

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4223075号  
(P4223075)

(45) 発行日 平成21年2月12日 (2009. 2. 12)

(24) 登録日 平成20年11月28日 (2008. 11. 28)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>C07D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 471/04	1 1 2 Z
<b>A 6 1 K 31/4745</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4745	
<b>A 6 1 P 11/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
<b>A 6 1 P 17/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1

請求項の数 8 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願平10-522120  
 (86) (22) 出願日 平成9年11月5日 (1997. 11. 5)  
 (65) 公表番号 特表2001-503442 (P2001-503442A)  
 (43) 公表日 平成13年3月13日 (2001. 3. 13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1997/006096  
 (87) 国際公開番号 W01998/021208  
 (87) 国際公開日 平成10年5月22日 (1998. 5. 22)  
 審査請求日 平成16年11月5日 (2004. 11. 5)  
 (31) 優先権主張番号 19646298.3  
 (32) 優先日 平成8年11月11日 (1996. 11. 11)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)  
 (31) 優先権主張番号 96118188.0  
 (32) 優先日 平成8年11月13日 (1996. 11. 13)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者  
 ニコメッド ゲゼルシャフト ミット ベ  
 シュレンクテル ハフツング  
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク  
 ーグルデンーシュトラッセ 2  
 (74) 代理人  
 弁理士 矢野 敏雄  
 (74) 代理人  
 弁理士 山崎 利臣  
 (74) 代理人  
 弁理士 久野 琢也  
 (74) 代理人  
 弁護士 ラインハルト・アインゼル

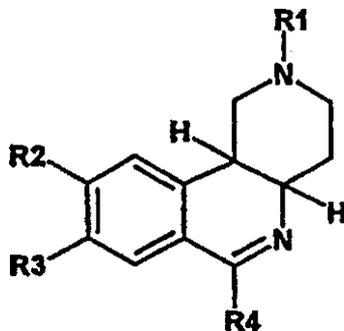
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 気管支治療薬としてのベンゾナフチリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I



(I)

[ 式中の R 1 がメチルであり、R 2 がエトキシであり、R 3 がメトキシ又はエトキシであり、R 4 が R 5 及び R 6 により置換されているフェニル基であり、その際、R 5 が水素であり、R 6 が C O - R 7 又は C O - R 8 であり、その際、R 7 が 1 ~ 4 C - アルコキシであり、R 8 が N ( R 8 1 ) R 8 2 であり、その際、R 8 1 及び R 8 2 が各々相互に無関係に 1 ~ 4 C - アルキル又は 5 ~ 7 C - シクロアルキルであるか又は R 8 1 及び R 8 2 が一緒になって、両方が結合している窒素を含めて、1 - ピペリジル又は 1 - ヘキサヒドロアゼピニル基である ] の化合物及びこれら化合物の塩。

【請求項 2】

式中の 4 a 及び 1 0 b 位の水素原子が相互にシス位で存在する、請求項 1 に記載の式 I の化合物又はこれら化合物の塩。

【請求項 3】

出発化合物として使用することができる、旋光度  $[\alpha]^{22}_D = -57.1^\circ$  (c=1、メタノール) を有する化合物 ( - ) - シス - 4 - アミノ - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジンジヒドロクロリドと、4 a 及び 1 0 b 位で同じ絶対配置を有する、請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 4】

( - ) - シス - 4 - アミノ - 3 - ( 3 , 4 - ジエトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジンジヒドロクロリド又は ( - ) - シス - 4 - アミノ - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ ) - 1 - メチルピペリジンジヒドロクロリドから出発して製造することができる、シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - ( 4 - イソプロポキシカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] - ナフチリジン ; シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - ( 4 - ジイソプロピルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジン ; シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - ( 4 - N - シクロヘキシル - N - イソプロピルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] - ナフチリジン ; シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - ( 4 - ジブチルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] - ナフチリジン ; シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - [ 4 - (ヘキサヒドロアゼピン - 1 - イル - カルボニル)フェニル ] - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] - ナフチリジン ; シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - [ 4 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル)フェニル ] - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] - ナフチリジン ; シス - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - ( 4 - ジイソプロピルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] - ナフチリジン ; シス - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - ( 4 - ジブチルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] - ナフチリジン ; シス - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [ 4 - (ヘキサヒドロアゼピン - 1 - イル - カルボニル)フェニル ] - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] - ナフチリジン ; シス - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [ 4 - (ピペリジン - 1 - イル - カルボニル)フェニル ] - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a - 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] - ナフチリジンから選択した化合物及びこれら化合物の塩。

【請求項 5】

( - ) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - ( 4 - ジイソプロピルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンまたはその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

( - ) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - ( 4 - ジイソプロピルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンヒドロクロリドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

慣用の製薬学的助剤および / または佐薬と組み合わせた、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の 1 以上の化合物またはその化合物の塩を含む 気道疾患用医薬。

【請求項 8】

慣用の製薬学的助剤および / または佐薬と組み合わせた、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の 1 以上の化合物またはその化合物の塩を含む 皮膚病用医薬。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は、医薬品製造用の製薬工業で使用される、新規 6 - フェニルベンゾナフチリジンに関する。

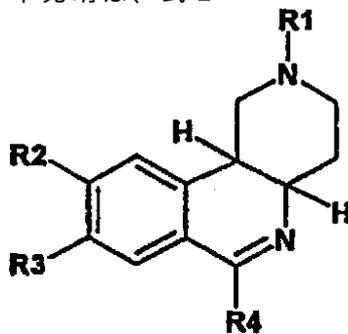
#### 公知技術背景

西ドイツ特許 (DE - A) 第 2 1 2 3 3 2 8 号明細書及び米国特許第 3 8 9 9 4 9 4 号明細書には、血小板凝集の著しい抑制を特徴とする置換されたベンゾナフチリジンが記載されている。欧州特許 (EP) 第 2 4 7 9 7 1 号及び国際特許 (WO) 9 1 / 1 7 9 9 1 号は、炎症性気道障害の治療用の 6 - フェニル - ベンゾナフチリジンを記載している。

#### 発明の詳細な説明

さて、詳細に記載され、欧州特許第 2 4 7 9 7 1 号明細書又は WO 9 1 / 1 7 9 9 1 号明細書の化合物とは、特に 6 - フェニル環における置換により相違している、下記式 I の化合物が意外な特別に有利な特性を有することを見出した。

本発明は、式 I



(I)

[ 式中、R 1 は 1 ~ 4 C - アルキルであり、R 2 は、ヒドロキシル、1 ~ 4 C - アルコキシ、3 ~ 7 C - シクロアルコキシ、3 ~ 7 C - シクロアルキルメトキシ又は完全にか又は主として弗素により置換された 1 ~ 4 C - アルコキシであり、R 3 は、ヒドロキシル、1 ~ 4 C - アルコキシ、3 ~ 7 C - シクロアルコキシ、3 ~ 7 C - シクロアルキルメトキシ又は完全にか又は主として弗素により置換された 1 ~ 4 C - アルコキシであるか、又は R 2 及び R 3 は一緒になって 1 ~ 2 C - アルキレンジオキシ基であり、R 4 は R 5 及び R 6 により置換されているフェニル基であり、その際、R 5 は水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、1 ~ 4 C - アルキル、トリフルオルメチル又は 1 ~ 4 C - アルコキシであり、R 6 は CO - R 7 又は CO - R 8 であり、その際、R 7 は、ヒドロキシル、1 ~ 8 C - アルコキシ、3 ~ 7 C - シクロアルコキシ又は 3 ~ 7 C - シクロアルキルメトキシであり、R 8 は N ( R 8 1 ) R 8 2 であり、その際、R 8 1 及び R 8 2 は各々相互に無関係に水素、1 ~ 7 C - アルキル、3 ~ 7 C - シクロアルキル又は 3 ~ 7 C - シクロアルキルメチルであるか又は R 8 1 及び R 8 2 は一緒になって両方が結合している窒素を含めて 1 - ピロリジニル、1 - ピペリジル、1 - ヘキサヒドロアゼピニル又は 4 - モルホリニル基である ] の化合物及びこれら化合物の塩に関する。

1 ~ 4 C - アルキルは、炭素原子 1 ~ 4 個を有する、直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を表わす。挙げられる例は、ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、プロピル、イソプロピル及び有利にはエチル及びメチル基である。

1 ~ 4 C - アルコキシは、酸素原子に加えて、炭素原子 1 ~ 4 個を有する直鎖状又は分枝鎖状アルキル基を含有する基を表わす。挙げられる例は、ブトキシ、イソブトキシ、s - ブトキシ、t - ブトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ及び有利にはエトキシ及びメトキシ基である。

3 ~ 7 C - シクロアルコキシは、例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ及びシクロヘプチルオキシを表わし、その中で、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ及びシクロペンチルオキシが有利である。

3 ~ 7 C - シクロアルキルメトキシは、例えばシクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ及びシクロヘプチルメトキシを表わし、その中で、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ及びシクロペンチ

10

20

30

40

50

ルメトキシが有利である。

完全にか又は主として弗素により置換された1～4C-アルコキシとしては、例えば2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオルプロポキシ、ペルフルオルエトキシ、1, 1, 2, 2, -テトラフルオルエトキシ、1, 2, 2-トリフルオルエトキシ、トリフルオルメトキシ、特に2, 2, 2-トリフルオルエトキシ及び有利にはジフルオルメトキシ基が挙げられる。

1～2C-アルキレンジオキシは、例えばメチレンジオキシ(-O-CH<sub>2</sub>-O-)又はエチレンジオキシ基(-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-)を表わす。

ハロゲンは本発明では弗素、塩素又は臭素である。

1～8C-アルコキシは、酸素原子に加えて、炭素原子1～8個を有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を含有する基を表わす。挙げられる例は、オクチルオキシ、ヘプチルオキシ、ヘキシルオキシ、ペンチルオキシ、メチルブトキシ、エチルプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、プロポキシ、又は有利にはイソプロポキシ、エトキシ又はメトキシ基である。

1～7C-アルキルは、炭素原子1～7個を有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を表わす。挙げられる例は、ヘプチル、イソヘプチル(5-メチルヘキシル)、ヘキシル、イソヘキシル(4-メチルペンチル)、ネオヘキシル(3, 3-ジメチルブチル)、ペンチル、イソペンチル(3-メチルブチル)、ネオペンチル(2, 2-ジメチルプロピル)、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、プロピル、イソプロピル、エチル又はメチル基である。

3～7C-シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル基を表わす。

3～7C-シクロアルキルメチルは、前記3～7C-シクロアルキル基の1つにより置換されたメチル基を表わす。挙げられる例は、シクロアルキルメチル基、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル及びシクロペンチルメチルである。

式Iの化合物の好適な塩は、置換に応じて、全ての酸付加塩又は全ての塩基との塩である。特に、薬学で慣用の無機及び有機の酸及び塩基の薬理学的に認容性の塩が挙げられる。これらの好適な塩は、一方では、酸、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D-グルコン酸、安息香酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、琥珀酸、蔞酸、酒石酸、エンボン酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又は3-ヒドロキシル-2-ナフトン酸との水溶性及び水に不溶性の酸付加塩であり、その際、酸は-塩基酸が関与するか又は多塩基酸が関与するかに応じて及びどの塩が所望されるかに応じて-当分子量比又はそれとは異なる比で使用される。

他方-例えばカルボキシル置換の場合には-塩基との塩も好適である。挙げられる塩基との塩の例は、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウム)又はカルシウム、アルミニウム、マグネシウム、チタン、アンモニウム、メグルミン又はグアニジウム塩であり、この場合にも塩基は塩製造で当分子量比又はそれとは異なる量比で使用される。

例えば工業的規模での本発明による化合物の製造の工程生成物として、最初に得られる薬理学的に非認容性の塩は当業者に公知の方法により薬理学的に認容性の塩に変えられる。専門家の知識により、本発明の化合物並びにその塩は、例えば結晶形で単離される場合には、異なる量の溶剤を含有することができる。従って、全ての溶剤及び特に式Iの化合物の全ての水和物並びに全ての溶媒化合物及び特に式Iの化合物の塩の全ての水和物が本発明の範囲に含まれる。

強調される式Iの化合物は、式中のR<sub>1</sub>が1～4C-アルキルであり、R<sub>2</sub>が1～4C-アルコキシ、3～7C-シクロアルコキシ、3～7C-シクロアルキルメトキシ又は完全にか又は主として弗素により置換された1～2C-アルコキシであり、R<sub>3</sub>が1～4C-アルコキシ、3～7C-シクロアルコキシ、3～7C-シクロアルキルメトキシ又は完全にか又は主として弗素により置換された1～2C-アルコキシであり、R<sub>4</sub>がR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>により置換されているフェニル基であり、その際、R<sub>5</sub>が水素、ヒドロキシル、ハロゲ

10

20

30

40

50

ン、ニトロ、1～4C-アルキル、トリフルオルメチル又は1～4C-アルコキシであり、R6がCO-R7又はCO-R8であり、その際、R7がヒドロキシル、1～8C-アルコキシ、3～7C-シクロアルコキシ又は3～7C-シクロアルキルメトキシであり、R8がN(R81)R82であり、その際、R81及びR82が各々相互に無関係に水素、1～7C-アルキル、3～7C-シクロアルキル又は3～7C-シクロアルキルメチルであるか、又はR81及びR82が一緒になって、両方が結合している窒素を含めて、1-ピペリジル、1-ヘキサヒドロアゼピニル又は4-モルホリニル基であるような化合物及びこれらの化合物の塩である。

強調される式Iの化合物の態様の一つは、式中のR1が1～4C-アルキルであり、R2が1～4C-アルコキシ、3～7C-シクロアルコキシ、3～7C-シクロアルキルメトキシ又は完全にか又は主として弗素により置換された1～2C-アルコキシであり、R3が1～4C-アルコキシ、3～7C-シクロアルコキシ、3～7C-シクロアルキルメトキシ又は完全にか又は主として弗素により置換された1～2C-アルコキシであり、R4がR5及びR6により置換されているフェニル基であり、その際、R5が水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、1～4C-アルキル、トリフルオルメチル又は1～4C-アルコキシであり、R6がCO-R7又はCO-R8であり、その際、R7が、ヒドロキシル、1～8C-アルコキシ、3～7C-シクロアルコキシ又は3～7C-シクロアルキルメトキシであり、R8がN(R81)R82であり、その際、R81及びR82が各々相互に無関係に水素、1～7C-アルキル、3～7C-シクロアルキル又は3～7C-シクロアルキルメチルであるか又はR81及びR82が一緒になって、両方が結合している窒素を含めて、1-ピペリジル又は1-ヘキサヒドロアゼピニル基であるような化合物及びこれらの化合物の塩である。

特に強調される式Iの化合物は、式中のR1がメチルであり、R2が1～4C-アルコキシ、3～7C-シクロアルコキシ又は完全にか又は主として弗素により置換された1～2C-アルコキシであり、R3が1～4C-アルコキシ、3～7C-シクロアルコキシ又は完全にか又は主として弗素により置換された1～2C-アルコキシであり、R4がR5及びR6により置換されているフェニル基であり、その際、R5が水素、ヒドロキシル、1～4C-アルキル又は1～4C-アルコキシであり、R6がCO-R7又はCO-R8であり、その際、R7が、ヒドロキシル、1～8C-アルコキシ又は3～7C-シクロアルコキシであり、R8がN(R81)R82であり、その際、R81及びR82が各々相互に無関係に水素、1～7C-アルキル又は3～7C-シクロアルキルであるか又はR81及びR82が一緒になって、両方が結合している窒素を含めて、1-ピペリジル、1-ヘキサヒドロアゼピニル又は4-モルホリニル基であるような化合物及びこれらの化合物の塩である。

特に強調される式Iの化合物の態様の一つは、式中のR1がメチルであり、R2が1～4C-アルコキシ、3～7C-シクロアルコキシ又は完全にか又は主として弗素により置換された1～2C-アルコキシであり、R3が1～4C-アルコキシ、3～7C-シクロアルコキシ又は完全にか又は主として弗素により置換された1～2C-アルコキシであり、R4がR5及びR6により置換されているフェニル基であり、その際、R5が水素、ヒドロキシル、1～4C-アルキル又は1～4C-アルコキシであり、R6がCO-R7又はCO-R8であり、その際、R7が、ヒドロキシル、1～8C-アルコキシ又は3～7C-シクロアルコキシであり、R8がN(R81)R82であり、その際、R81及びR82が各々相互に無関係に水素、1～7C-アルキル又は3～7C-シクロアルキルであるような化合物及びこれらの化合物の塩である。

有利な式Iの化合物は、式中のR1がメチルであり、R2がメトキシ又はエトキシであり、R3がメトキシ又はエトキシであり、R4がR5及びR6により置換されているフェニル基であり、その際、R5が水素であり、R6がCO-R7又はCO-R8であり、その際、R7がヒドロキシル又は1～8C-アルコキシであり、R8がN(R81)R82であり、その際、R81及びR82が各々相互に無関係に、水素又は1～4C-アルキル又は5～7C-シクロアルキルであるか又はR81及びR82が一緒になって、両方が結合

10

20

30

40

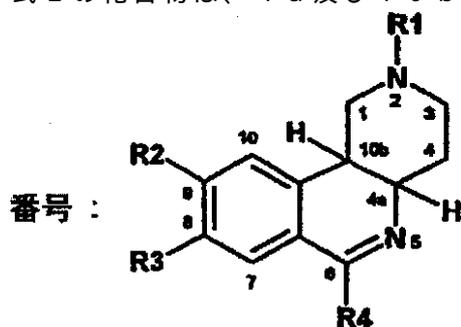
50

している窒素を含めて、1 - ピペリジル、1 - ヘキサヒドロアゼピニル又は4 - モルホリニル基であるような化合物及びこれらの化合物の塩である。

有利な式 I の化合物の態様の一つは、式中の R 1 がメチルであり、R 2 が、メトキシ又はエトキシであり、R 3 がメトキシ又はエトキシであり、R 4 が R 5 及び R 6 により置換されているフェニル基であり、その際、R 5 が水素であり、R 6 が C O - R 7 又は C O - R 8 であり、その際、R 7 が、ヒドロキシル又は 1 ~ 8 C - アルコキシであり、R 8 が N ( R 8 1 ) R 8 2 であり、その際、R 8 1 及び R 8 2 が各々相互に無関係に水素又は 1 ~ 4 C - アルキルであるような化合物及びこれらの化合物の塩である。

特に有利な式 I の化合物は、式中の R 1 がメチルであり、R 2 がエトキシであり、R 3 がメトキシ又はエトキシであり、R 4 が R 5 及び R 6 により置換されているフェニル基であり、その際、R 5 が水素であり、R 6 が C O - R 7 又は C O - R 8 であり、その際、R 7 が 1 ~ 4 C - アルコキシであり、R 8 が N ( R 8 1 ) R 8 2 であり、その際、R 8 1 及び R 8 2 が各々相互に無関係に、1 ~ 4 C - アルキル又は 5 ~ 7 C - シクロアルキルであるか又は R 8 1 及び R 8 2 が一緒になって、両方が結合している窒素を含めて、1 - ピペリジル、又は 1 - ヘキサヒドロアゼピニル基であるような化合物及びこれらの化合物の塩である。

式 I の化合物は、4 a 及び 1 0 b 位にキラル中心を有するキラル化合物である。



従って本発明は、考えられる全ての純粋なジアステレオマー及び純粋なエナンチオマー及びその任意の混合比の混合物（ラセミ体を含む）である。式中、4 a 及び 1 0 b 位の水素原子が相互にシス位であるような式 I の化合物が有利である。純粋なシスエナチオマー及びその任意の混合比及びラセミ体を含む混合物が特に有利である。

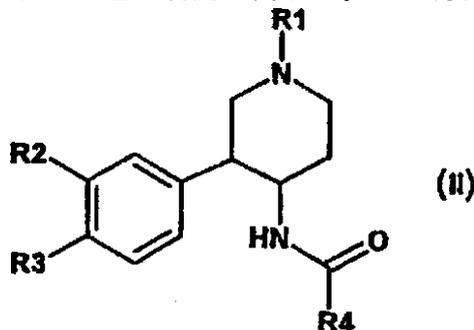
これに関連して、4 a 及び 1 0 b 位に同じ絶対配置を有するような式 I の化合物、例えば旋光度  $[\alpha]_D^{22} = -57.1^\circ$  (c=1、メタノール) を有する化合物 ( - ) - シス - 4 - アミノ - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - 1 - メチルピペリジンジヒドロクロリドが特に有利であり、これは出発物質として使用することができ、西ドイツ特許第 4 2 1 7 4 0 1 号明細書に記載されている。

殊に強調すべきものは、出発化合物 ( - ) - シス - 4 - アミノ - 3 - ( 3 , 4 - ジエトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジンジヒドロクロリド (例 F) 又は ( - ) - シス - 4 - アミノ - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジンジヒドロクロリド (例 0) から製造することができ、かつシス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - ( 4 - イソプロポキシカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] - ナフチリジン ; シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - ( 4 - イソプロピルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] - ナフチリジン ; シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - ( 4 - N - シクロヘキシル - N - イソプロピルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] - ナフチリジン ; シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - ( 4 - ジブチルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] - ナフチリジン ; シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - [ 4 - (ヘキサヒドロアゼピン - 1 - イル - カルボニル)フェニル ] - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] - ナフチリジン ; シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - [ 4 - (ピペ

リジン - 1 - イルカルボニル)フェニル] - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ[c][1, 6] - ナフチリジン; シス - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - ジイソプロピルアミノカルボニルフェニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ[c][1, 6] - ナフチリジン; シス - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - ジブチルアミノカルボニルフェニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ[c][1, 6] - ナフチリジン; シス - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [4 - (ヘキサヒドロアゼピン - 1 - イルカルボニル)フェニル] - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ[c][1, 6] - ナフチリジン; シス - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [4 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル)フェニル] - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ[c][1, 6] - ナフチリジンから選択される式 I の化合物及びこれら化合物の塩である。

エナンチオマーは公知方法(例えば相応するジアステレオマー化合物を製造し、分離することによって)によるか又は立体選択的合成法により分離することができる。このような分離方法及び合成方法は、例えば欧州特許第 2 4 7 9 7 1 号明細書及び西ドイツ特許第 4 2 1 7 4 0 1 号明細書に記載されている。

本発明は更に、式中の R 1、R 2、R 3 及び R 4 が前記したものを表わす式 I の化合物及びその塩の製法に関する。この方法は、式 I I

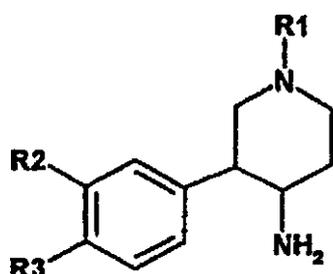


[式中、R 1、R 2、R 3 及び R 4 は前記のものを表わす] の化合物に環縮合反応を行い、所望により得られた式 I の化合物をその塩に変えるか又は所望により得られた式 I の化合物の塩を次いで遊離化合物に変えることから成る。

所望により、得られた式 I の化合物を誘導體化により式 I のその他の化合物に変えることができる。例えば、式中の R 4 が R 5 及び R 6 により置換されたフェニル基であり、R 6 がエステル基である、式 I の化合物から、酸性又はアルカリ性加水分解により相応する酸を得ることができるか又は式中の R 8 1 及び R 8 2 が前記のものを表わす式 HN(R 8 1)R 8 2 のアミンと反応させることにより相応するアミドを製造することができる。これらの反応は、当業者に公知の方法と同様にして、例えば下記実施例に記載したようにして実施される。

環縮合は、当業者に公知の方法でビシュラー - ナピラルスキー (Bischler - Napieralski) (例えば J. Chem. Soc., 1956, 4280 ~ 4282 に記載のようにして) により、好適な縮合剤、例えばポリリン酸、五塩化リン、三塩化リン、五酸化リン、塩化チオニル又は有利にはオキシ三塩化リンの存在下に、好適な不活性溶剤、例えば塩素化炭化水素、例えばクロロホルム又は環状炭化水素、例えばトルエン又はキシレンまたその他の不活性溶剤、例えばアセトニトリル中で又はその他の溶剤を用いずに過剰の縮合剤を用いて、有利には高めた温度で、特に使用される溶剤又は縮合剤の沸点温度で行う。

式中の R 1、R 2、R 3 及び R 4 が前記のものを表わす式 I I の化合物は、式 I I I



(III)

[式中、R1、R2及びR3は前記のものを表わす]の相応する化合物から、式R4-CO-X[式中、R4は前記のものを表わし、Xは好適な脱離基、有利には塩素原子である]の化合物と反応させることにより得られる。例えばベンゾイル化は下記実施例に記載のように、アインホルン(Einhorn)法、ショッテン-バウマン(Scotten-Baumann)変法又は“ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイアティー(Journal of the Chemical Society)”(C)1805~1808頁(1971年)に記載のようにして実施される。

10

式IIIの化合物のシス/トランスラセミ体混合物及び純粋なシスラセミ体の製造は、例えば米国特許第3899494号明細書、西ドイツ特許(DE-A)第2123328号及び第1695782号明細書に記載されている。式IIIの化合物の純粋なシスエナンチオマーは、例えば欧州特許第0247971号明細書及び西ドイツ特許第4217401号明細書に記載されているような方法により得られる。

式R4-CO-Xの化合物は、公知であるか又は公知方法で製造することができる。

20

本発明による物質は、それ自体公知方法で、例えば溶剤を真空中で溜去し、得られた残分を好適な溶剤から再結晶させることによって又は慣用の精製法の一つ、例えば、適当な支持体材料を用いるカラムクロマトグラフィーにより単離し、精製される。

塩は、遊離化合物を適当な溶剤、例えば塩素化炭化水素、例えば塩化メチレン又はクロロホルム又は低分子量の脂肪族アルコール(エタノール、イソプロパノール)(これは所望の酸又は塩基を含有するか又はこれに所望の酸又は塩基を次いで添加する)中に溶解させることによって得られる。塩は濾過し、再沈殿、付加塩用の非溶剤を用いる沈澱によるか又は溶剤を蒸発させることによって得られる。得られた塩を遊離化合物に変えることができ、反対に遊離化合物をこれを塩に変えることも、アルカリ性化又は酸性化によってできる。この様にして薬理的に非認容性の塩を薬理的に認容性の塩に変えることができる。

30

次に実施例につき本発明を詳説するが、本発明はこれに制限されるものではない。製造が詳細に記載されてないが、式Iのその他の化合物も同様にしてか又は当業者に自体公知の方法で慣用の方法技術を用いて製造することができる。

実施例中、m.p.は融点、hは時間、RTは室温、EFは実験式、MWは分子量、cal c.は計算値を表わす。実施例中に記載の化合物及びその塩は本発明の有利な目的物である。

#### 実施例

##### 最終生成物

1. (-)-シス-8,9-ジメトキシ-6-(4-メトキシカルボニルフェニル)-2-メチル-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロベンゾ[c][1,6]ナフチリジンヒドロクロリド

40

(-)-シス-テレフタル酸N-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチルピペリジン-4-イル]アミドモノメチルエステル2.31gをアセトニトリル25ml及びオキシ三塩化燐3ml中で4時間還流下で加熱し沸騰させる。過剰のオキシ三塩化燐を溜去した後、残分をジクロルメタンと飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間に分配させる。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮させる。固体残分をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、主生成フラクションを分離し、濃縮させる。固体残分を少量のメタノール中に溶解させ、この溶液を等量のHCl水溶液で処理し、濃縮させる。固体残分をメタノール/ジエチルエーテル中で再結晶させる。標題化合物1.76g(理

50

論値の70%)が、融点188~192を有する1.25塩酸塩0.5水和物として得られる(非鋭敏な、緩慢な潮解性)。

EF:  $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1.25 HCl \times 0.5 H_2O$ ; MW: 449.05

元素分析: 計算値: C 61.52 H 6.34 Cl 9.87 N 6.24

測定値: C 61.52 H 6.19 Cl 9.93 N 6.23

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$  (c=1, メタノール).

相応する下記出発化合物から出発して、下記の標題化合物が例1と同様にして得られる。

2. (-) - シス - 8, 9 - ジメトキシ - 6 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ [c] [1, 6] ナフチリジンヒドロクロリド

10

EF:  $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1.1 HCl \times 0.23 H_2O$ ; MW: 438.69; m.p. 約155°C から緩慢な潮解性;

収率: 理論値の63%

元素分析: 計算値: C 63.08 H 6.32 Cl 8.90 N 6.40

測定値: C 63.13 H 6.53 Cl 8.81 N 6.53

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -90.8^\circ$  (c=1, メタノール).

3. (-) - シス - 8, 9 - ジメトキシ - 6 - (4 - イソプロポキシカルボニルフェニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ [c] [1, 6] ナフチリジンヒドロクロリド

20

EF:  $C_{25}H_{30}N_2O_4 \times 1.15 HCl \times 0.8 H_2O$ ; MW: 478.79; m.p. 166-170°C; 収率: 理論値の65%;

元素分析: 計算値: C 62.84 H 6.88 Cl 8.53 N 5.86

測定値: C 62.92 H 7.06 Cl 8.44 N 6.04

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -40.4^\circ$  (c=1, メタノール).

4. (-) - シス - 8, 9 - ジメトキシ - 6 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ [c] [1, 6] ナフチリジンヒドロクロリド

EF:  $C_{25}H_{30}N_2O_4 \times 1.25 HCl \times 1.12 H_2O$ ; MW: 485.9; m.p. 143-148°C; 収率: 理論値の76%

元素分析: 計算値: C 61.79 H 6.97 Cl 8.18 N 5.76

測定値: C 61.88 H 6.88 Cl 8.34 N 5.70

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -50.2^\circ$  (c=1, メタノール).

5. (-) - シス - 8, 9 - ジメトキシ - 6 - (4 - イソプロポキシカルボニルフェニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ [c] [1, 6] ナフチリジンヒドロクロリド

EF:  $C_{27}H_{34}N_2O_4 \times 1.1 HCl \times 0.83 H_2O$ ; MW: 505.64; m.p. 205-209°C, 約165°C から緩慢な凝集

収率: 理論値の69%

元素分析: 計算値: C 64.17 H 7.33 Cl 7.72 N 5.65

測定値: C 64.29 H 7.37 Cl 7.80 N 5.65

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -47.1^\circ$  (c=1, メタノール).

6. (-) - シス - 6 - (4 - アミノカルボニルフェニル) - 8, 9 - ジメトキシフェニル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ [c] [1, 6] ナフチリジン

例1からの標題化合物をメタノール及び濃アンモニア溶液の1+1容量混合物中で室温で48時間放置する。完全に濃縮させた後、固体残分をメタノール1容量部及びジエチルエーテル10容量部の混合物中で再結晶させる。理論値の51%の融点229~232の標題化合物が得られる。

40

EF:  $C_{27}H_{25}N_3O_3$ ; MW: 379.46;

元素分析: 計算値: C 69.64 H 6.64 N 11.07

測定値: C 69.41 H 6.54 N 11.00

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -104.7^\circ$  (c=1, メタノール).

7. ( - ) - シス - 6 - ( 4 - カルボニルフェニル ) - 8 , 9 - ジメトキシフェニル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジン

例 1 からの標題化合物のエステル基をメタノール及び 2 N 水酸化ナトリウム溶液の混合物中で室温で加水分解する。加水分解完了後、混合物を適量の塩酸の添加により中和し、得られた懸濁液を十分に濃縮する (メタノールの除去)。固体残分を水を用いて懸濁させ、吸引を用いて濾別する。水で完全に洗浄した後、濾過残分は標題化合物から成り、これは乾燥後融点 237 ~ 240 を有する。

10

EF:  $C_{22}H_{24}N_2O_4 \times 0.5 H_2O$ ; MW: 389.46; 収率: 理論値の 80%

元素分析: 計算値: C 67.85 H 6.47 N 7.19

測定値: C 68.05 H 6.62 N 7.24

例 7 と同様にして下記の 2 種類の標題化合物が、対応する前記エステルの加水分解により得られる。

8. ( - ) - シス - 6 - ( 3 - カルボキシフェニル ) - 8 , 9 - ジメトキシフェニル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジン

20

EF:  $C_{22}H_{24}N_2O_4$ ; MW: 380.45; 収率: 理論値の 76% ; m.p. 約 168° から緩慢な凝集

約 230°C から分解

9. ( - ) - シス - 6 - ( 4 - カルボキシフェニル ) - 8 , 9 - ジエトキシフェニル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジン

EF:  $C_{24}H_{28}N_2O_4$ ; MW: 408.50; 収率: 理論値の 88% ; m.p. >240°C (分解).

下記標題化合物は、例 1 と同様にして、4 位で適切に置換されたピペリジンを環縮合の出発化合物として使用する場合に得られる。これらは、出発化合物 A に関する前記の方法で、適切なテレフタル酸モノアミドを使用する際に得られる。

30

10. ( - ) - シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - ( 4 - ジメチルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

EF:  $C_{28}H_{33}N_3O_3 \times HCl \times H_2O$ ; MW: 490.05; m.p.: 142-150°C (固体発泡生成物);

収率: 理論値の 46% ;

元素分析: 計算値: C 63.73 H 7.40 Cl 7.23 N 8.57

測定値: C 64.08 H 7.32 Cl 7.48 N 8.31

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -28.9^\circ$  (c=1, メタノール).

40

11. ( - ) - シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - ( 4 - ジイソプロピルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

EF:  $C_{30}H_{41}N_3O_3 \times HCl \times 1.4 H_2O$ ; MW: 553.37; m.p.: 164-180°C (不鮮明な範囲);

収率: 理論値の 30% ;

元素分析: 計算値: C 65.12 H 8.16 Cl 6.41 N 7.59

測定値: C 64.85 H 8.29 Cl 6.50 N 7.68

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -42.0^\circ$  (c=1, メタノール).

12. ( - ) - シス - 8 , 9 - ジメトキシ - 6 - ( 4 - ジイソプロピルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

50

1, 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

EF:  $C_{28}H_{37}N_3O_3 \times HCl \times 2.4 H_2O$ ; MW: 542.32; m.p.: 175-185°C (不鮮明な範囲);

収率: 理論値の 24% ;

元素分析: 計算値: C 62.01 H 7.77 Cl 6.54 N 7.75

測定値: C 61.88 H 7.81 Cl 6.68 N 7.73

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -60.6^\circ$  (c=1, メタノール).

13 . ( - ) - シス - 8 , 9 - ジメトキシ - 6 - ( 4 - ジメチルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 10 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

EF:  $C_{24}H_{29}N_3O_3 \times HCl \times 0.6 H_2O$ ; MW: 454.79; m.p.: 226-228°C (分解);

収率: 理論値の 21% ;

元素分析: 計算値: C 63.38 H 6.92 Cl 7.80 N 9.24

測定値: C 63.10 H 7.13 Cl 8.12 N 9.14

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -58.0^\circ$  (c=1, メタノール).

14 . ( + ) - シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 2 - メチル - 6 - [ 4 - ( 4 - モルホリノカルボニル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 10 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

EF:  $C_{28}H_{35}N_3O_4 \times 1.25 HCl \times H_2O$ ; MW: 541.20; m.p.: 165-170°C (不鮮明な範囲);

収率: 理論値の 45% ;

元素分析: 計算値: C 62.14 H 7.12 Cl 8.19 N 7.76

測定値: C 62.30 H 7.21 Cl 7.96 N 7.35

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = +12.4^\circ$  (c=1, メタノール).

15 . ( + ) - シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - ( 4 - ジシクロヘキシルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 10 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

EF:  $C_{36}H_{49}N_3O_3 \times 1.2 HCl \times 1.4 H_2O$ ; MW: 640.78; m.p.: 195-202°C (不鮮明な範囲);

収率: 理論値の 65% ;

元素分析: 計算値: C 67.48 H 8.34 Cl 6.64 N 6.56

測定値: C 67.53 H 8.16 Cl 6.62 N 6.71

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = +24.2^\circ$  (c=1, メタノール).

16 . ( + ) - シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - ( 4 - N - シクロヘキシル - N - イソプロピルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 10 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

EF:  $C_{33}H_{45}N_3O_3 \times 1.25 HCl \times 1 H_2O$ ; MW: 595.33; m.p.: 163-195°C (不鮮明な範囲);

収率: 理論値の 57% ;

元素分析: 計算値: C 66.58 H 8.17 Cl 7.44 N 7.06

測定値: C 66.71 H 8.04 Cl 7.42 N 7.25

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = +21.6^\circ$  (c=1, メタノール).

17 . ( + ) - シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - ( 4 - ジブチルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 10 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

10

20

30

40

EF:  $C_{32}H_{45}N_3O_3 \times 2 HCl \times 0.9 H_2O$ ; MW: 608.88; m.p.: 144-162°C (不鮮明な範囲; 分解);

収率: 理論値の62% ;

元素分析: 計算値: C 63.13 H 8.08 Cl 11.65 N 6.90

測定値: C 63.29 H 8.18 Cl 11.61 N 6.80

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = +191.7^\circ$  (c=1, メタノール).

18. ( - ) - シス - 8 , 9 - ジエトキシ - 6 - [ 4 - ( ヘキサヒドロアゼピン - 1 - イル - カルボニル ) フェニル ] - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 10 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

EF:  $C_{30}H_{39}N_3O_3 \times 1.2 HCl \times 0.6 H_2O$ ; MW: 544.23; m.p.: 138-154°C (不鮮明な範囲);

収率: 理論値の58% ;

元素分析: 計算値: C 66.21 H 7.66 Cl 7.81 N 7.72

測定値: C 66.17 H 7.70 Cl 7.80 N 7.71

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -11.5^\circ$  (c=1, メタノール).

19. ( - ) - シス - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - ( 4 - ジイソプロピルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 10 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

EF:  $C_{29}H_{39}N_3O_3 \times HCl \times 0.6 H_2O$ ; MW: 524.92; m.p.: 175-179°C (不鮮明);

収率: 理論値の67% ;

元素分析: 計算値: C 66.36 H 7.91 Cl 6.75 N 8.01

測定値: C 66.28 H 7.99 Cl 6.87 N 7.97

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -42.7^\circ$  (c=1, メタノール).

20. ( - ) - シス - 8 - エトキシ - 9 - メトキシ - 6 - ( 4 - ジイソプロピルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 10 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

EF:  $C_{29}H_{39}N_3O_3 \times 1.03 HCl \times 0.94 H_2O$ ; MW: 532.16; m.p.: 176-179°C (不鮮明);

収率: 理論値の43% ;

元素分析: 計算値: C 65.49 H 7.94 Cl 6.87 N 7.90

測定値: C 65.43 H 7.71 Cl 6.86 N 7.99

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -48.0^\circ$  (c=1, メタノール).

21. ( - ) - シス - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - ( 4 - メトキシカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 10 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

EF:  $C_{24}H_{29}N_2O_4 \times 1.05 HCl \times 1.27 H_2O$ ; MW: ; m.p.: 150-160°C (焼結、不鮮明な範囲);

収率: 理論値の89% ;

元素分析: 計算値: C 61.37 H 6.78 Cl 7.92 N 5.96

測定値: C 61.39 H 6.77 Cl 7.93 N 5.94

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -84.3^\circ$  (c=1, メタノール).

22. ( - ) - シス - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - ( 3 - メトキシカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 10 b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1 , 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

10

20

30

40

EF:  $C_{24}H_{29}N_2O_4 \times HCl \times 0.66 H_2O$ ; MW: 456.82; m.p.: 約 140°C から焼結、約 150°C まで分解しながらゆっくり溶融; 収率: 理論値の 88% ;

元素分析: 計算値: C 63.11 H 6.69 Cl 7.76 N 6.13

測定値: C 62.98 H 6.78 Cl 7.89 N 6.07

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -143.1^\circ$  (c=1, メタノール).

23. (-) - シス - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - ( 4 - ジブチルアミノカルボニルフェニル ) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1, 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

10

EF:  $C_{31}H_{43}N_3O_3 \times 1.1 HCl \times 1.17 H_2O$ ; MW: 566.82; m.p.: 104-112°C (固体発泡生成物、緩慢な潮解性); 収率: 理論値の 60% ;

元素分析: 計算値: C 65.68 H 8.26 Cl 6.88 N 7.41

測定値: C 65.80 H 8.09 Cl 6.97 N 7.49

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -16.2^\circ$  (c=1, メタノール).

24. (-) - シス - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [ 4 - (ヘキサヒドロアゼピン - 1 - イル - カルボニル) フェニル ] - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1, 6 ] ナフチリジン

EF:  $C_{29}H_{37}N_3O_3$ ; MW: 475.65; m.p.: 136-142°C (不鮮明な範囲、約 125°C から焼結);

20

収率: 理論値の 66% ;

元素分析: 計算値: C 73.23 H 7.84 N 8.83

測定値: C 73.02 H 8.08 N 8.67

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -72.5^\circ$  (c=1, メタノール).

25. (-) - シス - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [ 4 - (ピペリジン - 1 - イル - カルボニル) フェニル ] - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1, 6 ] ナフチリジンヒドロクロリド

EF:  $C_{26}H_{25}N_3O_3 \times 0.4 H_2O$ ; MW: 468.82; m.p.: 79-82°C (不鮮明な範囲);

30

収率: 理論値の 43% ;

元素分析: 計算値: C 71.70 H 7.70 N 8.96

測定値: C 71.78 H 7.71 N 8.97

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -77.2^\circ$  (c=1, メタノール).

例 7 と同様にして、下記の 2 つの標題化合物が対応する前記エステル加水分解により得られる。

26. (-) - シス - 6 - ( 4 - カルボキシフェニル ) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシフェニル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1, 6 ] ナフチリジン

EF:  $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1.1 H_2O$ ; MW: 414.29; m.p.: 240-242°C (赤い着色を伴う分解);

40

収率: 理論値の 91% ;

元素分析: 計算値: C 66.68 H 6.86 N 6.76

測定値: C 66.81 H 6.75 N 6.70

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -109.7^\circ$  (c=1, メタノール + 0.1N NaOH 1.0 当量).

27. (-) - シス - 6 - ( 3 - カルボキシフェニル ) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシフェニル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロベンゾ [ c ] [ 1, 6 ] ナフチリジン

EF:  $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 0.54 H_2O$ ; MW: 404.17; m.p.: 158-170°C (分解); 収率: 理論値の 83% ;

元素分析: 計算値: C 68.36 H 6.75 N 6.93

測定値: C 68.25 H 6.86 N 6.96

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -150.7^\circ$  (c=1, メタノール + 0.1N NaOH 1.0 当量).

出発化合物

A. (-) - シス - テレフタル酸 N - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ] アミドモノメチルエステル

ジクロルメタン 5 ml 中のモノメチルテレフタロイルクロリド (テレフタル酸モノメチル及び塩化チオニル 2 . 2 g から製造) の溶液を、ジクロルメタン 10 ml 及びトリエチルアミン 1 . 9 ml 中の (-) - シス - 4 - アミノ - 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジン [ 相応するジヒドロクロリド ( [ ]  $^{20}_D = -57.1^\circ$ 、c=1、メタノール) を希水酸化ナトリウム溶液で処理した後、遊離塩基をジクロルメタンで抽出することによって製造 ] 3 g の溶液に室温で 10 分間かかって滴加する。約 2 時間攪拌した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液約 50 ml で抽出し、有機相を更に 2 回水各回 50 ml で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。濃縮後に残留した粘性残分をカラムクロマトグラフィーにより精製する。真空中で濃縮した主生成物フラクションから、固体の発泡性残分が得られるから、これをメタノール及びジエチルエーテルの混合物 (約 1 + 1 容量) 中で再結晶させる。融点 151 ~ 152 を有する標題化合物 2 . 3 g が得られる; 収率: 理論値の 47% ;

10

20

EF:  $C_{23}H_{26}N_2O_5$ ; MW: 412.48.

元素分析: 計算値: C 66.97 H 6.84 N 6.79

測定値: C 66.82 H 6.97 N 6.97

旋光度:  $[\alpha]_D^{22} = -74.9^\circ$  (c=1, メタノール).

相応する出発化合物から出発して下記標題化合物が例 A による方法と同様にして得られる:

B. (-) - シス - イソフタル酸 N - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ] アミドモノメチルエステル

EF:  $C_{23}H_{26}N_2O_5$ ; MW: 412.49; 収率: 理論値の 63%; m.p.: 122-123°C;

30

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -30.6^\circ$  (c=1, メタノール).

C. (-) - シス - テレフタル酸 N - [ 3 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ] アミドモノイソプロピルエステル

EF:  $C_{25}H_{32}N_2O_5$ ; MW: 440.54; 収率: 理論値の 60%; m.p.: 136-142°C (不鮮明) ;

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -48.2^\circ$  (c=1, メタノール).

D. (-) - シス - テレフタル酸 N - [ 3 - ( 3 , 4 - ジエトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ] アミドモノメチルエステル

EF:  $C_{25}H_{32}N_2O_5$ ; MW: 440.54; 収率: 理論値の 55%; m.p.: 169-173°C (不鮮明) ;

40

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -66.4^\circ$  (c=1, メタノール).

標題化合物は、例 A に記載の方法により [ ]  $^{20}_D = -35.1^\circ$  (ジヒドロクロリド、固体の発泡粗生成物、c=1、メタノール) を有する (-) - シス - 4 - アミノ - 3 - ( 3 , 4 - ジエトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジンをアミン成分として使用する際に得られる。

E. (-) - シス - テレフタル酸 N - [ 3 - ( 3 , 4 - ジエトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ] アミドモノイソプロピルエステル

**EF: C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; MW: 468.6; 収率: 理論値の 63%; m.p.: 119-126°C (不鮮明);**  
**旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -51.5^\circ$  (c=1, メタノール).**

F. (-) - シス - 4 - アミノ - 3 - ( 3 , 4 - ジエトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジン - ジヒドロクロリド

標題化合物は、西ドイツ特許第 4 2 1 7 4 0 1 号明細書に記載の方法と同様にして、相応する 3 , 4 - ジエトキシ化合物を記載の例に使用する際に得られる。

**EF: C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> × 2HCl; MW: 351.32; 固体発泡粗生成物として得られる; m.p.: 約 120°C から収縮及び緩慢な潮解性、約 150°C まで不鮮明な溶融範囲;**

**旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -35.1^\circ$  (c=1, メタノール).**

G. (-) - シス - N - [ 3 - ( 3 , 4 - ジエトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ] - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) ベンズアミド

**EF: C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>; MW: 495.6; 収率: 理論値の 71%; m.p.: 178-179°C;**

**旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -57.3^\circ$  (c=1, メタノール).**

H. (-) - シス - テレフタル酸 N , N - ジブチル - N ' - [ 3 - ( 3 , 4 - ジエトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ] ジアミド

**EF: C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> × 0.25 H<sub>2</sub>O; MW: 537.75; 収率: 理論値の 76%; m.p.: 115-120°C;**

**旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -57.0^\circ$  (c=1, メタノール).**

I. (-) - シス - テレフタル酸 N - シクロヘキシル - N ' - [ 3 - ( 3 , 4 - ジエトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ] - N - イソプロピルアミド

**EF: C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; MW: 549.76; 収率: 理論値の 66%; m.p.: 59-64°C (不鮮明な範囲、固化発泡体);**

**旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -39.9^\circ$  (c=1, メタノール).**

J. (-) - シス - テレフタル酸 N , N ' - ジイソプロピル - N ' - [ 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ] ジアミド

**CH: C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; MW: 495.67; 収率: 理論値の 91%; m.p.: 75-82°C (不鮮明な範囲、固化発泡体);**

**旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -60.1^\circ$  (c=1, メタノール).**

K. (-) - シス - テレフタル酸 N , N ' - ジイソプロピル - N ' - [ 3 - ( 4 - エトキシ - 3 - メトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ] ジアミド

**EF: C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; MW: 495.67; 収率: 理論値の 89%; m.p.: 72-80°C (不鮮明な範囲、固化発泡体);**

L. (-) - シス - テレフタル酸 N , N ' - ジブチル - N ' - [ 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ] ジアミド

**EF: C<sub>31</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; MW: 523.73; 収率: 理論値の 90%; m.p.: 98-102°C.**

M. (-) - シス - 4 - ( ヘキサヒドロアゼピン - 1 - カルボニル ) - N - [ 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ピペリジン - 4 - イル ] ベンズアミド

**EF: C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; MW: 493.66; 収率: 理論値の 98%; m.p.: 63-66°C (不鮮明な範囲、固化発泡体);**

下記化合物は、西ドイツ特許第 4 2 1 7 4 0 1 号明細書に記載の方法と同様にして、相応する 4 - エトキシ - 3 - メトキシ又は 3 - エトキシ - 4 - メトキシ化合物を記載の例で使用の際に得られる。

N. (-) - シス - 4 - アミノ - 3 - ( 4 - エトキシ - 3 - メトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジンジヒドロクロリド

EF:  $C_{15}H_{24}N_2O_2 \times 2 HCl \times 0.32 H_2O$ ; MW: 343.06; m.p.: 241-243°C;

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -59.5^\circ$  (c=1, メタノール).

O . ( - ) - シス - 4 - アミノ - 3 - ( 3 - エトキシ 4 - メトキシフェニル ) - 1 - メチルピペリジンジヒドロクロリド

EF:  $C_{15}H_{24}N_2O_2 \times 2 HCl \times 0.96 H_2O$ ; MW: 354.52; m.p.: 252-254°C;

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -65.5^\circ$  (c=1, メタノール).

#### 産業上の利用性

本発明による化合物は貴重な薬理学的特性を有するので、産業上利用することができる。 10

3型及び4型のサイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ(PDE3及びPDE4)の選択的抑制剤として、一方では気管支治療薬(その拡張及び繊毛刺激作用により、またその呼吸数-及び呼吸運動-増加作用により、気道閉塞の治療のための)として好適であるが、他方では、例えば気道(喘息予防)、皮膚、腸、眼及び関節の炎症性障害の治療に特に好適であり、これらはメディエーター、例えばインターフェロン、多数の腫瘍壊死因子類、インターロイキン、ケモカイン、コロニー刺激因子、成長因子、脂質メディエーター(例えば特にPAF、血小板活性化因子)、細菌性因子(例えばLPS)、免疫グロブリン、酸素フリーラジカル及び類似フリーラジカル(例えば一酸化窒素NO)、生物起源のアミン(例えばヒスタミン、セロトニン)、キニン(例えばブラジキニン)、神経伝達物質(例えばP物質、ニューロキニン)、蛋白質、例えば白血球の顆粒状内容物(特に好酸球のカチオン蛋白質)及び接着蛋白質(例えばインテグリン)により媒介される。本発明による化合物は、例えば気管支系、血液循環及び遠心性尿路の部位で平滑筋弛緩作用を有する。更に、例えば気管支系で、繊毛振動数の増加作用を有する。

これに関連して、本発明による化合物は、低毒性、ヒトに対する良好な認容性、良好な経腸吸収及び高い生物学的利用性、広い治療幅、有意な副作用がないこと及び良好な水溶性を特徴とする。 20

PDE抑制特性により、本発明による化合物は、例えば、下記疾患の治療及び予防に使用することができる分野の、医療及び獣医療で、治療薬として使用することができる: 種々の起源の急性及び慢性(特に炎症性及びアレルギー誘発)気道障害(気管支炎、アレルギー性気管支炎、気管支喘息); 繊毛活動性の減少又は繊毛クリアランス要求の増大を伴う障害(気管支炎、臍臓線維症); 皮膚病(特に増殖性、炎症性及びアレルギー性)、例えば乾せん(尋常性)、毒性及びアレルギー性接触性湿疹、アトピー性湿疹、脂漏性湿疹、単純性苔せん、日焼け、肛門性器部のかゆ症、円形脱毛症、肥大性はん痕、円板状エリトマトーデス、小胞状及び広範な膿皮症、内因性及び外因性アクネ、酒渣性アクネ及びその他の増殖性、炎症性及びアレルギー性皮膚疾患; TNF及びロイコトリエンの過剰放出に基づく障害、即ち、例えば関節炎型の障害(慢性関節リウマチ、リウマチ脊椎炎、骨関節症及びその他の関節炎状態)、全身性エリトマトーデス、エイズ関連の脳障害を含めた免疫系障害(AIDS)、自己免疫疾患、例えば糖尿病(1型、自己免疫糖尿病)、多発性硬化症及びウイルス-、細菌-又は寄生虫誘発脱髄疾患、脳性マラリア又はライム病、ショック症状[敗血症ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性敗血症、毒素性 40

血管拡張作用により、本発明による化合物は、種々の起源の高血圧疾患、例えば肺高血圧症及びその随伴症状の治療用に及び勃起機能不全又は腎臓結石と関連のある腎臓及び尿管の痙攣の治療に使用することができる。

しかし、cAMP増加作用により、本発明による化合物をPDE抑制剤により治療することができる心疾患、例えば心不全に使用することもでき、抗血栓性、血小板凝縮抑制物質 50

として使用することもできる。

本発明は更に、前記疾患の一つに罹っているヒトを含む哺乳類の治療法に関する。この方法は、治療上有効で製薬学的に認容量の本発明による化合物1種以上を病気の哺乳類に適用することから成る。

本発明は更に本発明による化合物を前記疾患の治療及び/又は予防に使用することに関する。

本発明は、本発明による化合物を前記疾患の治療及び/予防に使用される医薬の製造に使用することにも関する。

本発明は更に、本発明による化合物1種以上を含有する、前記疾患の治療及び/又は予防用の医薬に関する。

本発明による物質は、cAMPの刺激を誘発するその他の物質、例えばプロスタグランジン(PGE<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>及びプロスタサイクリン)及びその誘導体、直接アデニル酸シクラーゼ刺激物質、例えばホルスコリン及び類似物質又はアデニル酸シクラーゼを間接的に刺激する物質、例えばカテコールアミン及びアドレナリン受容体アゴニスト、特に類似体と併用するためにも好適であることは有利である。併用で、そのcAMP分解抑制作用により、本発明による物質は、この場合に相乗的付加作用を発揮する。この結果、例えば本発明による物質はPGE<sub>2</sub>と併用して肺高血圧症の治療に使用することができる。

医薬は、当業者に自体公知の方法により製造される医薬として、本発明による化合物(=作用化合物)をそのまま又は有利には好適な製薬的助剤と組み合わせて、例えば錠剤、コーティング錠剤、カプセル、坐薬、パッチ、乳剤、懸濁液、ゲル又は溶液の形で使用され、その際、作用化合物含量は有利には0.1~95%である。

所望の製剤処方のためにどの助剤が好適であるかに関しては、当業者にはその専門的知識に基づいて公知である。溶剤、ゲル形成剤、軟膏基剤及びその他の有効化合物佐薬の他に、例えば抗酸化剤、分散剤、乳化剤、保存剤、溶解化剤又は浸透促進剤を使用することができる。

気道障害の治療のために、本発明による化合物を吸入により投与するのも有利である。この目的のために、直接粉末(有利には微細形で)として、又は本発明による化合物を含有する溶液又は懸濁液の噴霧により投与する。製剤及び投与形に関しては、例えば欧州特許第163965号明細書の記載を参照にされたい。

皮膚病の治療のために、本発明による化合物は特に局所適用に好適なような医薬の形で使用される。医薬を製造するために、本発明による化合物(=作用化合物)を有利には好適な製薬的助剤と混合し、更に加工して好適な製剤にする。挙げられる好適な製剤は、例えば粉末、乳剤、懸濁液、噴霧剤、油剤、軟膏、油脂軟膏、クリーム、ペースト、ゲル又は溶液である。

本発明による医薬は、自体公知の方法で製造される。作用化合物の用量は、PDE抑制剤に慣用の強度による。従って、皮膚病治療のための局所適用形(例えば軟膏)は作用化合物を例えば0.1~99%の濃度で含有する。吸入による投与のための用量は、噴霧1スプレー当たり0.01~10mgである。全身治療(経口又は静脈内)の場合の通常用量は、1投与当たり0.01~200mgである。

#### 生物学的試験

細胞レベルでのPDE4抑制の試験では、炎症性細胞の活性化が特に重要である。挙げられる例は、好中性顆粒球のFMLP(N-ホルミルメチオニルロイシルフェニルアラニン)-誘発スーパーオキシド生産であり、これをルミノール増強化学発光として測定することができる[McPhail LC, Strum SL, Leone PA and Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. Immunology Series 中第57巻47~76頁(1922年); Coffey RG (Marcel Dekker, Inc. ニューヨーク-バーゼル-香港)発行]。

炎症性細胞、特に好中性及び好酸性顆粒球中の化学発光及びサイトカイン分泌及び炎症増加メディエーターの分泌を抑制する物質は、PDE4を抑制するような物質である。ホス

10

20

30

40

50

ホジエステラーゼ族のこのイソエンチームは、特に顆粒球中に現れる。その抑制により細胞内環状AMP濃度が増加し、従って細胞活性化が抑制される。本発明による物質によるPDE4抑制は、炎症過程の抑制の中心的指標である(Giembycz MA、Could Isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma? Biochem Pharmacol 1992、43、2041~2051; Torphy TJその他、Phosphodiesterase Inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 1991、46、512~523; Schudt Cその他、Zardaverine: a cyclic AMP PDE3/4 inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy" 379~402、Birkhaeuser Verlag Basel 1991; Schudt Cその他、Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1991、344、682~690; Nielson CPその他、Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocytes respiratory burst. J Allergy Clin Immunol 1990、86、801~808; Schadeその他、The specific type 3 and 4 phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. European Journal of Pharmacology 1993、230、9~14)。

10

20

#### A. 方法論

##### 1. PDEイソエンチームの抑制

PDE活性をトンプソン(Thompson)その他(1)により若干の変更を加えて(2)測定した。試料は、全試料容量200 $\mu$ l中のトリスHCl(pH7.4)40ミリモル、MgCl<sub>2</sub>5ミリモル、cAMP又はcGMP0.5 $\mu$ M、[<sup>3</sup>H]cAMP又は[<sup>3</sup>H]cGMP(約50000cpm/試料)、下記に詳説したPDEイソエンチーム-特異性付加物、指示濃度の抑制剤及び酵素溶液の1部分を含有した。DMSO中の試験すべき化合物の保存溶液を-PDE活性に対する影響を回避するために、試料中のDMSO含分が1容量%を越えないような濃度で製造した。37で5分間の予備培養後に、反応を基質(cAMP又はcGMP)の添加により開始させた。試料を更に15分間37で培養した。反応は0.2NHCl50 $\mu$ lの添加により終了させた。氷上で10分間冷却し、5'-ヌクレオチダーゼ(ニシダイヤガラガラヘビからの蛇毒液)25 $\mu$ gを添加した後、混合物を再び37で10分間培養し、次いで試料をQAE Sephadex A-25カラムに入れた。このカラムを30ミリモルの蟻酸アンモニウム(pH6.0)2mlで溶離させた。溶離液の放射能を測定し、相応する盲検値により修正した。加水分解されたヌクレオチドの割合はどの場合でも最初の基質濃度の20%を越えなかった。ウシ脳からのPDE1(Ca<sup>2+</sup>/カルモジュリン-依存性):このイソエンチームの抑制を、Ca<sup>2+</sup>(1ミリモル)及びカルモジュリン(100nM)の存在下に基質としてのcGMPを用いて試験した(3)。

30

40

ラットの心臓からのPDE2(cGMP刺激)をクロマトグラフィーにより精製し[Schudtその他(4)]、cGMP(5 $\mu$ M)の存在下に基質としてcAMPを用いて試験した。

PDE3(cGMP抑制)及びPDE5(cGMP特異性)を、ヒトの血小板のホモジネート中で[Schudtその他(4)]、基質としてcAMP又はcGMPを用いて試

50

験した。

PDE4 (cAMP特異性)を、ヒトの多形核白血球 (PMNL) [白血球濃縮製剤から単離、Schudtその他参照(5)]のサイトゾル中で基質としてcAMPを用いて試験した。汚染血小板から発するPDE3活性を抑制するために、PDE3抑制剤モタピゾン(1 $\mu$ M)を使用した。

## 2. ヒトPMNL中の反応性酸素種の生成の抑制

ルミノール増強化学発光により測定した反応性酸素種の形成(5)及びヒトの血液からのPMNLの単離(6)は、本質的に(5)及び(6)に記載されているようにして行った：同じ大きさ量(0.5ml)の細胞懸濁液(細胞10<sup>7</sup>個/ml)を、NaCl140ミリモル、KCl5ミリモル、HEPES10ミリモル、CaCl<sub>2</sub>/MgCl<sub>2</sub>1ミリモル、ブドウ糖1mg/ml、BSA(ウシ血清アルブミン)0.05%(w/v)、ルミノール10 $\mu$ M及びマイクロペルオキシダーゼ4 $\mu$ Mから成る緩衝溶液中で、試験すべき化合物の存在又はそれなしに、37 $^{\circ}$ Cで5分間予備培養した。DMSO中の試験すべき化合物の保存溶液を、-PDE活性に対する影響を回避するために、試験試料中のDMSO含分が0.1容量%を越えないような濃度で製造した。予備培養後に、試料を測定装置[Berthold(Wilddbad、ドイツ)製“Multi-Biolumat”LB9505C]中に移し、その後受容体アゴニストFMLP(N-ホルミルメチオニルロイシルフェニルアラニン、100nM)で刺激した。化学発光を連続的に3分間記録し；これからAUC値を算出した。

## 3. 統計

IC<sub>50</sub>値は、グラフパッドインプロット(GraphPad InPlot)<sup>TM</sup>プログラム(GraphPad Software Inc.、米国フィラデルフィア)を用いて非直線回帰分析により濃度-抑制曲線から得た。

## 4. 文献

- (1) Thompson W. J. and Appleman M. M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme; Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69~92 (2) Bauer A. C. and Schwabe U., An improved assay of cyclic 3', 5'-nucleotide phosphodiesterase with QAE Sephadex A-25; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1980, 311, 193~198 (3) Gietzen K., Sadorf I. and Bader H., A model for the regulation of the calmodulin-dependent enzymes erythrocyte Ca<sup>2+</sup>-transport ATPase and brain phosphodiesterase by activators and inhibitors; Biochem. J. 1982, 207, 541~548. (4) Schudt C., Winder S., Mueller B. and Ukena D., Zardaverine as a selective inhibitor of phosphodiesterase isoenzymes; Biochem. Pharmacol. 1991, 42, 153~162 (5) Schudt C., Winder S., Forderkunnz S., Hatzelmann A. and Ullrich V., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1991, 344, 682~690 (5) Hatzelmann A. and Ullrich V., Regulation of 5-lipoxygenase activity by the glut

10

20

30

40

50

athione status in human polymorphonuclear leukocytes; Eur. J. Biochem. 1987、196、175~184

### B. 結果

下記第1表中で、本発明による化合物に関する第A1節により測定した抑制濃度 [ -log IC<sub>50</sub> (モル/lとしての抑制濃度) ] を種々のPDEイソエンチームについて示す。化合物の番号は、実施例の番号に相応する。

**第1表**

化合物	PDE5	PDE4	PDE3	PDE2	PDE1
	[-log IC <sub>50</sub> , モル/l]				
3		6.45	7.14		
4	5.45	7.54	6.67	4.80	<4
5		7.75	7.15		
11		7.85	7.23		
16		7.96	6.73		
17		7.94	6.38		
18		7.87	6.74		
19		8.18	7.56		
21		7.67	6.34		
23		8.56	6.64		
24		8.51	7.64		

10

20

## フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 19739056.0  
 (32)優先日 平成9年9月5日(1997.9.5)  
 (33)優先権主張国 ドイツ(DE)
- (72)発明者 ベアーテ グーテラー  
 ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ アレンスバッハー シュトラーセ 6 ベー
- (72)発明者 ヘルマン アムシュラー  
 ドイツ連邦共和国 ラドルフツェル ホーエンヘーヴェンシュトラーセ 19
- (72)発明者 ヴォルフ リューディガー ウルリッヒ  
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ヘーベルシュトラーセ 3
- (72)発明者 トーマス マーティン  
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ゾネンビュールシュトラーセ 73
- (72)発明者 トーマス ベーア  
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ブラーラーシュトラーセ 16
- (72)発明者 アルミン ハッツェルマン  
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ アルター ヴァル 3
- (72)発明者 カール ザンダース  
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ マイナウシュトラーセ 207デー
- (72)発明者 ロルフ ボイメ  
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ボールシュトラーセ 13
- (72)発明者 ヒルデガルト ボス  
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ フルーアヴェーク 3アー
- (72)発明者 ディートリッヒ ヘフナー  
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ベートーヴェンシュトラーセ 5
- (72)発明者 ハンス ペーター クレイ  
 ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ イム ヴァインベルク 3ベー
- (72)発明者 カール ヨーゼフ ゲーベル  
 ドイツ連邦共和国 ラドルフツェル イム キルヒェンタール 12
- (72)発明者 ディーター フロッカーツィ  
 ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ アッカーヴェーク 26

審査官 當麻 博文

- (56)参考文献 特表平05-507081(JP,A)  
 特開昭62-294614(JP,A)  
 特開昭49-076900(JP,A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D471/04  
 A61K 31/33 ~ 33/44  
 A61P 11/00  
 A61P 17/00  
 A61P 43/00  
 CAplus(STN)  
 REGISTRY(STN)  
 MEDLINE(STN)  
 BIOSIS(STN)  
 EMBASE(STN)

WPIDS(STN)