

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6117948号
(P6117948)

(45) 発行日 平成29年4月19日 (2017. 4. 19)

(24) 登録日 平成29年3月31日 (2017. 3. 31)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14 C S P

A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 5/42 (2006. 01)

A 6 1 P 5/42

請求項の数 23 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-559522 (P2015-559522)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月11日 (2014. 3. 11)
 (65) 公表番号 特表2016-510015 (P2016-510015A)
 (43) 公表日 平成28年4月4日 (2016. 4. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/054642
 (87) 国際公開番号 W02014/139981
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014. 9. 18)
 審査請求日 平成27年9月1日 (2015. 9. 1)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2013/072578
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013. 3. 14)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAF
 T
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72) 発明者 エービ, ヨハネス
 スイス国、ツェーハー-4102 ビニン
 ゲン、イム・クーゲルファンク 27
 (72) 発明者 アムライン, クルト
 スイス国、ツェーハー-4452 イティ
 ンゲン、レッテンヴェーク 8
 最終頁に続く

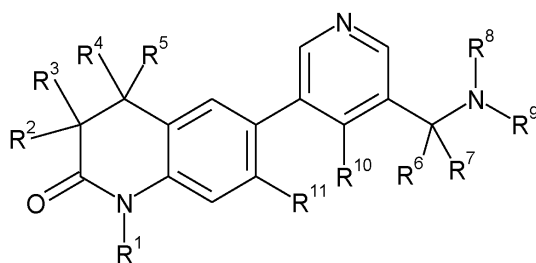
(54) 【発明の名称】 アルドステロン合成酵素阻害薬としての使用のためのジヒドロキノリン-2-オン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 3 1】



(I)

10

[式中、

R¹ は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルであり

;

R² は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルであり

;

R³ は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルであり

;

20

R⁴ は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルであるか；

又は R³ 及び R⁴ は、これらが連結している炭素原子と一緒にあって、二重結合を形成し；

R⁵ は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルであり；

R⁶ は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルであり；

R⁷ は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルであるか；

又は R⁶ 及び R⁷ は、これらが連結している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルを形成し；

R⁸ 及び R⁹ は、これらが連結している窒素原子と一緒にあって、置換 2 H - ピリジニル、置換ピリミジニル、置換チアゾリル又は置換ベンゾチアゾリルを形成し、ここで、置換 2 H - ピリジニル、置換ピリミジニル、置換チアゾリル及び置換ベンゾチアゾリルが、オキソ置換基並びに H、ハロゲン、シアノ、アルキル及びハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

R¹⁰ は、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルであり；

R¹¹ は、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルである；

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

R¹ がアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R² が H である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R³ が H である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R⁴ が H である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R⁵ が H である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R⁶ が H である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R⁷ が H である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R⁸ 及び R⁹ が、これらが連結している窒素原子と一緒にあって、H、ハロゲン、シアノ、アルキル及びハロアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されているオキソ - 2 H - ピリジニルを形成する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁸ 及び R⁹ が、これらが連結している窒素原子と一緒にあって、H、ハロゲン及びアルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されているオキソ - 2 H - ピリジニルを形成する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R⁸ 及び R⁹ が、これらが連結している窒素原子と一緒にあって、フルオロ - オキソ - 2 H - ピリジニル、クロロ - オキソ - 2 H - ピリジニル又はメチル - オキソ - 2 H - ピリジニルを形成する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R¹⁰ が H 又はアルキルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3】

R^{1 0} がアルキルである、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^{1 1} が H 又はハロゲンである、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^{1 1} がハロゲンである、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

以下から選択される請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物：

- 1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - ベンゾチアゾール - 3 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ; 10
- 6 - [5 - (5 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;
- 1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - チアゾール - 3 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;
- 6 - [5 - (3 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;
- 6 - [5 - (3 - フルオロ - 2 - オキソ - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;
- 6 - [5 - (3 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ; 20
- 1 - メチル - 6 - [5 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;
- 1 - メチル - 6 - [5 - (4 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;
- 6 - [5 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;
- 1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;
- 1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - 3 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ; 30
- 1 - メチル - 6 - [5 - (2 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - ピリミジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;
- 1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - 2 H - ピリミジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;
- 1 - [5 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 6 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - カルボニトリル ;
- 1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ; 40
- 1 - [5 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 6 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ;
- 6 - [5 - (6 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;
- 6 - [5 - (6 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;
- 7 - フルオロ - 6 - [5 - (3 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメ 50

チル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

7 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - [5 - (4 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

6 - [5 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

6 - [5 - (6 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

7 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - [5 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

7 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - [4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

6 - [5 - (6 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル] - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

7 - フルオロ - 6 - [5 - (3 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

7 - フルオロ - 6 - [5 - (6 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 17】

以下から選択される請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物:

1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - ベンゾチアゾール - 3 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

6 - [5 - (3 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

7 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - [5 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

7 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - [4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

6 - [5 - (6 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル] - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 18】

式 (I I I) の化合物の存在下での式 (I I) の化合物の反応を含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載される式 (I) の化合物を調製するためのプロセス:

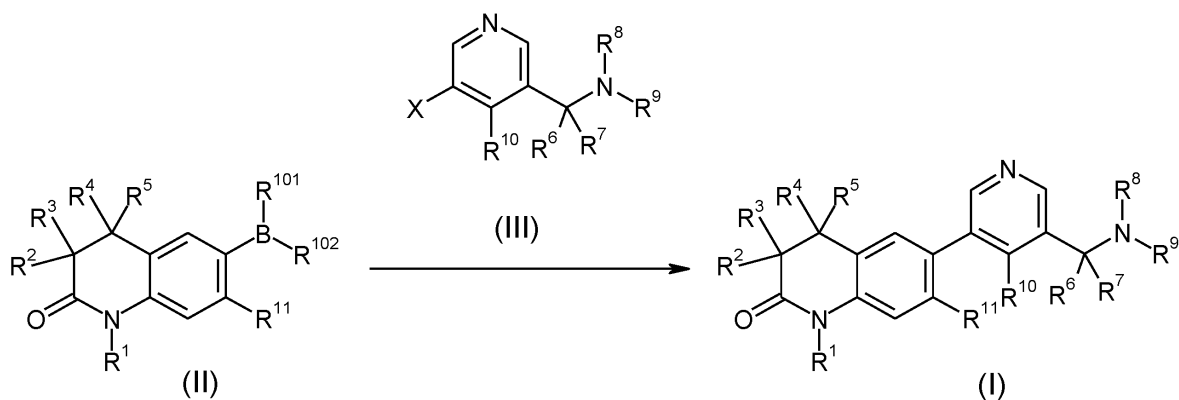
10

20

30

40

【化 3 2】



10

【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、上に定義されるとおりであり、 R^{101} 及び R^{102} は、アルキル及びシクロアルキルから独立して選択されるか、又は R^{101} 及び R^{102} は、これらが連結しているホウ素原子と一緒に、ボロランを形成し、そして、 X は、ハロゲン又はトリフラートである】。

【請求項 19】

治療活性物質としての使用のための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 20】

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物と治療上不活性な担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 21】

慢性腎疾患、鬱血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症及びクッシング症候群の治療又は予防のための、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

慢性腎疾患、鬱血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症及びクッシング症候群の治療又は予防のための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

慢性腎疾患、鬱血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症及びクッシング症候群の治療又は予防のための医薬の調製のための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

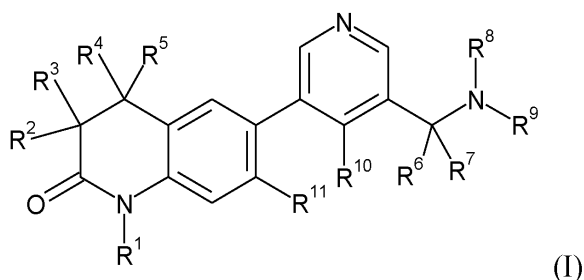
本発明は、哺乳動物における治療又は予防に有用な有機化合物、特に、慢性腎疾患、鬱血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症及びクッシング症候群の治療又は予防のためのアルドステロン合成酵素（CYP11B2 又は CYP11B1）阻害薬に関する。

【0002】

本発明は、式（I）：

40

【化 1】



50

[式中、

R^1 は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルであり

;

R^2 は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルであり

;

R^3 は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルであり

;

R^4 は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルである
か;

又は R^3 及び R^4 は、これらが連結している炭素原子と一緒にあって、二重結合を形成
し;

R^5 は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルであり

;

R^6 は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルであり

;

R^7 は、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアルキルである
か;

又は R^6 及び R^7 は、これらが連結している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル
を形成し;

R^8 及び R^9 は、これらが連結している窒素原子と一緒にあって、オキソ置換基並びに
H、ハロゲン、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル及びハロシクロアルキ
ルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されているヘテロアリールを形成し;

R^{10} は、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロアル
キルであり;

R^{11} は、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はハロシクロア
ルキルである]

で表される新規化合物又は薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを提供する。

【 0 0 0 3 】

本明細書において、本発明者らは、絶対的又は相対的に過剰なアルドステロンによって
引き起こされる臓器 / 組織障害を防ぐ可能性を有する、アルドステロン合成酵素の阻害薬
を記載する。先進国では、成人人口の約 20 % が高血圧を患っている。60 歳以上の人で
は、このパーセンテージは 60 % 超に上昇する。高血圧患者では、卒中、心筋梗塞、心房
細動、心不全、末梢血管疾患及び腎機能障害を含む、他の生理学的合併症のリスクの増加
を示す。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系は、高血圧、体液量及び塩分バラ
ンスに関係している経路であり、最近では、心不全又は腎疾患の進行期における末期臓器
障害に直接的に寄与している経路である。ACE 阻害薬及びアンジオテンシン受容体遮断
薬 (ARB) は、患者の寿命及び生活の質の改善に使用され成功している。これらの薬物
は、最大限の防御をもたらすわけではない。比較的多くの患者では、ACE 及び ARB は
、アルドステロンレベルがまず初期低下を起こした後に病理学的レベルまで再上昇する現
象である、いわゆるアルドステロンブレイクスルーを導く。不適切に増加したアルドステ
ロンレベル (塩分の摂取 / レベルに対して) によって生じる有害な結果が、鉱質コルチコ
イド受容体拮抗薬によるアルドステロン遮断によって最小限に抑えられ得ることが実証さ
れている。アルドステロン合成の直接阻害は、アルドステロンの非ゲノム効果もまた同様
に低下させるだろうから、さらに良好な防御を提供すると期待されている。

【 0 0 0 4 】

Na / K 輸送に対するアルドステロンの作用は、腎臓におけるナトリウム及び水の再吸
収並びにカリウムの分泌の増加を導く。全体として、これは結果として血液量を増加させ
、それ故血圧を増加させる。腎臓のナトリウム再吸収の調節において役割を果たす以外に
、アルドステロンは、腎臓、心臓及び血管系に対して、特に、「高ナトリウム」環境にお

10

20

30

40

50

いて有害作用を発揮し得る。そのような条件下では、アルドステロンは、最終的に臓器障害の一因となり得る増加した酸化ストレスを導くことが知られている。腎機能障害ラット（高い塩分処置又は一側性腎摘出のいずれかによる）へのアルドステロンの注入は、腎臓に様々な損傷（タンパク尿に反映される糸球体拡大、有足細胞損傷、間質性炎症、メサングウム細胞増殖及び線維症を含む）を誘発する。より具体的には、アルドステロンが、腎臓において接着分子ICAM-1の発現を増加させることが示された。ICAM-1は、糸球体の炎症に大きく関与している。同様に、アルドステロンが、インターロイキンIL-1b及びIL-6、MCP-1並びにオステオポンチンなどの炎症性サイトカインの発現を増加させることが示された。細胞レベルでは、血管の線維芽細胞において、アルドステロンが、線維症のメディエーターであるI型コラーゲンmRNAの発現を増加させたことが実証された。アルドステロンはまた、ラットのメサングウム細胞においてIV型コラーゲンの蓄積を刺激し、平滑筋細胞においてプラスミノゲン活性化抑制因子-1（PAI-1）の発現を誘発する。まとめると、アルドステロンは、腎障害に関与する重要なホルモンであることが明らかとなった。アルドステロンは、心血管系リスクの媒介において同様に重要な役割を担っている。

【0005】

MR拮抗薬（スピロラクトン及びエプレレノン）が、様々な前臨床モデルにおいて、血圧、心臓及び腎臓の機能を改善するという数多くの前臨床証拠がある。

【0006】

最近の前臨床研究は、心血管及び腎臓の疾病率及び死亡率にCYP11B2が大きく寄与していることを明らかにした。CYP11B2阻害薬のFAD286及びMR拮抗薬のスピロラクトンが、慢性腎疾患のラットモデル（高いアンジオテンシンII曝露；高い塩分及び一側性腎摘出）で評価された。アンジオテンシンII及び高い塩分処置は、アルブミン尿、高窒素血症、腎血管肥大（renovascular hypertrophy）、糸球体障害、増加したPAI-1及びオステオポンチンmRNAの発現、並びに尿細管間質線維症を引き起こした。両方の薬物は、これらの腎臓への作用を抑制し、心臓及び大動脈の中膜肥厚を軽減させた。FAD286による処置の4週間後、血漿アルドステロンは減少したが、一方でスピロラクトンは、処置の4及び8週目の時点でアルドステロンを増加させた。同様に、FAD286ではなくスピロラクトンだけが、大動脈及び心臓においてアンジオテンシンII及び塩刺激によるPAI-1のmRNAの発現を増大させた。他の研究で、CYP11B2阻害薬のFAD286は、実験的心不全ラットにおいて血圧並びに心血管の機能及び構造を改善した。同じ研究において、FAD286が腎臓の機能及び形態を改善することが示された。

【0007】

原発性アルドステロン症患者への経口活性CYP11B2阻害薬LCI699の投与は、この阻害薬が、原発性アルドステロン症の患者においてCYP11B2を効果的に阻害して血中アルドステロンレベルを著しく低下させ、かつ低カリウム血症及び軽度の血圧低下を修正するという結論に導いた。この糖質コルチコイド系に対する作用は、当該化合物の低い選択性及びコルチゾール合成の潜在的阻害と一致した。まとめると、これらのデータは、CYP11B2阻害薬が不適切に高いアルドステロンレベルを低下させ得るという概念を支持している。CYP11B1に対して良好な選択性を達成することは、HPA系に対する望ましくない副作用を回避するために重要であり、異なるCYP11B2阻害薬との差別化になるであろう。

【0008】

式(I)に係る本発明の化合物は、CYP11B2の強力な阻害薬であり、CYP11B1に対してよりもCYP11B2に対して改善した選択性を示す。

【0009】

本発明の目的は、式(I)の化合物並びにそれらの前述の塩及びエステル、治療活性物質としてのそれらの使用、前記化合物の製造のためのプロセス、中間体、医薬組成物、前記化合物、それらの薬学的に許容し得る塩又はエステルを含有する医薬、病気の治療又は

10

20

30

40

50

予防のための、とりわけ慢性腎疾患、鬱血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症及びクッシング症候群の治療又は予防における前記化合物、塩又はエステルの使用、並びに慢性腎疾患、鬱血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症及びクッシング症候群の治療又は予防のための医薬の製造のための前記化合物、塩又はエステルの使用である。

【0010】

用語「アルキル」は、1～12個の炭素原子の一価の直鎖又は分岐飽和炭化水素基を示す。特定の実施態様において、アルキルは、1～7個の炭素原子、より特定の実施態様において、1～4個の炭素原子を有する。アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチルを含み、特定のアルキル基は、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルを含む。より特定のアルキル基は、メチルである。

10

【0011】

用語「二環式環系」は、共通の単結合又は二重結合を介して（縮環した二環式環系）、連続した3個以上の共通の原子を介して（架橋した二環式環系）、又は共通の単一原子を介して（スピロ二環式環系）、互いに縮合している2個の環を示す。二環式環系は、飽和、部分不飽和、不飽和又は芳香族であり得る。二環式環系は、N、O及びSから選択されるヘテロ原子を含むことができる。

【0012】

用語「シアノ」は、-C≡N基を示す。

【0013】

用語「シクロアルキル」は、3～10個の環炭素原子の一価の飽和単環式又は二環式炭化水素基を示す。特定の実施態様において、シクロアルキルは、3～8個の環炭素原子の一価の飽和単環式炭化水素基を示す。二環式は、2個の炭素原子を共有する2個の飽和炭素環からなることを意味する。特定のシクロアルキル基は、単環式である。単環式シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルである。二環式シクロアルキルの例は、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル又はビスシクロ[2.2.2]オクタニルである。特定の単環式シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。より特定の単環式シクロアルキル基は、シクロプロピルである。

20

【0014】

用語「ハロアルキル」は、アルキル基の水素原子の少なくとも1個が同じ又は異なるハロゲン原子に置き換えられている、アルキル基を示す。用語「ペルハロアルキル」は、アルキル基の全ての水素原子が同じ又は異なるハロゲン原子に置き換えられている、アルキル基を示す。ハロアルキルの例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロメチルエチル及びペンタフルオロエチルを含む。特定のハロアルキル基は、トリフルオロメチルである。

30

【0015】

用語「ハロシクロアルキル」は、シクロアルキル基の水素原子の少なくとも1個が同じ又は異なるハロゲン原子、特定するとフルオロ原子に置き換えられている、シクロアルキル基を示す。ハロシクロアルキル基の例は、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、フルオロシクロブチル及びジフルオロシクロブチルを含む。

40

【0016】

用語「ハロゲン」及び「ハロ」は、本明細書において互換的に使用され、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを示す。特定のハロゲンは、クロロ及びフルオロである。

【0017】

用語「ヘテロアリール」は、N、O及びSから選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、5～12個の環原子の一価の芳香族複素環の単環式又は二環式環系を示す。ヘテロアリール基の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジ

50

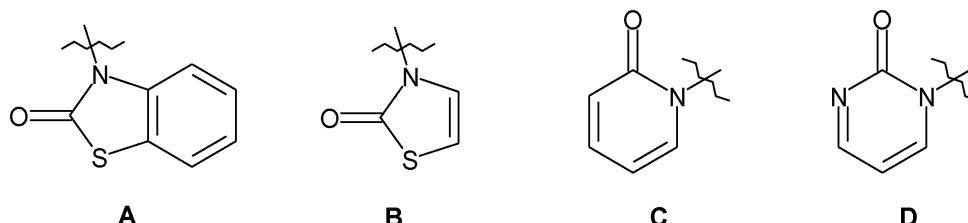
ニル、トリアジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル及びキノキサリニルを含む。特定のヘテロアリール基は、ベンゾチアゾリル、チアトリル (thiatolyl)、ピリジニル及びピリミジニルを含む。さらなる特定のヘテロアリール基は、ピリジニルである。

【0018】

R⁸ 及び R⁹ が、これらが連結している窒素原子と一緒に becoming ことによって形成されかつオキシ基で置換されている、特定のヘテロアリールは、基 A、B、C 及び D である。

10

【化2】



【0019】

R⁸ 及び R⁹ が、これらが連結している窒素原子と一緒に becoming ことによって形成されかつオキシ基で置換されている、さらなるヘテロアリールは、基 C である。

20

【0020】

用語「オキシ」は、=O 基を示す。

【0021】

「薬学的に許容し得るエステル」は、一般式 (I) の化合物を官能基で誘導体化して、インビボで親化合物に変換し戻ることが可能な誘導体を提供することができることを意味する。そのような化合物の例は、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル及びピバロイルオキシメチルエステルなどの生理学的に許容し得かつ代謝的に不安定なエステル誘導体を含む。加えて、代謝的に不安定なエステルと類似し、インビボで一般式 (I) の親化合物を製造することが可能な一般式 (I) の化合物の任意の生理学的に許容し得る等価物も本発明の範囲内である。

30

【0022】

用語「保護基」(PG) は、合成化学において従来それに用いられる意味で、多官能性化合物中の 1 つの反応部位を選択的にブロックして、化学反応を別の保護されていない反応部位で選択的に行うことができる基を示す。保護基は、適切な時点で除去され得る。典型的な保護基は、アミノ保護基、カルボキシ保護基又はヒドロキシ保護基である。特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル (Boc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) 及びベンジル (Bn) である。さらなる特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル (Boc) 及びフルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) である。より特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル (Boc) である。

40

【0023】

略語 μM は、マイクロモル濃度を意味し、記号 μM に相当する。

【0024】

式 (I) の化合物は、いくつかの不斉中心を含有することができ、光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマーの混合物 (例えば、ラセミ体など)、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体又はジアステレオ異性体のラセミ体の混合物の形態で存在することができる。

【0025】

Cahn-Ingold-Prelog 順位則に従って、不斉炭素原子は、「R」又は「S」の立体配置を

50

とることができる。

【0026】

また、本発明のある実施態様は、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物及びその薬学的に許容し得る塩又はエステル、特に、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物及びその薬学的に許容し得る塩、より特定すると、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物である。

【0027】

本発明の別の実施態様は、 R^1 がアルキルである、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物である。

【0028】

本発明のさらなる実施態様は、 R^2 がHである、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物である。

【0029】

本発明の特定の実施態様は、 R^3 がHである、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物である。

【0030】

本発明のさらなる実施態様において、 R^4 がHである、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物がある。

【0031】

本発明の別のさらなる実施態様は、 R^5 がHである、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物である。

【0032】

本発明の別の実施態様は、 R^6 がHである、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物である。

【0033】

本発明はまた、 R^7 がHである、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物に関する。

【0034】

本発明のさらなる特定の実施態様は、 R^8 及び R^9 が、これらが連結している窒素原子と一緒にあって、オキソ置換基並びにH、ハロゲン、シアノ、アルキル及びハロアルキルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているヘテロアリアルを形成する、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物である。

【0035】

本発明のより特定の実施態様は、 R^8 及び R^9 が、これらが連結している窒素原子と一緒にあって、置換2H-ピリジニル、置換ピリミジニル、置換チアゾリル又は置換ベンゾチアゾリルを形成し、ここで、置換2H-ピリジニル、置換ピリミジニル、置換チアゾリル及び置換ベンゾチアゾリルが、オキソ置換基並びにH、ハロゲン、シアノ、アルキル及びハロアルキルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されている、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物である。

【0036】

また、本発明のある実施態様は、 R^8 及び R^9 が、これらが連結している窒素原子と一緒にあって、H、ハロゲン、シアノ、アルキル及びハロアルキルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されているオキソ-2H-ピリジニルを形成する、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物である。

【0037】

本発明はまた、 R^8 及び R^9 が、これらが連結している窒素原子と一緒にあって、H、ハロゲン及びアルキルから独立して選択される1～2個の置換基で置換されているオキソ-2H-ピリジニルを形成する、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物に関する。

【0038】

本発明の別の実施態様は、 R^8 及び R^9 が、これらが連結している窒素原子と一緒にあって、フルオロ - オキソ - 2 H - ピリジニル、クロロ - オキソ - 2 H - ピリジニル又はメチル - オキソ - 2 H - ピリジニルを形成する、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物である。

【0039】

本発明の特定の実施態様は、 R^{10} が H 又はアルキルである、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物である。

【0040】

本発明の特定の実施態様は、 R^{10} がアルキルである、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物である。

10

【0041】

本発明の特定の実施態様は、 R^{11} が H 又はハロゲンである、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物である。

【0042】

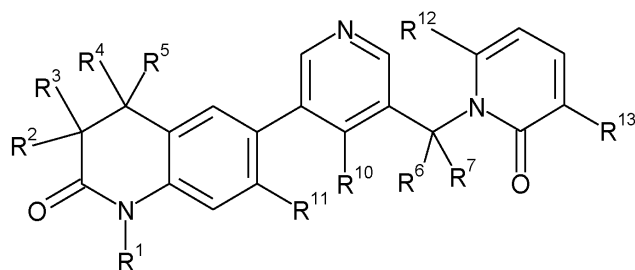
また、本発明のある実施態様は、 R^{11} がハロゲンである、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物である。

【0043】

本発明の特定の実施態様は、式 (Ia) で表される化合物であって、かつ R^{12} 及び R^{13} が、H、ハロゲン及びアルキルから独立して選択される、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物又はその薬学的に許容し得る塩である。

20

【化3】



(Ia)

【0044】

30

本明細書に記載されるような式 (I) の化合物の特定の例は、以下から選択される：

1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - ベンゾチアゾール - 3 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

6 - [5 - (5 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - チアゾール - 3 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

6 - [5 - (3 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

6 - [5 - (3 - フルオロ - 2 - オキソ - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

40

6 - [5 - (3 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

1 - メチル - 6 - [5 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

1 - メチル - 6 - [5 - (4 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

6 - [5 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

50

1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - 3 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

1 - メチル - 6 - [5 - (2 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - ピリミジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - 2 H - ピリミジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

1 - [5 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 6 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - カルボニトリル ;

1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

1 - [5 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 6 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニトリル ;

6 - [5 - (6 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

6 - [5 - (6 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

7 - フルオロ - 6 - [5 - (3 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

7 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - [5 - (4 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

6 - [5 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

6 - [5 - (6 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

7 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - [5 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

7 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - [4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

6 - [5 - (6 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル] - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

7 - フルオロ - 6 - [5 - (3 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

7 - フルオロ - 6 - [5 - (6 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

及びその薬学的に許容し得る塩。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 5 】

本明細書に記載されるような式 (I) の化合物のさらなる特定の例は、以下から選択される：

1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - ベンゾチアゾール - 3 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン；

6 - [5 - (3 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン；

7 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - [5 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン；

7 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - [4 - メチル - 5 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン；

6 - [5 - (6 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル] - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン；

及びその薬学的に許容し得る塩。

【 0 0 4 6 】

本明細書に記載されるような式 (I) の化合物の製造のためのプロセスは、本発明の 1 つの目的である。

【 0 0 4 7 】

本発明の式 (I) の化合物の調製は、逐次又は収束合成経路で実施され得る。本発明の合成は、以下の一般スキームに示される。本反応及び生じた生成物の精製を実施するのに必要な技能は、当業者に公知である。反応の間にエナンチオマー又はジアステレオ異性体の混合物が生成する場合、これらのエナンチオマー又はジアステレオ異性体は、本明細書に記載される方法又は当業者に公知の方法、例えば、キラルクロマトグラフィー又は結晶化によって分離され得る。以下のプロセスの説明において使用される置換基及び指数は、本明細書に与えられる意味を有する。

【 0 0 4 8 】

本文において以下の略語が使用される：

【 0 0 4 9 】

A c O H = 酢酸、B O C = t - ブチルオキシカルボニル、B u L i = ブチルリチウム、C D I = 1 , 1 - カルボニルジイミダゾール、C H ₂ C l ₂ = ジクロロメタン、D B U = 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - オクタヒドロ - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン、D C E = 1 , 2 - ジクロロエタン、D I B A L H = 水素化ジ - i - ブチルアルミニウム、D C C = N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、D M A = N , N - ジメチルアセトアミド、D M A P = 4 - ジメチルアミノピリジン、D M F = N , N - ジメチルホルムアミド、E D C I = N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩、E t O A c = 酢酸エチル、E t O H = エタノール、E t ₂ O = ジエチルエーテル、E t ₃ N = トリエチルアミン、e q = 当量、H A T U = O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、H P L C = 高速液体クロマトグラフィー、H O B T = 1 - ヒドロキシベンゾ - トリアゾール、ヒューニツヒ塩基 (Huenig's base) = i P r ₂ N E t = N - エチルジイソプロピルアミン、I P C = インプロセス制御、L A H = 水素化アルミニウムリチウム、L D A = リチウムジイソプロピルアミド、H M D S = ヘキサメチルジシラザン (hexamethydisilazane)、L i B H ₄ = 水素化ホウ素リチウム、M e O H = メタノール、N a B H ₃ C N = シアノ水素化ホウ素ナトリウム、N a B H ₄ = 水素化ホウ素ナトリウム、N a I = ヨウ化ナトリウム、R e d - A l = 水素化ビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム、R T = 室温、T B D M S C l = 塩化 t - ブチルジメチルシリル、T F A = トリフルオロ酢酸、T H F = テトラヒドロフラン、quant = 定量的。

10

20

30

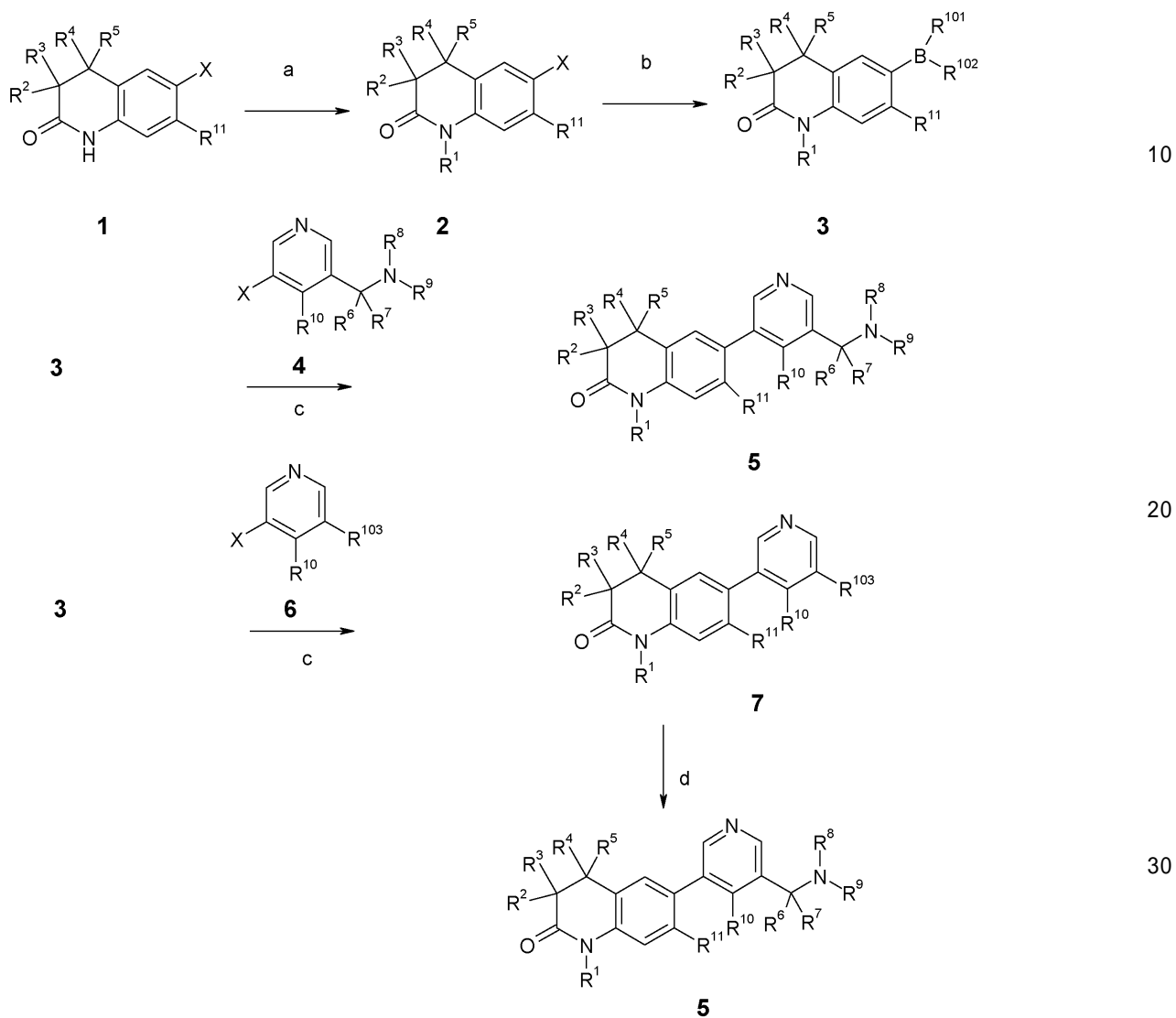
40

50

【 0 0 5 0 】

【 化 4 】

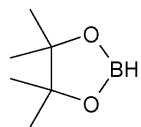
スキーム 1



Xは、ハロゲン又は OSO_2CF_3 である。

R^{101} 及び R^{102} は、例えば、これらが連結しているホウ素原子と一緒に、

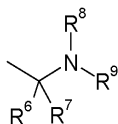
【 化 5 】



を形成する。

R^{103} は、例えば、スキーム 2、3 に示されるような置換基を表し、合成の後の段階で

【化 6】



へのさらなる変換を可能にする。

【0051】

ラクタム化合物 1 (スキーム 1) は、公知であるか又は本明細書に記載される方法若しくは当業者に公知の方法によって調製され得る。化合物 1 は、DMF 又は THF のような溶媒中、好ましくは 0 ~ 約 80 の間の温度範囲で、水素化ナトリウム又はナトリウム若しくはカリウム tert - ブトキシドのような塩基を使用し、続いて、式 R¹ - Y (式中、Y は、ハロゲン、トシラート又はメシラートである) のアルキル化剤の添加によって窒素でアルキル化され、N - アルキル化ラクタム 2 を与え得る (工程 a)。

10

【0052】

ラクタム 2 と例えば 4, 4', 4'', 4'', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - 5 ジオキサボロラン) との、ジメチルスルホキシド又はジオキサンのような溶媒中、酢酸カリウム及び (1, 1' - ビス - ジフェニルホスフィノ) - フェロセン) パラジウム - (II) ジクロリド (ジクロロメタンとの 1 : 1 錯体) のような触媒の存在下、約 100 までの温度での反応は、ボロン酸エステル化合物 3 を与える (工程 b)。ボロン酸エステル化合物 3 と好適なハロゲン化アリール 4 又は 6 (ハロゲン化アリール 4 又は 6 の可能な合成については、スキーム 3 を参照のこと) との縮合は、Suzuki 条件を使用して、例えば、トリ - o - トリルホスフィン / 酢酸パラジウム (II)、テトラキス - (トリフェニルホスフィン) - パラジウム、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド又はジクロロ [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] パラジウム (II) (場合により、ジクロロメタン錯体 (1 : 1) の形態で) などの触媒の存在下、水性又は非水性リン酸カリウム、炭酸ナトリウム又はカリウムなどの塩基の存在下、ジメチルスルホキシド、トルエン、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン又は N, N - ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、アルゴン又は窒素などの不活性雰囲気下、好ましくは室温 ~ 約 130 の間の温度範囲で実施され、付加体 5 又は 7 へと導き得る (工程 c)。化合物 7 は、以下のスキーム、実施例に記載される方法によって又は当業者に周知の方法によって、一般式 5 の化合物へとさらに変換され得る (工程 d)。

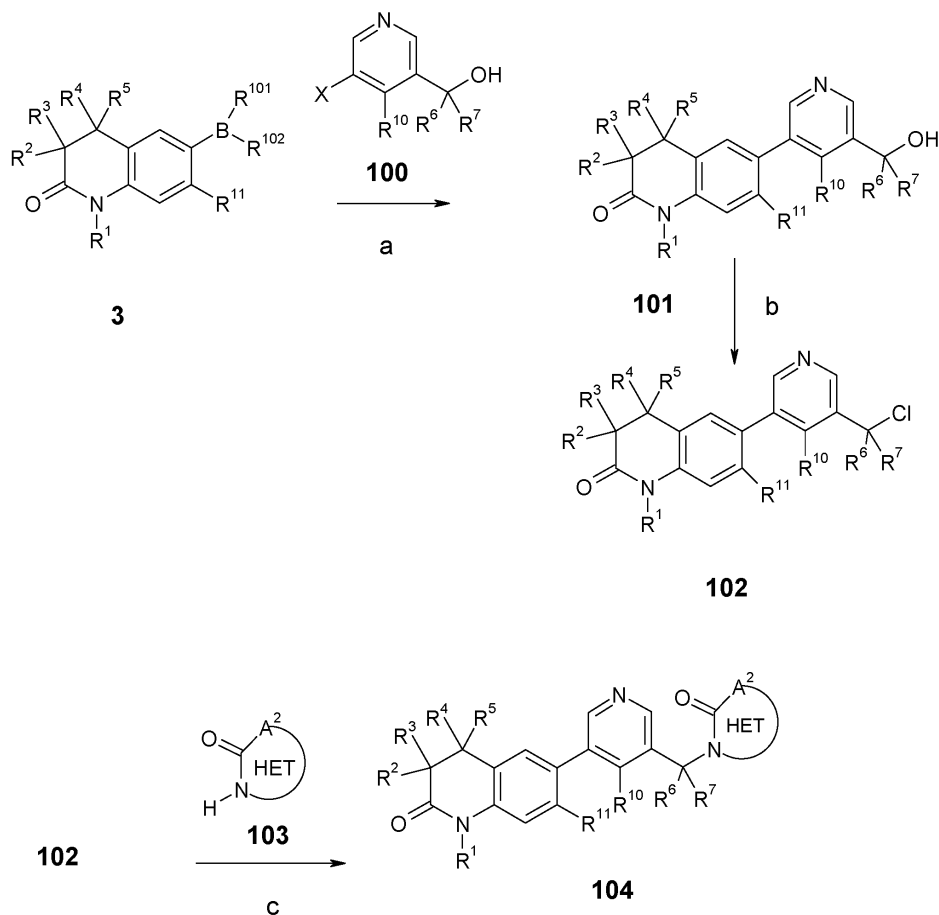
20

30

【0053】

【化 7】

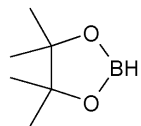
スキーム 2



X は、ハロゲン又は OSO_2CF_3 である。

R^{101} 及び R^{102} は、例えば、これらが連結しているホウ素原子と一緒に、

【化 8】



を形成する。

A^2 は、場合により置換されている炭素又は場合により置換されているヘテロ原子を表す。

HET は、本明細書に定義されるようなヘテロアリールを表す。

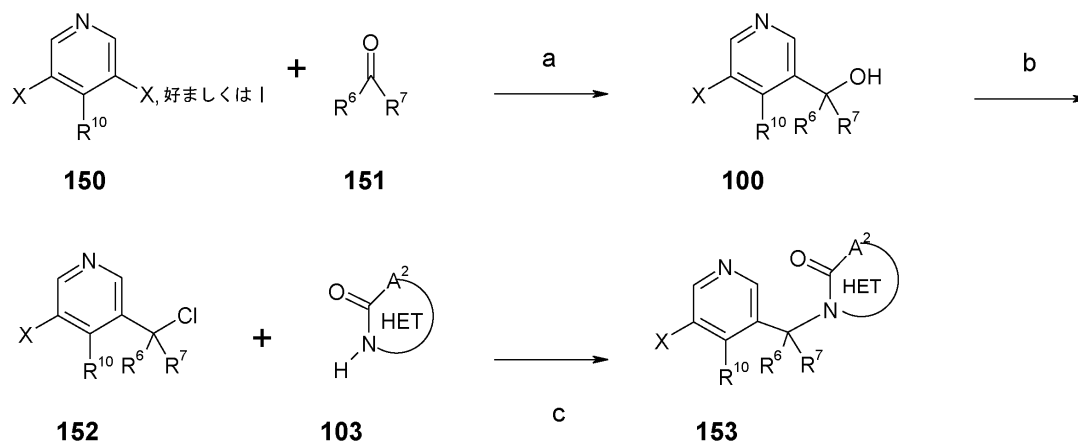
【0054】

ヒドロキシ - アルキルで置換されているハロアリール化合物 100 (スキーム 2) とアリール - ボロン酸誘導体 3 との工程 c (スキーム 1) に記載したような条件下での Suzuki 反応、続く、例えば、DCM のような溶媒中、ほぼ室温で、塩化チオニルで処理することによる OH のクロロ官能基への変換は、クロロアルキル化合物 102 を与える (工程 a、b)。NH - ヘテロアリール 103 を、DMF、アセトニトリル又は DMSO のような溶媒中、約 0 ~ 溶媒の還流温度の間の温度で、炭酸セシウム、ナトリウム又はカリウムのような塩基で処理したクロロアルキル化合物 102 と反応させて、付加体 104 にする (工程 c)。

【 0 0 5 5 】

【 化 9 】

スキーム 3



10

X は、ハロゲン又は OSO_2CF_3 である。

A^2 は、場合により置換されている炭素又は場合により置換されているヘテロ原子を表す。

20

HET は、本明細書に定義されるようなヘテロアリールを表す。

【 0 0 5 6 】

ヒドロキシ - アルキル化合物 100 (スキーム 3) は、公知であるか又は例えばジ - ハロピリジン化合物 150 及びアルデヒド又はケトン 151 から、例えば、THF のような溶媒中、- 78 °C での *n*BuLi によるジ - ハロピリジン化合物 150 の処理、続く、アルデヒド又はケトン 151 とのおよそ - 78 °C の温度でかつその後 RT まで温める再度の反応によって調製され得る (工程 a)。

【 0 0 5 7 】

クロロアルキル化合物 152 は、ヒドロキシ - アルキル化合物 100 から、例えば、DCM のような溶媒中、ほぼ室温で、塩化チオニルで処理することによる OH のクロロ官能基への変換によって得られ得る (工程 b)。NH - 複素環 103 を、DMF、アセトニトリル又は DMSO のような溶媒中、約 0 °C ~ 溶媒の還流温度の間の温度で、炭酸セシウム、ナトリウム又はカリウムのような塩基で処理したクロロアルキル化合物 152 と反応させて、付加体 153 にする (工程 d)。場合により、H と異なる R^6 及び / 又は R^7 を有する化合物 153 は、テトラヒドロフラン又は 1, 2 - ジメトキシエタンのような溶媒中での LDA 又は HMDs のような塩基による水素に相当する R^6 及び R^7 を有する化合物 153 の処理、続く、モノアルキルハロゲン化物、 R^6R^7 - ジハロアルカン又は連続的に 2 つの異なるアルキルハロゲン化物の添加 (反応は、好ましくは、- 78 °C ~ 室温で実施される) によって調製され得る。

30

【 0 0 5 8 】

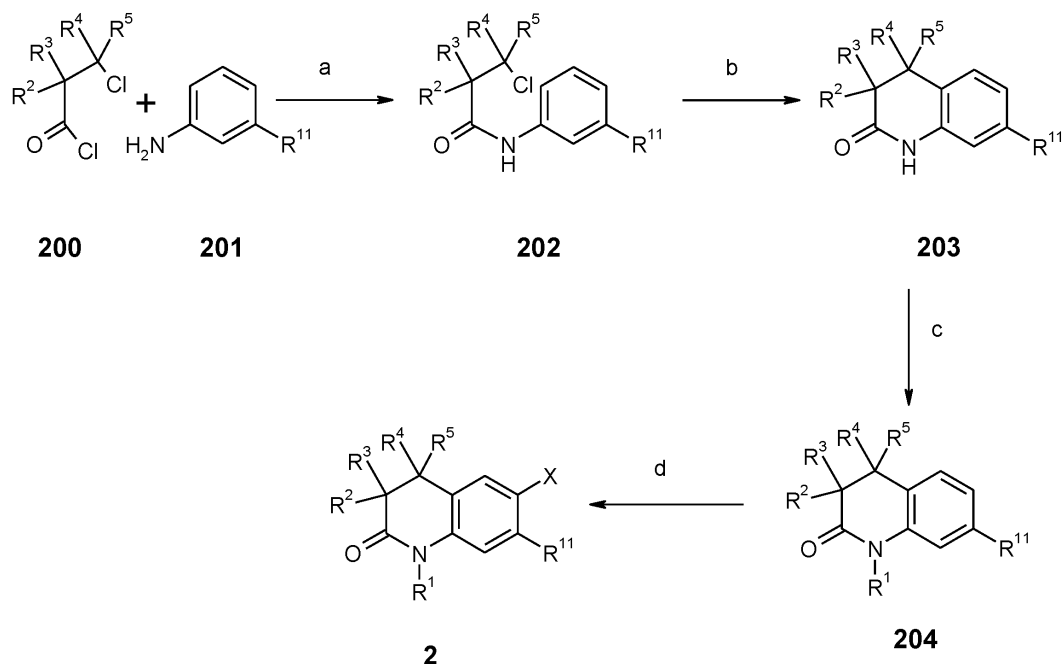
ハロアリール化合物 153 は、化合物 4 の例であり、工程 c (スキーム 1) に記載したような Suzuki 反応の好適な基質である。

40

【 0 0 5 9 】

【化 10】

スキーム 4



10

20

【0060】

クロプロピオン酸アニリド 202 (スキーム 4) は、塩化クロプロピオン酸 200 及びアニリン 201 から、DCM のような溶媒中、ピリジンのような塩基の存在下、好ましくはほぼ室温での反応によって調製され得る (工程 a)。クロプロピオン酸アニリド 202 は、好ましくは無溶媒で、例えば 100 ~ 150 の高温で、 AlCl_3 で処理した場合に、ラクタム化合物 203 に閉環される (工程 b)。ラクタム化合物 203 は、DMF 又は THF のような溶媒中、好ましくは 0 ~ 約 80 の間の温度範囲で、水素化ナトリウム又はナトリウム若しくはカリウム tert - ブトキシドのような塩基を使用し、続いて、式 $\text{R}^1 - \text{Y}$ (式中、Y は、ハロゲン、トシラート又はメシラートである) のアルキル化剤の添加によって窒素でアルキル化され、N - アルキル化ラクタム 204 を与え得る (工程 c)。N - アルキル化ラクタム 204 のハロゲン化は、例えば、DMF のような溶媒中、好ましくはほぼ室温で、N - ブロモ又は N - クロロスクシンイミドを使用することによって実施され、ハロラクタム化合物 2 (式中、X は、それぞれ、臭素又は塩素に相当する) を与え得る (工程 d)。

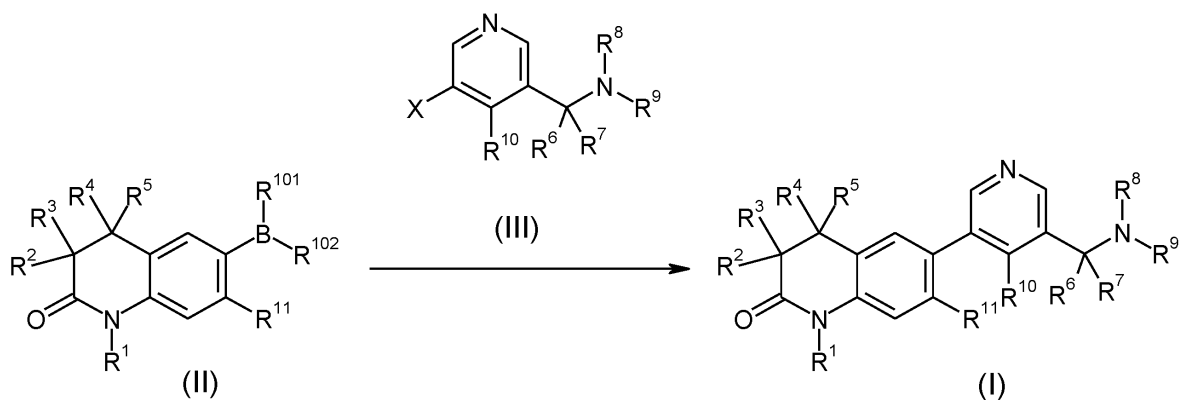
30

【0061】

また、本発明のある実施態様は、式 (III) の化合物の存在下での式 (II) の化合物の反応を含む、上に定義されるような式 (I) の化合物を調製するためのプロセスである；

40

【化 1 1】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及びAは、上に定義されるとおりであり、 R^{101} 及び R^{102} は、アルキル及びシクロアルキルから独立して選択されるか、又は R^{101} 及び R^{102} は、これらが連結しているホウ素原子と一緒に、ボロランを形成し、そして、Xは、ハロゲン又はトリフラートである)。

【0062】

特に、ジメチルスルホキシド、トルエン、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はN,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒(場合により水と共に)、特定するとエタノール又はDMF中、トリ-*o*-トリルホスフィン/酢酸パラジウム(II)、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド又はジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]パラジウム(II)などの触媒、特定するとテトラキス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウム又はビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドの存在下、水性又は非水性リン酸カリウム、炭酸ナトリウム又はカリウムなどの塩基、特定すると水性炭酸ナトリウムの存在下、アルゴン又は窒素などの不活性雰囲気下、好ましくはRT~還流、特定するとRT~130 °Cの間の温度範囲での、プロセスである。

20

【0063】

また、本発明の目的の1つは、治療活性物質としての使用のための、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物である。

30

【0064】

同様に、本発明の目的の1つは、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物と治療上不活性な担体とを含む、医薬組成物である。

【0065】

本発明はまた、慢性腎疾患、鬱血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症及びクッシング症候群の治療又は予防のための、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物の使用に関する。

【0066】

本発明はまた、慢性腎疾患の治療又は予防のための、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物の使用に関する。

40

【0067】

本発明はまた、鬱血性心不全の治療又は予防のための、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物の使用に関する。

【0068】

本発明はまた、高血圧の治療又は予防のための、本明細書に記載されるような式(I)に係る化合物の使用に関する。

【0069】

本発明はまた、原発性アルドステロン症の治療又は予防のための、本明細書に記載され

50

るような式 (I) に係る化合物の使用に関する。

【 0 0 7 0 】

本発明の特定の実施態様は、慢性腎疾患、鬱血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症及びクッシング症候群の治療又は予防のための、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物である。

【 0 0 7 1 】

また、本発明の特定の実施態様は、慢性腎疾患の治療又は予防のための、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物である。

【 0 0 7 2 】

また、本発明の特定の実施態様は、鬱血性心不全の治療又は予防のための、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物である。

10

【 0 0 7 3 】

また、本発明の特定の実施態様は、高血圧の治療又は予防のための、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物である。

【 0 0 7 4 】

また、本発明の特定の実施態様は、原発性アルドステロン症の治療又は予防のための、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物である。

【 0 0 7 5 】

本発明はまた、慢性腎疾患、鬱血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症及びクッシング症候群の治療又は予防のための医薬の調製のための、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物の使用に関する。

20

【 0 0 7 6 】

また、本発明のある実施態様は、慢性腎疾患の治療又は予防のための医薬の調製のための、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物の使用である。

【 0 0 7 7 】

また、本発明のある実施態様は、鬱血性心不全の治療又は予防のための医薬の調製のための、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物の使用である。

【 0 0 7 8 】

また、本発明のある実施態様は、高血圧の治療又は予防のための医薬の調製のための、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物の使用である。

30

【 0 0 7 9 】

また、本発明のある実施態様は、原発性アルドステロン症の治療又は予防のための医薬の調製のための、本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物の使用である。

【 0 0 8 0 】

また、本発明の目的の 1 つは、慢性腎疾患、鬱血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症及びクッシング症候群の治療又は予防のための方法であって、有効量の本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物を投与することを含む方法である。

【 0 0 8 1 】

また、本発明のある実施態様は、慢性腎疾患の治療又は予防のための方法であって、有効量の本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物を投与することを含む方法である。

40

【 0 0 8 2 】

また、本発明のある実施態様は、鬱血性心不全の治療又は予防のための方法であって、有効量の本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物を投与することを含む方法である。

【 0 0 8 3 】

また、本発明のある実施態様は、高血圧の治療又は予防のための方法であって、有効量の本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物を投与することを含む方法である。

【 0 0 8 4 】

また、本発明のある実施態様は、原発性アルドステロン症の治療又は予防のための方法

50

であって、有効量の本明細書に記載されるような式 (I) に係る化合物を投与することを
含む方法である。

【 0 0 8 5 】

本発明の別の実施態様は、記載されるプロセスのいずれか 1 つに従って製造される、本
明細書に記載されるような式 (I) の化合物である。

【 0 0 8 6 】

アッセイ手順

本明細書において、本発明者らは、CYP11ファミリーの酵素を異所的に発現する（
一過性に又は安定的に）宿主細胞としてのG-402細胞株の使用を特定した。具体的
には、本発明者らは、ヒトCYP11B1、ヒトCYP11B2、ヒトCYP11A1、カ
ニクイザルCYP11B1又はカニクイザルCYP11B2酵素活性を異所的に発現する
安定なG-402細胞を開発した。重要なことに、特定した細胞株G-402は、CYP
11ファミリーの活性に重要な補因子（アドレノドキシン及びアドレノドキシ還元酵素
）を発現し、CYP11ファミリー関連の酵素活性（H295R細胞と比較して）はこれ
らの細胞で検出されなかった。従って、G-402細胞株は、CYP11ファミリー由来
の酵素の異所的発現の宿主細胞として独自に適する。

【 0 0 8 7 】

G-402細胞は、ATCC（CRL-1440）から得られることができ、これは腎
平滑筋芽腫由来のものであった。

【 0 0 8 8 】

発現プラスミドは、好適なプロモーター（CMV-プロモーター）及び好適な耐性マ
ーカー（ネオマイシン）の制御下にあるヒト/カニクイザルCYP11B1又はCYP11
B2のいずれかのORFを含有する。標準的な技術を用いて、発現プラスミドをG-40
2細胞にトランスフェクトし、次に、これらの細胞において所与の耐性マーカーを発現
するものを選択する。次に、11-デオキシコルチコステロン（Cyp11B2）又は11
-デオキシコルチゾール（Cyp11B1）を基質として使用して、所望の酵素活性を示
す個々の細胞クローンを選択し及びアッセイする。

【 0 0 8 9 】

CYP11構築物を発現するG-402細胞を上述したように構築し、これを、10%
FCS及び400 µg/ml G418（ジェネティシン）を含有するMcCoy's 5a改変培地（A
TCC Catalog No.30-2007）中、5%CO₂/95%大気雰囲気下、37℃で維持した。
細胞酵素アッセイを、2.5%活性炭で処理したFCS及び適切な濃度の基質（0.3～
10 µM 11-デオキシコルチコステロン、11-デオキシコルチゾール又はコルチコス
テロン）を含有するDMEM/F12培地中で実施した。酵素活性をアッセイするために
、細胞を96ウェルプレート上にプレATINGし、16時間インキュベートした。次に
、上清のアリコートをし、予想される生成物（CYP11B2の場合アルドステロン；
CYP11B1の場合コルチゾール）の濃度を分析した。これらのステロイドの濃度は、
アルドステロン又はコルチゾールのいずれかを分析するCisBio社のHTRFアッセイを使
用して決定され得る。

【 0 0 9 0 】

生成したステロイドの放出の阻害は、細胞酵素アッセイ中に加えられた試験化合物によ
る各酵素の阻害の指標として使用され得る。化合物による酵素活性の用量依存的阻害は、
加えられた阻害薬の濃度（x軸）と測定されたステロイド/生成物レベル（y軸）をプロ
ットすることによって計算する。次に、最小二乗法を使用して、以下の4パラメーターシ
グモイド関数（Morgan-Mercer-Flodin（MMF）モデル）を生データ点にフィッティング
することによって阻害を計算する：

【数1】

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

10

20

30

40

50

[式中、A は、最大 y 値であり、B は、X L F i t を使用して決定された E C 5 0 因子であり、C は、最少 y 値であり、そして、D は、傾斜値である]。

【 0 0 9 1 】

最大 A 値は、阻害薬の非存在下で生成されたステロイドの量に対応し、C 値は、酵素が完全に阻害されたときに検出されたステロイドの量に対応する。

【 0 0 9 2 】

本明細書において請求される化合物の E C 5 0 値は、記載した G 4 0 2 ベースアッセイ系を用いて試験した。C y p 1 1 B 2 酵素活性は、1 μ M デオキシコルチコステロン及び可変量の阻害薬の存在下で試験し；C y p 1 1 B 1 酵素活性は、1 μ M デオキシコルチゾールン及び可変量の阻害薬の存在下で試験した。

【 0 0 9 3 】

【 表 1 】

実施例	EC50 ヒト CYP11B2 μ M	EC50 ヒト CYP11B1 μ M
1	0.0014	0.1766
2	0.0185	0.9355
3	0.0036	0.2755
4	0.0293	1.2186
5	0.0132	1.0824
6	0.0327	4.0696
7	0.0088	0.82
8	0.027	1.0541
9	0.0105	0.5156
10	0.029	1.2312
11	0.0181	0.738
12	0.0074	0.2557
13	0.0892	5.5679
14	0.0088	0.3558

実施例	EC50 ヒト CYP11B2 μ M	EC50 ヒト CYP11B1 μ M
15	0.0196	0.6798
16	0.0673	2.416
17	0.0022	0.3628
18	0.0041	0.1716
19	0.0005	0.0238
20	0.0116	0.5058
21	0.0151	0.5693
22	0.0002	0.0071
23	0.0125	3.1309
24	0.0165	2.1413
25	0.0021	0.2337
26	0.001	0.0448
27	0.001	0.0913

【 0 0 9 4 】

本明細書に記載されるような式 (I) の化合物及びその薬学的に許容し得る塩又はエス

テルは、 $0.000001\text{ }\mu\text{M} \sim 1000\text{ }\mu\text{M}$ の間の EC_{50} (CYP11B2) 値を有し、特定の化合物は、 $0.00005\text{ }\mu\text{M} \sim 500\text{ }\mu\text{M}$ 間の EC_{50} (CYP11B2) 値を有し、さらなる特定の化合物は、 $0.0005\text{ }\mu\text{M} \sim 50\text{ }\mu\text{M}$ の間の EC_{50} (CYP11B2) 値を有し、より特定の化合物は、 $0.0005\text{ }\mu\text{M} \sim 5\text{ }\mu\text{M}$ の間の EC_{50} (CYP11B2) 値を有する。これらの結果は、記載した酵素アッセイを使用することによって得られた。

【0095】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容し得る塩は、医薬として(例えば、医薬製剤の形態で)使用され得る。医薬製剤は、経口(例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で)、鼻内(例えば、鼻内スプレーの剤形で)又は直腸内(例えば、坐剤の剤形で)投与など、内服的に投与され得る。しかしながら、投与はまた、筋肉内又は静脈内(例えば、注射剤の剤形で)など、非経口的に達成され得る。

10

【0096】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容し得る塩は、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤の製造のため、薬学的に不活性な無機又は有機補助剤と共に加工され得る。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などを、例えば、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤のためのそのような補助剤として使用することができる。

【0097】

20

軟ゼラチンカプセル剤に好適な補助剤は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体物質及び液体ポリオールなどである。

【0098】

液剤及びシロップ剤の製造に好適な補助剤は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコースなどである。

【0099】

注射用液剤に好適な補助剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などである。

【0100】

坐剤に好適な補助剤は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半固体又は液体ポリオールなどである。

30

【0101】

さらに、医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、増粘性物質、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、香料、浸透圧を変動させるための塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含有することができる。これらはまた、さらに他の治療有用物質を含有することができる。

【0102】

用量は、広い範囲内で変えることができ、当然それぞれの特定の症例における個別の要求に適合させる。一般に、経口投与の場合には、好ましくは、1~3回の個々の用量(例えば、同量からなり得る)に分割した、体重1kgあたり約 $0.1\text{ mg} \sim 20\text{ mg}$ 、好ましくは、体重1kgあたり約 $0.5\text{ mg} \sim 4\text{ mg}$ の1日用量(例えば、一人あたり約 300 mg)が適切であろう。しかしながら、本明細書においての上限値は、必要であれば、これを超えてよいことは明らかであろう。

40

【0103】

本発明によれば、式(I)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及びエステルは、アルドステロン媒介疾患の治療又は予防のために使用され得る。

【0104】

本明細書の式(I)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及びエステルは、CYP11B1の可変的阻害作用(variable inhibition)も示す。これらの化合物は、CYP11B2の可変的阻害作用と組み合わせてCYP11B1の阻害のために使用され得る。そ

50

のような化合物は、過剰なコルチゾール産生ノレベル、又は過剰なコルチゾールレベルとアルドステロンレベルの両方を示す病態（例えば、クッシング症候群、熱傷患者、鬱病、心的外傷後ストレス障害、慢性ストレス、副腎皮質刺激ホルモン分泌腺腫、クッシング病（Morbus Cushing））の治療又は予防のために使用され得る。

【0105】

本発明によれば、式（I）の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及びエステルは、心血管疾患（高血圧及び心不全を含む）、腎疾患、肝疾患、血管疾患、炎症性疾患、疼痛、網膜症、神経障害（末梢神経障害など）、異常インスリン症、浮腫、内皮機能不全、圧受容器機能不全；線維症、鬱病などの治療又は予防のために使用され得る。

【0106】

心血管疾患は、鬱血性心不全、冠動脈性心疾患、不整脈、動脈細動、心臓病変、駆出率の低下、拡張期及び収縮期心不全、冠動脈の線維素様壊死、心不全、肥大型心筋症、動脈コンプライアンスの低下、拡張期充満障害、虚血、左室肥大、心筋及び血管線維症、心筋梗塞、心筋壊死病斑、心筋壊死病斑、心臓不整脈、突然心臓死の予防、再狭窄、卒中、血管損傷を含む。

【0107】

腎疾患は、急性及び慢性腎不全、末期の腎疾患、クレアチニークリアランスの低下、糸球体濾過率の低下、糖尿病性腎症、著しい細胞過形成を伴う又は伴わない網状メサンギウム基質の拡大、糸球体毛細血管の局所血栓形成、全線維素様壊死、糸球体硬化、虚血性病変、悪性腎硬化、例えば、虚血性退縮、微量アルブミン尿、腎症、タンパク尿、腎血流量の減少、腎臓動脈疾患、毛細血管内細胞（内皮及びメサンギウム細胞）及び／又は毛細血管外細胞（半月体）の膨張及び増殖を含む。

【0108】

肝疾患は、限定されないが、肝硬変、肝性腹水、肝鬱血、非アルコール性脂肪性肝炎などを含む。

【0109】

血管疾患は、限定されないが、血栓性血管疾患（壁在線維素様壊死、赤血球の溢出及び破砕並びに管腔及び／又は壁在血栓症など）、増殖性動脈症（粘液性細胞外基質によって囲まれた筋内膜細胞（myointimal cell）の腫大及び結節性肥厚など）、アテローム性動脈硬化、血管コンプライアンスの減少（剛性、心室コンプライアンスの低下及び血管コンプライアンスの低下など）、内皮機能不全などを含む。

【0110】

炎症性疾患は、限定されないが、関節炎（例えば、骨関節炎）、炎症性気道疾患（例えば、慢性閉塞性肺疾患（COPD））などを含む。

【0111】

疼痛は、限定されないが、急性疼痛、慢性疼痛（例えば、関節痛）などを含む。

【0112】

浮腫は、限定されないが、末梢組織浮腫、肝鬱血、脾臓鬱血、肝性腹水、呼吸器又は肺鬱血などを含む。

【0113】

異常インスリン症は、限定されないが、インスリン抵抗性、I型糖尿病、II型糖尿病、グルコース感受性、前糖尿病状態、X症候群などを含む。

【0114】

線維症は、限定されないが、心筋及び腎内線維症、腎間質線維症及び肝線維症を含む。

【0115】

さらに、本明細書に記載されるような式（I）の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及びエステルはまた、高血圧、心不全（特に、心筋梗塞後心不全）、左室肥大及び卒中からなる群より選択される心血管疾患の治療又は予防のために使用され得る。

【0116】

別の実施態様において、心血管疾患は高血圧である。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 7 】

別の実施態様において、心血管疾患は心不全である。

【 0 1 1 8 】

別の実施態様において、心血管疾患は左室肥大である。

【 0 1 1 9 】

別の実施態様において、心血管疾患は卒中である。

【 0 1 2 0 】

別の実施態様において、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及びエステルは、腎疾患の治療又は予防のために使用され得る。

【 0 1 2 1 】

別の実施態様において、腎疾患は腎症である。

【 0 1 2 2 】

別の実施態様において、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及びエステルは、I I 型糖尿病の治療又は予防のために使用され得る。

【 0 1 2 3 】

別の実施態様において、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及びエステルは、I 型糖尿病の治療又は予防のために使用され得る。

【 0 1 2 4 】

本発明は、実施例によって以降説明されるが、これらは限定性を持つものではない。

【 0 1 2 5 】

調製例では、エナンチオマーの混合物として得られるが、純粋なエナンチオマーは、本明細書に記載される方法によって又は当業者に公知の方法、例えばキラルクロマトグラフィー若しくは結晶化によって分離され得る。

【 0 1 2 6 】

実施例

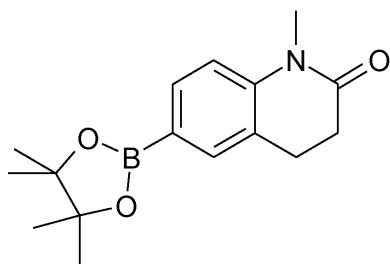
特に指定のない限り、全ての実施例及び中間体をアルゴン雰囲気下で調製した。

【 0 1 2 7 】

中間体 A - 1

1 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

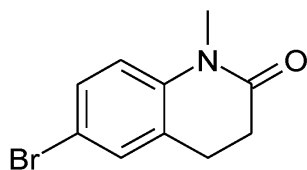
【 化 1 2 】



【 0 1 2 8 】

[A] 6 - ブロモ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【 化 1 3 】



0 に冷却した DMF (1 0 0 mL) 中の 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン (5 g , 2 2 . 1 mmol) の溶液に、カリウム tert - ブトキシド (4 . 9 6 g

10

20

30

40

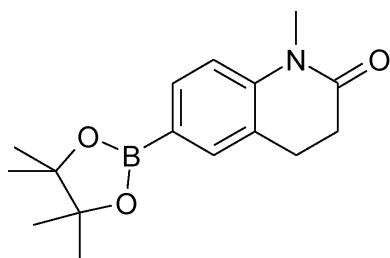
50

、44.2 mmol) を少しずつ加え、反応混合物を 0 で 15 分間撹拌した。次に、ヨウ化メチル (4.08 g、28.8 mmol) を加え、反応混合物を室温まで放温し、撹拌を一晩続けた。さらなる MeI (1.25 g、8.86 mmol) を加え、反応の完了まで反応混合物を 40 まで加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、1M HCl 100 mL に注ぎ、水相を EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を、0 ~ 30 % EtOAc - ヘプタン勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物 (4.23 g、80 %) をオフホワイトの固体として与えた。MS: 240.0、242.1 (M + H⁺)。

【0129】

[B] 1 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン

【化14】



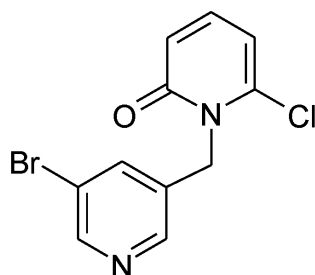
フラスコに、6 - ブロモ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン (3 g、12.5 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (3.81 g、15.0 mmol)、酢酸カリウム (3.68 g、37.5 mmol) 及びジオキサン (48 mL) を投入した。混合物を Ar でパージし、次に、ジクロロ [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (1:1) [PdCl₂(DPPF) - CH₂Cl₂ 付加体] (457 mg、0.625 mmol) を加え、得られた混合物を 80 で一晩加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、ダイカライト (Dicalite) に通して濾過し、EtOAc (2 × 150 mL) で洗浄した。得られた濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を、0 ~ 40 % EtOAc - ヘプタン勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物 (2.63 g、73 %) をオフホワイトの固体として与えた。MS: 288.0 (M + H⁺)。

【0130】

中間体 A - 2

1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 6 - クロロ - 1H - ピリジン - 2 - オン

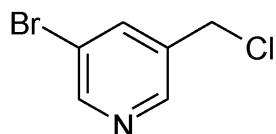
【化15】



【0131】

[A] 3 - ブロモ - 5 - クロロメチル - ピリジン

【化 16】

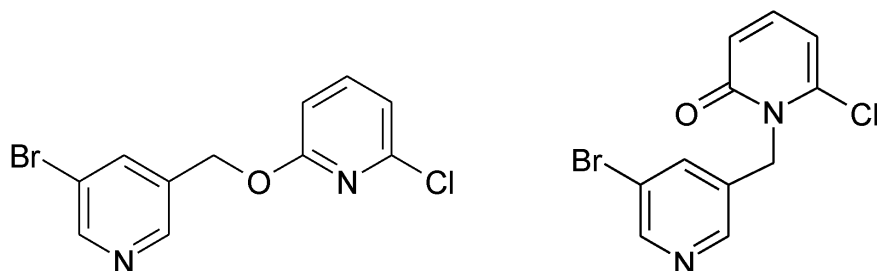


DCM (5 mL) 中の (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) メタノール (1 g、5.32 mmol) の溶液に、塩化チオニル (2.53 g、21.3 mmol) を滴下し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を DCM で希釈し、20% NaOH 水溶液 (20 mL) に注ぎ、得られた溶液を DCM (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、標記化合物 (1.02 g、93%) を明褐色の固体として与えた。MS: 208.3 (M + H⁺)。 10

【0132】

[B] 2 - ((5 - ブロモピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 6 - クロロピリジン及び 1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 6 - クロロ - 1H - ピリジン - 2 - オン

【化 17】



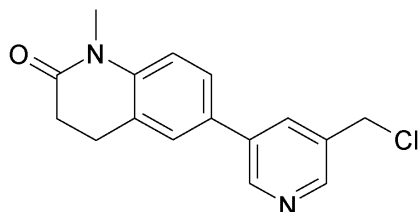
DMF (1 mL) 中の 3 - ブロモ - 5 - クロロメチル - ピリジン (0.05 g、0.242 mmol) の溶液に、6 - クロロ - 1H - ピリジン - 2 - オン (0.031 g、0.242 mmol) 及び K₂CO₃ (0.067 g、0.484 mmol) を加え、反応混合物を室温で 6 時間撹拌した。混合物を EtOAc で希釈し、H₂O (3 mL) に注ぎ、水層を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、0 ~ 100% EtOAc - ヘプタン勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2 - ((5 - ブロモピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 6 - クロロピリジン (0.05 g、69%) MS: 301.3 (M + H⁺) を無色の液体として；及び 1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 6 - クロロ - 1H - ピリジン - 2 - オン (0.011 g、15%) MS: 301.3 (M + H⁺) を黄色の固体として与えた。 30

【0133】

中間体 A - 3

6 - (5 - クロロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン 40

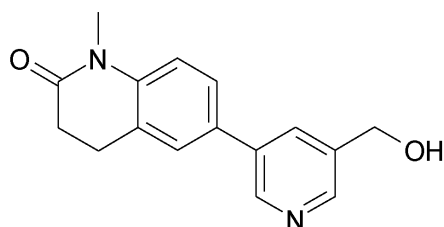
【化 18】



【0134】

[A] 6 - (5 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン 50

【化 19】

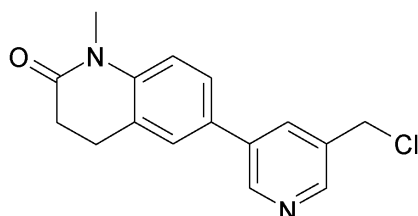


密閉管に、(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-メタノール(1 g、5.32 mmol)、1-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(中間体A-1)(1.6 g、5.58 mmol)及びDMF(15 mL)を投入した。反応混合物をアルゴンでパージした後、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.373 g、0.532 mmol)及び1 M Na₂CO₃水溶液(13.3 mL、13.3 mmol)を加え、反応物を120℃で1.5時間加熱した。混合物をダイカライトで濾過し、EtOAcで洗浄し、得られた濾液を蒸発乾固した。残渣を、3~10% MeOH-DCM勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物(1.392 g、97.5%)を褐色の固体として与えた。MS: 269.5 (M+H⁺)。

【0135】

[B] 6-(5-クロロメチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

【化 20】



DCM(10 mL)中の6-(5-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(1.39 g、5.19 mmol)の溶液に、塩化チオニル(2.47 g、20.8 mmol)をゆっくり滴下し、反応混合物を室温で3.5時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、氷浴で0℃に冷却した20% NaOH水溶液(20 mL)に注ぎ、得られた溶液をDCM(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をEt₂Oでトリチュレートし、固体沈殿物を濾別し、さらに乾燥させて、標記化合物(1.37 g、90%)を黄色の固体として与えた。MS: 287.4 (M+H⁺)。

【0136】

表1に列挙した以下の中間体を、3-ブロモ-5-クロロメチル-ピリジン(中間体A-2[A])から、中間体A-2[B]の調製について記載した手順と同様にして、適切な反応パートナーを使用し調製した：

【0137】

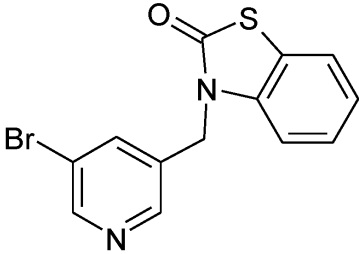
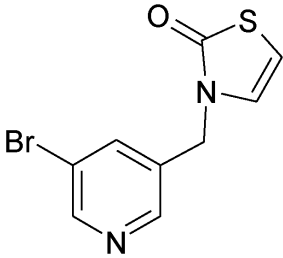
10

20

30

40

【表 2】
表 1

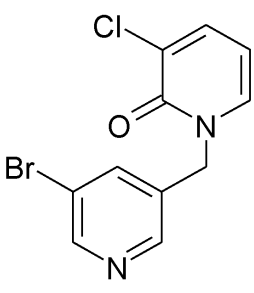
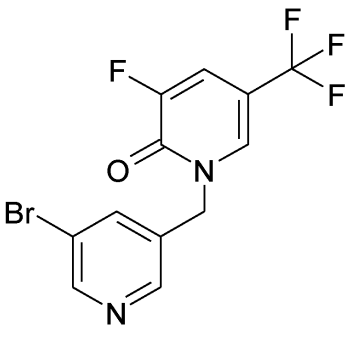
中間体	名称 / 構造	反応物	態様	MS (M+H ⁺)
A-4	<p>3-(5-ブロモ-ピリジン-3-イルメチル)- 3H-ベンゾチアゾール-2-オン</p> 	3H-ベンゾ チアゾール-2- オン	無色の固体	323.3
A-5	<p>3-(5-ブロモ-ピリジン-3-イルメチル)- 3H-チアゾール-2-オン</p> 	3H-チアゾール- 2-オン	無色の固体	271.2

10

20

30

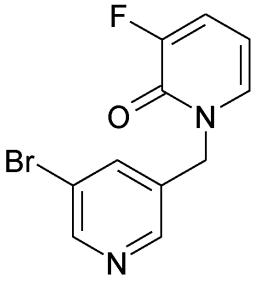
40

中間体	名称 / 構造	反応物	態様	MS (M+H ⁺)
A-6	<p>1-(5-ブロモ-ピリジン-3-イルメチル)- 3-クロロ-1<i>H</i>-ピリジン-2-オン</p> 	3-クロロ-1 <i>H</i> - ピリジン-2-オン	明褐色の 固体	299.5, 301.3
A-7	<p>1-(5-ブロモ-ピリジン-3-イルメチル)- 3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-1<i>H</i>- ピリジン-2-オン</p> 	3-フルオロ-5- トリフルオロ メチル-1 <i>H</i> - ピリジン-2-オン	明褐色の 固体	351.3, 353.3

10

20

30

中間体	名称 / 構造	反応物	態様	MS (M+H ⁺)
A-8	<p>1-(5-ブロモ-ピリジン-3-イルメチル)- 3-フルオロ-1<i>H</i>-ピリジン-2-オン</p> 	3-フルオロ-1 <i>H</i> - ピリジン-2-オン	オフホワイト の固体	281.2, 283.3

10

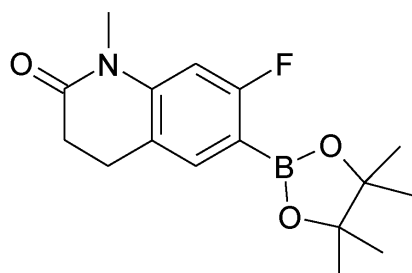
20

【 0 1 3 8 】

中間体 A - 9

7 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオ
キサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 *H* - キノリン - 2 - オン

【 化 2 1 】

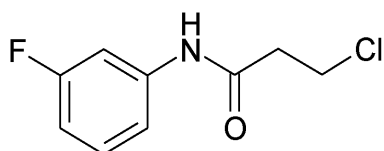


30

【 0 1 3 9 】

[A] 3 - クロロ - N - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド

【 化 2 2 】



40

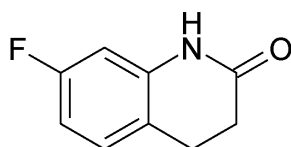
D C M (1 0 0 m L) 中の 3 - フルオロアニリン (1 0 m L 、 1 0 4 . 0 2 m m o l) の溶液に、
ピリジン (2 1 m L 、 2 6 0 . 2 m m o l) 及び 3 - クロロプロピオンクロリド (1 2 m L 、
1 2 4 . 4 m m o l) を加えた。出発物質が消失したことが L C - M S 分析によって示される
まで、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に、反応混合物を H ₂ O で希釈し、E t O
A c で抽出した。有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、標記化合物
を固体として与えた。これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

50

【 0 1 4 0 】

[B] 7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【 化 2 3 】

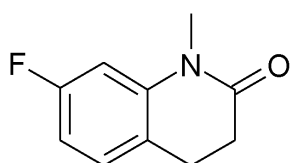


磁気攪拌子を備えた火炎乾燥させた 50 mL のフラスコに、3 - クロロ - N - (3 - フル
 オロ - フェニル) - プロピオンアミド (10 g、49.6 mmol) 及び AlCl_3 (23 .
 1 g、173.6 mmol) を投入した。予め加熱しておいた油浴で、反応が完了したことを
 $^1\text{H-NMR}$ 分析が示すまで、フラスコを 120 ~ 125 °C で 2 時間加熱した。室温まで冷
 ました後、混合物を氷水でゆっくり処理した。EtOAc で抽出した後、合わせた有機層
 を水及びブラインで順に洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空
 下で濃縮して、5 : 3 : 1 の比率の 2 つの位置異性体生成物 (7 - フルオロ - 3 , 4 - ジ
 ヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン及び 5 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリ
 ン - 2 - オン) の粗混合物として白色の固体 (7.63 g) を与えた。次に、この混合物
 を EtOAc (70 mL) 中で 30 分間還流した後、室温まで冷まし、約 35 mL まで濃縮し
 た。沈殿した固体 (5.83 g) を真空濾過によって回収し、95.8 % まで濃縮された
 所望の 7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オンを与えた。上記の再
 結晶化手順を 4 回以上繰り返した後、標記化合物 4.12 g を白色の固体として > 99 .
 5 % 純度で得た。

【 0 1 4 1 】

[C] 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【 化 2 4 】

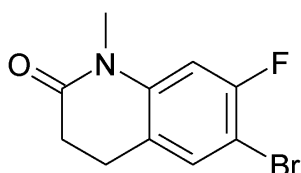


DMF (200 mL) 中の 7 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン
 (16.5 g、0.1 mol) の氷冷溶液に、カリウム tert - ブトキシド (22.4 g、0 .
 2 mol) を 2 回に分けて加えた。反応混合物を 0 °C で 30 分間撹拌した後、MeI (2
 5.4 g、0.18 mol) を加えた。添加後、反応混合物を室温までゆっくり放温し、室
 温で一晩撹拌した。反応混合物を EtOAc (500 mL) で希釈し、次に、1 N HCl 水
 溶液 200 mL に注いだ。EtOAc (200 mL、3 x) で抽出した後、合わせた有機層を
 ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗標記化
 合物を油状物 (16.0 g、収率 89 %) として与えた。これをさらに精製することなく
 次の工程に使用した。

【 0 1 4 2 】

[D] 6 - ブロモ - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【 化 2 5 】



10

20

30

40

50

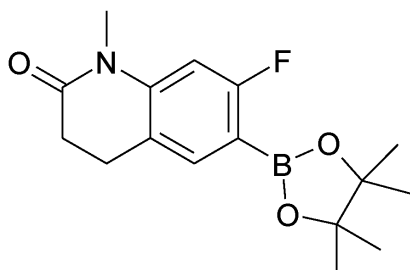
D M F (2 0 0 m L) 中の 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (1 6 . 0 g 、 8 9 . 4 m m o l) の氷冷溶液に、N B S (1 6 . 0 g 、 8 9 . 4 m m o l) を加えた。添加後、反応混合物を室温まで温め、3 時間攪拌した。L C - M S 分析が反応の完了を示した後、混合物を E t O A c (5 0 0 m L) で希釈し、水 (5 0 0 m L) に注いだ。次に、水層を E t O A c (2 0 0 m L 、 3 x) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗標記化合物を油状物 (1 8 . 0 g 、 収率 7 8 %) として与えた。これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【 0 1 4 3 】

10

[E] 7 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【 化 2 6 】



20

脱水ジオキササン (4 0 0 m L) 中の 6 - ブロモ - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (1 8 . 0 g 、 6 9 . 8 m m o l) の混合物に、4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (2 0 . 0 g 、 8 3 . 8 m m o l) 、酢酸カリウム (2 0 . 5 g 、 2 0 9 . 4 m m o l) 及びジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン錯体 (1 : 1) [PdCl_2 (D P P F) - CH_2Cl_2 付加体] (2 . 5 5 g 、 3 . 4 9 m m o l) を加えた。アルゴン保護下で、反応混合物を 8 5 ° で一晩加熱した。E t O A c で希釈した後、混合物をセライトパッドに通して濾過し、フィルターケーキを追加の E t O A c で数回洗浄した。次に、合わせた濾液をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー分離 (ヘキサン中の 0 ~ 3 0 % E t O A c) は、粗標記化合物を白色の粘性物質として与えた。ヘキサンによる数回のトリチュレートは、粗生成物を明褐色の固体 (1 0 . 0 g 、 収率 4 7 %) として与えた。M S : 3 0 6 . 1 ($\text{M} + \text{H}^+$) 。

30

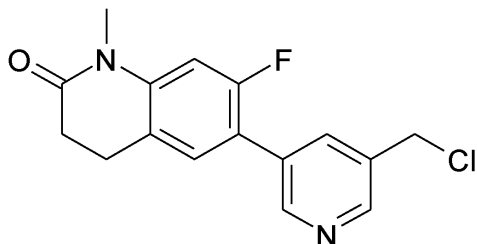
【 0 1 4 4 】

中間体 A - 1 0

6 - (5 - クロロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【 化 2 7 】

40



中間体 A - 3 の調製について記載した手順と同様にして、(5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - メタノールを、7 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメ

50

チル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (中間体 A - 9) と反応させて、7 - フルオロ - 6 - (5 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オンを与え ; 次に、塩化チオニルによるさらなる処理は、標記化合物を黄色の固体として与えた。MS : 305 . 5 (M + H ⁺) 。

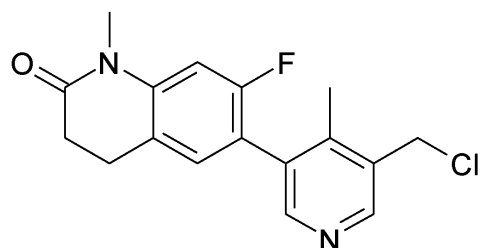
【 0 1 4 5 】

中間体 A - 11

6 - (5 - クロロメチル - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【 化 2 8 】

10



中間体 A - 3 の調製について記載した手順と同様にして、(5 - ブロモ - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノールを、7 - フルオロ - 1 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (中間体 A - 9) と反応させて、7 - フルオロ - 6 - (5 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オンを与え ; 次に、塩化チオニルによるさらなる処理は、標記化合物を明褐色の固体として与えた。MS : 319 . 4 (M + H ⁺) 。

20

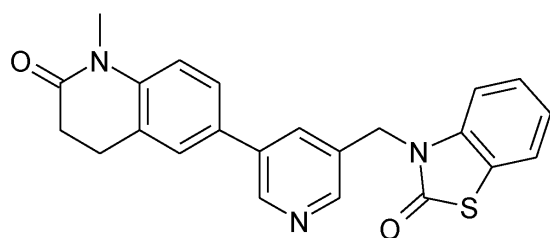
【 0 1 4 6 】

実施例 1

1 - メチル - 6 - [5 - (2 - オキソ - ベンゾチアゾール - 3 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【 化 2 9 】

30



密閉管に、3 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 H - ベンゾチアゾール - 2 - オン (中間体 A - 4) (0 . 04 g、0 . 125 mmol)、1 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (中間体 A - 1) (0 . 039 g、0 . 137 mmol) 及び DMF (1 mL) を投入した。反応混合物をアルゴンでパージした後、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (0 . 009 g、0 . 012 mmol) 及び 1 M Na₂CO₃ 水溶液 (0 . 31 mL、0 . 31 mmol) を加え、反応物を 100 ° で 1 時間加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、H₂O (5 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 10 mL) で洗浄した。得られた濾液をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣を、0 ~ 100 % EtOAc - ヘプタン勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物 (0 . 026 g、52 %) を明赤色の固体として与えた。MS : 402 . 5 (M + H ⁺) 。

40

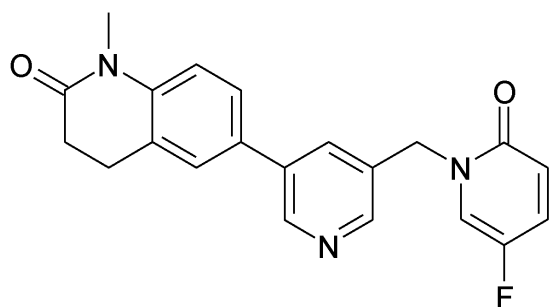
50

【 0 1 4 7 】

実施例 2

6 - [5 - (5 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【 化 3 0 】



10

D M F (1 mL) 中の 6 - (5 - クロロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (中間体 A - 3 [B]) (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 7 mmol) の溶液に、 5 - フルオロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン (0 . 0 1 9 g 、 0 . 1 7 4 mmol) 及び K_2CO_3 (0 . 0 4 8 g 、 0 . 3 4 9 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を蒸発乾固し、残渣を 0 ~ 5 % M e O H - D C M 勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6 - [5 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (0 . 0 1 6 g 、 2 5 %) M S : 3 6 4 . 5 (M + H ⁺) を無色の固体として；及び 6 - [5 - (5 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (0 . 0 4 5 g 、 7 1 %) M S : 3 6 4 . 5 (M + H ⁺) を無色の固体として与えた。

20

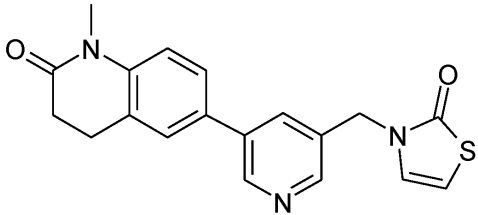
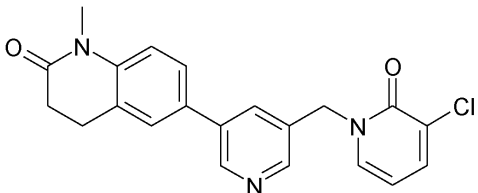
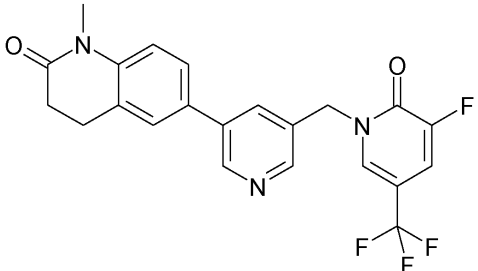
【 0 1 4 8 】

表 2 に列挙した以下の実施例を、実施例 1 又は実施例 2 の調製について記載した手順と同様にして、適切な出発物質を使用し調製した：

30

【 0 1 4 9 】

【表 3】
表 2

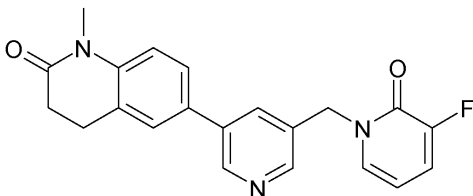
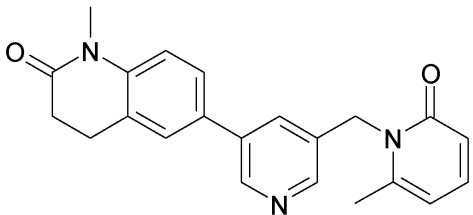
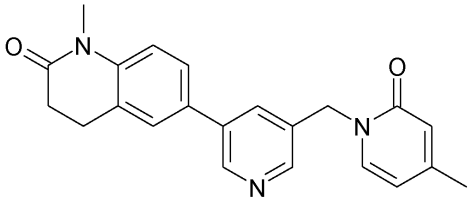
実施例	名称 / 構造	反応物	態様 / 参照	MS (M+H ⁺)
3	<p>1-メチル-6-[5-(2-オキソ-チアゾール-3-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン</p> 	<p>3-(5-ブromo-ピリジン-3-イルメチル)-3H-チアゾール-2-オン (中間体 A-5)</p>	<p>明黄色の 固体 実施例 1</p>	352.4
4	<p>6-[5-(3-クロロ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン</p> 	<p>1-(5-ブromo-ピリジン-3-イルメチル)-3-クロロ-1H-ピリジン-2-オン (中間体 A-6)</p>	<p>オフホワイトの無定形の固体 実施例 1</p>	380.5
5	<p>6-[5-(3-フルオロ-2-オキソ-5-トリフルオロメチル-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン</p> 	<p>1-(5-ブromo-ピリジン-3-イルメチル)-3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン (中間体 A-7)</p>	<p>無色の固体 実施例 1</p>	432.5

10

20

30

40

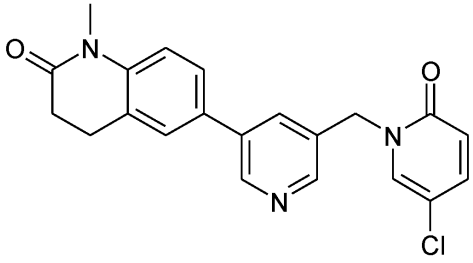
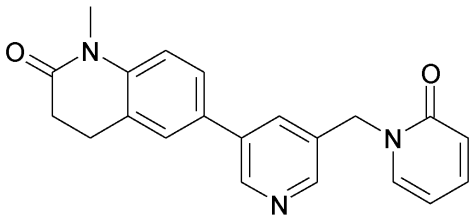
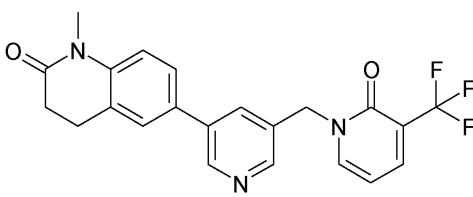
実施例	名称 / 構造	反応物	態様 / 参照	MS (M+H ⁺)
6	<p>6-[5-(3-フルオロ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン</p> 	<p>1-(5-ブromo-ピリジン-3-イルメチル)-3-フルオロ-1H-ピリジン-2-オン (中間体 A-8)</p>	<p>オフホワイトの固体 実施例 1</p>	364.5
7	<p>1-メチル-6-[5-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン</p> 	<p>6-メチル-1H-ピリジン-2-オン</p>	<p>オフホワイトの無定形の固体 実施例 2</p>	360.5
8	<p>1-メチル-6-[5-(4-メチル-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン</p> 	<p>4-メチル-1H-ピリジン-2-オン</p>	<p>無色の固体 実施例 2</p>	360.5

10

20

30

40

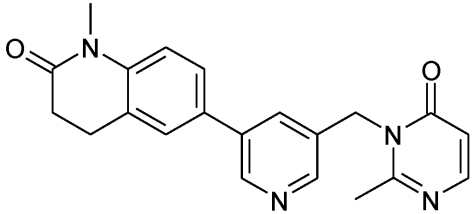
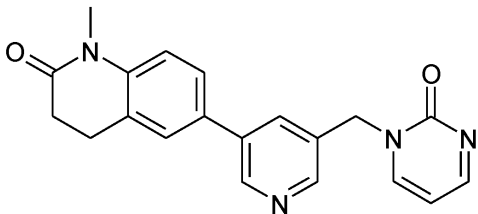
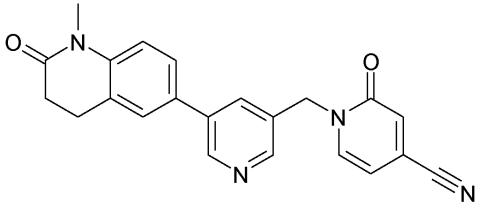
実施例	名称 / 構造	反応物	態様 / 参照	MS (M+H ⁺)
9	6-[5-(5-クロロ-2-オキソ-2 <i>H</i> -ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1 <i>H</i> -キノリン-2-オン 	5-クロロ-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	無色の固体 実施例 2	380.5
10	1-メチル-6-[5-(2-オキソ-2 <i>H</i> -ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-1 <i>H</i> -キノリン-2-オン 	1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	無色の固体 実施例 2	346.5
11	1-メチル-6-[5-(2-オキソ-3-トリフルオロメチル-2 <i>H</i> -ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-1 <i>H</i> -キノリン-2-オン 	3-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	無色の固体 実施例 2	414.5

10

20

30

40

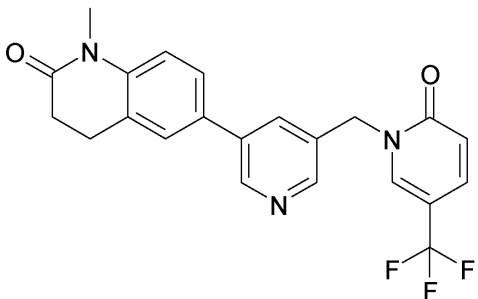
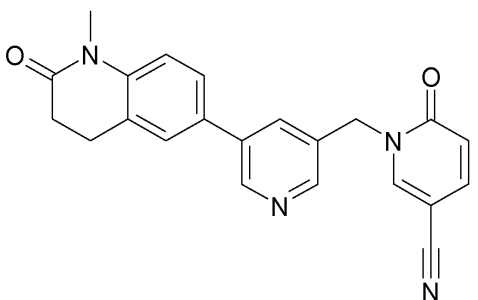
実施例	名称 / 構造	反応物	態様 / 参照	MS (M+H ⁺)
12	<p>1-メチル-6-[5-(2-メチル-6-オキソ-6H-ピリミジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン</p> 	2-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	<p>無色の 無定形の 固体</p> <p>実施例 2</p>	361.5
13	<p>1-メチル-6-[5-(2-オキソ-2H-ピリミジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン</p> 	1H-ピリミジン-2-オン	<p>明黄色の 固体</p> <p>実施例 2</p>	347.6
14	<p>1-[5-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-6-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-カルボニトリル</p> 	2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-カルボニトリル	<p>無色の固体</p> <p>実施例 2</p>	371.6

10

20

30

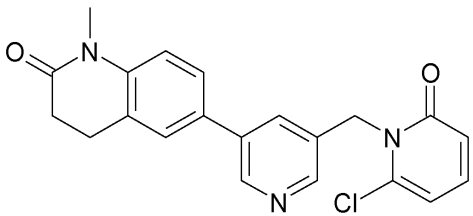
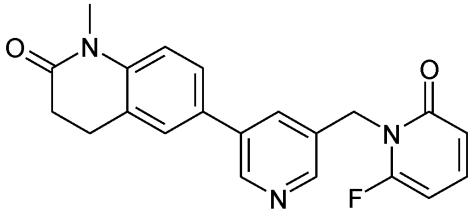
40

実施例	名称 / 構造	反応物	態様 / 参照	MS (M+H ⁺)
15	<p>1-メチル-6-[5-(2-オキソ-5-トリフルオロメチル-2<i>H</i>-ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-キノリン-2-オン</p> 	5-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	無色の固体 実施例 2	414.6
16	<p>1-[5-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-6-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル	無色の固体 実施例 2	371.6

10

20

30

実施例	名称 / 構造	反応物	態様 / 参照	MS (M+H ⁺)
17	6-[5-(6-クロロ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン 	6-クロロ-1H-ピリジン-2-オン	無色の無定形の固体 実施例 2	380.5
18	6-[5-(6-フルオロ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン 	6-フルオロ-1H-ピリジン-2-オン	無色の無定形の固体 実施例 2	364.6

10

20

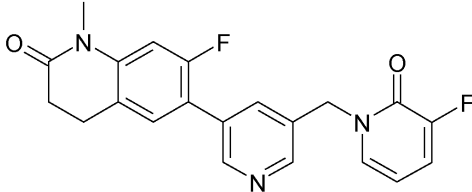
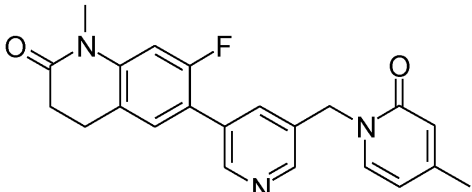
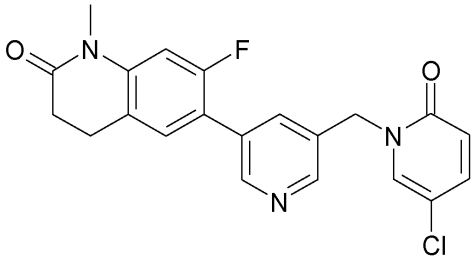
【 0 1 5 0 】

30

表 3 に列挙した以下の実施例を、実施例 2 の調製について記載した手順と同様にして、6 - (5 - クロロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (中間体 A - 1 0) と以下に列挙した反応パートナーとを反応させることによって調製した :

【 0 1 5 1 】

【表 4】
表 3

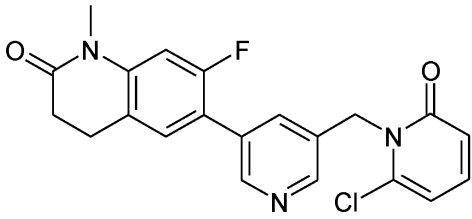
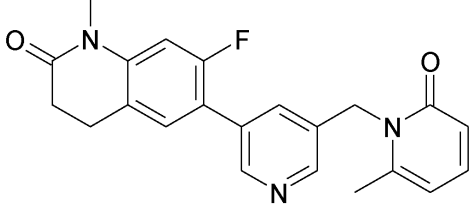
実施例	名称	反応物	態様	MS (M+H ⁺)
19	<p>7-フルオロ-6-[5-(3-フルオロ-2-オキソ-2<i>H</i>-ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-キノリン-2-オン</p> 	3-フルオロ-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	無色の固体	382.6
20	<p>7-フルオロ-1-メチル-6-[5-(4-メチル-2-オキソ-2<i>H</i>-ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-キノリン-2-オン</p> 	4-メチル-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	無色の固体	378.5
21	<p>6-[5-(5-クロロ-2-オキソ-2<i>H</i>-ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-7-フルオロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-キノリン-2-オン</p> 	5-クロロ-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	無色の固体	398.5

10

20

30

40

実施例	名称	反応物	態様	MS (M+H ⁺)
22	6-[5-(6-クロロ-2-オキソ-2 <i>H</i> -ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-7-フルオロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1 <i>H</i> -キノリン-2-オン 	6-クロロ-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	無色の固体	398.5
23	7-フルオロ-1-メチル-6-[5-(6-メチル-2-オキソ-2 <i>H</i> -ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-1 <i>H</i> -キノリン-2-オン 	6-メチル-1 <i>H</i> -ピリジン-2-オン	無色の無定形の固体	378.5

10

20

30

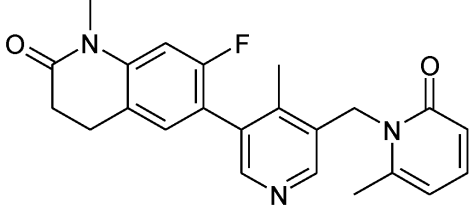
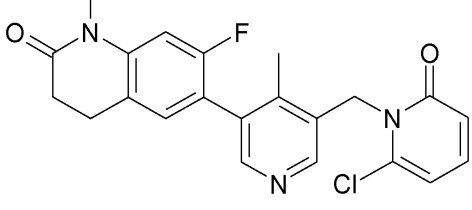
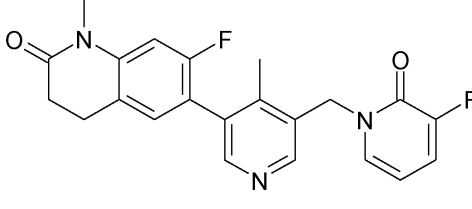
【 0 1 5 2 】

表 4 に列挙した以下の実施例を、実施例 2 の調製について記載した手順と同様にして、6 - (5 - クロロメチル - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (中間体 A - 1 1) と以下に列挙した反応パートナーとを反応させることによって調製した :

【 0 1 5 3 】

【表 5】

表 4

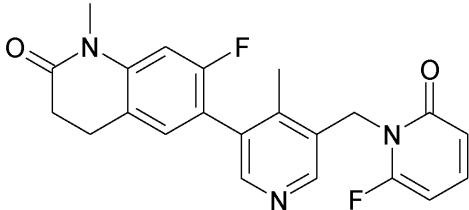
実施例	名称	反応物	態様	MS (M+H ⁺)
24	<p>7-フルオロ-1-メチル-6-[4-メチル-5-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン</p> 	6-メチル-1H-ピリジン-2-オン	明褐色の無定形の固体	392.5
25	<p>6-[5-(6-クロロ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-4-メチル-ピリジン-3-イル]-7-フルオロ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン</p> 	6-クロロ-1H-ピリジン-2-オン	明褐色の無定形の固体	412.5
26	<p>7-フルオロ-6-[5-(3-フルオロ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-4-メチル-ピリジン-3-イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン</p> 	3-フルオロ-1H-ピリジン-2-オン	無色の無定形の固体	396.5

10

20

30

40

実施例	名称	反応物	態様	MS (M+H ⁺)
27	7-フルオロ-6-[5-(6-フルオロ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-4-メチル-ピリジン-3-イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン 	6-フルオロ-1H-ピリジン-2-オン	明褐色の無定形の固体	396.5

10

【 0 1 5 4 】

実施例 A

20

式 (I) の化合物は、以下の組成の錠剤の製造のための活性成分として、それ自体公知の様式で使用され得る：

	1 錠当たり
活性成分	2 0 0 m g
微結晶セルロース	1 5 5 m g
トウモロコシデンプン	2 5 m g
タルク	2 5 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 0 m g
	4 2 5 m g

【 0 1 5 5 】

30

実施例 B

式 (I) の化合物は、以下の組成のカプセル剤の製造のための活性成分として、それ自体公知の様式で使用され得る：

	1 カプセル当たり
活性成分	1 0 0 . 0 m g
トウモロコシデンプン	2 0 . 0 m g
乳糖	9 5 . 0 m g
タルク	4 . 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g
	2 2 0 . 0 m g

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04

(72)発明者 ホルンスベルガー, ブノワ
フランス国、エフ - 6 8 1 3 0 アルトキルシュ、リュ・デ・スルス 9

(72)発明者 クーン, ベルント
スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 ラйнаッハ・ベーエル、ヒンターリンデンヴェーク 2 6 アー

(72)発明者 メルキ, ハンス・ベー
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 9 バーゼル、ゼルティスベルガーシュトラッセ 7 5

(72)発明者 マイヴェーク, アレクサンダー・ファオ
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 1 バーゼル、マルティンスガッセ 8

(72)発明者 タン, スーフエイ
中華人民共和国、シャンハイ 2 0 0 1 3 5、ブードン、ジンシウ・ロード、レーン 3 0 0、ナン
バー 2 0、ルーム 1 0 1

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特許第 6 0 1 2 7 3 5 (J P , B 2)
特表 2 0 1 1 - 5 2 0 7 9 9 (J P , A)
特表 2 0 1 6 - 5 1 0 0 5 5 (J P , A)
特表 2 0 1 4 - 5 2 6 5 3 9 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4
A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
C 0 7 D 4 1 7 / 1 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)