

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-143167

(P2004-143167A)

(43) 公開日 平成16年5月20日(2004.5.20)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 401/06
A61K 31/4178
A61K 31/4439
A61P 3/04
A61P 3/06

F I

C O 7 D 401/06
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06

テーマコード (参考)

4 C O 6 3
 4 C O 8 6

審査請求 有 請求項の数 15 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-357410 (P2003-357410)
 (22) 出願日 平成15年10月17日 (2003.10.17)
 (31) 優先権主張番号 0213194
 (32) 優先日 平成14年10月23日 (2002.10.23)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(71) 出願人 500287019
 レ ラボラトワール セルヴィエ
 フランス国、エフー 9 2 4 1 5 クールブ
 ボワ・セデックス、プラス・ドゥ・ラ・デ
 フォンス 1 2
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 ロールト, シルヴァン
 フランス国、エフー 1 4 3 7 0 ムルト、
 ルート・ドゥ・サン・ピエール・シュール
 ・ディーヴ

最終頁に続く

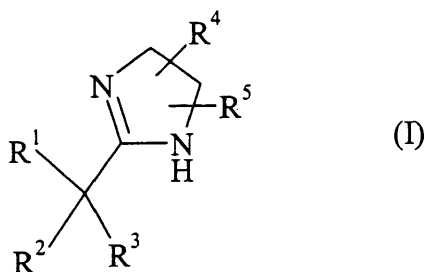
(54) 【発明の名称】 新規なイミダゾリン化合物、それらの製造方法、およびそれらを含む医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 セロトニン再取込みを阻害しないために副作用を示さずに抗糖尿病特性を有する化合物を提供する。

【解決手段】 式 (I) :

【化 7】



(式中、 R^1 は、場合により置換されたヘテロアリール基； R^2 は、場合により置換されたシクロアルキル基； R^3 は、水素原子など； R^4 および R^5 は、水素原子などを表す)で示される化合物、その鏡像異性体、ジアステレオマー、および互変異性体、ならびに薬学的に許容され得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

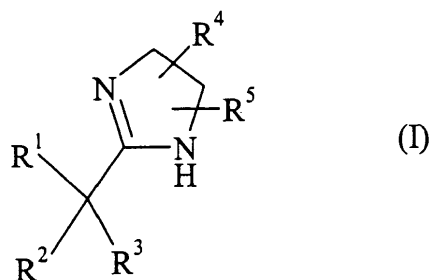
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(式中、

R^1 は、場合により置換されたヘテロアリール基を表し、

R^2 は、場合により置換されたシクロアルキル基を表し、

R^3 は、水素原子またはアルキル基を表し、

R^4 および R^5 は、同一または異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル、ポリハロアルキル、 $R^{10}-C(X)-R^{11}-$ 、 $R^{10}-Y-C(X)-R^{11}-$ 、 $R^{10}-C(X)-Y-R^{11}-$ 、 $R^{10}-Y-R^{11}-$ 、もしくは $R^{10}-S(O)_n-R^{11}-$ 基を表し、この場合、

20

R^{10} は、水素原子またはアルキル基を表し、

R^{11} は、結合、またはアルキレン、アルケニレン、もしくはアルキニレン基を表し、

Xは、酸素原子、硫黄原子、または NR^{12} 基を表し、この場合、 R^{12} は、水素原子またはアルキル基を表し、

Yは、酸素原子、硫黄原子、またはアミノもしくはアルキルアミノ基を表し、

nは、1～2の整数を表す。

ここで、

用語「アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖炭化水素鎖を意味し、

30

用語「アルコキシ」は、アルキル鎖が直鎖または分枝鎖でもよく、1～6個の炭素原子を有するアルキル-オキシ基を意味し、

用語「アルキレン」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の2価炭化水素鎖を意味し、

用語「アルケニレン」は、1～6個の炭素原子および1～3個の2重結合を有する直鎖または分枝鎖の2価炭化水素鎖を意味し、

用語「アルキニレン」は、1～6個の炭素原子および1～3個の3重結合を有する直鎖または分枝鎖の2価炭化水素鎖を意味し、

用語「ポリハロアルキル」は、1～3個の炭素原子および1～7個のハロゲン原子を有する直鎖または分枝鎖の炭素鎖を意味し、

40

用語「ヘテロアリール」は、5～11個の環員を有する単環式または2環式基を意味し、その環の少なくとも1個は、芳香族性で、その単環または2環の中に窒素、酸素、および硫黄から選択されるヘテロ原子を1、2、または3個有しており、

用語「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子を有し、場合により1または2個の不飽和結合によって不飽和になっている炭化水素の単環または2環を意味し、

用語シクロアルキルおよびヘテロアリールに関連する表現「場合により置換された」は、該当する基が非置換、あるいはハロゲン原子ならびにアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ（場合により1または2個のアルキル基で置換されている）、および $-C(O)R_d$ 基（式中、 R_d は、ヒドロキシ、アルコキシ、およびアミノから選択される基を表す）から選択される1または2個の同一または異なる置換基によって置換

50

されていることを意味し、そのヘテロアリール基は、そのヘテロアリールの非芳香族部分がオキソ基によって更に置換されていてもよい、と理解される)で表される化合物、その鏡像異性体、ジアステレオマー、および互変異性体、ならびに薬学的に許容され得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項 2】

R^4 および R^5 が、同一または異なってもよく、それぞれ、水素原子またはアルキル基を表す、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、その鏡像異性体、ジアステレオマー、および互変異性体、ならびに薬学的に許容され得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項 3】

R^3 が、水素原子を表す、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物、その鏡像異性体、ジアステレオマー、および互変異性体、ならびに薬学的に許容され得る酸または塩基とのそれらの付加塩。 10

【請求項 4】

R^1 が、5 または 6 個の環員を有する、場合により置換されたヘテロアリール基を表す、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物、その鏡像異性体、ジアステレオマー、および互変異性体、ならびに薬学的に許容され得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項 5】

R^2 が、場合によりアルキル基で置換されたシクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル基を表す、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物、その鏡像異性体、ジアステレオマー、および互変異性体、ならびに薬学的に許容され得る酸または塩基とのそれらの付加塩。 20

【請求項 6】

R^1 が、5 または 6 個の環員を有する、場合により置換されたヘテロアリール基を表し、 R^2 が、場合によりアルキル基で置換されたシクロヘキシルまたはシクロヘプチル基を表し、 R^3 が、水素原子を表し、 R^4 および R^5 が、同一または異なってもよく、それぞれ、水素原子またはアルキル基を表す、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物、その鏡像異性体、ジアステレオマー、および互変異性体、ならびに薬学的に許容され得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項 7】

アルキル基が、メチル基である、請求項 1、2、5、および 6 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物、その鏡像異性体、ジアステレオマー、および互変異性体、ならびに薬学的に許容され得る酸または塩基とのそれらの付加塩。 30

【請求項 8】

2-〔シクロヘキシル(3-チエニル)メチル〕-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールである、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物、その鏡像異性体、ジアステレオマー、および互変異性体、ならびに薬学的に許容され得る酸とのそれらの付加塩。

【請求項 9】

(4S)-2-〔シクロヘキシル(3-チエニル)メチル〕-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールである、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物、そのジアステレオマー、および互変異性体、ならびに薬学的に許容され得る酸とのそれらの付加塩。 40

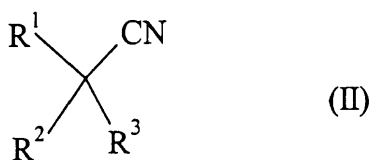
【請求項 10】

(4R)-2-〔シクロヘキシル(3-チエニル)メチル〕-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールである、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物、そのジアステレオマー、および互変異性体、ならびに薬学的に許容され得る酸とのそれらの付加塩。

【請求項 11】

請求項 1 記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、

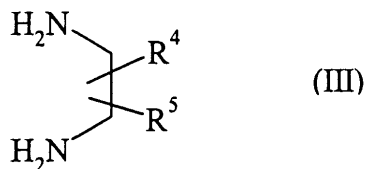
式 (II) :
【化 2】



(式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、式 (I) と同義である) で表される化合物を、出発物質として用い、式 (II) の化合物を、ジアミン (III) :

10

【化 3】



(式中、 R^4 および R^5 は、式 (I) と同義である) と縮合して、適当な触媒の存在下で式 (I) の化合物を得、これを
場合によりこれを精製し、
所望なら立体異性体に分離し、
所望なら薬学的に許容され得る酸または塩基との付加塩に転化することを特徴とし、
ここで、

20

上記方法の過程の適切ないずれかの時期に、出発試薬 (II) および (III) のカルボニル、チオカルボニル、アミノ、またはアルキルアミノ基を、保護し、その後縮合した後合成のために脱保護してもよい、方法。

【請求項 1 2】

有効成分として請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項記載の化合物の少なくとも 1 種を、単独、または 1 種以上の薬学的に許容され得る不活性で無毒性の賦形剤もしくは担体と共に含む医薬組成物。

30

【請求項 1 3】

非インシュリン依存性 II 型糖尿病、肥満、I 型糖尿病、高脂血症、高コレステロール血症、およびそれらの心臓血管合併症の処置用の、請求項 1 2 記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

I 型および II 型糖尿病、ならびにそれらの心臓血管合併症の処置用の、請求項 1 2 記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

I 型および II 型糖尿病の処置用の、請求項 1 2 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規なイミダゾリン化合物、それらの製造方法、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

【0 0 0 2】

〔背景技術〕

化学構造に関する限りでは、イミダゾリン化合物の多数の例が、文献に示されている。それらはとりわけ、治療的使用のために記載されている。イミダゾリン化合物は、例えば、強心性 (特許文献 1 参照)、 α -アドレナリン刺激性 (非特許文献 1 および 2 参照)、抗うつ性および抗炎症性 (特許文献 2 参照)、抗高血糖性および抗糖尿病性 (特許文献 3

50

、4、5、6および7参照)を有すること、またはイミダゾリンレセプタに関連する病理を処置することができること(特許文献8参照)が、公知である。

【特許文献1】GB119/963

【特許文献2】US3932-431

【特許文献3】EP924209

【特許文献4】EP1145717

【特許文献5】EP288978

【特許文献6】JP04178381

【特許文献7】W00238559

【特許文献8】EP846688

10

【非特許文献1】Eur. J. Med. Chem., 1989, 24(6), 619

【非特許文献2】J. Pharmacobio. Dyn., 1986, 9(4), 395

【非特許文献3】Psychopharmacologia, 1968, 13, 222

【0003】

〔発明の開示〕

〔発明が解決しようとする課題〕

本願出願人は、新規なシクロアルキルイミダゾリン構造を有する新規なイミダゾリン化合物が、セロトニン再取込みを阻害しないために副作用を示さずに抗糖尿病特性を有することを発見した。

【0004】

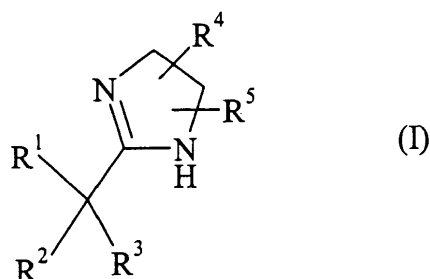
20

〔課題を解決するための手段〕

本発明は、特に式(I)：

【0005】

【化4】



30

【0006】

(式中、

R^1 は、場合により置換されたヘテロアリール基を表し、

R^2 は、場合により置換されたシクロアルキル基を表し、

R^3 は、水素原子またはアルキル基を表し、

R^4 および R^5 は、同一または異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル、ポリハロアルキル、 $R^{10}-C(X)-R^{11}-$ 、 $R^{10}-Y-C(X)-R^{11}-$ 、 $R^{10}-C(X)-Y-R^{11}-$ 、 $R^{10}-Y-R^{11}-$ 、もしくは $R^{10}-S(O)_n-R^{11}-$ 基を表し、この場合、

40

R^{10} は、水素原子またはアルキル基を表し、

R^{11} は、結合、またはアルキレン、アルケニレン、もしくはアルキニレン基を表し、

Xは、酸素原子、硫黄原子、または NR^{12} 基を表し、この場合、 R^{12} は、水素原子またはアルキル基を表し、

Yは、酸素原子、硫黄原子、またはアミノもしくはアルキルアミノ基を表し、

nは、1~2の整数を表す。

ここで、

用語「アルキル」は、1~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖炭化水素鎖を意味し、

50

用語「アルコキシ」は、アルキル鎖が直鎖または分枝鎖でもよく、1～6個の炭素原子を有するアルキル-オキシ基を意味し、

用語「アルキレン」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の2価炭化水素鎖を意味し、

用語「アルケニレン」は、1～6個の炭素原子および1～3個の2重結合を有する直鎖または分枝鎖の2価炭化水素鎖を意味し、

用語「アルキニレン」は、1～6個の炭素原子および1～3個の3重結合を有する直鎖または分枝鎖の2価炭化水素鎖を意味し、

用語「ポリハロアルキル」は、1～3個の炭素原子および1～7個のハロゲン原子を有する直鎖または分枝鎖の炭素鎖を意味し、

用語「ヘテロアリール」は、5～11個の環員を有する単環式または2環式基を意味し、その環の少なくとも1個は、芳香族性で、その単環または2環の中に窒素、酸素、および硫黄から選択されるヘテロ原子を1、2、または3個有しており、

用語「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子を有し、場合により1または2個の不飽和結合によって不飽和になっている炭化水素の単環または2環を意味し、

用語シクロアルキルおよびヘテロアリールに関連する表現「場合により置換された」は、該当する基が非置換、あるいはハロゲン原子ならびにアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ（場合により1または2個のアルキル基で置換されている）、および-C(O)R_d基（式中、R_dは、ヒドロキシ、アルコキシ、およびアミノから選択される基を表す）から選択される1または2個の同一または異なる置換基によって置換されていることを意味し、そのヘテロアリール基は、そのヘテロアリールの非芳香族部分がオキシ基によって更に置換されていてもよい、と理解される）で表される化合物、その鏡像異性体、ジアステレオマー、および互変異性体、ならびに薬学的に許容され得る酸または塩基とのそれらの付加塩に関する。

10

20

30

40

50

【0007】

〔発明を実施するための最良の形態〕

薬学的に許容され得る酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、ホスホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、アスコルビン酸、メタンスルホン酸、およびショウノウ酸などが挙げられるが、これらはいずれかの限定を意味するものではない。

【0008】

薬学的に許容され得る塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミンなどが挙げられるが、これらはいずれかの限定を意味するものではない。

【0009】

本発明の有利な態様は、R⁴およびR⁵が、同一または異なってもよく、それぞれ、水素原子またはアルキル基を表す化合物に関する。

【0010】

別の有利な態様は、R³が、水素原子を表す式(I)の化合物に関する。

【0011】

本発明の好ましいアルキル基（特に、基R⁴および／またはR⁵について）は、メチル基である。

【0012】

本発明の好ましいR²基は、場合によりアルキル基で置換されたシクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチル基であり、特にシクロヘキシル基である。

【0013】

本発明の好ましいヘテロアリール基は、フリル、チエニル、ピロリル、およびピリジルなど5または6個の環員を有する場合により置換されたヘテロアリール基であり、特にチエニルである。

【0014】

本発明の特に有利な態様は、R¹が、5または6個の環員を有する、場合により置換さ

れたヘテロアリール基を表し、 R^2 が、場合によりアルキル基で置換されたシクロヘキシルまたはシクロヘプチル基を表し、 R^3 が、水素原子を表し、 R^4 および R^5 が、同一または異なってもよく、それぞれ、水素原子またはアルキル基を表す式 (I) の化合物に関する。

【0015】

本発明の好ましい化合物としては、特に：2-[シクロヘキシル(3-チエニル)メチル]-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールおよびその互変異性体2-[シクロヘキシル(3-チエニル)メチル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、(4S)-2-[シクロヘキシル(3-チエニル)メチル]-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールおよびその互変異性体(4S)-2-[シクロヘキシル(3-チエニル)メチル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、(4R)-2-[シクロヘキシル(3-チエニル)メチル]-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールおよびその互変異性体(4R)-2-[シクロヘキシル(3-チエニル)メチル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールが挙げられる。

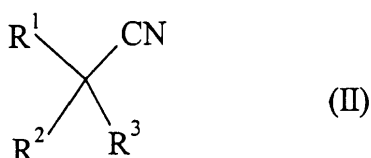
10

【0016】

本発明は、式 (I) の化合物の製造方法であって、式 (II)：

【0017】

【化5】



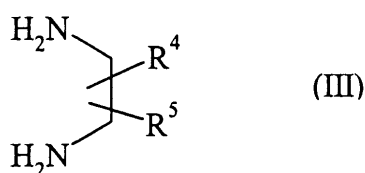
20

【0018】

(式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、式 (I) と同義である) で示される化合物を、出発物質として用い、式 (II) の化合物を、ジアミン (III)：

【0019】

【化6】



30

【0020】

(式中、 R^4 および R^5 は、式 (I) と同義である) と縮合して、適当な触媒の存在下で式 (I) の化合物を得、これを

場合により従来の精製技術に従って精製し、

所望なら従来の分離技術に従って立体異性体に分離し、

所望なら薬学的に許容され得る酸または塩基との付加塩に転化することを特徴とする方法に関するが、

40

ここで、

上記方法の過程の適切ないずれかの時期に、出発試薬 (II) および (III) のカルボニル、チオカルボニル、アミノ、またはアルキルアミノ基を、保護し、その後縮合した後に合成のために脱保護してもよく、

試薬 (II) および (III) は、文献に記載された公知の手順に従って製造される、と理解される。

【0021】

[発明の効果]

50

本発明化合物は、とりわけ血中グルコース濃度の低下に優れた活性を呈する。それらの特性によって、高血糖、異脂肪血症の治療および／または予防、特に非インシュリン依存性II型糖尿病、肥満、グルコース不耐症、および糖尿病合併症の、特に心臓血管系と関連しての処置において治療的に使用することができる。該化合物の活性は、同様にI型糖尿病、高トリグリセリド血症、代謝症候群、インシュリン抵抗性、糖尿病での異脂肪血症、高脂血症、および高コレステロール血症など他の疾患の治療および／または予防に薦められる。

【0022】

その上、本発明の化合物は、先行技術の化合物とは異なりセロトニンレセプタ部位に対し非常に弱い親和力を有し、低毒性である。

10

【0023】

本発明は、有効成分として式(I)の化合物の少なくとも1種を、単独、または1種以上の薬学的に許容され得る不活性で非毒性の賦形剤もしくは担体と共に含む医薬組成物にも関する。

【0024】

本発明による医薬組成物としては、特に経口、非経口、または経鼻投与に適したもの、錠剤、糖衣錠、舌下錠、ゼラチンカプセル剤、トローチ剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤、皮膚用ゲル剤などが挙げられる。

【0025】

有用な用量は、患者の年齢および体重、障害の性質および重症度、ならびに投与経路（経口、経鼻、経直腸、または非経口であってもよい）に応じて様々である。一般に単位用量は、0.1～500mgを24時間当たり1～3回投与という範囲である。

20

【実施例】

【0026】

以下の実施例は、本発明を例示しており限定するものではない。記載された化合物の構造を、通例の分光技術および分光光度技術によって確認した。

【0027】

用いた出発物質は、公知の製品であるか、または公知の手順に従って調製した生成物である。

【0028】

以下の実施例の化合物名には、それらの互変異性体も含まれ、例えば2-[シクロヘキシル(3-チエニル)メチル]-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールとその互変異性体2-[シクロヘキシル(3-チエニル)メチル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールも含まれる。

30

【0029】

一般的プロトコールA：シクロアルキリデンアセトニトリル化合物の合成（調製例1～6）

アセトニトリル化合物0.1molを、エタノール50ml中のナトリウムエタノレート0.1molの溶液に添加し、その後ケトン化合物0.1molを添加した。その混合物を60℃で4時間加熱して、得られた溶液をその後、減圧下で初期容量の半量に濃縮し、続いて水200mlに注入した。エーテルでの抽出の後、エーテル分画を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させた。そうして得られた生成物を、更に精製することなく以下の工程に用いた。

40

【0030】

一般的プロトコールB：窒素含有化合物の還元（調製例7～12）

水素化ホウ素ナトリウム0.125molを、エタノール100ml中の調製例1～6の化合物0.05molの溶液に添加した。その溶液を24時間、エタノールを還流しながら加熱し、エタノールを減圧下で蒸発させた。残渣を水500ml中に取り出し、エーテルで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、エーテルで蒸発させた後、所望の生成物を得た。そうして得られた生成物を、更に精製することなく以下の工程に用いた。

50

【0031】

調製例1：シクロペンチリデン（3-チエニル）アセトニトリル

3-チエニルアセトニトリルおよびシクロペンタノンから出発して、一般的プロトコールAに記載の方法により目的中間体を得た。

【0032】

調製例2：シクロヘキシリデン（2-チエニル）アセトニトリル

2-チエニルアセトニトリルおよびシクロヘキサノンから出発して、一般的プロトコールAに記載の方法により目的中間体を得た。

【0033】

調製例3：シクロヘキシリデン（3-チエニル）アセトニトリル

3-チエニルアセトニトリルおよびシクロヘキサノンから出発して、一般的プロトコールAに記載の方法により目的中間体を得た。

10

【0034】

調製例4：（4-メチルシクロヘキシリデン）（3-チエニル）アセトニトリル

3-チエニルアセトニトリルおよび4-メチルシクロヘキサノンから出発して、一般的プロトコールAに記載の方法により目的中間体を得た。

【0035】

調製例5：シクロヘプチリデン（3-チエニル）アセトニトリル

3-チエニルアセトニトリルおよびシクロヘプタノンから出発して、一般的プロトコールAに記載の方法により目的中間体を得た。

20

【0036】

調製例6：シクロヘキシリデン（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）アセトニトリル

（1-メチル-1H-ピロール-3-イル）アセトニトリルおよびシクロヘキサノンから出発して、一般的プロトコールAに記載の方法により目的中間体を得た。

【0037】

調製例7：シクロペンチル（3-チエニル）アセトニトリル

調製例1の化合物から出発して、一般的プロトコールBに記載の方法により目的中間体を得た。

【0038】

調製例8：シクロヘキシル（2-チエニル）アセトニトリル

調製例2の化合物から出発して、一般的プロトコールBに記載の方法により目的中間体を得た。

30

【0039】

調製例9：シクロヘキシル（3-チエニル）アセトニトリル

調製例3の化合物3から出発して、一般的プロトコールBに記載の方法により目的中間体を得た。

【0040】

調製例10：（4-メチルシクロヘキシル）（3-チエニル）アセトニトリル

調製例4の化合物4から出発して、一般的プロトコールBに記載の方法により目的中間体を得た。

40

【0041】

調製例11：シクロヘプチル（3-チエニル）アセトニトリル

調製例5の化合物から出発して、一般的プロトコールBに記載の方法により目的中間体を得た。

【0042】

調製例12：シクロヘキシル（1-メチル-1H-ピロール-2-イル）アセトニトリル

調製例6の化合物から出発して、一般的プロトコールBに記載の方法により目的中間体を得た。

【0043】

50

調製例 13：シクロヘキシル（ピリド-2-イル）アセトニトリル

ベンゼン 10 ml 中の 2-ピリジルアセトニトリル 0.1 mol を、無水ベンゼン 15 ml 中のナトリウムアミド 0.011 mol の懸濁液に添加した。反応混合物を 3 時間、加熱還流した。その後、プロモシクロヘキサノール 0.1 mol を滴下して加えることができるよう、その溶液を周囲温度に戻し、その後その溶液を再び 8 時間加熱還流した。

混合物を冷却し、水 50 ml を添加して、過剰のナトリウムアミドを除去した。有機相を抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。

【0044】

一般的プロトコール C：実施例 1～12 の化合物の合成

触媒量の五硫化リン（0.5 g、0.001 mol）を、選択したジアミン化合物 25 ml 中の 0.02 mol の調製例 7～13 の化合物に添加した。その混合物を 5 時間加熱還流した。その後その溶液を水 50 ml に注入して、ジクロロメタン 50 ml で 2 回抽出した。溶媒を蒸発させた後、生成物を最少量のアセトニトリルから再結晶させた。

【0045】

実施例 1：2-〔シクロペンチル（3-チエニル）メチル〕-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

調製例 7 の化合物および 1,2-エタンジアミンから出発して、一般的プロトコール C により標記化合物を得た。

融点：157℃。

【0046】

実施例 2：2-〔シクロヘキシル（2-チエニル）メチル〕-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

調製例 8 の化合物および 1,2-エタンジアミンから出発して、一般的プロトコール C により標記化合物を得た。

融点：155℃。

【0047】

実施例 3：2-〔シクロヘキシル（3-チエニル）メチル〕-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

調製例 9 の化合物および 1,2-エタンジアミンから出発して、一般的プロトコール C により標記化合物を得た。

融点：182℃。

【0048】

実施例 4：2-〔シクロヘキシル（3-チエニル）メチル〕-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、鏡像異性体 1

上記実施例 3 に記載の化合物をキラルクロマトグラフィで分離して、鏡像異性体のうちの 1 つを単離した。

【0049】

実施例 5：2-〔シクロヘキシル（3-チエニル）メチル〕-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、鏡像異性体 2

上記実施例 3 に記載の化合物をキラルクロマトグラフィで分離して、一方の鏡像異性体を単離した。

【0050】

実施例 6：2-〔シクロヘキシル（3-チエニル）メチル〕-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

調製例 9 の化合物および 1,2-プロパンジアミンから出発して、一般的プロトコール C により標記化合物を得た。

融点：155℃。

【0051】

実施例 7：2-〔シクロヘキシル（3-チエニル）メチル〕-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

10

20

30

40

50

調製例 9 の化合物および 2-メチル-1, 2-プロパンジアミンから出発して、一般的プロトコール C により標記化合物を得た。

融点：162℃。

【0052】

実施例 8：2-〔(4-メチルシクロヘキシル)(3-チエニル)メチル〕-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

調製例 10 の化合物および 1, 2-エタンジアミンから出発して、一般的プロトコール C により標記化合物を得た。

融点：168℃。

【0053】

実施例 9：2-〔シクロヘキシル(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル〕-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

調製例 12 の化合物および 1, 2-エタンジアミンから出発して、一般的プロトコール C により標記化合物を得た。

融点：120℃。

【0054】

実施例 10：2-〔シクロヘキシル(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)メチル〕ピリジン

調製例 13 の化合物および 1, 2-エタンジアミンから出発して、一般的プロトコール C により標記化合物を得た。

融点：116℃。

【0055】

実施例 11：2-〔シクロヘプチル(3-チエニル)メチル〕-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

調製例 11 の化合物および 1, 2-エタンジアミンから出発して、一般的プロトコール C により標記化合物を得た。

融点：155℃。

【0056】

実施例 12：2-〔シクロヘプチル(3-チエニル)メチル〕-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

調製例 11 の化合物および 1, 2-プロパンジアミンから出発して、一般的プロトコール C により標記化合物を得た。

融点：125℃。

【0057】

実施例 13：(4S)-2-〔シクロヘキシル(3-チエニル)メチル〕-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

調製例 9 の化合物および (2S)-1, 2-プロパンジアミンから出発して、一般的プロトコール C により標記化合物を得た。

融点：153℃。

【0058】

実施例 14：(4R)-2-〔シクロヘキシル(3-チエニル)メチル〕-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

調製例 9 の化合物および (2R)-1, 2-プロパンジアミンから出発して、一般的プロトコール C により標記化合物を得た。

融点：154℃。

【0059】

薬理学的試験

実施例 A：低血糖活性

本発明の化合物の低血糖活性を、3月齢雄Wistarラット(体重約250g)で試験した。ケタミン塩酸塩麻酔下で、クエン酸緩衝液に溶解したストレプトゾトシンの低用量(3

10

20

30

40

50

5 mg / kg 静注) の静脈内注射によって、実験的糖尿病を得た。そのようなラットは、S T Z ラットと呼ばれ、軽微な基底高血糖 (slight basal hyperglycaemia)、顕著なグルコース不耐性、およびインシュリン分泌の明らかな変動を特徴とする。ホメオスタシスを、ストレプトゾトシン注入 2 週間後に実施した耐糖能テストによって評価した。最後に低血糖活性を、「Zucker」ラットで評価した。「Zucker 脂質」f a / f a ラットは、13 M 系の自然突然変異の結果生まれたラットであり (Zucker & Zucker, 1961)、一般にインシュリン抵抗性があり肥満である。それらの肥満は、4 週齢から観察することができ、こうしてインシュリン抵抗性、高インシュリン血症、および高脂血症を伴う。このモデルは、肥満など関連の代謝障害を呈する糖尿病症状の予測となる。同様にホメオスタシスを、耐糖能試験によって評価した。

10

【0060】

経口耐糖能試験 (O G T T)

グルコースを、覚醒ラットに経口投与した (2 g / kg)。血液検体を、グルコース投与前、ならびに投与 10、20、30、40、60、90、および 120 分後に採取した。

【0061】

試験する生成物を、O G T T の 1 時間前に経口投与し、対照動物は溶媒 (アラビアゴム) の投与を受けた。

【0062】

本発明の化合物は、血糖値を非常に有意に低下させた。

20

【0063】

例えば、実施例 6 の化合物は、10 mg / kg で、非糖尿病 Wistar ラット、S T Z Wistar ラット、および Zucker ラットの血糖値をそれぞれ 13 %、18 %、および 14 % 低下させた。

【0064】

実施例 B：低脂血活性

本発明の化合物を、肥満に関連するインシュリン抵抗性のモデルとして用いた肥満の o b / o b マウスにおいて、インビボで試験した。例を挙げると、実施例 6 の化合物は、トリグリセリド (30 mg / kg / 日の用量で 4 日間慢性的に経口投与した後) を有意に 32 % (実施例 6 の化合物で処置した動物 v s 非処置動物) 低下させた。このモデルでは、本発明の化合物は、このように強力な血中脂質濃度低下剤であることも示された。

30

【0065】

実施例 C：ラットにおけるセロトニン再取込み部位に対する親和性の測定

本発明の化合物の親和性を、 $[^3\text{H}]$ - パロキセチンを用いた競合実験によって測定した。ラット前頭皮質からの膜を調製して、最終容量 0.4 ml の 0.25 nM $[^3\text{H}]$ - パロキセチンおよび冷却したリガンドと共に三重に 25 °C で 2 時間インキュベートした。インキュベーション緩衝液は、50 mM トリス塩酸 (pH 7.4)、120 mM NaCl、および 5 mM KCl を含有していた。10 μ M シタロプラムを用いて、非特異的結合を測定した。インキュベーション終了時に、培地をフィルターでろ過して、冷却した緩衝液 5 ml で 3 回洗浄した。フィルターに残留する放射能を、液体シンチレーションカウンタで測定した。I C₅₀ 値を決定するために、非線形回帰によって結合等温式を分析した。

40

【0066】

本発明の化合物は、セロトニン再取込み部位に対して、先行技術の化合物よりも弱い親和性しか示さず、これにより Irwin 試験 (実施例 D を参照) によって確認された中枢神経毒性が低いと思われた。

【0067】

例を挙げると、実施例 3 の化合物は、 2×10^{-6} M の I C₅₀ を有し、先行技術 (特許文献 8 参照) のもの：2 - [シクロヘキシル (フェニル) メチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール (1.5×10^{-7} M) を上回っていた。

50

【0068】

実施例D：急性毒性試験－Irwin試験

用量毎ラット3匹に、本発明の化合物の1種（蒸留水に0.5%カルボキシメチルセルロースを含む溶液に分散）を経口投与し、24時間後から一定間隔で観察した。Irwinによって記載された基準（非特許文献3参照）に従って、以下の症状：死亡率、鎮静、興奮、攻撃性、尾の形、痙攣、疼痛、振え、眼球突出、流涎、立毛、排便、恐怖など、の有無を記録した。この試験によって、毒性と挙動への影響とを評価することができた。

【0069】

治療係数（症状が中枢神経系に現れた用量に対する最小有効量の比）により、本発明の化合物は、先行技術のものよりも毒性が低いと思われた。

10

【0070】

実施例E：医薬組成物

【0071】

各々が用量10mgを含有する錠剤1000錠の製造のための処方：

実施例6の化合物	10g
ヒドロキシプロピルセルロース	2g
小麦デンプン	10g
乳糖	100g
ステアリン酸マグネシウム	3g
タルク	3g

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
C 0 7 D 403/06	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 409/06	C 0 7 D 409/06	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	
(72)発明者 コップ, マリーナ		
フランス国、エフー１４０００	カン、リュ・ドゥ・レビッセイ	４２
(72)発明者 ランスロ, ジャンーシャルル		
フランス国、エフー１４４００	ル・ブール、ツール・アン・ベサン・エールエヌ	１３
(72)発明者 ルメートル, ステファーン		
フランス国、エフー２７７２０	ボア・ル・ロワ、リュ・ドゥ・ブリュエーラ	２９
(72)発明者 カニャール, ダニエル・アンリ		
フランス国、エフー７８２３０	ル・ペク、アヴニユ・ドゥ・ラ・レピュブリク	２２
(72)発明者 ビゾーエスピアル, ジャンーギ		
フランス国、エフー７５０１５	パリ、リュ・ドゥ・ラ・コンヴァンション	２
(72)発明者 レナール, ピエール		
フランス国、エフー７８１５０	ル・シェスネイ、アヴニユ・デュ・パルク	３
Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC23 CC92 DD04 DD12 DD23 EE01		
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC38 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA70		
ZC33 ZC35		