

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5179174号
(P5179174)

(45) 発行日 平成25年4月10日(2013.4.10)

(24) 登録日 平成25年1月18日(2013.1.18)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 8 X

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 5/42 (2006.01)

A 6 1 P 5/42

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/12

請求項の数 8 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-513942 (P2007-513942)
 (86) (22) 出願日 平成17年5月27日 (2005.5.27)
 (65) 公表番号 特表2008-501000 (P2008-501000A)
 (43) 公表日 平成20年1月17日 (2008.1.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/052419
 (87) 国際公開番号 W02005/118581
 (87) 国際公開日 平成17年12月15日 (2005.12.15)
 審査請求日 平成20年5月23日 (2008.5.23)
 (31) 優先権主張番号 915/04
 (32) 優先日 平成16年5月28日 (2004.5.28)
 (33) 優先権主張国 スイス (CH)

前置審査

(73) 特許権者 503260848
 ノバルティス ファーマ アーゲー
 スイス国 シーエイチー 4002 バーゼ
 ル, リヒトシュトラッセ 35
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100131808
 弁理士 柳橋 泰雄
 (74) 代理人 100135873
 弁理士 小澤 圭子
 (74) 代理人 100116528
 弁理士 三宅 俊男
 (74) 代理人 100122736
 弁理士 小國 泰弘

最終頁に続く

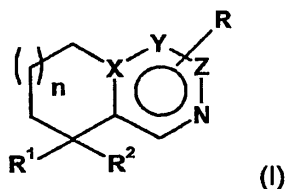
(54) 【発明の名称】 アルドステロンシンターゼ阻害剤としてのテトラヒドロイミダゾ [1, 5-A] ピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式：

【化 1】



(I)

(式中、

X は N であり；

Y は C であり；

Z は結合であり；

R は、a) 水素であるか；または

b) C₁ ~ C₈ - アルキル、C₁ ~ C₈ - アルコキシ、ハロゲンもしくはトリフル
オロメチルであり；

R¹ は、不飽和ヘテロシクリル - C₀ ~ C₄ - アルキルであり、ここで、不飽和ヘテロシ
クリルは、7 ~ 12 員の二環系であり、少なくとも 1 つの環に N、O または S 原子を含み
、また、1 つの環に更なる N、O または S 原子が存在することも可能であり、これは、非

置換であるかまたは 1 ~ 4 の、 $C_1 \sim C_8$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ - アルコシカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $C_0 \sim C_8$ - アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルスルホニル、アリール - $C_0 \sim C_4$ - アルコシカルボニル、アリール、シアノ、ハロゲン、ヘテロシクリル、オキソ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルもしくはトリ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルシリルによって置換されており；

R^2 は、水素、メチル、またはヒドロキシであり；

n は、数 1 または 2 であり；

R^2 が水素である場合には、 R^1 は、ナフチルまたはカルバゾリルでない）

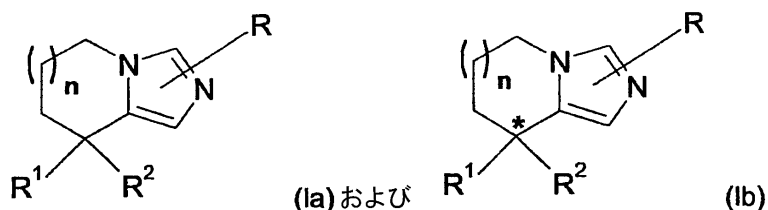
で示される化合物（ただし、式中、a） $n = 0$ 、 $R = R^2 = H$ 、 $R^1 =$ フルオレン、b） $n = 0$ 、 $R = R^1 =$ メチル、 $R^2 = H$ の化合物を除く）、またはその薬学的に使用可能な塩。

10

【請求項 2】

一般式：

【化 2】



20

（式中、 R 、 R^1 、 R^2 および n の意味は、請求項 1 に記載の式（1）の化合物について示した通りでありかつ * は、不斉炭素原子を表す）

に一致することを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R が水素または $C_1 \sim C_8$ - アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R が水素またはメチルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が、場合により一 - もしくは二 - 置換されたベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリルまたはインドリルである、請求項 1 ~ 4 のいずれかーに記載の化合物。

30

【請求項 6】

n が数 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R が水素または $C_1 \sim C_8$ - アルキルであり；

R^1 が、不飽和ヘテロシクリルであり、各々の場合において、場合によりハロゲン、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、トリメチルシリル、ヘテロシクリルまたは $C_1 \sim C_8$ - アルキルカルボニルによって置換され；そして

R^2 が水素、またはヒドロキシである、

請求項 2 に記載の化合物。

40

【請求項 8】

8 - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン、

8 - ベンゾフラン - 3 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン、

8 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン、

8 - (2 - メチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン、

8 - (3 - メチル - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒ

50

ドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン、

8 - (1 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン、

1 , 3 - ジメチル - 5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - [6 , 8 '] ビ [イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジニル]、及び

8 - ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

からなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【 0 0 0 1 】

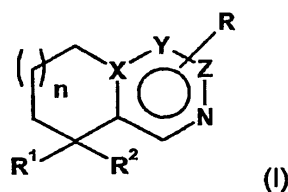
本発明は、新規な複素環式化合物、それらの化合物の製造方法、それらを含む医薬品、および活性な医薬成分、特にアルドステロンシンターゼ阻害剤としてのそれらの使用に関する。

【 0 0 0 2 】

本発明は、第一に、一般式：

一般式：

【化 1 】



20

(式中、

X は N であり；

Y は C であり；

Z は結合であり；

R は、a) 水素であるか；または

30

b) C₁ ~ C₈ - アルキル、C₁ ~ C₈ - アルコキシ、ハロゲンもしくはトリフルオロメチルであり；

R¹ は、C₁ ~ C₈ - アルキル、C₂ ~ C₈ - アルケニル、C₂ ~ C₈ - アルキニル、アリール - C₀ ~ C₄ - アルキルまたは不飽和ヘテロシクリル - C₀ ~ C₄ - アルキルであり、これらのラジカルは、非置換であるかまたは 1 ~ 4 の、C₁ ~ C₈ - アルコキシ、C₁ ~ C₈ - アルコキシカルボニル、C₁ ~ C₈ - アルキル、C₀ ~ C₈ - アルキルカルボニル、C₁ ~ C₈ - アルキルスルホニル、アリール - C₀ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、アリール、シアノ、ハロゲン、ヘテロシクリル、オキソ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルもしくはトリ - C₁ ~ C₄ - アルキルシリルによって置換されており；

R² は、a) 水素であるか；または

40

b) C₁ ~ C₈ - アルキル、C₃ ~ C₈ - シクロアルキル、ハロゲン、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₀ ~ C₄ - アルキルカルボニル、アリール - C₀ ~ C₄ - アルキルまたは不飽和ヘテロシクリル C₁ ~ C₄ - アルキルであり、これらのラジカルは、非置換であるかまたは 1 ~ 4 の、C₁ ~ C₈ - アルコキシ、C₁ ~ C₈ - アルコキシカルボニル、C₁ ~ C₈ - アルキル、C₀ ~ C₈ - アルキルカルボニル、C₁ ~ C₈ - アルキルスルホニル、アリール - C₀ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、アリール、シアノ、ハロゲン、ヘテロシクリル、オキソ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルもしくはトリ - C₁ ~ C₄ - アルキルシリルによって置換されており；

n は、数 0、1 または 2 であり；

50

R^2 が水素である場合には、 R^1 は、ナフチルまたはカルバゾリルでない)
で示される化合物およびその塩、好ましくは薬学的に使用可能な塩に関する。

【0003】

アリールなる用語は、一般に炭素原子 5 ~ 14 個、好ましくは 6 ~ 10 個を含む芳香族炭化水素ラジカルを表わし、例えばフェニル、インデニル、例えば 2 - もしくは 4 - インデニル、またはナフチル、例えば 1 - もしくは 2 - ナフチルである。炭素原子 6 ~ 10 個を有するアリール、特にフェニルまたは 1 - もしくは 2 - ナフチルが好適である。これらのラジカルは、非置換でもまたは 1 度以上、例えば 1 度もしくは 2 度置換されてもよく、置換基は、任意の位置、例えばフェニルラジカルの o、m もしくは p 位または 1 - もしくは 2 - ナフチルラジカルの 3 もしくは 4 位にあることが可能であり、かつまた複数の同一のもしくは異なる置換基が存在することも可能である。

10

【0004】

アリール - $C_0 \sim C_4$ - アルキルは、例えばフェニル、ナフチルまたはベンジルである。

【0005】

ヘテロシクリルなる用語は、飽和された、一部飽和されたまたは不飽和の、4 ~ 8 員、特に好ましくは 5 員の単環系、飽和された、一部飽和されたまたは不飽和の、7 ~ 12 員、特に好ましくは 9 ~ 10 員の二環系かつまた飽和された、一部飽和されたまたは不飽和の、7 ~ 12 員の三環系を表し、各々の場合において少なくとも 1 つの環に N、O または S 原子を含み、また、1 つの環に更なる N、O または S 原子が存在することも可能である。これらのラジカルは、非置換でもまたは 1 度以上、例えば 1 度もしくは 2 度置換されてもよく、また、複数の同一のもしくは異なる置換基が存在することも可能である。

20

【0006】

不飽和単環ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_4$ - アルキルは、例えばピロリル、チオフェニル、チアゾリルまたはオキサゾリルである。

【0007】

不飽和二環ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_4$ - アルキルは、例えばベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニルまたはキノリニルである。

【0008】

一部飽和された二環ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_4$ - アルキルは、例えば 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラニルまたは 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾチアゾリルである。

30

【0009】

$C_3 \sim C_8$ - シクロアルキルは、3 - 、5 - もしくは 6 - 員のシクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであるのが好ましい。

【0010】

$C_1 \sim C_8$ - アルキルは、直鎖でもまたは枝分かれていますいてもおよび/または橋かけられていますいてもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二ブチル、第三ブチル、ペンチル、ヘキシルまたはヘプチル基である。

【0011】

$C_2 \sim C_8$ - アルケニルは、例えばエテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、第二ブテニル、第三ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルまたはヘプテニル基である。

40

【0012】

$C_2 \sim C_8$ - アルキニルは、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルまたはヘプチニル基である。

【0013】

$C_1 \sim C_8$ - アルコキシは、例えば $C_1 \sim C_5$ - アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、第二ブチルオキシ、第三ブチルオキシまたはペンチルオキシであるが、また、ヘキシルオキシまた

50

はヘプチルオキシ基でもよい。

【0014】

$C_1 \sim C_8$ - アルコキシカルボニルは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、第二ブチルオキシカルボニルまたは第三ブチルオキシカルボニルのような $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルであるのが好ましい。

【0015】

$C_0 \sim C_8$ - アルキルカルボニルは、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、第二ブチルカルボニルまたは第三ブチルカルボニルである。

10

【0016】

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキルは、例えばメトキシカルボニル - エトキシカルボニルメチル、2 - メトキシカルボニル - もしくは2 - エトキシカルボニルエチル、3 - メトキシカルボニル - もしくは3 - エトキシカルボニルプロピルまたは4 - エトキシカルボニルブチルである。

【0017】

ハロゲンは、例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり、フッ素、塩素または臭素であるのが好ましい。

【0018】

カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルは、例えばカルボキシメチル、2 - カルボキシエチル、2 - もしくは3 - カルボキシプロピル、2 - カルボキシ - 2 - メチルプロピル、2 - カルボキシ - 2 - エチルブチルまたは4 - カルボキシブチル、特にカルボキシメチルである。

20

【0019】

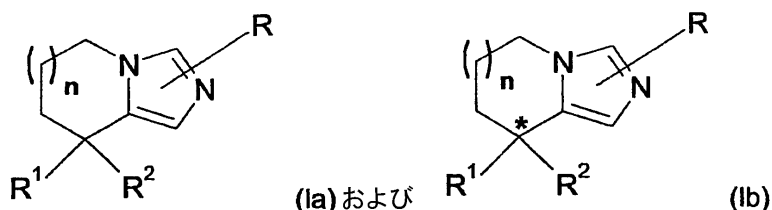
下記に記述する化合物群は、限定されたと見なすべきでない；それとは反対に、これらの化合物群の一部は、意味を持って、互いに換えてももしくは上に挙げた定義によって換えても、または省いて、例えば一般的な定義をより具体的な定義に換えてもよい。

【0020】

式(1)の好適な化合物は、一般式：

【化4】

30



(式中、 R 、 R^1 、 R^2 および n の意味は、式(1)の化合物について示した通りでありかつ*は、不斉炭素原子を表す)

40

で示される化合物である。

【0021】

R は、水素または $C_1 \sim C_8$ - アルキルであるのが好ましく、水素またはメチルであるのが特に好ましい。

【0022】

R^1 は、アリールまたは不飽和ヘテロシクリルであるのが好ましく、場合により一 - もしくは二 - 置換されたベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、インドリル、フェニル、ピロリル、チアゾリル、チオフェニルまたはオキサゾリルであるのが極めて特に好ましい。

【0023】

50

R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ - アルキルまたはアリール - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるのが好ましい。

【0024】

n は、数0または1であるのが好ましい。式(1b)の化合物について、 n は、数1であるのが特に好ましい。

【0025】

アリールまたは不飽和ヘテロシクリルについて好適な置換基は、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、トリメチルシラニル、ヘテロシクリルまたは $C_1 \sim C_8$ - アルキルカルボニルである。アリールまたは不飽和ヘテロシクリルについて極めて特に好適な置換基は、臭素、シアノ、チオフェニル、チアゾリル、オキサゾリルまたはアセチルである。

10

【0026】

アリールまたは不飽和ヘテロシクリルについて、特にフェニルについて好適な置換基の更なる群は、ハロゲン、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、トリメチルシラニル、チオフェニル、メチル、メトキシ、ヘテロシクリルまたは $C_1 \sim C_8$ - アルキルカルボニルである。

【0027】

その上に、 R^1 は、二 - 置換されたフェニル置換基または3 - シアノフェニル置換基であるのが好ましい。

【0028】

20

式(1)の特に好適な化合物は、一般式(1a)または(1b)において、 R^1 がアリール、好ましくは一 - もしくは二 - 置換されたフェニル置換基または不飽和ヘテロシクリル、好ましくは一 - もしくは二 - 置換されたベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリルまたはインドリルの化合物である。

【0029】

式(1)、(1a)および(1b)の化合物それら自体に関して(それらの使用または該化合物を含有する任意の組成物に関してでなく)、 R および R^2 がHであり、 R^1 がp - シアノフェニルでありかつ n が1である化合物は、それ程に好適ではない。

【0030】

少なくとも1個の不斉炭素原子を有する式(1)の化合物は、光学的に純粋な鏡像体、鏡像体の混合物の形態でまたはラセミ体として存在することができる。第二の不斉炭素原子を有する化合物は、光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー性ラセミ体、ジアステレオマー性ラセミ体の混合物の形態でまたはメソ化合物として存在することができる。本発明は、これらのすべての形態を含む。鏡像体の混合物、ラセミ体、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー性ラセミ体またはジアステレオマー性ラセミ体の混合物は、従来の方法、例えばラセミ体分割、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLC等によって分別することができる。

30

【0031】

式(1b)の化合物は、*として表される不斉炭素原子を少なくとも1個有する。該化合物は、該不斉炭素原子に特定の配置を有する単一の化合物と理解されるべきである。ラセミ化合物に至る製造法を使用する場合には、鏡像体の分離は、従来の様式で、例えばキラルHPLC - カラムを使用して実施する。詳細は、実施例に見られる。現行の発明に従う式(1b)の化合物は、著しいアルドステロンシンターゼおよび/または11 - ヒドロキシラーゼ阻害活性を示す。該活性は、以降に記載する通りのNC1 - H295Rヒト副腎皮質癌細胞系統に基づく細胞アッセイを用いることによって簡便に求めることができる。*で表される不斉炭素原子に逆の配置を有する式(1b)の化合物は、そのような試験システムにおいて、現行の式(1b)の化合物に比べて少なくとも20倍、好ましくは40倍小さい活性を示す。

40

【0032】

「薬学的に使用可能な塩」なる用語は、無機酸または有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸

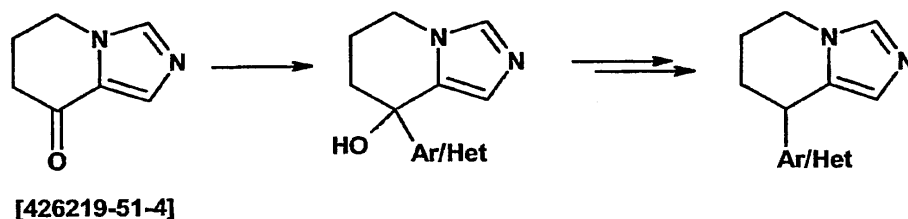
50

、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタン
スルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩を含む。塩形成性基を有する化合物の塩は
、特に酸付加塩、塩基との塩であるかまたは複数の塩形成性基が存在する場合には、場合
により、また、混合塩もしくは分子内塩である。

【0033】

式(1)の化合物は、文献に開示されている製造法(スキーム)に類似した様式で製造
することができる。

【化5】



10

具体的な製法変形の詳細は、実施例に見ることができる。

【0034】

式(1)の化合物は、また、光学的に純粋な形態で製造することもできる。対掌体への
分離は、それ自体知られている方法により、好ましくは光学的に活性な酸、例えば(+) 20
-もしくは(-)-マンデル酸と塩形成しそして分別晶出によってジアステレオマー性塩
を分離することによる合成の早い段階でまたは好ましくは、例えば(+) -もしくは(-)
-カンファニルクロリドのようなキラル補助成分により誘導体化しそしてクロマトグラ
フィーおよび/または晶出によってジアステレオマー性生成物を分離し、その後キラル補
助剤への結合を切断することによるやや後の段階でのいずれかで可能である。純粋なジア
ステレオマー性塩および誘導体は、従来の分光法を用いて分析して含有される化合物の絶
対配置を決めることができ、特に適した方法は単結晶X線分光分析法である。

【0035】

塩は、主として、式(1)の化合物の薬学的に使用可能なまたは無毒の塩である。その
ような塩は、例えば酸性基、例えばカルボキシ基またはスルホ基を有する式(1)の化合
物によって形成され、そして例えば、式(1)の化合物と適した塩基との塩、例えば元素 30
の周期表のIa、Ib、IIaおよびIIb族の金属に由来する無毒の金属塩、例えばアル
カリ金属、特にリチウム、ナトリウムもしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例え
ばマグネシウムもしくはカルシウム塩、また亜鉛塩もしくはアンモニウム塩、および有機
アミン、例えば場合によりヒドロキシ置換されたモノ-、ジ-もしくはトリアルキルアミ
ン、特にモノ-、ジ-もしくはトリ-低級アルキルアミンにより、または第四アンモニウ
ム塩基、例えばメチル-、エチル-、ジエチル-もしくはトリエチルアミン、モノ-、ビス- 40
もしくはトリス(2-ヒドロキシ-低級アルキル)アミン、例えばエタノール-、ジ
エタノール-もしくはトリエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン
または2-ヒドロキシ-第三-ブチルアミン、N,N-ジ-低級アルキル-N-(ヒドロ
キシ-低級アルキル)アミン、例えばN,N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)
アミン、またはN-メチル-D-グルカミン、または第四アンモニウムヒドロキシド、例
えばテトラブチルアンモニウムヒドロキシドによって形成されるそれらの塩である。

【0036】

塩基性基、例えばアミノ基を有する式(1)の化合物は、酸付加塩、例えば適した無機
酸、例えば塩酸、臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、一方もしくは両方のプロトンが
置換された硫酸、1個以上のプロトンが置換されたリン酸、例えばオルトリン酸もしくは
メタリン酸、または1個以上のプロトンが置換されたピロリン酸との、あるいは有機カル
ボン酸、スルホン酸もしくはホスホン酸またはN-置換されたスルファミド酸、例えば酢
酸、ピロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチ 50

ルマレイン酸、フマル酸、りんご酸、酒石酸、グリコン酸、グリカリ酸、グリクロン酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、2 - フェノキシ安息香酸、2 - アセトキシ安息香酸、エンボン酸 (embonic acid)、ニコチン酸、イソニコチン酸、また、アミノ酸、例えば上述した - アミノ酸、およびメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、2 - もしくは3 - ホスホグリセラ - ト、グルコース6 - ホスフェート、N - シクロヘキシルスルファミド酸 (シクラメートを形成するため) との、あるいはその他の酸性有機化合物、例えばアスコルビン酸との酸付加塩を形成することができる。酸性基および塩基性基を有する式 (1) の化合物は、また、分子内塩を形成することもできる。

10

【0037】

薬学的に使用可能な塩は、また、単離および精製のために使用することもできる。

【0038】

式 (1) の化合物は、また、1 個以上の原子をそれらの安定な非放射性同位体で置換された；例えば水素原子を重水素に替えた化合物も含む。

【0039】

上記した化合物のプロドラッグ誘導体は、インビボで使用する際に、化学的または生理学的プロセスを通して元の化合物を放出するそれらの誘導体である。プロドラッグは、例えば生理学的 pH に達した時にまたは酵素転化によって元の化合物に転化されることができる。可能なプロドラッグ誘導体の例は、自由に入手し得るカルボン酸のエステル、チオール、アルコールまたはフェノールの S - および O - アシル誘導体 (アシル基は、上に定義した通りである) である。生理学的媒体中で加溶媒分解によって転化されて元のカルボン酸になる薬学的に使用可能なエステル誘導体、例えば低級アルキルエステル、シクロアルキルエステル、低級アルケニルエステル、ベンジルエステル、- もしくは二置換された低級アルキルエステル、例えば低級 - (アミノ、モノ - もしくはジアルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル) - アルキルエステル、あるいは例えば低級 - (アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニルまたはジアルキルアミノカルボニル) - アルキルエステルが好ましい；ピバロイルオキシメチルエステルおよび同様なエステルが従来そのようなものとして用いられている。

20

【0040】

フリーの化合物、プロドラッグ誘導体および塩化合物の間の関係が近いことから、本発明において定義される化合物は、また、可能でありかつ適切である場合には、そのプロドラッグ誘導体および塩形態も含む。

30

【0041】

アルドステロンは、副腎皮質の球状帯細胞内で酵素アルドステロンシンターゼ (CYP11B2) によって合成されるステロイドホルモンである。アルドステロン産生および分泌は、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、アンギオテンシン II、カリウムおよびナトリウムイオンによって制御される。アルドステロンは、腎臓液からのナトリウムイオンの再吸収およびカリウムイオンの腎臓液中への分泌を制御するので、アルドステロンの主要な生物学的機能は、塩バランスを調整することである。過剰のアルドステロン分泌の状態は、また高アルドステロン症とも呼ばれ、高血圧、低カリウム血症、アルカローシス、筋脱力、多尿症、多渴症、浮腫、脈管炎、コラーゲン形成の増大、線維症および内皮機能障害に至り得る。

40

【0042】

本発明において記載される化学化合物は、シトクロム P450 酵素アルドステロンシンターゼ (CYP11B2) を阻害し、従って、アルドステロンによって誘発される状態を治療するのに使用することができる。記載される化学化合物は、低カリウム血症、高血圧症、うつ血性心不全、急性のおよび特に慢性の腎不全、心臓血管再狭窄、アテローム硬化症、メタボリックシンドローム (シンドローム X)、肥満 (肥胖病)、脈管炎、一次および二次高アルドステロン症、蛋白尿、腎症、糖尿病腎症のような合併症、心筋梗塞、冠状

50

心臓病、コラーゲン形成の増大、線維症、高血圧症に副次的な脈管および冠状組織変化（リモデリング）、肝硬変、ネフローゼおよびうっ血性心不全に副次的な内皮機能障害および浮腫のような状態を予防する、状態の進行を遅らせる、または状態を治療するために使用することができる。

【0043】

コルチゾールは、ほぼ例外なく副腎皮質の束状帯細胞内でシトクロム P 4 5 0 酵素 1 1 - - ヒドロキシラーゼ（CYP 1 1 B 1）によって合成されるステロイドホルモンである。コルチゾール産生は、ACTHによって制御される。コルチゾールの主要な生物学的機能は、脳およびその他の代謝的に活性な組織用の炭水化物の産生および利用可能性を調節することである。コルチゾールの産生および分泌の増大は、ストレスへの正常な生理学的な反応であり、体によるエネルギーについての要求の増大を満たすための脂肪、蛋白質および炭水化物の不可欠な可動化に至る。慢性的な過剰のコルチゾール放出は、クッシング症候群の症状を表わす。クッシング症候群は、一方で、コルチゾールの過合成（hypersecretion）によって生じさせられ得、コルチゾールの過合成は副腎皮質腫瘍によって発生され得、または他方で、ACTHによる副腎皮質の過度の刺激の結果として生じさせられ得る。第一の形態は、一次副腎皮質機能亢進と呼ばれ、第二の形態は、二次副腎皮質機能亢進と呼ばれる。過剰のかつ持続性コルチゾール分泌もまた、ストレス反応に付随し得、うつ病、高血糖に至りおよび免疫系を阻害するに至り得る。

【0044】

本発明において記載される化学化合物は、酵素 1 1 - - ヒドロキシラーゼ（CYP 1 1 B 1）を阻害し、従って、コルチゾール合成を阻害することにより、クッシング症候群およびストレスの状態における過剰のかつ持続性コルチゾール分泌の身体的および精神的な結果を予防する、これらの進行を遅らせる、またはこれらを治療するために使用することができる。従って、これらの化合物は、異所性副腎皮質刺激（ACTH）ホルモン症候群、副腎偶発症、一次色素性小結節副腎皮質病（PPNAD）およびカーニー複合（CNC）、神経性食欲不振、慢性アルコール中毒、タバコの喫煙、ニコチンおよびコカイン禁断症状、外傷後ストレス障害、発作後の認知機能障害並びにコルチゾール媒介ミネラルコルチコイド過剰のような症状を治療および予防するために有用になり得る。

【0045】

上記した化合物による、アルドステロンシンターゼ（Cyp 1 1 B 2）および 1 1 - - ヒドロキシラーゼ（Cyp 1 1 B 1）およびアロマトラーゼ（Cyp 1 9）の阻害は、下記のインビトロアッセイによって求めることができる：

【0046】

細胞系 NC1 - H 2 9 5 R は、最初に副腎皮質癌から単離され、文献にステロイドホルモンの刺激的な分泌およびステロイド生成のために必要なキー酵素の存在により特性表示された。これらは、Cyp 1 1 A（コレステロール側鎖開裂）、Cyp 1 1 B 1（ステロイド 1 1 - - ヒドロキシラーゼ）、Cyp 1 1 B 2（アルドステロンシンターゼ）、Cyp 1 7（ステロイド 1 7 - - ヒドロキシラーゼおよび/または 1 7, 20 リアーゼ）、Cyp 1 9（アロマトラーゼ）、Cyp 2 1 B 2（ステロイド 2 1 - ヒドロキシラーゼ）および 3 - HSD（ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ）を含む。細胞は、帯状未分化のヒト胎生副腎細胞の生理学的特性を有し、成人副腎皮質に見出される 3 つの表現上別個の帯域の各々のステロイドホルモンを産生する能力を有する。

【0047】

NC1 - H 2 9 5 R 細胞（American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, USA）を、75 cm² 細胞培養フラスコ中で温度 37 °C および空気 95 % / CO₂ 5 % 加湿雰囲気において、ダルベッコ変法イーグルハム F - 1 2 培地（DMEM / F12）に Ultroser SF 血清（Soprachem, Cergy - Saint - Christophe、フランス）並びにインスリン、トランスフェリン、亜セレン酸塩（I - T - S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA）および抗

10

20

30

40

50

生物質を補充した中で培養する。その後、細胞を24ウエル板に移しそしてUltraser SF血清の代わりに0.1%ウシ血清アルブミンを補充したDMEM/F12培地の存在において播種する。0.1%ウシ血清アルブミンを補充したDMEM/F12培地および試験化合物中で細胞刺激剤の存在または不存在において細胞を72時間インキュベートすることによって、実験を開始する。試験化合物は、0.2ナノモル～20ミリモル濃度範囲で加える。アンギオテンシン-II(10または100ナノモル濃度)、カリウムイオン(16ミリモル)、ホルスコリン(10マイクロモル)または2種の薬剤の組合せが、細胞刺激剤として役割を果たすことができる。アルドステロン、コルチゾール、コルチステロンおよびエストラジオール/エストロンの細胞培地中への細胞分泌は、市販されている免疫学的アッセイおよび特定のモノクローナル抗体により製造業者の使用説明書に従って定量評価することができる。

10

【0048】

選択ステロイドの分泌度は、試験化合物の存在または不存在における酵素活性、酵素阻害のそれぞれの尺度として用いられる。化合物の用量依存性酵素阻害活性は、IC50値により特性表示される阻害曲線において反映される。活性な試験化合物についてのIC50値は、単純な線状回帰分析によって作成してデータ重み付けしないで抑制曲線を確立する。阻害曲線は、最小二乗法アプローチを使用して4-パラメーターロジスティック関数をサンプルの生データに適合させることによって作成する。関数は、下記の通りに記載される：

$$Y = (d - a) / ((1 + (x / c)^{-b}) + a)$$

20

式中：

a = 最小

b = 勾配

c = IC50

d = 最大

x = 阻害剤濃度

【0049】

本発明の化合物は、インビトロ系において最小濃度約 10^{-3} ～約 10^{-10} mol/lで阻害効果を示す。

【0050】

30

本明細書中に記載する化合物のアルドステロン低減効果は、下記のプロトコルによりインビボ試験することができる：

【0051】

重さが125～150グラムの成体雄Sprague Dawleyラットを、光および温度の通常の条件下で飼育、個々に収容する。実験の第1日目の16:00時に、動物は、貯蔵ACTH生成物の皮下注射を投与量1.0mg/体重1kg(SYNACTEN-Depot, Novartis, Basel, CH)で受ける。パイロット研究は、このACTH投与量が、血漿アルドステロンおよびコルチコステロンを少なくとも18時間の期間にわたりそれぞれ15倍および25倍と相当に増大させることを示した。第2日目の朝8:00時に、動物は、5匹の動物の試験グループに分けられ、経口で水かまたは胃管栄養法により経口で0.01～10mg/kgの可変投与量範囲の化合物のいずれかの投与を受ける。2時間後に、血液をEDTA処理したEppendorf容器中に採取する。血漿サンプルを、血液を遠心分離することによって得、-20℃で保存することができる。アルドステロン分泌を刺激するための代替の方法は、体重250～350グラムの成体雄のカテーテルを入れたWistarラットに48時間減塩食餌療法を施し、16時間後にフロセミド10mg/kgを皮下または腹腔内適用することによって、実験を開始する。フロセミド適用を2時間繰り返した後に、実験を開始してもよい。パイロット研究は、この処理が、12～24時間の期間にわたり血漿アルドステロンレベルを5～20倍増大させることになることを示した。カテーテルを動物の頸動脈に長期にわたって移植し、こうしてAccuSampler(DiLab Europe, Lund, Swed

40

50

en) を使用して血液 0.2 ml までの周期的なサンプリングを可能にする。実験は、試験化合物を 0.01 ~ 10 mg / kg の投与量範囲で経口投与することによって開始する。AccuSampler による血液サンプリングは、試験化合物を投与する 1 時間前並びに試験化合物を投与して 2、4、6、8、12、16 および 24 時間後に行う。血液サンプルをヘパリンで凝固を阻止しかつ遠心分離する。

【0052】

両方のプロトコルに由来する血漿サンプルを、前記した放射免疫測定法でステロイド含量について試験する。ステロイドレベル、例えばアルドステロンの減少は、本明細書に記載する化合物のインビボ生物学的利用能および酵素阻害活性の尺度としての役割を果たす。

10

【0053】

本明細書に記載する化合物によりアルドステロンシンターゼを阻害する際の心臓損傷の低減は、下記のプロトコルによって評価することができる。プロトコルは、Rocha 等による刊行物 (Endocrinology, Vol. 141, pp 3871 - 3878, 2000) に記載されているプロトコルに大部分一致する。成体 Wistar ラットを個々のケージに収容し、ラットに実験全体を通して飲料液として 0.9 % 塩水を適宜与える。3 日後に、ラットを 3 つの投与プロトコルの内の 1 つの状態に置く。グル - プ I (8 匹の動物による対照グル - プ) は、一酸化窒素シンターゼ阻害薬 L - NAME (N - ニトロ - L - アルギニンメチルエステル, SIGMA, St. Louis, MO, USA) を 14 日間受ける。L - NAME 処理の 11 日目に、塩水だけを収容する浸透ミニポンプを各々の動物内に皮下移植する。グル - プ II (8 匹の動物による L - NAME / Ang II) は、L - NAME を 14 日間受け、L - NAME 処理の 11 日目に、Ang II を収容する浸透ミニポンプを各々の動物内に皮下移植する。グル - プ III (8 匹の動物による L - NAME / Ang II / 試験化合物) は、グル - プ II と同様に処理するが、試験化合物を日々の投与量範囲 0.2 ~ 10 mg / ラット体重 1 kg で受ける。試験化合物を蒸留水に溶解して経口胃管栄養法によって与える；これに対し、グル - プ I および II は、ビヒクルを試験化合物無しで受ける。L - NAME 処理の 14 日目に、実験を終える。L - NAME を 0.9 % 塩水含有飲料水中濃度 60 mg / 100 ml で投与し、これは、日々の摂取量およそ 60 mg / kg になる。アンギオテンシン II を Alzet 浸透ミニポンプ (モデル 2001, Alza Corp, Palo Alto, CA, USA) を経て投与する。ミニポンプを首筋に皮下移植する。アンギオテンシン II (ヒト、ペプチド純度 99 %) を Sigma Chemical Corp, St. Louis, MO, USA から購入し、塩水中 225 µg / kg / 日の投与量で投与する。ポンプに充填するのに用いるアンギオテンシン II の濃度は、下記に基づいて計算する：a) 製造業者によって提供される平均ポンプレート；b) ポンプを移植する前の動物の体重および c) 計画投与量。ラットを 14 日目に犠牲にする。それらの心臓を取り出し、心室 / 心房を通して「ブレッド - ローフ」様式で薄く切り、下記の全体の心臓領域：上位、中位および下位から 3 つのサンプルをもたらす。サンプルを 10 % 緩衝化したホルマリン中に固定する。パラフィンセクションを切断し、ヘマトキシリン / エオシンで染色する。実験グル - プを知らない一人の調査員がスライドを調べる。3 つの全体の心臓サンプル領域の各々からの 1 つのスライドをラット毎に分析する。心臓部位 (左心室、右心室および隔壁) を別々に評価する。全体のセクションを、心筋損傷 (重症度にかかわらず) の存在について、筋細胞壊死、炎症性細胞、出血および全体的な組織破壊の存在によって証明される通りに組織学的に判断する。組織学的データの評価は、グル - プ II とグル - プ III、すなわち試験化合物を有するまたは試験化合物を有しないアンギオテンシン II とを比較することによって行う。サンプルの評価は、半定量的に行なってもよくかつ点数表で表すことができる。

20

30

40

【0054】

本明細書中に記載する化合物によってアルドステロンシンターゼを阻害する際の血圧の低下並びに心臓損傷および腎症の低減は、下記のプロトコルによって評価してもよい。実

50

験は、ヒトアンギオテンシノゲン並びにヒトレニンを過剰発現し、従って高血圧を発現する4週齢の雄のダブルトランスジェニックラット(dTGR)で行う。年齢対のSprague-Dawley(SD)ラットは、非高血圧の対照動物としての役割を果たす。動物を、試験化合物かまたはピヒクル(対照グル-ブ)のいずれかを3~4週間受ける試験グル-ブに分ける。実験全体の間、動物に標準の餌を与えかつ動物は自由に飲料水を得る。収縮期血圧および拡張期血圧ならびに心搏度数を移植した遠隔測定式変換器によってモニターし、それで動物は自由でありかつ動くのに制限がない。24時尿中アルブミン排泄を測定するために、ラットを1週に1度24時間代謝ケージに移す。心臓の大きさ(左心室質量、拡張終期直径および壁厚み、隔壁の厚み、短縮分画)および拡張期充填を、処理の初めと終わりにイソフラン麻酔下で超音波心臓検査法によって求める(15MHzプローブを装着した商用超音波心臓検査図計器を使用する短軸におけるM-モードモニタリングおよび組織Doppler描写)。研究の終わりに動物を犠牲にし、腎臓および心臓を取り出して秤量しかつ免疫組織化学判定(繊維症、マクロファージ、T-細胞浸潤等)をする。

10

【0055】

治療する患者において所望の効果を達成するために、本発明の化合物を、経口または腸内、例えば静脈内、腹膜内、筋肉内、直腸、皮下に投与するかまたはさもなければ活性物質を局所の組織もしくは腫瘍に直接注入することによって投与することができる。患者なる用語は、温血種および哺乳動物、例えばヒト、霊長類、牛、犬、猫、馬、羊、マウス、ラットおよび豚を包含する。化合物は、医薬品として投与することができまたは化合物を確実に永続して放出する投与手段の中に組み込むことができる。投与する物質の量は、広範囲に渡って変えることができかつあらゆる有効な投与量を表わすことができる。治療する患者または治療する症状または投与の仕方に応じて、毎日の有効な物質の投与量は、約0.005~50ミリグラム/体重1キログラムにすることができるが、毎日約0.05~5ミリグラム/体重1キログラムにするのが好ましい。

20

【0056】

経口投与用には、化合物は、固体または液体薬剤形態、例えばカプセル、ピル、錠剤、被覆錠剤、顆粒、粉末、溶液、懸濁液またはエマルションとしてのような形態で配合することができる。固体薬剤形態の投与は、一種の通常の硬質ゼラチンカプセルにすることができ、これに活性成分および賦形剤、例えば滑剤および充填剤、例えばラクトース、スクロースおよびトウモロコシでんぷんを充填してよい。投与の別の形態は、本発明の活性物質を錠剤化することによって表わしてもよい。錠剤化は、従来の錠剤用賦形剤、例えばラクトース、スクロース、トウモロコシでんぷんに、アラビアゴム、トウモロコシでんぷんもしくはゼラチンからの結合剤、ジャガイモでんぷんもしくは架橋されたポリビニルピロリドン(PVPP)のような崩壊剤およびステアリン酸もしくはステアリン酸マグネシウムのような滑剤を組み合わせで行うことができる。

30

【0057】

軟質ゼラチンカプセル用に適した賦形剤の例は、植物油、ワックス、脂肪、半固体および液体ポリオール等である。

【0058】

溶液およびシロップを製造するのに適した賦形剤の例は、水、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース等である。

40

【0059】

直腸投与用には、化合物は、固体もしくは液体薬剤形態、例えば坐薬のような形態で配合することができる。坐薬用に適した賦形剤の例は、天然もしくは硬化油、ワックス、脂肪、半固体もしくは液体ポリオール等である。

【0060】

非経口投与用には、化合物は、液体または懸濁液中の活性成分の注入可能な投薬として配合することができる。製剤は、生理学的に許容される殺菌した溶媒を含むのが普通であり、このような溶媒は、油中水型エマルションで、界面活性剤を有するもしくは有しない

50

もの、およびその他の薬学的に許容される賦形剤を含んでよい。そのような調剤用に使用することができる油は、パラフィンおよび植物、動物もしくは合成起源のトリグリセリドであり、例えば落花生油、大豆油および鉱油である。注入可能な溶液は、液体担体、例えば好ましくは水、塩水、ブドウ糖または関連する糖溶液、エタノールおよびグリコール、例えばプロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールを含むのが普通である。

【0061】

配合物が活性成分の持続される送達を可能にする場合には、物質は、経皮的パッチ系として、蓄積注射または移植として投与してもよい。活性物質は、顆粒としてまたは狭いシリンドーに圧縮し、蓄積注射または移植として皮下または筋肉内投与することができる。

【0062】

医薬は、加えてまた、防腐剤、可溶化剤、粘度上昇性物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、着香剤、浸透圧を変えるための塩、緩衝剤、コーティング剤または酸化防止剤も含んでよい。それらは、また、その他の治療上有用な物質も含んでよい。

【0063】

本明細書中に記載する化合物は、下記の使用方法を可能にする：

本明細書中に記載する化合物からなる、自由な形態のもしくは薬学的に使用可能な塩としての個々の成分と、少なくとも一種の薬剤形態であって、その活性成分が血圧低下効果、変力効果、抗糖尿病効果、肥満減少効果または脂質低下効果を有するものとで構成される生成物またはキットの形態の治療的組合せであって、同時にまたは逐次にのいずれかで使用することができるものとして。生成物およびキットは、使用説明書を含み得る。

治療上有効な量の本明細書中に記載する自由な形態のもしくは薬学的に使用可能な塩形態の化合物と、血圧低下効果、変力効果、抗糖尿病効果、肥満減少効果または脂質低下効果を有する第二の活性成分とを組み合わせ、例えば同時にまたは逐次連続して使用する方法として。

【0064】

本明細書中に記載する化合物およびそれらの薬学的に使用可能な塩は、下記と組み合わせて使用することができる

(i) 一種以上の血圧低下活性成分、例えば：

レニン阻害薬、例えばアリスキレン

アンジオテンシン II 受容体遮断薬、例えばカンデサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、ロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン等；

ACE 阻害薬、例えばキナプリル、ラミプリル、トランドラプリル (trandolapril)、リシノプリル、カプトプリル、エナラプリル等；

カルシウム拮抗薬、例えばニフェジピン、ニカルジピン、ベラパルミ、イスラジピン、ニモジピン、アムロジピン、フェロジピン、ニソルジピン、ジルチアゼム、フェンジリン、フルナリジン、ペルヘキシリン、ガロパミル等；

利尿剤、例えばヒドロクロチアジド、クロロチアジド、アセタゾルアミド、アミロリド、ブメタニド、ベンズサイアザイド、エタクリル酸、フロセミド、インダクリノン (indacrinone)、メトラゾン、トリウムテレン、クロルサリドン等；

アルドステロン受容体遮断薬、例えばスピロノラクトン、エプレレノン；

エンドセリン受容体遮断薬、例えばボセンタン；

ホスホジエステラーゼ阻害薬、例えばアムリノン、シルデナフィル；

直接血管拡張薬、例えばジヒドララジン、ミノキシジル、ピナシディール、ジアゾキシド、ニトロプルシド、フロセキナン (flasequinan) 等；

- および - 受容体遮断薬、例えばフェントラミン、フェノキシベンザミン、ブラゾシン、ドキサゾシン、テラゾシン、カルベジロール、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、チモロール、カルテオロール等；

中性エンドペプチダーゼ (NEP) 阻害薬；

交感神経遮断剤、例えばメチルドーパ、クロニジン、グアナベンズ、レセルピン

【0065】

10

20

30

40

50

(i i) 変力活性を有する一種以上の剤、例えば：

- 強心配糖体、例えばジゴキシン；
- 受容体刺激薬、例えばドブタミン
- 甲状腺ホルモン、例えばチロキシン

【 0 0 6 6 】

(i i i) 抗糖尿病活性を有する一種以上の剤、例えば：

インスリン、例えばインスリンアスパルト、ヒトインスリン、インスリンリプソ、インスリングルルギン並びに更に速効的 - 、中期的 - および持続的作用性インスリン誘導体並びに組合せ

インスリン抵抗改善薬、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン；

スルホニルウレア、例えばグリメピリド、クロルプロパミド、グリピザイド、グリプリド等；

ビグアニド、例えばメトホルミン；

グルコシダーゼ阻害薬、例えばアカルボース、ミグリトール；

メグリチナイド、例えばレパグリニド、ナテグリニド；

【 0 0 6 7 】

(i v) 一種以上の肥満減少成分、例えば：

リパーゼ阻害薬、例えばオルリスタット；

食欲阻害薬、例えばシブトラミン、フェンタミン；

【 0 0 6 8 】

(v) 一種以上の脂質低下活性成分、例えば、

H M G - C o A 還元酵素阻害薬、例えばロバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等；

フィブラート誘導体、例えばフェノフィブラート、ゲムフィブロジル等；

胆汁酸結合活性成分、例えばコレスチポール、コレスチラミン、コレセベラム

コレステロール吸収阻害薬、例えばエゼチミブ

ニコチン酸、例えばナイアシン

並びにヒトおよび動物における高血圧、心不全または糖尿病および急性もしくは慢性の腎不全のような腎臓疾患に付随する脈管疾患を治療するために適したその他の薬剤。そのような組合せは、別々にまたは複数の成分を含む生成物で使用する事ができる。

【 0 0 6 9 】

現時点で記載する化合物およびそれらの薬学的に使用可能な塩は、下記との組合せとしての使用を見つけることができる：

(i) 血漿レニン濃度 (P R C) の定量を可能にする診断試験システム

(i i) 血漿アルドステロン濃度 (P A C) の定量を可能にする診断試験システム

(i i i) 血漿レニン活性 (P R A) の定量を可能にする診断試験システム

(i V) 血漿アルドステロン対レニン濃度比 (A R C) の定量を可能にする診断試験システム

(V) 血漿アルドステロン対レニン活性比 (A R R) の定量を可能にする診断試験システム

(V i) 血漿コルチゾール濃度 (P C C) の定量を可能にする診断試験システム

【 0 0 7 0 】

診断試験システムと治療とのそのような組合せは、別々に使用してもまたは個々の成分との調合において使用してもよい。

【 0 0 7 1 】

下記の例は、本発明を例示する。温度は、全て摂氏温度で、圧力は、m b a r で示す。他に記述しない場合には、反応は、室温で行なわれる。略語「R f = x x (A)」は、例えばR f が溶媒系Aにおいて値x xを有することが検出されることを意味する。溶媒の互いに対する量比は、常に容積による割合で示す。最終生成物および中間体の化学名は、A u t o N o m 2 0 0 0 (A u t o m a t i c N o m e n c l a t u r e) プログラム

10

20

30

40

50

を利用して発生させた。

【 0 0 7 2 】

Hyper sil BDS C - 1 8 (5 μ m) での H P L C 勾配 ; カラム : 4 × 1 2 5 mm :

1 0 分 で 水 * 9 5 % / アセトニトリル * 5 % ~ 水 * 0 % / アセトニトリル * 1 0 0 % + 2 分 (1 m l / 分)

* トリフルオロ酢酸 0 . 1 % を含有する

【 0 0 7 3 】

下記の略語を用いる :

R f 薄層クロマトグラフィーにおける出発点からの物質が移動した距離対溶媒の距離の比

R t H P L C 中の物質の滞留時間 (分で表す)

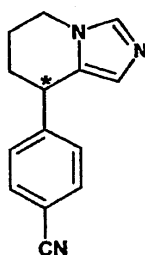
m . p . 融点 (温度)

【 実施例 】

【 0 0 7 4 】

実施例 1 :

【 化 6 】



(R または S) 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンゾニトリル

(rac) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンゾニトリルの鏡像体の予備の分離を、Chiralpak AD - H カラム (5 μ m 、 2 5 0 × 2 0 mm) によりヘプタン / エタノール / ジエチルアミン 7 0 : 3 0 : 0 . 1 を移動相として流量 5 0 m l / 分で使用して行った。光学純度を分析定量するために、ヘプタン / エタノール / ジエチルアミン 7 0 : 3 0 : 0 . 1 を移動相として流量 1 m l / 分で使用した Chiralpak AD - H カラム (5 μ m 、 2 5 0 × 4 . 6 mm) を採用した。第二の溶離する鏡像体を真空中で濃縮して表題の化合物を白色固体としてもたらした。R t = 1 5 . 6

【 0 0 7 5 】

出発原料を下記の通りにして製造した :

a) (rac) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンゾニトリル

クロロホルム 3 0 m l 中の N - tert - ブチル - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンズアミド塩酸塩 1 . 7 4 m m o l および塩化チオニル 1 . 4 m l の溶液を還流下で 7 時間撹拌した。反応混合物を冷却して室温にしかつ蒸発させた。残分をジクロロメタン中に取り込ませ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と混合した。有機相を分別し、水性相をジクロロメタンで抽出した (2 ×) 。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させかつ蒸発させた。残分をフラッシュクロマトグラフィー (Si O 2 6 0 F) にかけた後に、生成した固体を、ジエチルエーテル / tert - メチルエーテル 1 : 1 中で撹拌し、ろ過しかつ乾燥させた。表題の化合物がクリーム色の固体として得られた。R f = 0 . 3 7 (トルエン : メタノール = 8 5 : 1 5) ; R t = 4 . 8 8

【0076】

b) N - t e r t -ブチル - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンズアミド塩酸塩

エタノール 8 m l 中の N - t e r t -ブチル - 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンズアミド塩酸塩 1 . 7 9 の m m o l の溶液に 1 0 % P d / C 2 7 0 m g を混合し、次いで、反応混合物を大気圧下 2 0 ~ 2 5 で 8 時間水素化した。反応混合物をろ過によって浄化し、ろ液を蒸発させた。粗製の表題の化合物が褐色固体として得られた。R f = 0 . 3 5 (トルエン : メタノール = 8 5 : 1 5) ; R t = 5 . 5 4

【0077】

c) N - t e r t -ブチル - 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンズアミド塩酸塩

2 M H C l 6 m l 中の N - t e r t -ブチル - 4 - (8 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンズアミド 1 . 8 5 m m o l の溶液を 5 0 で 2 0 時間撹拌した。反応混合物を冷却して室温にしかつ飽和重炭酸ナトリウム溶液で慎重に調整して p H 8 にした。水性相をジクロロメタンで抽出した (3 x) 。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させかつ蒸発させた。粗製の表題の化合物がグレー固体として得られた。R t = 5 . 5 4

【0078】

d) N - t e r t -ブチル - 4 - (8 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンズアミド

テトラヒドロフラン 2 0 0 m l 中の 4 - ブロモ - N - t e r t -ブチルベンズアミド 4 . 2 5 0 m m o l の - 7 8 の溶液に、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1 . 6 M) 1 1 . 6 m l を滴下して加えた。9 0 分後に、テトラヒドロフラン 4 m l 中の 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - オン [5 1 9 0 7 - 1 8 - 7] 6 . 0 0 m m o l の溶液を滴下して加えた。反応混合物を - 7 8 で 1 時間および室温で 2 時間撹拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液で急冷した。有機相を分別し、水性相を酢酸エチルで抽出した (2 x) 。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させかつ蒸発させた。残分からフラッシュクロマトグラフィー (S i O 2 6 0 F) によって表題の化合物が黄色固体として得られた。R f = 0 . 1 6 (ジクロロメタン : メタノール = 8 5 : 1 5) ; R t = 4 . 9 6 。

【0079】

下記の化合物を、実施例 1 に記載するプロセスに類似した様式で製造した。

【0080】

実施例 :

2 1 - [5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) チアゾル - 2 - イル] エタノン

1 - [5 - (8 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) チアゾル - 2 - イル] エタノンから出発した

【0081】

出発原料を下記の通りにして製造した :

a) 1 - [5 - (8 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) チアゾル - 2 - イル] エタノン

8 - [2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) チアゾル - 5 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - オール 0 . 3 1 g およびアセトン / 水 1 : 1 2 0 m l の室温の溶液に、濃 H C l 5 m l を滴下して加え、混合物を 2 時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ - 残分を飽和炭酸ナトリウム水溶液と混合し、酢酸エチルで抽出した (3 x) 。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させかつ蒸発させた。残分からフラッシュクロマトグラフィー (S i O 2 6 0 F) によって R f に基づいて表題の化合物を確認した。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 2 】

b) 8 - [2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) チアゾル - 5 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - オール

テトラヒドロフラン 15 ml 中の 2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) チアゾール [2 0 0 4 4 0 - 1 3 - 7] 0 . 4 1 g の - 7 8 の溶液に、n - ブチルリチウム 1 . 6 3 ml (ヘキサン中 1 . 6 M) を滴下して加えた。40分後に、テトラヒドロフラン 10 ml 中の 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - オン [4 2 6 2 1 9 - 5 1 - 4] 0 . 3 5 g の溶液を滴下して加えた。反応混合物を 1 . 5 時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3 x) 。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させかつ蒸発させた。残分からフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 6 0 F) によって R f に基づいて表題の化合物を確認した。

10

【 0 0 8 3 】

3 8 - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

4 8 - ベンゾフラン - 3 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

5 8 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

6 8 - (2 - メチル - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

20

7 8 - (3 - メチル - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

8 8 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

9 8 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

10 8 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

11 8 - (4 - ブロモ - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

30

12 8 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

13 8 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

14 8 - (4 - トリメチルシラニル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

15 8 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

16 8 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

40

17 8 - ピリジン - 4 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

18 2 - フルオロ - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンゾニトリル

19 2 - メチル - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンゾニトリル

20 3 - メチル - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンゾニトリル

21 3 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンゾニトリル

50

22 2 - フルオロ - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンゾニトリル

23 8 - (1 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

24 8 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

25 8 - p - トリル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

26 8 - (3 - ブロモ - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

10

27 8 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

28 8 - (4 - チオフェン - 2 - イル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

29 8 - (3 - チオフェン - 2 - イル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

30 3 - フルオロ - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンゾニトリル

31 1 , 3 - ジメチル - 5 ' , 6 ' , 7 ' , 8 ' - テトラヒドロ - [6 , 8 '] ビ [イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジニル]

20

32 8 - ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

【 0084 】

33 4 - (3 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンゾニトリル

テトラヒドロフラン 10 ml 中の 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンゾニトリル (実施例 1 a) 1 . 0 mmol の - 40 の溶液に、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1 . 6 M) 0 . 63 ml を滴下して加えた。15 分後に、テトラヒドロフラン 10 ml 中のヨウ化メチル 1 . 0 mmol の溶液を滴下して加えた。反応混合物を 1 . 5 時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3 ×) 。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させかつ蒸発させた。残分からフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) によって R_f に基づいて表題の化合物を確認した。

30

【 0085 】

34 4 - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンゾニトリル

ジイソプロピルアミン 0 . 33 ml およびテトラヒドロフラン 4 ml の 0 の溶液に、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1 . 6 M) 1 . 4 ml を滴下して加えた。生成した溶液を、テトラヒドロフラン 20 ml 中 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) - ベンゾニトリル (実施例 1 a) 2 . 0 mmol の - 78 の溶液に滴下して加えた。30 分後に、テトラヒドロフラン 20 ml 中のヨウ化メチル 2 . 0 mmol の溶液を滴下して加えた。反応混合物を 30 分間攪拌し、次いで、温めて室温にし、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3 ×) 。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させかつ蒸発させた。残分からフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) によって R_f に基づいて表題の化合物を確認した。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/12 (2006.01)	A 6 1 P	3/12
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
		A 6 1 P	1/16

(74)代理人 100122747
弁理士 田中 洋子

(74)代理人 100132540
弁理士 生川 芳徳

(74)代理人 100146031
弁理士 柴田 明夫

(74)復代理人 100119079
弁理士 伊藤 佐保子

(74)復代理人 100173912
弁理士 塩見 敦

(72)発明者 ヘーロルト, ペーター
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 5 パーゼル、ロッゲンブルクシュトラーセ 6

(72)発明者 マー, ロバート
スイス国、ツェーハー - 4 1 3 2 ムッテンツ、パーゼルシュトラーセ 4 0 エル

(72)発明者 チンケ, ヴィンチェンツォ
スイス国、ツェーハー - 4 1 0 2 ビニンゲン、ケルンマッテシュトラーセ 2 4

(72)発明者 シューマッハー, クリストフ
スイス国、ツェーハー - 4 1 2 6 ベッティンゲン、ハオプトシュトラーセ 1 3 8

(72)発明者 クヴィルムバハ, ミヒャエル
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 4 パーゼル、ヴァンダーシュトラーセ 2

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特開平09 - 071586 (JP, A)
国際公開第97 / 000257 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04

A61K 31/437

A61P 1/16

A61P 3/00 ~ 12

A61P 5/42

A61P 7/10

A61P 9/00 ~ 12

A61P 13/02 ~ 12
A61P 43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)