処理することによりそれらの無毒の金属またはアミン付加塩形に転化することもできる。適当な塩基塩形は、例えば、アンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩など、例えばベンザチン、N - メチル - D - グルカミンの如き有機塩基との塩類、ヒドラバミン塩、並びに例えばアルギニン、リシンなどの如きアミノ酸との塩類を含んでなる。

付加塩という語は式 (I) の化合物が生成しうる水和物および溶媒付加形態を含んでなる。そのような形態の例は例えば水和物、アルコール類などである。

式 (I) の化合物の N - オキシド形は 1 個もしくは数個の窒素原子がいわゆる N - オキシドに酸化されている式 (I) の化合物を含んでなる。

ここで使用される「立体化学的異性体形」という語はここでは式 (I) の化合物が有することができる全ての可能な異性体形を定義する。他の言及または指示のない限り、化合物の化学的表示は全ての可能な立体化学的異性体形の混合物を示し、該混合物は基本分子構造の全てのジアステレオマー類および鏡像異性体類を含む。より特に、ステレオジェン中心 (stereogenic centers) は R - または S - 立体配置を有していてもよい。式 (I) の化合物は E - および Z - 形の混合物としてまたは純粋な E - 形もしくは純粋な Z - 形として生じうる。

本発明における式 (I) の化合物の一部および中間体の一部は非対称性炭素原子を含む。該化合物および該中間体の純粋な立体化学的異性体形は当該技術分野で既知の工程の適用により得られる。例えば、ジアステレオマー類は物理的方法、例えば選択的結晶化またはクロマトグラフィー技術、例えば向流分配、液体クロマトグラフィーおよび同様な方法により分離することができる。鏡像異性体類はラセミ混合物から、最初に該ラセミ混合物を適当な分解剤、例えば、キラル酸類を用いてジアステレオマー塩または化合物の混合物に転化し、次にジアステレオマー塩または化合物の該混合物を例えば選択的結晶化またはクロマトグラフィー技術、例えば液体クロマトグラフィーおよび同様な方法により物理的に分離し、そして最後に該分離したジアステレオマー塩または化合物を対応する鏡像異性体に転化することにより得られる。介在する反応が立体特異的に起きる場合、純粋な立体化学的異性体形は適当な中間体および出発物質の純粋な立体化学的形からも得られる。式 (I) の化合物の純粋なおよび混合された立体化学的異性体形は本発明の範囲内に含まれると考えられる。

以下で使用される式 (I) の化合物および中間体の鏡像異性体形の別の分離方法は液体クロマトグラフィー、特にキラル静止相を使用する液体クロマトグラフィーを含む。

以下で使用する場合いつでも、式 (I) の化合物は N - オキシド形、製薬学的に許容可能な酸または塩基付加塩類およびそれらの立体異性体形も含むことを意味する。

式 (I) の化合物の第一の特定群は、1 つもしくはそれ以上の下記の条件が適用されるものである：

a) R^1 が C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルでありそして R^2 が C_{1-6} アルキルである。

b) R^3 が水素である。

c) Y が直接結合、メチレンまたは 1, 2 - エタンジイルである。

d) L が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルまたはジアリール C_{1-6} アルキ

10

20

30

40

50

ルであり、好適にはLが水素またはジアリールC₁₋₆アルキルである。

e) - A - B - が式 (a - 1) の2価の基、好適にはR⁶およびR⁷の両者が水素である式 (a - 1) の2価の基である。

式 (I) の化合物の第二の特定群は、1つもしくはそれ以上の下記の条件が適用されるものである：

a) R¹が水素；酸素、硫黄もしくは窒素から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含有する飽和5 -、6 - もしくは7 - 員の複素環；ビシクロ [2 . 2 . 1] - 2 - ヘプテニル；C₁₋₆アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはピリジニル、チエニル、フラニル、C₃₋₇シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含有する飽和5 -、6 - もしくは7 - 員の複素環から互いに独立して選択される1個もしくは2個の置換基で置換されたC₁₋₁₀アルキルである。 10

2) R²が水素；C₃₋₆シクロアルキル；酸素、硫黄もしくは窒素から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含有する飽和5 -、6 - もしくは7 - 員の複素環；インダニル；ビシクロ [2 . 2 . 1] - 2 - ヘプテニル；ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル；C₁₋₆アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはアリール、ピリジニル、チエニル、フラニル、C₃₋₇シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含有する飽和5 -、6 - もしくは7 - 員の複素環から互いに独立して選択される1個もしくは2個の置換基で置換されたC₁₋₁₀アルキルである。

3) R³がハロまたはC₁₋₆アルキルオキシである。

4) R⁴がシアノ；C₁₋₆アルキル；アリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくはC₁₋₆アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₆アルキルである。 20

5) R⁵がシアノ；C₁₋₆アルキル；アリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくはC₁₋₆アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₆アルキルである。

6) R⁴がシアノ；C₁₋₆アルキル；C₁₋₆アルキルオキシカルボニル；アリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくはC₁₋₆アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₆アルキルであり、そしてR⁵が水素以外である。

7) R⁵がシアノ；C₁₋₆アルキル；C₁₋₆アルキルオキシカルボニル；

アリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくはC₁₋₆アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₆アルキルであり、そしてR⁴が水素以外である。

8) - A - B - が式 (a - 2) の2価の基である。 30

9) LがC₁₋₆アルキルカルボニル；ヒドロキシもしくはC₁₋₄アルキルオキシで置換されたC₁₋₆アルキル；C₃₋₆アルケニル；アリールで置換されたC₃₋₆アルケニル；C₁₋₆アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルである。

該第二の群の中の興味のあるサブグループは、R⁴がシアノ；C₁₋₆アルキル；アリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくはC₁₋₆アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₆アルキルであるか、或いはR⁵がシアノ；C₁₋₆アルキル；アリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくはC₁₋₆アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₆アルキルである式 (I) の化合物からなる。

該第二の中別の興味あるサブグループは、R¹が水素；酸素、硫黄もしくは窒素から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含有する飽和5 -、6 - もしくは7 - 員の複素環；ビシクロ [2 . 2 . 1] - 2 - ヘプテニル；C₁₋₆アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはピリジニル、チエニル、フラニル、C₃₋₇シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含有する飽和5 -、6 - もしくは7 - 員の複素環から互いに独立して選択される1個もしくは2個の置換基で置換されたC₁₋₁₀アルキルである式 (I) の化合物からなる。 40

式 (I) の化合物の第三の特定群は、1つもしくはそれ以上の下記の条件が適用されるものである：

1) R¹が水素；C₁₋₆アルキル；ジフルオロメチル；トリフルオロメチル；酸素、硫黄もしくは窒素から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含有する飽和5 -、6 - もしくは7 - 員の複素環；インダニル；ビシクロ [2 . 2 . 1] - 2 - ヘプテニル；ビシクロ 50

[2 . 2 . 1] ヘプタニル ; C_{1-6} アルキルスルホニル ; アリールスルホニル ; またはアリール、ピリジニル、チエニル、フラニル、 C_{3-7} シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環から互いに独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-10} アルキルである。

2) R^2 が水素 ; C_{3-6} シクロアルキル ; 酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環 ; インダニル ; ビシクロ [2 . 2 . 1] - 2 - ヘプテニル ; ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル ; C_{1-6} アルキルスルホニル ; アリールスルホニル ; またはアリール、ピリジニル、チエニル、フラニル、 C_{3-7} シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環から互いに独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-10} アルキルである。

3) R^3 がハロまたは C_{1-6} アルキルオキシである。

4) R^4 がアリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルである。

5) R^5 がアリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルである。

6) - A - B - が式 (a - 2) の 2 価の基である。

該第三の群の中で興味あるサブグループは、 R^4 がアリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルであるか、或いは R^5 がアリールまたはアリール、シアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルである式 (I) の化合物からなる。

該第三の群の中で別の興味あるサブグループは、 R^1 が水素 ; C_{1-6} アルキル ; ジフルオロメチル ; トリフルオロメチル ; 酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環 ; インダニル ; ビシクロ [2 . 2 . 1] - 2 - ヘプテニル ; ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル ; C_{1-6} アルキルスルホニル ; アリールスルホニル ; またはアリール、ピリジニル、チエニル、フラニル、 C_{3-7} シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環から互いに独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-10} アルキルである式 (I) の化合物からなる。

式 (I) の化合物の第四の特定群は、1 つもしくはそれ以上の下記の条件が適用されるものである :

1) R^1 が水素 ; 酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環 ; インダニル ; ビシクロ [2 . 2 . 1] - 2 - ヘプテニル ; ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル ; C_{1-6} アルキルスルホニル ; アリールスルホニル ; またはアリール、ピリジニル、チエニル、フラニル、 C_{3-7} シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環から互いに独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-10} アルキルである。

2) R^2 が水素 ; C_{3-6} シクロアルキル ; 酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環 ; インダニル ; ビシクロ [2 . 2 . 1] - 2 - ヘプテニル ; ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル ; C_{1-6} アルキルスルホニル ; アリールスルホニル ; またはアリール、ピリジニル、チエニル、フラニル、 C_{3-7} シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環から互いに独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-10} アルキルである。

3) R^3 がハロまたは C_{1-6} アルキルオキシである。

4) R^4 が水素 ; シアノ ; C_{1-6} アルキル ; C_{1-6} アルキルオキシカルボニルまたはシアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルであ

10

20

30

40

50

る。

5) R^5 が水素；シアノ； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニルまたはシアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルである。

6) -A-B- が式 (a-2) の 2 価の基である。

該第四の群の中の興味のあるサブグループは、 R^4 が水素；シアノ； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニルまたはシアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルであるか、或いは R^5 が水素；シアノ； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニルまたはシアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルである式 (I) の化合物からなる。

10

該第四の中の別の興味あるサブグループは、 R^1 が水素；酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環；インダニル；ピシクロ [2.2.1] - 2 - ヘプテニル；ピシクロ [2.2.1] ヘプタニル； C_{1-6} アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはアリール、ピリジニル、チエニル、フラニル、 C_{3-7} シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環から互いに独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-10} アルキルである式 (I) の化合物からなる。

R^4 がシアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルであるか、或いは R^5 がシアノ、カルボキシルもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルである式 (I) の化合物が好適な化合物である。

20

R^1 が水素；酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環；ピシクロ [2.2.1] - 2 - ヘプテニル； C_{1-6} アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはピリジニル、チエニル、フラニル、 C_{3-7} シクロアルキルおよび酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する飽和 5 -、6 - もしくは 7 - 員の複素環から互いに独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換された C_{1-10} アルキルである式 (I) の化合物も好適な化合物である。

化合物：

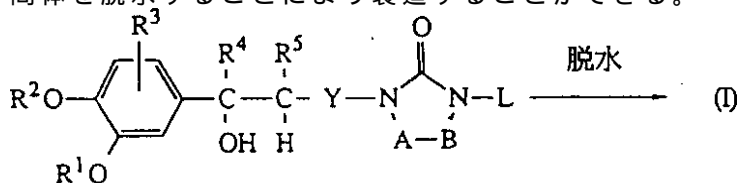
1 - [2 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 2 - フェニルエテニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾール - 2 - オン、
3 - (シクロペンチルオキシ) - β - [(2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチレン] - 4 - メトキシベンゼンプロパン酸エチル、
1 - [2 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 1 - プロペニル] - 3 - (ジフェニルメチル) - 2 H - イミダゾール - 2 - オン、それらの N - オキシド形、それらの製薬学的に許容可能な酸または塩基付加塩形およびそれらの立体異性体形が最も好適である。

30

以下で使用される場合いつでも、 $R^1 \sim R^7$ 、Y、-A-B- および L は断らない限り式 (I) で定義されている通りである。

式 (I) の化合物は、一般的には当該技術分野で既知の脱水技術を使用して式 (II) の中間体を脱水することにより製造することができる。

40



(II)

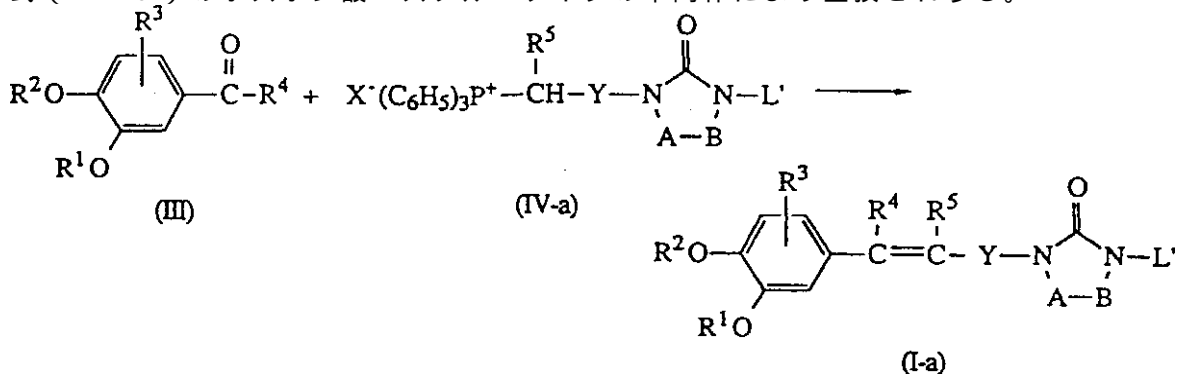
例えば、該脱水は反応 - 不活性溶媒中でそして酸、例えば塩酸または p - トルエンスルホン酸、の存在下に実施することができる。該脱水はまた反応 - 不活性溶媒、例えばジクロロメタン中で、そして例えば塩化メシルもしくはその官能性誘導体の存在下に、且つ塩基

50

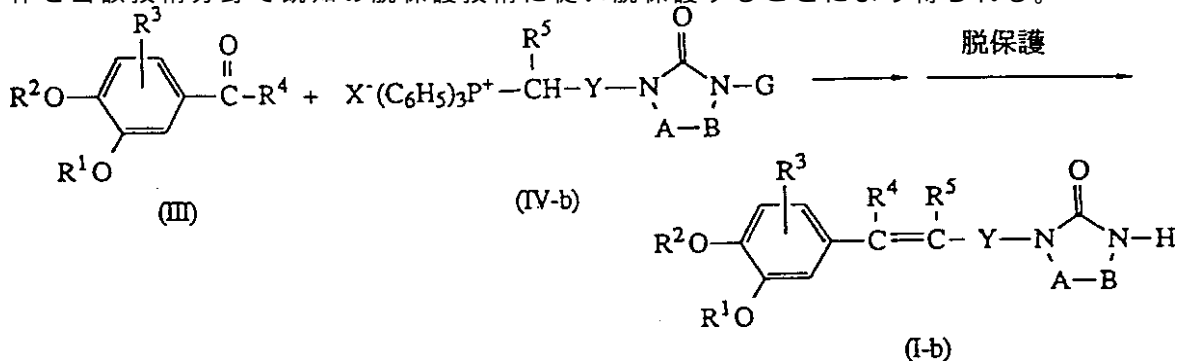
、例えばジエチルエタンアミンの存在下を実施することもできる。攪拌および高温が反応速度を促進させるかもしれない。

この製造および下記の製造において、反応生成物は、反応媒体から単離しそして必要なら当該技術分野で一般的に既知である方式、例えば、抽出、結晶化、粉碎およびクロマトグラフィーに従い精製することができる。

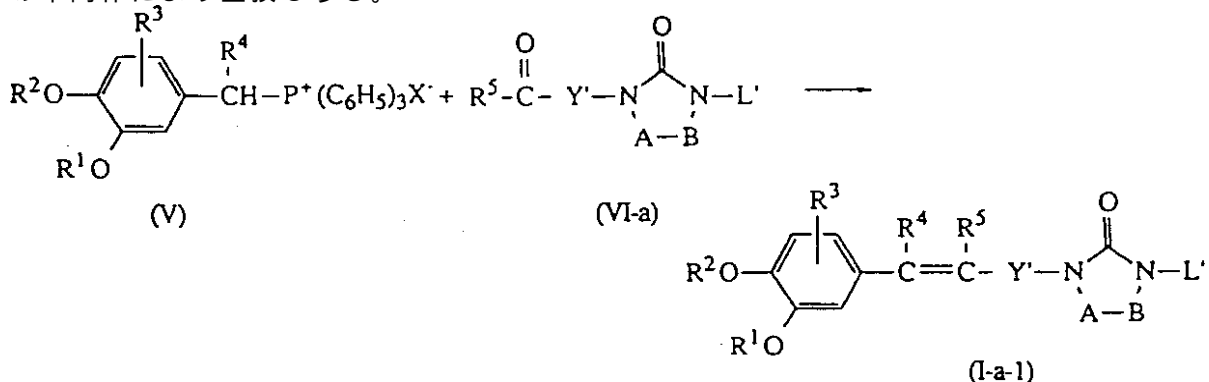
L'により表されるLが水素以外である式(I-a)により表される式(I)の化合物は、式(III)の中間体を反応 - 不活性溶媒中でそして適当な塩基、例えばブチルリチウムまたは水素化ナトリウムの存在下に式(IV-a) [式中、Xは適当な対イオン、例えばハロゲンである]のウィッティッヒ試薬(Wittig reagent)と反応させることにより製造することができる。式(IV-a)のホスホニウム塩 - タイプの中間体が反応性のより大きい式(IV-a)のホスホン酸エステル - タイプの中間体により置換されうる。



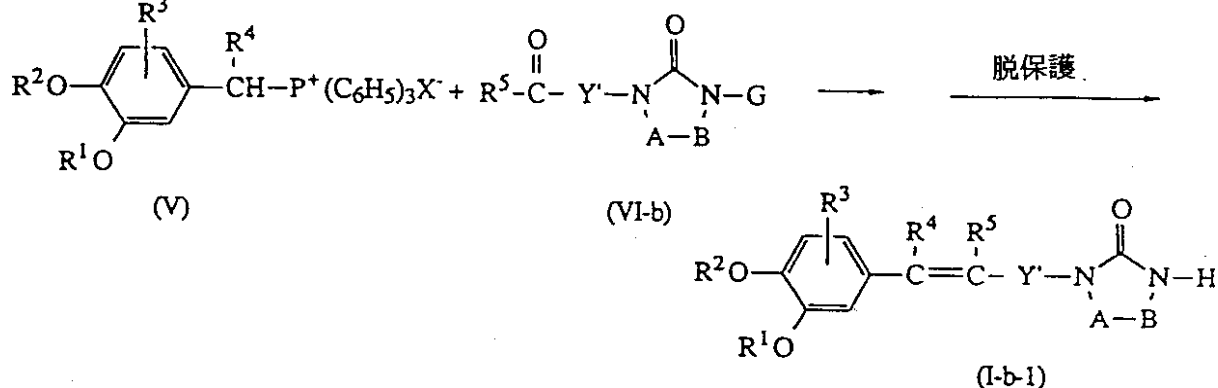
Lが水素である式(I-b)により表される式(I)の化合物は、上記の反応においてGが適当な保護基である式(IV-b)の中間体を使用し、そして次にかくして得られる中間体を当該技術分野で既知の脱保護技術に従い脱保護することにより得られる。



Y'により表されるYがC₁₋₃アルカンジイルに限定されている式(I-a-1)により表される式(I-1)の化合物は、式(V)のウィッティッヒ試薬を反応 - 不活性溶媒中でそして適当な塩基、例えばブチルリチウムまたは水素化ナトリウムの存在下に式(VI-a)の中間体と反応させることにより製造することができる。式(VI-a)のホスホニウム塩 - タイプの中間体を反応性のより大きい式(VI-a)のホスホン酸エステル - タイプの中間体により置換しうる。

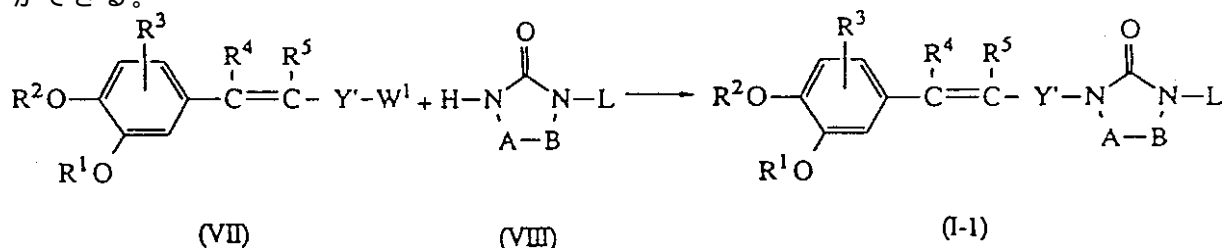


YがY'である式(I-b-1)により表される式(I-b)の化合物は、上記の反応においてGが適当な保護基である式(VI-b)の中間体を使用しそして次にかくして得られる中間体を当該技術分野で既知の脱保護技術に従い脱保護することにより得られる。



10

YがY'である式(I-1)により表される式(I)の化合物は、式(VIII)の1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン誘導体を式(VII) [式中、W¹は反応性脱離基、例えばハロゲンである] の中間体を用いてN-アルキル化することにより製造することができる。

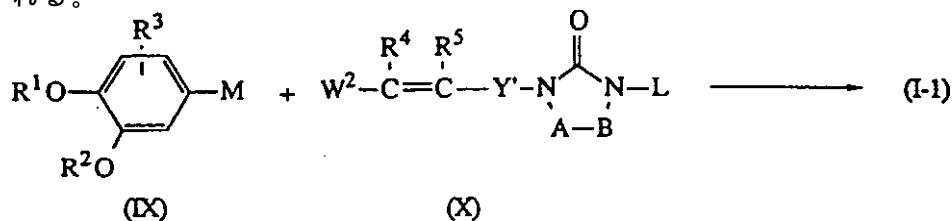


20

該N-アルキル化は一般的には塩基、例えばブチルリチウム、水素化ナトリウムまたはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの存在下に、場合により氷浴上で冷却されていてもよい反応-不活性溶媒、例えばテトラヒドロフランの中で実施することができる。反応は好適には反応不活性雰囲気、例えば酸素を含まない窒素下で行われる。反応混合物にクラウンエーテル、例えば1,4,7,10,13,16-ヘキサオキサシクロオクタデカンなどまたは錯体形成剤、例えばトリス[2-(2-メトキシエトキシ)]エタンアミンなどを加えることも有利である。攪拌が反応速度を促進させるかもしれない。

30

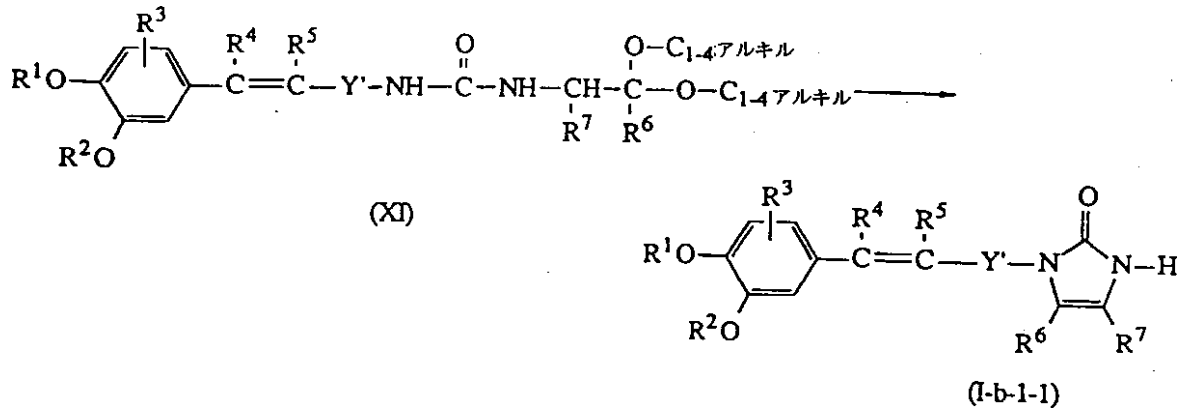
或いは、式(I-1)の化合物は、式(IX) [式中、Mは金属イオンまたは金属錯イオン、例えば、Li⁺、(MgBr)⁺、B(OH)₂⁺またはSn(CH₃)₃⁺、である] の有機金属中間体を式(X) [式中、W²は反応性脱離基、例えばハロゲンである] の適当な1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン誘導体と反応させることにより製造される。



40

該反応はJ. Med. Chem., 37(11), 1550(1994)に記載されている。

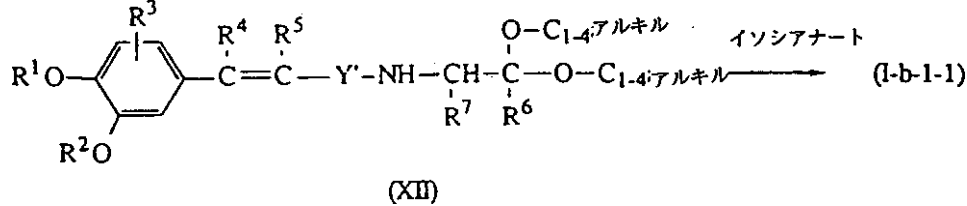
- A - B - が式(c-1)の基である式(I-b-1-1)により表される(I-b-1)の化合物は、適当な酸、例えば塩酸の存在下における式(XI)の中間体またはその官能性誘導体の環化により、簡便に製造することができる。



10

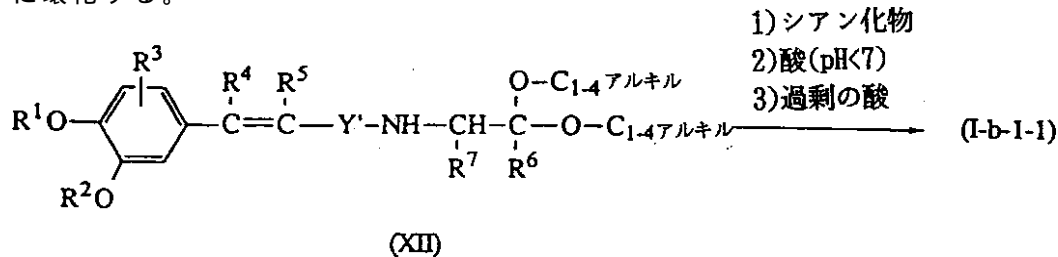
該環化は反応不活性溶媒、例えば水、メタノールまたはそれらの混合物中で実施することができる。攪拌および加熱が反応速度を高めるかもしれない。

式 (I - b - 1 - 1) の化合物は、適当なイソシアナート、例えばカリウムイソシアナートまたはトリメチルシリルイソシアナートの存在下における式 (XII) の中間体またはその官能性誘導体の環化によっても製造することができる。



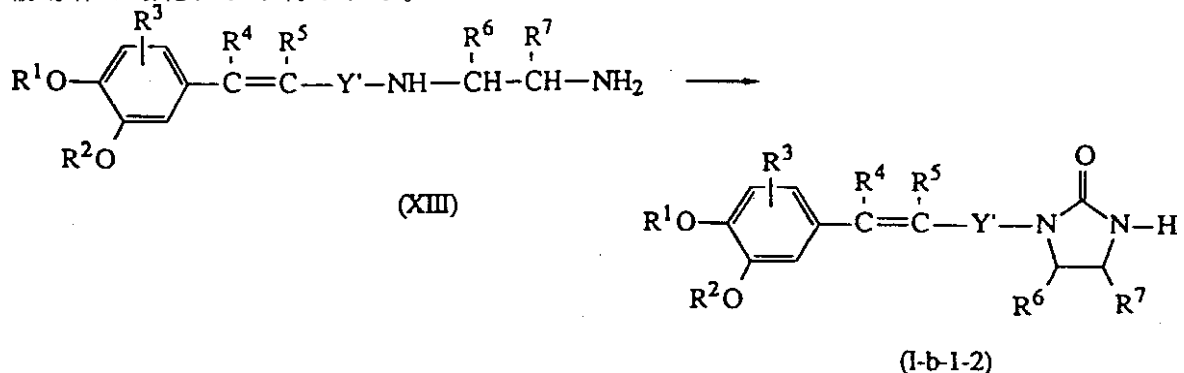
20

或いは、式 (XII) の中間体またはその官能性誘導体を適当なシアン化物、例えばシアン化カリウムと反応させて対応する N - シアン化物誘導体を得、それを酸、例えば塩酸の存在下にさらに加水分解し、反応混合物の pH を塩基性に保つことによって、式 (I - b - 1 - 1) の化合物を製造することができる。このようにして製造される対応するウレウム (ureum) 誘導体を次に過剰の酸、例えば塩酸の存在下に式 (I - b - 1 - 1) の化合物にさらに環化する。



30

- A - B - が式 (a - 2) の基である式 (I - b - 1 - 2) で表される式 (I - b - 1) の化合物は、反応 - 不活性溶媒中でそして適当な試薬、例えばホスゲン、ウレウムまたは N, N' - カルボニルジイミダゾールの存在下における式 (XIII) の中間体またはその官能性誘導体の環化により得られる。



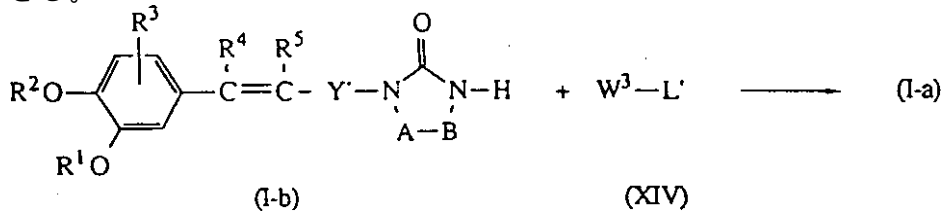
40

式 (I) の化合物を当該技術分野で既知の官能基転換に従い互いに転化させることもでき

50

る。

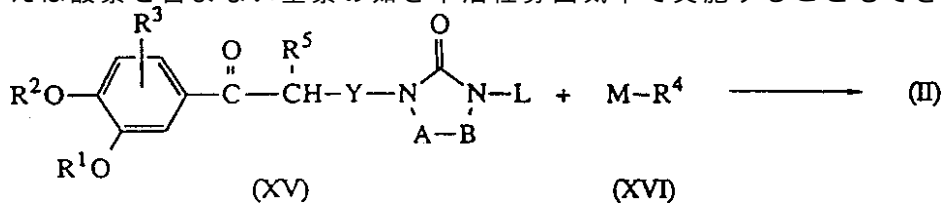
例えば、式 (I - a) の化合物は式 (I - b) の化合物を $L' - W^3$ (XIV) [式中、 W^3 は反応性脱離基、例えばハロゲンである] と反応させることによっても製造することができる。



10

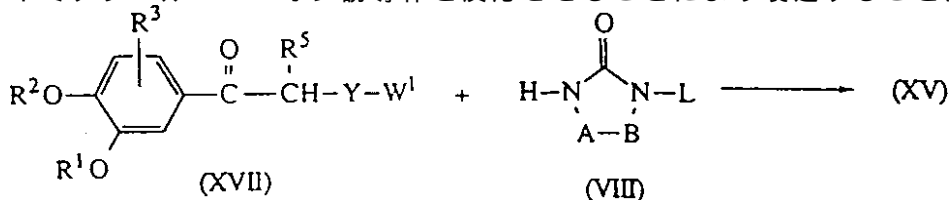
3 価窒素をその N - オキシド形に転化させるための当該技術分野で既知の工程に従い、式 (I) の化合物を対応する N - オキシド形に転化させることもできる。該 N - 酸化反応は、一般的には式 (I) の出発物質を 3 - フェニル - 2 - (フェニルスルホニル) オキサジリジンまたは適当な有機もしくは無機過酸化物と反応させることにより実施することができる。適当な無機過酸化物は、例えば、過酸化水素、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属過酸化物、例えば過酸化ナトリウム、過酸化カリウムを含んでなり、適当な有機過酸化物はペルオキシ酸類、例えばベンゼンカルボペルオキシ酸またはハロ置換されたベンゼンカルボペルオキシ酸、例えば 3 - クロロベンゼンカルボペルオキシ酸、ペルオキシアルカン酸類、例えばペルオキシ酢酸、アルキルヒドロペルオキシド、例えば t - ブチルヒドロペルオキシドを含んでなる。適当な溶媒は、例えば、水、低級アルカノール類、例えばエタノールなど、炭化水素類、例えばトルエン、ケトン類、例えば 2 - ブタノン、ハロゲン化された炭化水素類、例えばジクロロメタン、並びにそのような溶媒の混合物である。式 (II) の中間体は当該技術分野で既知の技術に従い製造することができる。例えば、式 (II) の中間体は式 (XV) の中間体を反応 - 不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で $R^4 - M$ (XVI) [式中、M は金属イオンまたは金属錯イオン、例えば Li^+ または $(MgBr)^+$ である] と反応させることにより製造することができる。該反応は場合により例えば酸素を含まない窒素の如き不活性雰囲気中で実施することもできる。

20



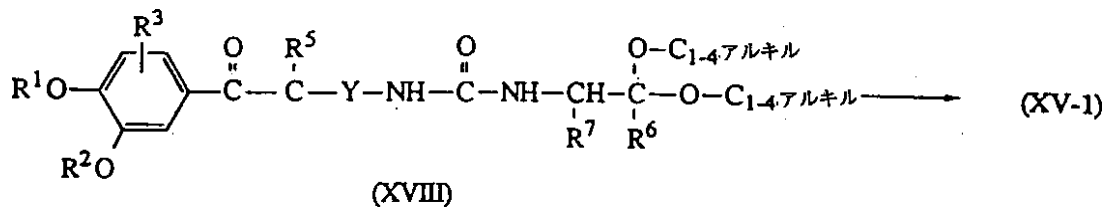
30

式 (XV) の中間体は、中間体 (VII) および (VIII) から出発する式 (I - 1) の化合物の製造と同様な方法で、式 (XVII) の中間体を式 (XVIII) の 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾール - 2 - オン誘導体と反応させることにより製造することができる。

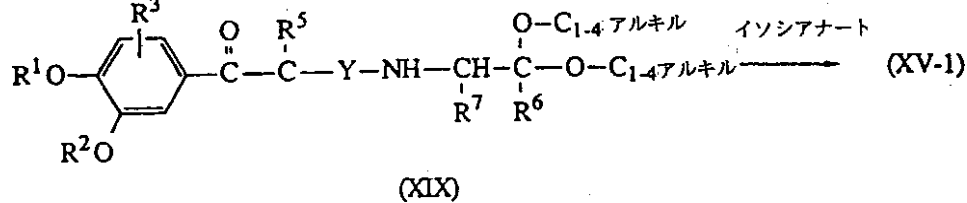


40

- A - B - が式 (a - 1) の基である式 (XV - 1) により表される式 (XV) の中間体は、上記の式 (XI) の中間体から出発する式 (I - b - 1 - 1) の化合物の製造と同様な方法で、式 (XVIII) の中間体を環化することにより製造することができる。

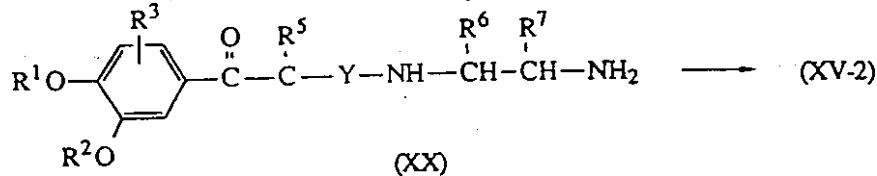


或いは、(XV-1)の中間体は、上記の式(XIII)の中間体から出発する式(I-b-1-1)の化合物の製造と同様な方法で、式(XIX)の中間体を環化することにより製造することができる。



10

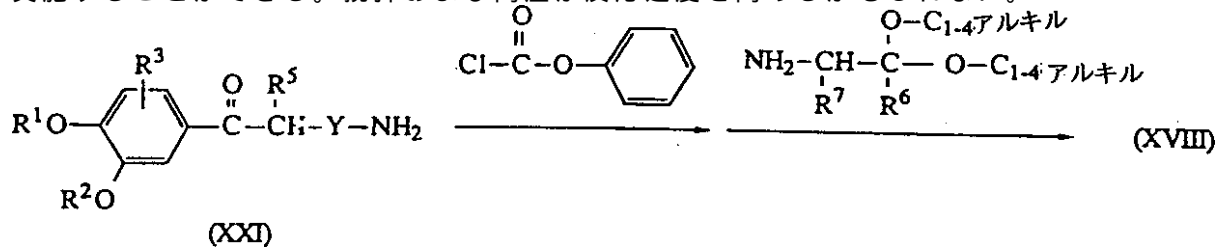
- A - B - が式(a-2)の基である式(XV-2)により表される式(XV)の中間体は、上記の式(I-b-1-2)の化合物の製造と同様な方法で、式(XX)の中間体を環化することにより製造することができる。



20

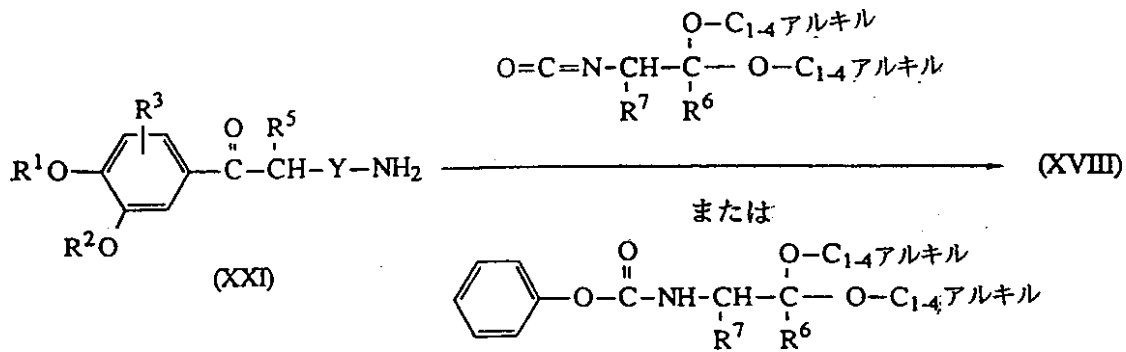
特に、式(XIII)の中間体は最初に式(XXI)のアミンをクロロ蟻酸フェニルまたはその官能性誘導体でN-アシル化することにより製造することができる。該N-アシル化は簡便には場合により置換されていてもよい氷浴上で冷却されていてもよい反応不活性溶媒、例えばジクロロメタン、ベンゼンまたはトルエン中でそして塩基、例えばN,N-ジエチルエタンアミンまたは炭酸水素ナトリウムの存在下を実施することができる。そのようにして得られる中間体を次に2,2-(ジC₁₋₄アルキルオキシ)エタンアミンまたはその官能性誘導体と反応させて式(VI)の中間体を生成せしめる。該反応は簡便には反応不活性溶媒、例えば1,4-ジオキサン中で、塩基、例えばN,N-ジエチルエタンアミンの存在下に、そして場合により触媒、例えばN,N-ジメチル-ピリジニアミンの存在下を実施することができる。攪拌および高温が反応速度を高めるかもしれない。

30

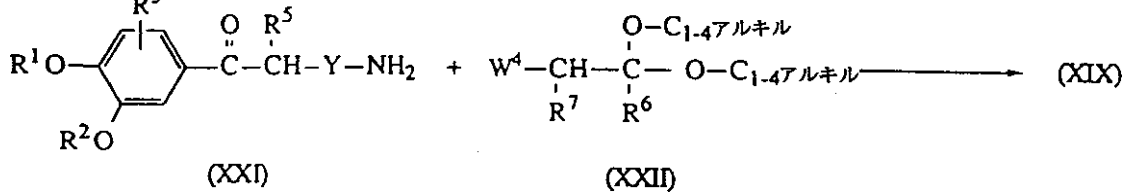


40

また、式(XVIII)の中間体は式(XXI)の中間体を適当な試薬、例えば2,2-(ジC₁₋₄アルキルオキシ)エタンイソシアナート、[2,2-ジ(C₁₋₆アルキルオキシ)エチル]カルバミン酸フェニルまたは該試薬のいずれかの官能性誘導体と反応させることによって直接製造することができる。



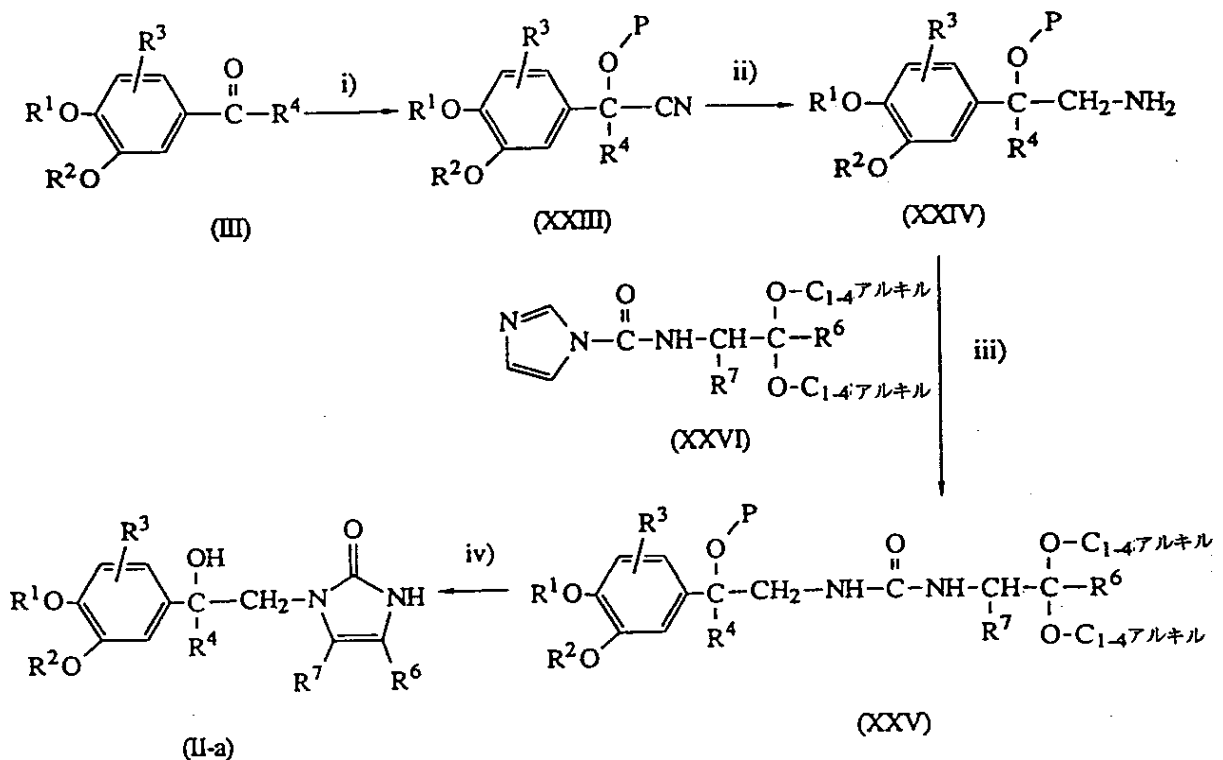
式 (XIX) の中間体は式 (XXI) のアミンを式 (XXII) [式中、 W^4 は反応性脱離基、例えばハロゲンである] の中間体と反応させることにより製造することができる。



式 (XXI) の中間体は当該技術分野で既知の工程に従い製造することができる。式 (XXI) の中間体の一部およびそれらの製造は WO 92 / 00968、WO 93 / 15044 および WO 93 / 15045 に記載されている。

R^5 が水素であり、 Y が直接結合でありそして L が水素である式 (II-a) により表される式 (II) の中間体は、反応式 1 に記載された反応工程に従い製造することができる。

反応式 1



反応式 1 における段階 i) は、式 (III) の中間体を適当な触媒、例えば塩化亜鉛の存在下にそして反応 - 不活性溶媒、例えばジクロロメタン中でシアニ化トリメチルシリルまたはその官能性誘導体と反応させて式 (XXIII) [式中、 P はトリメチルシリル保護基またはその官能性誘導体である] の中間体を生成することを含む。 $R^1 \sim R^4$ 変動因子の性質により、 P は水素であってもよい。次に、段階 ii) において、式 (XXIII) のニトリル誘導体を当該技術分野で既知の技術、例えば、ラネーニッケルの如き適当な触媒中での水素を

用いる還元を使用して対応する式 (XXIV) のアミンに還元することができる。さらに、段階 iii) において、式 (XVIII) の中間体の製造に関して以上に記載されている工程に従い式 (XXV) の中間体を式 (XXIV) の中間体から製造する。該工程の変法は、反応 - 不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中の好適には室温 ~ 還流温度の範囲内の温度における式 (XXIV) の中間体と式 (XXVI) のイミダゾール誘導体との反応である。最後に、段階 iv) は式 (XVIII) の中間体からの式 (XV-1) の中間体の製造に関して記載された方法と同様な方法による式 (XXV) の中間体から式 (II-a) の中間体への環化を含む。

式 (I) の化合物、その N - オキシド形、製薬学的に許容可能な酸または塩基付加塩および立体化学的異性体形は、IV 族 (cAMP - 特異的な族) のホスホジエステラーゼ (PDE) イソ酵素の有効な阻害剤である。

10

cAMP (アデノシン環式 3', 5' - モノホスフェート) は重要な第二メッセンジャーであり、その濃度は例えばキナーゼ類の如き酵素の活性化により特定の細胞活性に影響を与える。PDE IV は cAMP をその対応する不活性な 5' - モノホスフェート代謝物質へ加水分解することが知られている。従って、PDE IV の阻害は、例えば呼吸円滑筋細胞の如き特定細胞中並びに広範囲の炎症細胞、例えばある種のリンパ球、例えば好塩基球、好中球および好酸球、単球並びに肥満細胞中で cAMP 水準の上昇をもたらす。多くのアレルギー性、アトピー性および炎症性疾患は正常より高い PDE IV 濃度により引き起こされると思われるであり、それが低い cAMP 水準およびこのようにして影響を受ける細胞の興奮性刺激に対する過敏症をもたらす。(該過敏症の例は例えば好塩基球および肥満細胞からの過剰なヒスタミン放出または好酸球による過剰な超過酸化物質アニオン基生成である。) 従って、有効なホスホジエステラーゼ IV 阻害特性を有する本化合物はアレルギー性、アトピー性および炎症性疾患の緩和および / または治療における有用な試薬である。PDE IV 阻害剤の機能的効果は例えば呼吸円滑筋弛緩、気管支拡張、血小板凝集抑制および白血球メディエーター放出の抑制である。アレルギー性疾患の例は気管支喘息、口唇炎、結膜炎、接触皮膚炎および湿疹、過敏症腸疾病、デスヒドロホルム (deshydroform) 湿疹、蕁麻疹、脈管炎、外陰炎であり、アトピー性疾患の例は皮膚炎および湿疹、ウィンターフット (winterfeet)、喘息、アレルギー性鼻炎であり、そして関連する症状は例えば乾癬および他の過剰増殖性疾患である。

20

本発明は、それ故、薬品としての使用のための、特に抗 - 喘息薬としてのまたはアトピー性疾患を処置するための薬品としての以上で定義された式 (I) の化合物の使用にも関する。それ故、本化合物は喘息またはアトピー性疾患、より特にアトピー性皮膚炎を処置するための薬物の製造のために使用することができる。

30

式 (I) の化合物の PDE IV 阻害活性は「昆虫細胞中でのバキュロウィルスベクターを用いて製造される組み換えヒト単核リンパ球 (MNL) ホスホジエステラーゼ IV B 型の抑制」試験で示すことができる。数種の生体内および試験管内試験を使用して上記のアレルギー性、アトピー性および炎症性疾患を処置する際の式 (I) の化合物の有用性を示すことができる。そのような試験は例えば、「試験管内でのモルモット気管の気管支収縮」、「生体内でのモルモット気管の気管支収縮」および生体内試験である「マウスの耳内でのデキストラン誘発性浮腫の生成」である。

さらに、本化合物は III 族 (cGMP - 阻害された族) のホスホジエステラーゼイソ酵素に対する非常に低い阻害活性しか有していない。特に PDE III は心筋中の cAMP の上昇をもたらす、それにより心臓の収縮力並びに心臓弛緩に対する影響を引き起こす。上記のアレルギー性、アトピー性および炎症性疾患の処置では、心臓血管効果は明らかに望ましくない。従って、本化合物は PDE IV をそれらが PDE III を阻害するよりはるかに低い濃度で阻害するため、それらの治療的使用を調節して心臓血管副作用を避けることができる。

40

当該技術分野で既知の PDE IV 阻害剤はしばしば胃腸への副作用を引き起こす。しかしながら、本化合物のほとんどは胃腸管に対してわずかな影響しか有しておらず、それは「ラットのカロリー食の胃による放出」試験で示すことができる。

ここで使用される PDE III および IV という表示は J. A. Beavo and D. H. Reifsnyder,

50

TIPS Reviews, April 1990, pp. 150-155による分類をさす。

本発明の化合物はサイトカイン阻害活性も有する。サイトカインは免疫または炎症応答における細胞間の相互作用を調整することにより他の細胞の機能に影響を与える分泌ポリペプチドである。サイトカイン類の例はモノカイン類およびリンホカイン類であり、そしてそれらは広範囲の細胞により製造することができる。例えば、モノカイン類は一般的には単核細胞、例えば大食細胞および/または単球により製造および分泌されると言われているが、他の多くの細胞、例えば天然キラー細胞、線維芽細胞、好塩基球、好中球、内皮細胞、脳星状細胞、骨髄基質細胞、表皮角質細胞、およびβ-リンパ細胞もモノカイン類を製造する。リンホカイン類は一般的にリンパ基質細胞により製造されると言われている。サイトカイン類の例にはインターロイキン-1(IL-1)、インターロイキン-2(IL-2)、インターロイキン-6(IL-6)、インターロイキン-8(IL-8)、アルファ-腫瘍壊死因子(αTNF)およびベータ-腫瘍壊死因子(βTNF)が含まれる。

10

抑制が特に望まれるサイトカインはαTNFである。過度のまたは未調節のTNF生成はリュウマチ様関節炎、リュウマチ様脊椎炎、変形性関節症、痛風性関節炎、および他の関節症状；敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、慢性肺炎症疾病、珪肺症、肺類肉腫症、骨吸収疾病、再灌流外傷、移植体対宿主反応、同種移植片拒絶、例えばインフルエンザの如き感染症による発熱および筋肉痛、感染症または悪性腫瘍から派生する悪液質、後天的免疫不全症候群(エイズ)から派生する悪液質、エイズ、ARC(エイズ関連合併症)、ケロイド形成、瘢痕組織形成、クローン病、潰瘍性大腸炎、または発熱を含む多数の疾病の介在または病状悪化に含まれる。例えばαTNF生成の抑制の如き式(I)の化合物のサイトカイン抑制活性は「人間の全血培養におけるサイトカイン生成」試験管内試験に示されている。

20

さらに、本発明の化合物は内分泌学的副作用を全く示さないかまたは少ししか示さないと予期される。これは、例えば、「テストステロン生体内」試験、「アロマターゼ活性の試験管内抑制」-試験および「アロマターゼ活性の生体内抑制」試験により証明できる。

それらの有用なPDE IVおよびサイトカイン阻害性質に関する、主題化合物は投与目的のための種々の製薬学的形態に調合できる。本発明の製薬学的組成物を製造するためには、活性成分としての有効量の塩基または酸付加塩形態の特定化合物を投与に望ましい調合物の形態に依存する広範囲の形態をとることができる製薬学的に許容可能な担体と密に混合して一緒にする。これらの製薬学的組成物は望ましくは好適には経口的、局部的、皮下、吸入または非経口的注射に適する単位薬用量形態である。例えば、組成物を経口的薬用量形態に製造するには、一般的な製薬学的媒体のいずれか、例えば、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤および液剤の如き経口的液体調合物の場合の水、グリコール類、油類、アルコール類など、または粉剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合の固体担体、例えば澱粉、糖類、カオリン、潤滑剤、結合剤、崩壊剤など、を使用できる。それらの投与の容易さのために、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口的薬用量単位形態であり、その場合にはもちろん固体の製薬学的担体を使用される。非経口的組成物用には、担体は一般的には少なくとも大部分の殺菌水を含んでなるが、例えば溶解性を助けるための他の成分を含んでいてもよい。例えば、担体が食塩水溶液、グルコース溶液または食塩水およびグルコース溶液の混合物を含んでなる注射溶液を製造することができる。注射懸濁液も製造でき、その場合には適当な液体担体、懸濁剤などを使用してもよい。皮下投与に適する組成物中では、担体は場合により浸透促進剤および/または適当な湿潤剤を、場合により少割合のいずれかの性質の皮膚に意義ある悪影響を与えない適当な添加剤と組み合わせ含んでなっているもよい。該添加剤は皮膚への投与を促進させおよび/または所望する組成物の製造を助けるかもしれない。これらの組成物は種々の方法で、例えば皮膚パッチとして、滴下剤としてまたは軟膏として投与できる。局部的適用に適する組成物としては、薬品を局部的に投与するために一般的に使用されている全ての組成物、例えばクリーム、ゼリー、塗布剤、シャンプー、チンキ剤、パスト剤、軟膏(ointments)、軟膏剤(salves)、粉剤などが挙げられる。該組成物の適用はエアロゾルにより、例えば窒素、二酸化炭

30

40

50

素、フレオンの如き抛射剤を用いてまたは例えばポンプスプレー、ドロップ剤、ローションのように射剤を用いずに、またはスワブにより適用できる濃厚組成物の如き半固体によるものであってよい。特に、例えば軟膏剤、クリーム、ゼリー、軟膏の如き半固体が一般的に使用されるであろう。

製薬学的組成物中での式 (I) の化合物の溶解性および / または安定性を増加させるためには、 α -、 β - もしくは γ - シクロデキストリン類またはそれらの誘導体、特にヒドロキシアシル置換されたシクロデキストリン類、例えば 2 - ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリン、を使用することが有利でありうる。例えばアルコール類の如き共 - 溶媒も製薬学的組成物中での式 (I) の化合物の溶解性および / または安定性を改良するかもしれない。水性組成物の製造では、当該化合物の付加塩の方がそれらの増加した水溶解性のために明らかに適する。

10

上記の製薬学的組成物を投与の容易さおよび薬用量の均一性のために薬用量単位形態に調合することが特に有利である。薬用量単位形態は各々が所望する治療効果を生ずると計算された予め決められた量の活性成分を必要な製薬学的担体と組み合わせて含有する単位薬用量として適する物理的に分離している単位をさす。そのような薬用量単位形態の例は錠剤 (刻線付きもしくはコーティング錠剤を含む)、カプセル剤、丸剤、粉末パッケージ、ウエファー、注射溶液または懸濁液など、並びにそれらの分離されている複数分である。

本発明はまた、P D E IVの異常な酵素もしくは触媒活性に関連する疾病状態、および / または生理学的に有害な過剰なサイトカイン類に関連する疾病状態、特にアレルギー性、アトピー性および炎症性疾患、より特に喘息およびアトピー性疾患、最も特にアトピー性皮膚炎に罹っている温血動物の処置方法に関する。該方法は製薬学的担体と混合した治療上有効な量の式 (I) の化合物またはその N - オキシド形、製薬学的に許容可能な酸もしくは塩基付加塩または立体化学的異性体形の投与を含んでなる。

20

一般的には有効な 1 日量は $0.01 \text{ mg/kg} \sim 10 \text{ mg/kg}$ の体重、より好適には $0.04 \text{ mg/kg} \sim 5 \text{ mg/kg}$ の体重であると考えられる。この有効な 1 日量は処置する患者の応答によりおよび / または本発明の化合物を処方する医師の評価により低下または増加させてもよい。上記の有効な 1 日量範囲は従って単なる指針でありそして本発明の範囲または使用を何ら限定しようとする意図はない。

下記の実施例は本発明の範囲を説明するものであり限定するものではない。

実験の部

30

式 (I) の化合物および一部の中間体はステレオジェン中心を有する。ラセミ体とその鏡像異性体に分離される場合には、実際の立体化学的立体配置に関してそれは特別な照会なしに最初に単離された立体化学的異性体形が「A」と表示されそして第二のものが「B」と表示される。

以下では、「THF」はテトラヒドロフランを意味し、「RT」は室温を意味しそして「DIPE」はジイソプロピルエーテルを意味する。

A. 中間体の製造

実施例 A. 1

a) N_2 流下で、ジクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモニウム (78 g) の THF (250 ml) 中溶液を 1 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] エタノン (26.3 g) の THF (250 ml) 中混合物に攪拌しながら加えた。生じた反応混合物を RT において 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させそして残渣をジエチルエーテル (300 ml) 中に再溶解させた。混合物を 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 溶液 (400 ml) に滴下した。水層をジエチルエーテル (100 ml) で 2 回抽出した。一緒にした有機層を水 (500 ml) で 2 回洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過しそして溶媒を蒸発させた。粗製油をヘキサンから結晶化させた。沈澱を濾別し、ヘキサンで洗浄しそして乾燥して、11 g の 2 - クロロ - 1 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] エタノンを生成した。濾液を蒸発させそして残渣をヘキサンから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥して、7.4 g (24.6%) の 2 - クロロ - 1 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] エタノン (中間体 1) を生成した。

40

50

b) ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(5 ml)を1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン(0.84 g)のN, N-ジメチルホルムアミド(5 ml)中溶液に加え、N₂流下で攪拌しそして氷浴中で冷却した。反応混合物を30分間攪拌した。中間体1(2.69 g)を一部分ずつ加えそして生じた反応混合物をRTにおいて16時間にわたり、次に50℃で2時間にわたり攪拌した。反応混合物をメチルイソブチルケトン/水(200 ml / 50 ml)の中で攪拌した。溶媒を蒸発させそしてメチルイソブチルケトン(100 ml)を加えそして回転蒸発器上で共沸させた。混合物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で(溶離剤: CH₂Cl₂ / (CH₃OH / NH₃) 97 / 3)精製した。所望する画分を集めそして溶媒を蒸発させた。白色固体をDIPPEの中で攪拌し、濾別し、DIPPEで洗浄しそして乾燥して、0.4 g (12.6%)の1-[2- [3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-オキソエチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン(中間体2、融点201.1℃)を生成した。

10

c) 中間体2(1 g)のTHF(50 ml)中混合物をN₂流下で-78℃において攪拌した。フェニルリチウム(3.52 ml、シクロヘキサン/エーテル 70 / 30中1.8 M溶液)を滴下しそして混合物を-78℃で30分間攪拌した。混合物をRTに放冷しそして攪拌を1時間続けた。さらにフェニルリチウム(1.5 ml)をRTにおいて滴下しそして混合物をさらに2時間攪拌した。反応混合物を1時間攪拌しそして還流し、次に氷浴上で冷却しそして飽和NH₄Cl溶液でクエンチングした。この混合物をCH₂Cl₂(100 ml)で3回抽出した。分離した有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣を短カラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で(溶離剤: CH₂Cl₂ / CH₃OH / (CH₃OH / NH₃) 90 / 5 / 5)精製した。純粋な画分を集めそして溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をDIPPEの中で粉碎した。沈澱を濾別し、DIPPEで洗浄しそして乾燥して、0.2 g (16%)の(±)-1-[2-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン(中間体3)を生成した。

20

実施例 A . 2

a) 1-(ジフェニルメチル)-2-イミダゾリジノン(10 g)および水酸化ナトリウム(100 mg)のメタノール(50 ml)およびホルム(50 ml、37%)中溶液をRTにおいて6時間攪拌した。溶媒を蒸発させそして残渣を水中に加えそしてCHCl₃で3回抽出した。分離した有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をエーテル中で攪拌し、濾別しそして乾燥して、9.7 g (86.6%)の生成物を生成した。サンプル(2.5 g)を酢酸エチルから再結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥して、0.49 gの1-(ジフェニルメチル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-イミダゾリジノン(中間体4、融点133.5℃)を生成した。

30

b) 中間体4(8.4 g)および臭化トリフェニルホスホニウム(10.3 g)のアセトニトリル(100 ml)中混合物を1時間攪拌しそして還流した。溶媒を蒸発させそして残渣をトルエン中に加えそして沸騰させた。沈澱を濾別しそして乾燥して、17.5 g (96.2%)の臭化トリフェニル[3-(ジフェニルメチル)-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾール-1-メチル]ホスホニウム(中間体5)を生成した。

40

実施例 A . 3

a) THF(105 ml)中でプロモベンゼン(18.84 g)、マグネシウム屑片(2.9 g)、ヨウ素(触媒量)およびアルミニウム(触媒量)とのグリニヤール錯体を製造した。プロモベンゼンのTHF(100 ml)中溶液をN₂流下でマグネシウム屑片およびヨウ素のTHF(5 ml)中の攪拌されている溶液に滴下した。反応混合物を攪拌しそして加熱した。全てのプロモベンゼンを加えた後に、反応混合物を1時間攪拌しそして還流した。混合物を氷浴上で冷却した。3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド(22.03 g)のTHF(80 ml)中溶液を0℃において滴下した。反応混合物をRTにおいて2時間攪拌し、次に0℃に冷却した。飽和NH₄Cl溶液(200 ml)を滴下しそしてこの混合物をCH₂Cl₂(100 ml)で2回抽出した。分離し

50

た有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させて、 29.3 g (98%) の (±) - 3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシ - α - フェニルベンゼンメタノール (中間体 6) を生成した。

b) 中間体 6 (29.3 g) および酸化マンガン (IV) (85 g) の CH_2Cl_2 (300 ml) 中混合物を RT において 48 時間にわたり攪拌した。反応混合物をジカライト (dicalite) 上で濾過しそして濾液を蒸発させた。残渣を DIPE から結晶化させた。沈澱を濾別し、DIPE で洗浄し、次に乾燥して、 14 g (48%) の [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] フェニルメタノン (中間体 7、融点 76.4) を生成した。

実施例 A . 4

10

a) ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミドの THF (55 ml 、 2 M) 中溶液を RT において攪拌されている 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - カルボン酸エチル (1.58 g) の THF (150 ml) 中混合物に加えた。混合物を冷却しそして THF (50 ml) 中の 2 - ブロモ - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エタノン (2.6 g) を加えた。混合物を 1 時間攪拌しそして水を用いて分解させた。水層を CH_2Cl_2 で抽出し、そして有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾別しそして蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で (溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ $98 / 2$) 精製した。純粋な画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチルから結晶化させ、濾別しそして乾燥して、 1.57 g (46.7%) の 3 - [2 - [3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソエチル] - 2 - オキソ - 1 - イミダゾリジン - 1 - カルボン酸エチル (中間体 8、融点 133.9) を生成した。

20

b) 中間体 8 (0.5 g) および炭酸カリウム (0.5 g) のエタノール (50 ml) 中混合物を 30 分間攪拌しそして還流し、次に冷却し、水中に注ぎそして CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を分離しそして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で (溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ $95 / 5$) 精製した。純粋な画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣を CH_3CN から結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥して、 1.62 g (37.5%) の 1 - [2 - [3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソエチル] - 2 - イミダゾリジノン (中間体 9、融点 166.6) を生成した。

c) 実施例 A . 1 . c に記載された工程に従い (±) - 1 - [2 - [3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] - 2 - イミダゾリジノン (中間体 10、融点 154.4) が製造された。

30

B . 式 (I) の化合物の製造

実施例 B . 1

工程 1

a) 塩化チオニル (0.5 g) を中間体 3 (1 g) の CH_2Cl_2 (10 ml) 中溶液に RT において滴下した。反応混合物を 30 において 3 時間攪拌し、その後に溶媒を蒸発させた。残渣をトルエンと共に蒸発させそして残りの混合物をジクロロメタン中に加えそして K_2CO_3 (10% 溶液) で洗浄した。有機層を MgSO_4 上で乾燥し、濾過しそして減圧下で濃縮して、 0.8 g の粗製 1 - [2 - [3 - シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] エテニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾロン (化合物 1、E / Z 異性体比 = $60 / 40$) を生成した。

40

b) 化合物 (1) をさらに精製しそしてシリカゲルカラム (溶離剤 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ $98 / 2$) 上でその純粋な E および Z 異性体に分離して、 50 mg の E - 1 - [2 - [3 - シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] エテニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾロン (化合物 2) および 50 mg の Z - 1 - [2 - [3 - シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] エテニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾロン (化合物 3) を生成した。

工程 2

中間体 3 (1 g) およびトリエチルシラン (1 ml) の CH_2Cl_2 (100 ml) 中溶液

50

を 0 - 3 において攪拌した。トリフルオロ酢酸 (0 . 6 8 m l) の CH_2Cl_2 (5 0 m l) 中溶液を 2 時間にわたり滴下した。生じた反応混合物を R T に放冷し、次に 4 8 時間攪拌した。溶液を固体 Na_2CO_3 で中和し、濾過し、そして濾液を蒸発させた。残渣をシリカゲル上でガラスフィルター上で精製した (溶離剤 : CH_2Cl_2 / CH_3OH 9 0 / 1 0) 。純粋な画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣を CH_3CN から結晶化させた。沈澱を濾別し、 CH_3CN 、D I P E で洗浄し、次に乾燥して、0 . 4 g (4 1 . 6 %) の (E) - 1 - [2 - [3 - シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 2 - フェニルエテニル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾール - 2 - オン (化合物 2) を生成した。

実施例 B . 2

a) 水素化ナトリウム (2 . 8 8 g、5 0 %) の T H F (2 5 0 m l) 中混合物を R T において N_2 流下で攪拌した。温度を 1 5 以下に保ちながら、(ジエチルホスホノ) 酢酸エチル (1 3 . 4 5 g) を滴下した。反応混合物を 3 0 分間攪拌した。中間体 2 (6 . 3 2 g) を一部分ずつ加えた。攪拌を 1 時間続けた。反応混合物を氷浴上で冷却しそして NH_4Cl 溶液を用いて分解させた。水層を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。分離した有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で (溶離剤 : CH_2Cl_2 / $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 9 5 / 5) 精製した。純粋な画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣を CH_3CN から結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥して、1 . 1 9 g (1 5 . 4 %) の (E) - 3 - (シクロペンチルオキシ) - β - [(2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチレン] - 4 - メトキシベンゼンプロパン酸エチル (化合物 4、融点 1 6 4 . 1) を生成した。濾液を蒸発させて、1 0 g の (Z) - 3 - (シクロペンチルオキシ) - β - [(2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチレン] - 4 - メトキシベンゼンプロパン酸エチル (化合物 5) を生成した。

同様な方法で、(E) - 3 , 4 - ジメトキシ - β - [(2 - オキソ - 1 - イミダゾリジニル) メチレン] - 4 - メトキシベンゼンプロパン酸エチル (化合物 6) が製造された。

b) 化合物 5 (1 0 g) のエタノール (5 0 m l) 中混合物を R T において攪拌した。水酸化ナトリウム (5 0 m l、1 N) を滴下した。攪拌を 1 6 時間続けた。溶媒を蒸発させそして残渣を水中に加えそして CH_2Cl_2 で 3 回洗浄した。水層を 1 N HCl で酸性化しそして CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で (溶離剤 : CH_2Cl_2 / CH_3OH 9 5 / 5) 精製した。純粋な画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣を CH_3CN から結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥して、2 . 2 g (3 6 . 1 %) の (Z) - 3 - (シクロペンチルオキシ) - β - [(2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチレン] - 4 - メトキシベンゼンプロパン酸 (化合物 7、融点 1 9 3 . 7) を生成した。

実施例 B . 3

中間体 1 0 (2 . 0 4 g) の T H F (1 2 0 m l) および塩酸 (6 m l、1 N) 中混合物を 8 時間攪拌しそして還流した。反応混合物を冷却し、 K_2CO_3 溶液で塩基性としそして溶媒を蒸発させた。残渣を水中に加えそして CH_2Cl_2 で抽出した。分離した有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で (溶離剤 : (水中 0 . 5 % 酢酸アンモニウム) / CH_3CN 9 9 . 5 / 0 . 5) 精製した。所望する画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣を D I P E の中で攪拌し、濾別しそして乾燥して、0 . 3 8 g (1 1 . 7 %) の 1 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - フェニルエテニル] - 2 - イミダゾリジノン (化合物 8、融点 1 5 5 . 3) を生成した。

実施例 B . 4

中間体 1 0 (2 g) の無水酢酸 (2 0 m l) 中混合物を 6 時間攪拌しそして還流した。溶媒を蒸発させそしてトルエンを 2 回加えそして再び蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で (溶離剤 : CH_2Cl_2 / CH_3OH 9 8 / 2) 精製した。

純粋な画分を集めそして溶媒を蒸発させて、1.2 gの生成物を生成した。この画分をHPLCによりシリカゲル上で(溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 98/2)精製した。純粋な画分を集めそして溶媒を蒸発させて、1.02 gの生成物を生成した。この画分を酢酸エチルから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥して、0.53 g (24.8%)の1 - アセチル - 3 - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - フェニルエテニル] - 2 - イミダゾリジノン(化合物9)を生成した。

実施例 B . 5

THF (200 ml) をRTにおいて N_2 流下で撹拌した。水素化ナトリウム(0.84 g、50%)を加えた。中間体5 (6.05 g)を一部分ずつ加えた。撹拌を2.5時間続けた。中間体7 (2.96 g)を加えそして反応混合物を16時間撹拌した。混合物を氷浴上で冷却しそして NH_4Cl 水溶液を用いて分解させた。分離した有機層を乾燥し(MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で(溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 99/1)精製した。所望する画分を集めそして溶媒を蒸発させて、6 gの生成物を生成した。この画分をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で(溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 99.9/0.1)精製した。所望する画分を集めそしてそれらの溶媒を蒸発させて、1.2 gの画分1および1.1 gの画分2を生成した。画分1をDIEPの中ですりつぶし、濾別し、そして乾燥して、0.82 g (15%)の(E) - 1 - [2 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 2 - フェニルエテニル] - 3 - (ジフェニルメチル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾール - 2 - オン(化合物10)を生成した。画分2をDIEPの中ですりつぶし、濾別し、そして乾燥して、0.57 g (10.5%)の(Z) - 1 - [2 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 2 - フェニルエテニル] - 3 - (ジフェニルメチル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾール - 2 - オン(化合物11)を生成した。

同様な方法で、

(Z) - 1 - [2 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 1 - プロペニル] - 3 - (ジフェニルメチル) - 2 H - イミダゾール - 2 - オン(化合物12)

(E) - 1 - [2 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 1 - プロペニル] - 3 - (ジフェニルメチル) - 2 H - イミダゾール - 2 - オン(化合物13)

が製造された。

C . 薬理学的実施例

実施例 C . 1 : バクテリオペクターを用いて昆虫細胞中で製造された組み換えヒト単核リンパ球(MNL)ホスホジエステラーゼIV B型の阻害。

組み換えヒト単核リンパ球(MNL)ホスホジエステラーゼIV B型の阻害効果を検知するための試験管内評価系によりアレルギー性およびアトピー性疾患に対する本化合物の緩和および/または治療効果を評価した。

組み換えバクテリオペクターの感染から72時間後に、昆虫細胞を回収しそして500 gで5分間にわたりペレット化した。細胞を20 mM トリス、10 mM EGTA、2 mM Na_2EGTA 、1%トリトン-X-100、1 mM Na_3VO_4 、10 mM NaF、2 $\mu\text{g} / \text{ml}$ のロイペプチン、ペプスタチンおよびアプロチニン、0.3 $\mu\text{g} / \text{ml}$ のベンズアミジン並びに100 g/mlのTPCKからなる10 mlのpH 7.5の溶菌 - 緩衝液の中に溶解させる。氷上での5分間後に、溶解した細胞を4000 rpmで15分間にわたり4℃において遠心した。生じた上澄み液を0.45 μm フィルター(ミリポア)を通して濾過しそしてTBS緩衝液(50 mM トリス、150 mM NaCl pH 7.5)とする。

ホスホジエステラーゼ(PDE)IV B型を含有する上澄み液を次に5 mlの抗-FLAG-M₂親和ゲルカラム上に充填し、5 mlのpH 7.4の100 mM グリシンで予め活性化しそして20 mlのpH 7.4の50 mM トリス、150 mM NaClで平衡化した。カラムを平衡化緩衝液で洗浄した後に、PDE IVを37.5 μl のpH 8の1 M ト

リスを含有する 1.5 ml 画分の中で溶離した。これらの画分を 20 mM トリス、2 mM Na_2EDTA および 40 mM NaCl pH 7.5 に対して一夜透析しそして PDE IV に関して試験した。SDS PAGE およびウェスタンブロット (抗-FLAG- M_2) に対して同定を行った。活性断片をプールし、10%グリセロールとしそして -70 において貯蔵した。

培養混合物 (pH 8) (200 μl) は 20 mM トリス、10 mM 硫酸マグネシウム、0.8 μM ^3H -cAMP (310 mCi / ミリモル) およびホスホジエステラーゼ IV 型を含有しており、その量は酵素活性に依存する。37 で最高 10 分間の培養期間でホスホジエステラーゼ活性の線状増加を示し且つ最初の基質の 10% 以下が加水分解されるように蛋白質濃度が選択された。ホスホジエステラーゼ活性に対する種々の化合物の影響を試験した時には、cAMP なしの培地を 1 種もしくは複数の化合物またはその担体 (DMSO - 1% 最終濃度) を用いて 5 分間培養した。酵素反応を ^3H -cAMP の添加により開始しそして微量滴定板を水浴中で 100 で 5 分間にわたり移してから 10 分後に停止させた。室温に冷却した後に、アルカリ性ホスファターゼ (0.25 $\mu\text{g} / \text{ml}$) を加えそして混合物を 37 で 20 分間培養した。100 μl の混合物を次に 300 μl の DEAE - セファデックス - A25 懸濁液を充填させた GF - B フィルター - 微量滴定板に適用した。板を 75 μl の 20 mM トリス pH 7.5 で 3 回洗浄しそして濾液をパッカード・トップ・カウント・シンチレーション・カウンターで計数するために集めた。

組み換えヒト MNL ホスホジエステラーゼ PDE IV B に対する本化合物の阻害効果を本化合物の種々の濃度で測定した。IC₅₀ 値 (M で表示される) をこのようにして得られた抑制値からグラフにより計算した。化合物番号 1 および 4 は 1×10^{-6} M より低い IC₅₀ 値を有していた。他の化合物は 1×10^{-6} M 以上の IC₅₀ 値を有していた。

実施例 C. 2: マウスの耳内のデキストラン - 誘発性浮腫生成。

正常な非感受性マウスへのデキストラン T500 の全身的注射が血管透過性の増加を誘発して、溢出および四肢の浮腫をもたらす。デキストランを青色染料と一緒に注射する時には、耳の青色化が浮腫応答の最も顕著な特徴である。

体重が 24 - 26 g の雄のスイスマウスを種々の濃度の PEG - 200 または溶媒中に溶解させた試験化合物で予備処理した。1 時間後に、マウスに 12 mg / ml のデキストラン T500 および 1.6 mg / ml のポンタミンスカイブルー染料を含有する等張食塩水溶液を、10 g の体重当たり 0.1 ml の量で静脈内注射した。1 時間 45 分後に、動物をエーテルで殺しそしてそれらの耳を除去する。溢出した染料の抽出および定量化は Van Wauwae and Goossens (Drug Dev. Res. 1986, 8, 213-218) により記載されている通りに行われる。

染料の溢出は両耳の中で抽出された染料の濃度として定義される青色値により同定される。背景青色値は、デキストラン T500 および青色染料だけを含有する食塩水溶液をマウス群に注射することにより平均青色値が得られた時に測定された。表 1 は試験化合物を 5 mg / kg の薬用量で投与した時の染料の背景溢出と比較した時の染料の溢出の百分率抑制を示す。

表 1

化合物番号	%抑制
2	15.5
4	25.9
7	49.9
8	17.9
9	11.1
10	40.1
11	19.3

10

D. 組成物実施例

20

下記の調合物は本発明に従う動物および人間患者に対する全身的または局部的投与に適する代表的な製薬学的組成物を例示する。これらの実施例全体で使用されている「活性成分」(A. I.) は式 (I) の化合物またはその製薬学的に許容可能な付加塩に関する。

実施例 D. 1: フィルム - コーティング錠剤

錠剤芯の製造

100 g の活性成分、570 g のラクトースおよび200 g の澱粉の混合物を良く混合しそしてその後に5 g のドデシル硫酸ナトリウムおよび10 g のポリビニルピロリドンの約200 ml の水中溶液で湿らせた。湿った粉末混合物をふるいにかけて、乾燥しそして再びふるいにかけて。次に100 g の微結晶性セルロースおよび15 g の水素化植物油を加えた。全体を良く混合しそして錠剤に圧縮して、各々が10 mg の活性成分を含んでなる10000個の錠剤を与えた。

30

コーティング

10 g のメチルセルロースの75 ml の変性エタノール中溶液に5 g のエチルセルロースの150 ml のジクロロメタン中溶液を加えた。次に75 ml のジクロロメタンおよび2.5 ml の1, 2, 3 - プロパントリオールを加えた。10 g のポリエチレングリコールを溶融しそして75 ml のジクロロメタン中に溶解させた。後者の溶液を前者に加えそして次に2.5 g のオクタデカン酸マグネシウム、5 g のポリビニルピロリドンおよび30 ml の濃縮カラー懸濁液を加えそして全体を均質化した。コーティング装置中で錠剤芯をこのようにして得られた混合物でコーティングした。

実施例 D. 2: 2% クリーム

40

75 mg のステアリルアルコール、2 mg のセチルアルコール、20 mg のモノステアリン酸ソルビタンおよび10 mg のミリスチン酸イソプロピルを二重壁被覆容器の中に加えそして混合物が完全に溶融するまで加熱する。この混合物を精製水、200 mg のプロピレングリコールおよび15 mg のポリソルベート60の別個に製造された70 ~ 75 の温度を有する混合物に連続的に混合しながら加える。次に20 mg の活性成分、1 mg のポリソルベート80および精製水からなる溶液並びに2 mg の無水亜硫酸ナトリウムの精製水中溶液をエマルジョンに連続的に混合しながら加える。クリーム、すなわち1 g の活性成分、を均質化しそして適当な管の中に充填する。

実施例 D. 3: 2% 局部用ゲル

200 mg のヒドロキシプロピルβ - シクロデキストリンの精製水中溶液に20 mg の活

50

性成分を攪拌しながら加える。塩酸を完全に溶解するまで加えそして次に水酸化ナトリウムをpH 6.0となるまで加える。この溶液を10mgのカラゲナンPJの50mgのブロピレングリコール中分散液に混合しながら加える。ゆっくり混合しながら、混合物を50に加熱しそして約35に放冷し、その時点で50mgの95%（容量/容量）エチルアルコールを加える。1gにするために不足する量の精製水を加えそして混合物を均質となるまで混合する。

実施例D.4：2%局部用クリーム

200mgのヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリンの精製水中溶液に20mgの活性成分を攪拌しながら加える。塩酸を完全に溶解するまで加えそして次に水酸化ナトリウムをpH 6.0となるまで加える。攪拌しながら、50mgのグリセロールおよび35mgのポリソルベート60を加えそして混合物を70に加熱する。生じた混合物を100mgの鉱油、20mgのステアリルアルコール、20mgのセチルアルコール、20mgのモノステアリン酸グリセロールおよび15mgのソルベート60の70の温度を有する混合物にゆっくり混合しながら加える。25以下に冷却した後に、1gにするために不足する量の精製水を加えそして混合物を均質となるまで混合する。

10

実施例D.5：2%リポソーム調合物

10gのホスファチジルコリンおよび1gのコレステロールの7.5gのエチルアルコール中混合物を攪拌しそして完全に溶解するまで40で加熱する。2gの活性成分微細物質を40において加熱しながら混合することにより精製水中に溶解させる。10分間にわたり均質化しながらアルコール溶液を水溶液にゆっくり加える。膨潤が完了するまで精製水中の1.5gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを混合しながら加える。生じた溶液を1N水酸化ナトリウムでpH 5.0に調節しそして100gにするために不足する量の精製水で希釈する。

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 アンドレス・ジル, ホセ・イグナシオ
 スペイン・イー - 2 8 9 0 5 マドリッド・ゲタフェ - セクトル3・ベスピアナ2 2
 (72)発明者 フェルナンデス・ガデア, フランシスコ・ハビエル
 スペイン・イー - 4 5 5 9 3 トレド・バルガス・セロデラス ペルデイセス・サグラ2 0

審査官 今村 玲英子

(56)参考文献 国際公開第94/020455(WO, A1)
 国際公開第94/014800(WO, A1)
 特開昭57-108073(JP, A)
 国際公開第94/021616(WO, A1)
 特開平03-209322(JP, A)
 特表平06-501708(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D233/70
 C07D233/32
 C07D233/38
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)