

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-509099

(P2007-509099A)

(43) 公表日 平成19年4月12日(2007.4.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 451/02 (2006.01)	C O 7 D 451/02 C S P	4 C O 6 4
A 6 1 K 31/46 (2006.01)	A 6 1 K 31/46	4 C O 8 4
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C O 8 6
A 6 1 P 5/42 (2006.01)	A 6 1 P 5/42	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-536020 (P2006-536020)	(71) 出願人	500226786
(86) (22) 出願日	平成16年10月18日 (2004.10.18)		アクテリオン ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月5日 (2006.6.5)		リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/011704		Actelion Pharmaceuticals Ltd
(87) 国際公開番号	W02005/040173		スイス連邦共和国 シーエッチー4123
(87) 国際公開日	平成17年5月6日 (2005.5.6)		アルシュビル ゲベルビーストラッセ
(31) 優先権主張番号	PCT/EP03/11740		16
(32) 優先日	平成15年10月23日 (2003.10.23)		Gewerbestrass 16, CH
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		-4123 Allschwil, Switzerland
		(74) 代理人	100076141
			弁理士 市之瀬 宮夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規ジアザピシクロノネンおよび新規極性側鎖を有するテトラヒドロピリジン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、一般式 (I) の新規 5 員ヘテロアリアル誘導体、該化合物の調製法、式 (I) の 1 種または 1 種以上の化合物を含有する医薬組成物、とりわけ心臓血管障害および腎不全におけるレニン阻害剤としてのそれらの使用を提供する。

【解決手段】 本発明は、一般式 (I) の新規な 5 員ヘテロアリアル誘導体、該化合物の調製法、式 (I) の化合物の 1 種または 1 種以上を含有する医薬組成物および特に心臓血管障害および腎不全におけるレニン阻害剤としてのそれらの使用により達成される。

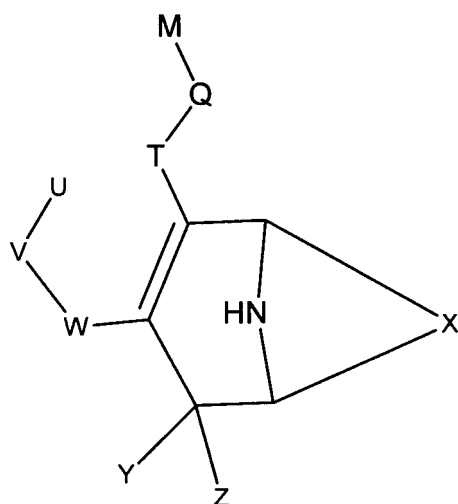
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の化合物

【化 1】



式 I

10

20

式中

YおよびZは、互いに各々から独立して、水素、フッ素またはメチル基を表し、またはYおよびZは共にシクロプロピル環を形成することができる；

Xは、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{K})-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{SOCH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$ ； $-\text{CO-NL-CHR}^6-$ ； $-\text{CHR}^6-\text{NL-CO}-$ を表し；

Wは、3位または4位がVで置換された6員環の非ベンゼン縮合フェニル環またはヘテロアリール環を表し；

30

Vは、結合手； $-(\text{CH}_2)_r-$ ； $-\text{A}-(\text{CH}_2)_s-$ ； $-\text{CH}_2-\text{A}-(\text{CH}_2)_t-$ ； $-(\text{CH}_2)_s-\text{A}-$ ； $-(\text{CH}_2)_2-\text{A}-(\text{CH}_2)_u-$ ； $-\text{A}-(\text{CH}_2)_v-\text{B}-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-$ ； $-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-$ ； $-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-\text{CH}_2-\text{O}-$ を表し；

40

AおよびBは、独立して、 $-\text{O}-$ ； $-\text{S}-$ ； $-\text{SO}-$ ； $-\text{SO}_2-$ を表し；

Uは、アリール；ヘテロアリールを表し；

Tは、 $-\text{CONR}^1-$ ； $-(\text{CH}_2)_p\text{OCO}-$ ； $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^1)\text{CO}-$ ； $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2-$ ；または $-\text{COO}-$ を表し；

50

Qは、低級アルキレン；低級アルケニレンを表し；

Mは、アリーール- $O(CH_2)_v R^5$ ；ヘテロアリーール- $O(CH_2)_v R^5$ ；アリーール- $O(CH_2)_2 O(CH_2)_w R^5$ ；ヘテロアリーール- $(CH_2)_2 O(CH_2)_w R^5$ を表し；

Lは、 $-R^3$ ； $-COR^3$ ； $-COOR^3$ ； $-CONR^2 R^3$ ； $-SO_2 R^3$ ； $-SO_2 NR^2 R^3$ ； $-COCH(アリーール)_2$ を表し；

Kは、 $-H$ ； $-CH_2 OR^3$ ； $-CH_2 NR^2 R^3$ ； $-CH_2 NR^2 COR^3$ ； $-CH_2 NR^2 SO_2 R^3$ ； $-CO_2 R^3$ ； $-CH_2 OCONR^2 R^3$ ； $-CONR^2 R^3$ ； $-CH_2 NR^2 CONR^2 R^3$ ； $-CH_2 SO_2 NR^2 R^3$ ； $-CH_2 SR^3$ ； $-CH_2 SOR^3$ ； $-CH_2 SO_2 R^3$ を表し； 10

R^1 は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；低級アルキニル；シクロアルキル；アリーール；シクロアルキル-低級アルキルを表し；

R^2 および R^2' は、独立して、水素；低級アルキル；低級アルケニル；シクロアルキル；シクロアルキル-低級アルキルを表し；

R^3 は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；シクロアルキル；アリーール；ヘテロアリーール；ヘテロシクリル；シクロアルキル-低級アルキル；アリーール-低級アルキル；ヘテロアリーール-低級アルキル；ヘテロシクリル-低級アルキル；アリーールオキシ-低級アルキル；ヘテロアリーールオキシ-低級アルキルを表し、これらの基は、非置換でも、あるいはヒドロキシ、 $-OCOR^2$ 、 $-COOR^2$ 、低級アルコキシ、シアノ、 $-CONR^2 R^2'$ 、 $-CO$ -モルホリン-4-イル、 $-CO-((4\text{-低級アルキル})\text{ピペラジン-1-イル})$ 、 $-NH(NH)NH_2$ 、 $-NR^4 R^4'$ または低級アルキルでモノ-、ジ-またはトリ-置換されていてもよい、但し、炭素原子が sp^3 -混成軌道の場合、この炭素原子は多くても1個のヘテロ原子に結合していることを条件とする； 20

R^4 および R^4' は、独立して、水素；低級アルキル；シクロアルキル；シクロアルキル-低級アルキル；ヒドロキシ-低級アルキル； $-COOR^2$ ； $-CONH_2$ を表し； 30

R^5 は、 $-OH$ 、 $-OCOR^2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-NR^2 R^2'$ 、 $-OCONR^2 R^2'$ 、 $-NCONR^2 R^2'$ 、シアノ、 $-CONR^2 R^2'$ 、 SO_3H 、 $-SONR^2 R^2'$ 、 $-CO$ -モルホリン-4-イル、 $-CO-((4\text{-低級アルキル})\text{ピペラジン-1-イル})$ 、 $-NH(NH)NH_2$ 、 $-NR^4 R^4'$ を表す、但し、炭素原子が sp^3 -混成軌道の場合、この炭素原子は多くても1個のヘテロ原子に結合していることを条件とする；

R^6 は、水素；低級アルキル；低級アルコキシを表し、これらの基は、非置換でも、あるいはヒドロキシ、 $-CONH_2$ 、 $-COOH$ 、イミダゾイル、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH(NH)NH_2$ でモノ置換されていてもよい； 40

pは、整数1、2、3または4であり；

rは、整数1、2、3、4、5、または6であり；

sは、整数1、2、3、4、または5であり；

tは、整数1、2、3、または4であり；

uは、整数1、2、または3であり；

vは、整数2、3、または4であり；

wは、整数1または2である；

および医薬品として許容可能な塩類、溶媒コンプレックスおよび形態学的形状と同様に、光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマーの混合物、ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体の混合物、およびそのメソ形。

【請求項 2】

請求項 1 に基く一般式 I の化合物、但し、Z、Y、W、V、U、T、Q、および M は一般式 I で定義したものと同義であり、X は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表す。

【請求項 3】

請求項 1 乃至 2 のいずれか一つに基く一般式 I の化合物、但し、Z、Y、X、W、V、U、T、Q、および M は一般式 I で定義したものと同義であり、

10

L は、H； $-\text{COR}^3$ ； $-\text{COOR}^3$ ； $-\text{CONR}^2$ ； $-\text{R}^3$ を表し；

R^2 および R^3 は、独立して低級アルキル；低級シクロアルキル-低級アルキルを表し、前記低級アルキルおよび低級シクロアルキル-低級アルキルは、非置換あるいはハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、または $-\text{NH}_2$ でモノ置換されている、但し、炭素原子が sp^3 -混成軌道の場合、この炭素原子は多くても 1 個のヘテロ原子に結合していることを条件とする。

【請求項 4】

請求項 1 乃至 3 のいずれか一つに基く一般式 I の化合物、但し、Z、Y、X、W、V、および U は、一般式 I で定義したものと同義であり、

20

T は、 $-\text{CONR}^1$ を表し；

Q は、メチレンを表し；

M は、アリール- $\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{R}^5$ ；ヘテロアリール- $\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{R}^5$ を表す。

【請求項 5】

請求項 1 乃至 4 のいずれか一つに基く一般式 I の化合物、但し、Z、Y、V、U、T、Q、および M は、一般式 I で定義したものと同義であり、

W は、4-置換フェニルを表す。

【請求項 6】

請求項 1 乃至 5 のいずれか一つに基く一般式 I の化合物、但し、Z、Y、X、W、V、Q、T、および M は一般式 I で定義したものと同義であり、

U は、モノ-、ジ-、またはトリ置換フェニルであり、該置換基はハロゲン；低級アルキルまたは低級アルコキシである。

30

【請求項 7】

請求項 1 乃至 6 のいずれか一つに基く一般式 I の化合物、但し、Z および Y は水素を表し；

U は、ハロゲンまたは C_1 - C_4 -アルキルで独立して置換されたトリ置換フェニル環を表し；

V は、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ を表し；

W は、4-位が V で置換され、1-位がテトラヒドロ-ピリジン環の二重結合の炭素原子に結合しているフェニル環を表し；

40

X は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ を表し；

T は、 $-\text{CONR}^1$ を表し、 R^1 はシクロアルキル基であり；

Q は、 $-\text{CH}_2-$ を表し；

M は、 C_1 - C_4 -アルキルで置換された置換ピリジル- $\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{R}^5$ 基を表し、 R^5 はヒドロキシル； $-\text{COOR}^2$ であり、 R^2 は水素または C_1 - C_4 -アルキル；または $-\text{CONR}^2$ R^2 であり、 R^2 および R^2 は、水素または C_1 - C_4 -アルキルである。

【請求項 8】

請求項 1 乃至 7 のいずれか一つに基く一般式 I の化合物、但し、

Z および Y は水素を表し；

50

Uはハロゲンで独立して置換されたトリ置換フェニル環または2-位および6-位がクロロで、4-位がメチル基で置換されたフェニル環を表し；

Vは-O-CH₂-CH₂-CH₂-；-O-CH₂-CH₂-O-を表し；

Wは4-位がVで置換され、1-位がテトラヒドロ-ピリジン環の二重結合の炭素原子に結合しているフェニル環を表し；

Xは-CH₂-CH₂-；-CH₂-SO₂-CH₂-；-CH₂-O-CH₂-を表し；

Tは-CONR¹-を表し、R¹はシクロプロピル基であり；

Qは-CH₂-を表し；

Mはピリジニル-O(CH₂)_vR⁵基を表し、該ピリジニル環はメチル基で置換されており、R⁵はヒドロキシル；または-COOR₂を表し、R²は水素またはメチルであり；またはR⁵は-CONH₂であり、vは整数2または3である。

10

【請求項9】

下記のグループから選ばれる請求項1乃至8のいずれか一つに基く化合物：

(rac.)-(1R*,5S*)-3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]アミド、

(rac.)-(1R*,5S*)-3-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]アミド、

20

(rac.)-(1R*,5S*)-7-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,3-ジオキソ-3λ⁶-チア-9-アザビシクロ[3.3.1]-6-ノネン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]アミド、

(rac.)-(1R*,5S*)-7-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]-6-ノネン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]アミド、

30

(rac.)-(1R*,5S*)-3-(4-{[(3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボニル)シクロプロピルアミノ]メチル}-3-メチル-ピリジン-2-イルオキシ)プロピオン酸、

(rac.)-(1R*,5S*)-3-(4-{[(3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボニル)シクロプロピルアミノ]メチル}-3-メチル-ピリジン-2-イルオキシ)プロピオン酸メチルエステル、および

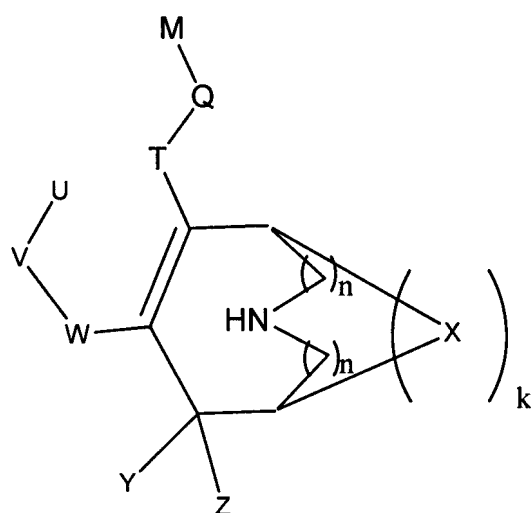
(rac.)-(1R*,5S*)-3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボン酸[2-(2-カルバモイルエトキシ)-3-メチル-ピリジン-4-イルメチル]シクロプロピルアミド。

40

【請求項10】

一般式Iの化合物

【化 2】



式 I

10

式中

YおよびZは、互いに各々から独立して水素、フッ素またはメチル基を表し、またはYおよびZは、共にシクロプロピル環を形成することができ、kが整数1を表す場合は、YおよびZは両方とも水素を表す；

20

Xは、 $-(CH_2)_m-N(L)-(CH_2)_m-$ ； $-CH_2-CH(K)-CH_2-$ ； $-CH_2CH_2-$ ； $-CH_2OCH_2-$ ； $-CH_2SCH_2-$ ； $-CH_2SOCH_2-$ ； $-CH_2SO_2CH_2-$ ； $-CO-NL-CO-$ ； $-CO-NL-CHR^6-$ ； $-CHR^6-NL-CO-$ を表し；

Wは、6員の、非ベンゼン縮合、フェニルまたは3位または4位がVで置換されたヘテロアリール環を表す；

Vは、結合手； $-(CH_2)_r-$ ； $-A-(CH_2)_s-$ ； $-CH_2-A-(CH_2)_t-$ ； $-(CH_2)_s-A-$ ； $-(CH_2)_2-A-(CH_2)_u-$ ； $-A-(CH_2)_v-B-$ ； $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$ ； $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$ ； $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$ ； $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ ； $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$ ； $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-CH_2-$ ； $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$ ； $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$ ；または $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$ ； $-O-CH_2-CH(OCH_3)-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH(CF_3)-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ ； $-O-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH(CH_3)-O-$ ； $-O-CH(CH_3)-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-C(CH_2CH_2)-O-$ ； $-O-C(CH_2CH_2)-CH_2-O-$ を表し；

30

40

AおよびBは、独立して $-O-$ ； $-S-$ ； $-SO-$ ； $-SO_2-$ を表し；

Uは、アリール；ヘテロアリールを表し；

Tは、 $-CONR^1-$ ； $-(CH_2)_pOCO-$ ； $-(CH_2)_pN(R^1)CO-$ ； $-(CH_2)_pN(R^1)SO_2-$ ；または $-COO-$ を表し；

Qは、低級アルキレン；低級アルケニレンを表し；

50

Mは、アリール- $O(CH_2)_v R^5$ ；ヘテロアリール- $O(CH_2)_v R^5$ ；アリール- $O(CH_2)_2 O(CH_2)_w R^5$ ；ヘテロアリール- $(CH_2)_2 O(CH_2)_w R^5$ を表し；

Lは、 $-R^3$ ； $-COR^3$ ； $-COOR^3$ ； $-CONR^2 R^3$ ； $-SO_2 R^3$ ； $-SO_2 NR^2 R^3$ ； $-COCH(\text{アリール})_2$ を表し；

Kは、 $-H$ ； $-CH_2 OR^3$ ； $-CH_2 NR^2 R^3$ ； $-CH_2 NR^2 COR^3$ ； $-CH_2 NR^2 SO_2 R^3$ ； $-CO_2 R^3$ ； $-CH_2 OCONR^2 R^3$ ； $-CONR^2 R^3$ ； $-CH_2 NR^2 CONR^2 R^3$ ； $-CH_2 SO_2 NR^2 R^3$ ； $-CH_2 SR^3$ ； $-CH_2 SOR^3$ ； $-CH_2 SO_2 R^3$ を表し；

10

R^1 は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；低級アルキニル；シクロアルキル；アリール；シクロアルキル-低級アルキルを表し；

R^2 および R^2' は、独立して水素；低級アルキル；低級アルケニル；シクロアルキル；シクロアルキル-低級アルキルを表し；

R^3 は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；シクロアルキル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；シクロアルキル-低級アルキル；アリール-低級アルキル；ヘテロアリール-低級アルキル；ヘテロシクリル-低級アルキル；アリールオキシ-低級アルキル；ヘテロアリールオキシ-低級アルキルを表し、これらの基は非置換でも、あるいはヒドロキシ、 $-OCOR^2$ 、 $-COOR^2$ 、低級アルコキシ、シアノ、 $-CONR^2 R^2'$ 、 $-COO$ -モルホリン-4-イル、 $-CO-((4\text{-低級アルキル})\text{ピペラジン-1-イル})$ 、 $-NH(NH)NH^2$ 、 $-NR^4 R^4'$ または低級アルキルでモノ-、ジ-またはトリ置換されていてもよい、但し、炭素原子が sp^3 -混成軌道の場合、この炭素原子は多くても1個のヘテロ原子に結合していることを条件とする；

20

R^4 および R^4' は、独立して水素；低級アルキル；シクロアルキル；シクロアルキル-低級アルキル；ヒドロキシ-低級アルキル； $-COOR^2$ ； $-CONH_2$ を表し；

30

R^5 は、 $-OH$ 、 $-OCOR^2$ 、 $-COOR^2$ 、 $-NR^2 R^2'$ 、 $-OCONR^2 R^2'$ 、 $-NCONR^2 R^2'$ 、シアノ、 $-CONR^2 R^2'$ 、 $SO_3 H$ 、 $-SONR^2 R^2'$ 、 $-CO$ -モルホリン-4-イル、 $-CO-((4\text{-低級アルキル})\text{ピペラジン-1-イル})$ 、 $-NH(NH)NH_2$ 、 $-NR^4 R^4'$ を表し、但し、炭素原子が sp^3 -混成軌道の場合、この炭素原子は多くても1個のヘテロ原子に結合していることを条件とする；

R^6 は、水素；低級アルキル；低級アルコキシを表し、但し、これらの基は非置換でも、あるいはヒドロキシ、 $-CONH_2$ 、 $-COOH$ 、イミダゾイル、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH(NH)NH_2$ でモノ置換されていてもよい；

40

kは、整数0または1であり；

mおよびnは、整数0または1であり、但し、mが整数1を表す場合、nは整数0であり；nが整数1を表す場合、mは整数0であり；kが整数0を表す場合、nは整数0を表し；Xが $-(CH_2)_m-N(L)-(CH_2)_m-$ を表さない場合、nは整数0を表す；

pは、整数1、2、3または4であり；

rは、整数1、2、3、4、5、または6であり；

sは、整数1、2、3、4、または5であり；

tは、整数1、2、3、または4であり；

50

u は、整数 1、2、または 3 であり；
v は、整数 2、3、または 4 であり；
w は、整数 1 または 2 である；

および医薬品として許容可能な塩類、溶媒コンプレックスおよび形態学的形状と同様に、光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマーの混合物、ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体の混合物、およびそのメソ形。

【請求項 1 1】

心臓血管症および腎臓症、高血圧、うっ血性心不全、肺高血圧、心不全、腎臓機能障害、腎または心筋虚血、アテローム性動脈硬化症、腎不全、勃起障害、糸球体腎炎、腎仙痛、緑内障、糖尿病合併症、血管または心臓外科手術後の合併症、再狭窄、臓器移植後の免疫反応抑制剤使用による合併症を含むレニン-アンギオテンシン系(RAS)の調節不全に関連する疾患、およびRASに関連する既知のその他の疾患の治療または予防のための請求項 1 乃至 10 のいずれか一つの化合物および通常の担体物質および補助剤を含む医薬組成物。

10

【請求項 1 2】

高血圧、うっ血性心不全、肺高血圧、心不全、腎臓機能障害、腎または心筋虚血、アテローム性動脈硬化症、腎不全、勃起障害、糸球体腎炎、腎仙痛、緑内障、糖尿病合併症、血管または心臓外科手術後の合併症、再狭窄、臓器移植後の免疫反応抑制剤使用による合併症を含むRASに関連する疾患、およびRASに関連するその他の疾患の治療または予防のための方法であって、該方法は請求項 1 乃至 10 のいずれか一つに基く化合物をヒトまたは動物に投与することからなる。

20

【請求項 1 3】

高血圧、うっ血性心不全、肺高血圧、心不全、腎臓機能障害、腎臓または心筋虚血、アテローム性動脈硬化症、腎不全、勃起障害、糸球体腎炎、腎仙痛、緑内障、糖尿病合併症、血管または心臓外科手術後の合併症、再狭窄、臓器移植後の免疫反応抑制剤使用による合併症を含むRASに関連する疾患およびRASに関連する既知のその他の疾患の治療または予防のために請求項 1 乃至 10 のいずれか一つに基く化合物の使用。

【請求項 1 4】

請求項 10 乃至 13 のいずれか一つに記載した疾患の治療のために、ACE阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、血管拡張薬、カルシウム拮抗薬、カリウム活性化剤、利尿薬、交感神経遮断薬、β-アドレナリン拮抗薬、α-アドレナリン拮抗薬を含むその他の薬理学的に活性な化合物と組み合わせた請求項 1 乃至 10 のいずれか一つの一種または一種以上の化合物の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式(I)の新規5員ヘテロアリール誘導体に関する。本発明は、また該化合物の調製法、式(I)の1種または1種以上の化合物を含有する医薬組成物およびとりわけ心臓血管障害および腎不全におけるレニン阻害剤としてのそれらの使用を含む関連様相に関する。

40

【0002】

レニン・アンギオテンシン系(RAS)において、生理活性物質であるアンギオテンシンII(AngII)が、2段階機構によって生成される。特異性の高い酵素であるレニンがアンギオテンシノーゲンを切断して、アンギオテンシンI(AngI)とする。これがさらに、それほど特異的ではないアンギオテンシン変換酵素(ACE)によって処理されて、AngIIになる。AngIIは、AT₁およびAT₂と呼ばれる少なくとも2つの受容体サブタイプに作用することが知られている。AT₁は、AngIIの既知の機能のほとんどを伝達するようであるが、AT₂の役割はいまだ不明である。

50

【0003】

RASの調節は、心臓血管疾患の治療における大きい進歩を意味している。ACE阻害剤およびAT₁遮断剤は、高血圧の治療のためにすでに受入れられている（例えば、非特許文献1および2参照。）。さらに、ACE阻害剤は、腎保護のために（非特許文献3および4参照。）、うっ血性心不全の予防に（例えば、非特許文献5および6参照。）および心筋梗塞の予防に（例えば、非特許文献7参照。）使用されている。

【0004】

レニン阻害剤開発の理論的根拠は、レニンの特異性である（例えば、非特許文献8参照。）。レニンに対して既知の唯一の基質が、アンギオテンシノーゲンであり、これはレニンによって（生理的条件下で）プロセッシングを受けうるだけである。これに対し、ACEは、Ang I以外にブラジキニンをも切断でき、セリンプロテアーゼであるキマーゼによって代替されうる（例えば、非特許文献9参照。）。かくして、患者でのACE阻害はブラジキニン蓄積に至らしめ、これが咳（5－20%）ならびに致命的となる可能性のある血管神経性浮腫（0.1－0.2%）の原因となる（例えば、非特許文献10参照。）。キマーゼはACE阻害剤によって阻害されない。それゆえ、ACE阻害剤処置患者において、Ang IIの生成がなお可能である。他方、AT₁受容体の（例えばロサルタンによる）遮断は、AT₁受容体の遮断によってその濃度が劇的に上昇したAng IIに他のAT受容体サブタイプ（例えば、AT₂）を過剰暴露させることになる。要するに、レニン阻害剤は、RAS遮断効果に関してや安全性の観点においてACE阻害剤およびAT₁遮断剤と異なる薬学的プロファイルを示すことが期待される。

10

20

【0005】

レニン阻害剤は、それらのペプチド擬似性のために経口活性が不十分であるので（例えば、非特許文献11参照。）、それらを用いたきわめて限られた臨床経験（例えば、非特許文献12および13参照。）が得られているだけである。数種の化合物の臨床開発が、この問題ならびに製品の高価格のゆえに中止されている。4つのキラル中心をもつ1種の化合物のみが、臨床試験に入っている（例えば、非特許文献14および15参照。）。このように、経口で生体利用率がよく、活性が長期間にわたって続くレニン阻害剤が、要望される。最近、高いガラス器内活性を示す最初の非ペプチドレニン阻害剤が記載されている（例えば、非特許文献16、特許文献1および非特許文献17参照。）。しかしながら、これらの化合物の開発状況は不明である。

30

【0006】

【非特許文献1】W・H・ベルケンハーゲル(Berkenhager)、J・L・リード(Reid)（編）：高血圧(Hypertension)、アムステルダム、エルセヴィア・サイエンス・パブリッシング・カンパニー(Elsevier Science Publishing Co)、1996、489－519のB・ウェーバー(Waeber)ら、「レニン・アンギオテンシン系：実験的およびヒトの高血圧における役割」

【非特許文献2】M・A・ウェーバー(Weber)、アメリカン・ジャーナル・オブ・ハイパーテンション(Am. J. Hypertens.)、1992、5、247 S

【非特許文献3】M・E・ローゼンベルク(Rosenberg)ら、キドニー・インタナショナル(Kidney International)、1994、45、403

40

【非特許文献4】J・A・ブライヤー(Breyer)ら、キドニー・インタナショナル、1994、45、S156

【非特許文献5】D・E・ヴォーン(Vaughan)ら、カーディオヴァスキュラー・リサーチ(Cardiovasc. Res.)、1994、28、159

【非特許文献6】F・フォウアド-タラジ(Fouad-Tarazi)ら、アメリカン・ジャーナル・オブ・メディシン(Am. J. Med.)、1988、84（補遺3A）、83

【非特許文献7】M・A・ファイファー(Pfeffer)ら、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン(N. Engl. J. Med.)、1992、327、669

【非特許文献8】H・D・クライネルト(Kleinert)、カーディオヴァスキュラー・ドラッグズ(Cardiovasc. Drugs)、1995、9、645

50

【非特許文献 9】A・フサイン(Husain)、ジャーナル・オブ・ハイパテンション (J. Hypertens.)、1993、11、1155

【非特許文献 10】Z・H・イズレイリ(Israili)ら、アナルズ・オブ・インターナル・メディシン(Annals of Internal Medicine)、1992、117、234

【非特許文献 11】H・D・クライネルト(Kleinert)、カーディオヴァスキュラー・ドラッグズ、1995、9、645

【非特許文献 12】M・アジジ(Azizi)ら、ジャーナル・オブ・ハイパテンション、1994、12、419

【非特許文献 13】J・M・ニューテル(Neutel)ら、アメリカン・ハート(Am. Heart)、1991、122、1094

【非特許文献 14】J・ラフエル(Rahuel)ら、ケミストリー・アンド・バイオロジー (Chem. Biol.)、2000、7、493

【非特許文献 15】N・E・ミーリー(Mealy)、ドラッグズ・オブ・ザ・フューチャー (Drugs of the Future)、2001、26、1139

【非特許文献 16】C・エフナー(Oefner)ら、ケミストリー・アンド・バイオロジー (Chem. Biol.)、1999、6、127

【特許文献 1】国際公開第 97/09311

【非特許文献 17】H・P・メルキ(Marki)ら、イル・ファルマコ(Il Farmaco)、2001、56、21

【発明の開示】

【0007】

本発明は、非ペプチド性で、低分子量のレニン阻害剤の同定・確認に関するものである。組織のレニン・キマーゼ系が活性化されて、腎、心臓および血管のリモデリング、アテローム性動脈硬化、および再狭窄などの病的に変化した局所機能に至らしめる可能性のある血圧調節の範囲を超えた適応症において活性な持続性の経口活性レニン阻害剤を記述する。

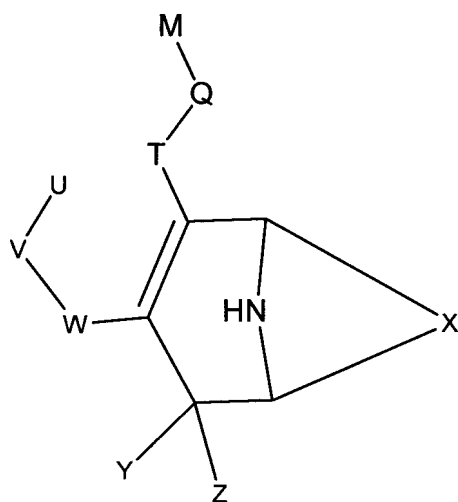
【0008】

本発明は、非ペプチド性レニン阻害剤を記載する。

【0009】

特に、本発明は、一般式 I の新規な化合物に関する。

【化 3】



式 I

式中

YおよびZは、独立して、水素、フッ素またはメチル基を表し、またはYおよびZは共にシクロプロピル環を形成することができる；

Xは、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{K})-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{SOCH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$ ； $-\text{CO}-\text{NL}-\text{CHR}^6-$ ； $-\text{CHR}^6-\text{NL}-\text{CO}-$ を表し；

Wは、3位または4位がVで置換された6員環の非ベンゼン縮合フェニル環またはヘテロアリール環を表し；

Vは、結合手； $-(\text{CH}_2)_r-$ ； $-\text{A}-(\text{CH}_2)_s-$ ； $-\text{CH}_2-\text{A}-(\text{CH}_2)_t-$ ； $-(\text{CH}_2)_s-\text{A}-$ ； $-(\text{CH}_2)_2-\text{A}-(\text{CH}_2)_u-$ ； $-\text{A}-(\text{CH}_2)_v-\text{B}-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-$ ； $-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-$ ； $-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-\text{CH}_2-\text{O}-$ を表し；

AおよびBは、独立して、 $-\text{O}-$ ； $-\text{S}-$ ； $-\text{SO}-$ ； $-\text{SO}_2-$ を表し；

Uは、アリール；ヘテロアリールを表し；

Tは、 $-\text{CONR}^1-$ ； $-(\text{CH}_2)_p\text{OCO}-$ ； $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^1)\text{CO}-$ ； $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2-$ ；または $-\text{COO}-$ を表し；

Qは、低級アルキレン；低級アルケニレンを表し；

Mは、アリール- $\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{R}^5$ ；ヘテロアリール- $\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{R}^5$ ；アリール- $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_w\text{R}^5$ ；ヘテロアリール- $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_w\text{R}^5$ を表し；

Lは、 $-\text{R}^3$ ； $-\text{COR}^3$ ； $-\text{COOR}^3$ ； $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ ； $-\text{SO}_2\text{R}^3$ ； $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ ； $-\text{COCH}(\text{アリール})_2$ を表し；

Kは、 $-\text{H}$ ； $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ ； $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ ； $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COR}^3$ ； $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$ ； $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ； $-\text{CH}_2\text{OCONR}^2\text{R}^3$ ； $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ ； $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{R}^3$ ； $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ ； $-\text{CH}_2\text{SR}^3$ ； $-\text{CH}_2\text{SOR}^3$ ； $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^3$ を表し；

R^1 は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；低級アルキニル；シクロアルキル；アリール；シクロアルキル-低級アルキルを表し；

R^2 および $\text{R}^{2'}$ は、独立して、水素；低級アルキル；低級アルケニル；シクロアルキル；シクロアルキル-低級アルキルを表し；

R^3 は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；シクロアルキル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；シクロアルキル-低級アルキル；アリール-低級アルキル；ヘテロアリール-低級アルキル；ヘテロシクリル-低級アルキル；アリールオキシ-低級アルキル；ヘテロアリールオキシ-低級アルキルを表し、これらの基は、非置換でも、あるいはヒドロキシ、 $-\text{OCOR}^2$ 、 $-\text{COOR}^2$ 、低級アルコキシ、シアノ、 $-\text{CONR}^2\text{R}^{2'}$ 、-

CO-モルホリン-4-イル、-CO-((4-低級アルキル)ピペラジン-1-イル)、-NH(NH)
NH₂、-NR⁴R⁴'または低級アルキルでモノ-、ジ-またはトリ-置換されていてもよく、但し、炭素原子がsp³-混成軌道の場合、この炭素原子は多くても1個のヘテロ原子に結合していることを条件とする；

R⁴ および R⁴ 'は、独立して、水素；低級アルキル；シクロアルキル；シクロアルキル-
低級アルキル；ヒドロキシ-低級アルキル；-COOR²；-CONH₂を表し；

R⁵ は、-OH、-OCOR²、-COOR²、-NR²R²'、-OCONR²R²'、-N
CONR²R²'、シアノ、-CONR²R²'、SO₃H、-SONR²R²'、-CO-モ
ルホリン-4-イル、-CO-((4-低級アルキル)ピペラジン-1-イル)、-NH(NH)NH₂
、-NR⁴R⁴'を表す、但し、炭素原子がsp³-混成軌道の場合、この炭素原子は多く
ても1個のヘテロ原子に結合していることを条件とする； 10

R⁶ は、水素；低級アルキル；低級アルコキシを表し、これらの基は、非置換でも、ある
いはヒドロキシ、-CONH₂、-COOH、イミダゾイル、-NH₂、-CN、-NH(NH)
NH₂でモノ置換されていてもよい；

p は、整数1、2、3または4であり；

r は、整数1、2、3、4、5、または6であり； 20

s は、整数1、2、3、4、または5であり；

t は、整数1、2、3、または4であり；

u は、整数1、2、または3であり；

v は、整数2、3、または4であり；

w は、整数1または2である；

【0010】

加えて、医薬品として許容可能な塩類、溶媒コンプレックスおよび形態学的形状と同様に
、光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマーの混合物、ジアステレ
オマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセ
ミ体の混合物、およびそのメソ形も本発明に包含される。 30

【0011】

一般式Iの定義において、もし他のところで述べられていないなら、用語の低級アルキル
は、単独でまたは他の基と組み合わせて、1乃至7個、好ましくは1乃至4個の炭素原子
をもつ飽和の直鎖および分岐鎖の基を意味し、これらはハロゲンによって任意に置換され
うる。低級アルキル基の例はメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル
、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびヘプチル
である。メチル、エチルおよびイソプロピル基が好ましい。

【0012】

用語の低級アルコキシは、R-O基で示され、Rは低級アルキルである。低級アルコキシ
基の例はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ-プロポキシ、イソ-ブトキシ、sec-
ブトキシおよびtert-ブトキシである。 40

【0013】

用語の低級アルケニルは、単独であるいは他の基と一緒に、オレフィン結合を含み、2乃
至7個、好ましくは2乃至4個の炭素原子からなる直鎖および分岐鎖基を意味し、このも
のはハロゲンで任意に置換されてもよい。低級アルケニルの例は、ビニル、プロペニルま
たはブテニルである。

【0014】

用語の低級アルキニルは、単独でまたは他の基と一緒に、三重結合を含み、2乃至7個、
好ましくは2乃至4個の炭素原子からなる直鎖および分岐鎖基を意味し、このものはハロ
ゲンで任意に置換されてもよい。低級アルキニルの例は、エチニル、プロピニルまたはブ
 50

チニルである。

【0015】

用語の低級アルキレンは、単独でまたは他の基と共に、1乃至7個、好ましくは1乃至4個の炭素原子の直鎖および分岐鎖の2価の基を意味し、これらはハロゲンで任意に置換されてもよい。低級アルキレンの例はメチレン、エチレン、プロピレンまたはブチレンである。本発明の別の具体例では、低級アルキレンはエチレン、プロピレンまたはブチレンを意味する。本発明の別の具体例では低級アルキレンはメチレンを意味する。

【0016】

用語の低級アルケニレンは、単独でまたは他の基と共に、オレフィン結合を有し、2乃至7個、好ましくは2乃至7個の炭素原子からなる直鎖および分岐鎖の2価の基を意味し、これらはハロゲンで任意に置換されていてもよい。低級アルケニレンの例はビニレン、プロペニレンおよびブテニレンである。

10

【0017】

用語の低級アルキレンジオキシは、低級アルキレンの各末端が酸素原子で置換されたものを意味する。低級アルキレンジオキシ基の例は、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシが好ましい。

【0018】

用語の低級アルキレンオキシは、低級アルキレンの1末端が酸素原子で置換されているものを意味する。低級アルキレンオキシ基の例はメチレンオキシ、エチレンオキシおよびプロピレンオキシが好ましい。

20

【0019】

用語のハロゲンは、フッ素、塩素、臭素または沃素を意味し、好ましくはフッ素、塩素および臭素である。

【0020】

用語のシクロアルキルは、単独でまたは組み合わせて、3乃至7個の炭素原子をもつ飽和環式炭素環系を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルであり、これらは低級アルキル、低級アルケニル、低級アルケニレン、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ、低級アルキレンジオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NR^1R^{1'}$ 、 $-NR^1COR^1$ 、 $-NR^1SO_2R^1$ 、 $CONR^1R^{1'}$ 、低級アルキルカルボニル、 $-COOR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SOR^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $SO_2NR^1R^{1'}$ （但し、 R^1 は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；低級アルケニル；シクロアルキル；アリール；シクロアルキル-低級アルキルを表す）により任意にモノ-または多置換されていてもよい。シクロプロピル基が好ましい基である。

30

【0021】

用語のアリールは、単独であるいは組み合わせて、フェニル、ナフチルまたはインダニル基、好ましくはフェニル基を言い、これらは、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルケニル、アリール環と5員または6員環を形成する低級アルケニレンまたは低級アルキレン、低級アルコキシ、低級アルキレンジオキシ、低級アルキレンオキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-低級アルキル、ハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^1R^{1'}$ 、 $-NR^1R^{1'}$ -低級アルキル、 $-NR^1COR^1$ 、 $-NR^1SO_2R^1$ 、 $-CONR^1R^{1'}$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキルカルボニル、 $-COOR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SOR^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2NR^1R^{1'}$ 、ベンジルオキシ（但し、 $R^{1'}$ は上記に示した意味を有する）によって任意にモノ-または多置換されていてもよい。

40

【0022】

置換基Uについて、用語のアリールは、2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニルまたは2,6-ジクロロ-4-メチルフェニルを意味する。

【0023】

用語のアリールオキシはAr-Oを言い、ここで、Arはアリールである。低級アリールオキシ基の例はフェノキシである。

【0024】

50

用語のヘテロシクリルは、単独でまたは組み合わせて、1個または2個の窒素、酸素または硫黄原子を含み、これらは同一または異なってもよく、飽和または不飽和（但し、芳香族でない）の5、6または7員環を意味する。これらは、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシおよびハロゲンで任意に置換されてもよい。窒素原子は、もし存在するなら、 $-COOR^2$ 基で置換されてもよい。このような環の例は、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピロリル、イミダゾリジニル、ジヒドロピラゾリル、ピラゾリジニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルである。

【0025】

用語のヘテロアリールは、単独でまたは組み合わせて、1個乃至4個の窒素原子を含む6員芳香族環；1個乃至3個の窒素原子を含むベンゼン縮合6員芳香族環；1個の酸素、1個の窒素または1個の硫黄原子を含む5員芳香族環；1個の酸素、1個の窒素または1個の硫黄原子を含むベンゼン縮合5員芳香族環；1個の酸素および1個の窒素原子を含む5員芳香族環およびこれらのベンゼン縮合誘導体；硫黄および窒素または酸素原子を含む5員芳香族環およびこれらのベンゼン縮合誘導体；2個の窒素原子を含む5員芳香族環およびこれらのベンゼン縮合誘導体；3個の窒素原子を含む5員芳香族環およびこれらのベンゼン縮合誘導体、またはテトラゾリル環を意味する。このような環系の例は、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、イミダゾリル、トリアジニル、チアジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、クマリニル、ベンゾチオフェニル、キナゾリニル、キノキサリニルである。これらの環は、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキレンジオキシ、低級アルキレンオキシ、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NR^1R^{1'}$ 、 $-NR^1R^{1'}$ -低級アルキル、 $-N(R^1)COR^1$ 、 $-N(R^1)SO_2R^1$ 、 $-CONR^1R^{1'}$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキルカルボニル、 $-COOR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SOR^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_2NR^1R^{1'}$ 、別のアリール、別のヘテロアリール、または別のヘテロシクリル等（但し、 $R^{1'}$ は上記に記載した意味を有する）で適当に置換されていてもよい。

【0026】

置換基Mについて、用語のヘテロアリールは、3-メチルピリジン-4-イルを意味する。

用語のヘテロアリールオキシはHet-O基を言い、ここで、Hetはヘテロアリール基である。

用語のシクロアルキル-低級アルキルは、上記で定義したシクロアルキル基が低級アルキル基で置換されたものを言う。

【0027】

用語のアリール-低級アルキルは、上記で定義したアリール基が低級アルキル基で置換されたものを言う。

用語のヘテロアリール-低級アルキルは、上記で定義したヘテロアリール基が低級アルキル基で置換されたものを言う。

用語のヘテロシクリル-低級アルキルは、上記で定義したヘテロシクリル基が低級アルキル基で置換されたものを言う。

用語のアリールオキシ-低級アルキルは、上記で定義したAr-O基が低級アルキル基で置換されたものを言う。

10

20

30

40

50

用語のヘテロアリールオキシ-低級アルキルは、上記で定義したH e t -O基が低級アルキル基で置換されたものを言う。

【0028】

用語のヒドロキシ-低級アルキルは、上記で定義した低級アルキル基がヒドロキシル基で置換されたものを言う。

用語の低級アルキルカルボニルは低級アルキル-C O -基を言う。

用語のs p³-混成とは、炭素原子について言い、この炭素原子はこの原子の周りに正方晶型に配置された4個の置換基に対して4個の結合を形成する。

10

【0029】

用語の医薬品として許容し得る塩は、塩酸または臭化水素酸、硫酸、リン酸、クエン酸、蟻酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等で、生きている生体に対して非毒性である無機酸または有機酸、または式Iの化合物がアルカリまたはアルカリ土類塩基のような無機塩基とで事実上酸性である場合、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等、のいずれかを包含する。

【0030】

一般式Iの化合物は2個またはそれ以上の不斉炭素原子を含有することができ、また光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマー混合物、ジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体混合物、およびメソ形、および医薬品として許容し得るこれらの塩の形で調製してもよい。本発明はこれらのすべての形を包含する。混合物はそれ自体既知の方法、すなわち、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLCまたは結晶化により分離可能である。

20

【0031】

一般式Iの好ましい化合物の別のグループは、Z、Y、W、V、U、T、Q、およびMが一般式Iで定義したものと同義であり、Xが-CH₂CH₂-を表す化合物である。

【0032】

一般式Iの好ましい化合物の別のグループは、Z、Y、X、W、V、U、T、Q、およびMが一般式Iで定義したものと同義であり、

30

Lが、H；-COR³'；-COOR³'；-CONR²'R³'を表し；

ここで、R²'およびR³'は、独立して低級アルキル；低級シクロアルキル-低級アルキルを表し、前記低級アルキルおよび低級シクロアルキル-低級アルキル基は、非置換あるいはハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、-OCOCH₃、-CONH₂、-COOH、または-NH₂でモノ置換されており、但し、炭素原子がs p³-混成軌道の場合、この炭素原子は多くても1個のヘテロ原子に結合していることを条件とする、化合物である。

【0033】

一般式Iの好ましい化合物の別のグループは、Z、Y、X、W、V、およびUが、一般式Iで定義したものと同義であり、

Tが、-CONR¹-を表し；

40

Qが、メチレンを表し；

Mが、アリール-O(CH₂)_vR⁵；ヘテロアリール-O(CH₂)_vR⁵を表す、化合物である。

【0034】

一般式Iのまたさらに好ましい化合物は、Z、Y、X、V、U、T、Q、およびMが、一般式Iで定義したものと同義であり、

Wが、4-置換フェニルを表す化合物である。

【0035】

一般式Iのまたさらに好ましい化合物は、Z、Y、X、W、V、Q、T、およびMが一般式Iで定義したものと同義であり、

50

Uが、モノ-、ジ-、またはトリ置換フェニルであり、該置換基がハロゲン；低級アルキルまたは低級アルコキシである化合物である。

【0036】

一般式 I の最も好ましい化合物は、ZおよびYが水素を表し；

Uが、ハロゲンまたはC₁-C₄-アルキルで独立して置換されたトリ置換フェニル環を表し；

Vが、-O-CH₂-CH₂-CH₂-；-O-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-；-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-；-CH₂-CH₂-CH₂-O-を表し；

Wが、その4-位がVで置換され、1-位がテトラヒドロ-ピリジン環の二重結合の炭素原子に結合しているフェニル環を表し；

10

Xが、-CH₂-CH₂-；-CH₂-SO-CH₂-；-CH₂-SO₂-CH₂-；-CH₂-O-CH₂-を表し；

Tが、-CONR¹-を表し、R¹はシクロアルキル基であり；

Qが、-CH₂-を表し；

Mが、C₁-C₄-アルキルで置換された置換ピリジル-O(CH₂)_vR⁵基を表し、R⁵がヒドロキシル；-COOR²であり、R²は水素またはC₁-C₄-アルキル；または-CONR²R^{2'}であり、R²およびR^{2'}は、水素またはC₁-C₄-アルキルである化合物である。

【0037】

一般式 I の別の最も好ましい化合物は、

20

ZおよびYが水素を表し；

Uがハロゲンで独立して置換されたトリ置換フェニル環または2-位および6-位がクロロで、4-位がメチル基で置換されたフェニル環を表し；

Vが-O-CH₂-CH₂-CH₂-；-O-CH₂-CH₂-O-を表し；

Wがその4-位がVで置換され、1-位がテトラヒドロ-ピリジン環の二重結合の炭素原子に結合しているフェニル環を表し；

Xが-CH₂-CH₂-；-CH₂-SO₂-CH₂-；-CH₂-O-CH₂-を表し；

Tが-CONR¹-を表し、R¹がシクロプロピル基であり；

Qが-CH₂-を表し；

Mがピリジニル-O(CH₂)_vR⁵基を表し、該ピリジニル環はメチル基で置換されており、R⁵はヒドロキシル；または-COOR²を表し、R²は水素またはメチルであり；またはR⁵は-CONH₂であり、vは整数2または3である化合物である。

30

【0038】

本発明の別の具体例では、pは、整数1または2である。

本発明の別の具体例では、rは、整数1、2、または3である。

本発明の別の具体例では、sは、整数1、2または3である。

本発明の別の具体例では、tは、整数3である。

本発明の別の具体例では、uは、整数1または2である。

本発明の別の具体例では、vは、整数2または3である。

本発明の別の具体例では、wは、整数1である。

40

本発明の別の具体例では、wは、整数2である。

【0039】

本発明の別の具体例では、AおよびBは独立して-O-を表す。

本発明の別の具体例では、置換基R²は、OHまたはメチルを表す。

本発明の別の具体例では、置換基R⁵は、-OH、-COOR²または-CONR²R^{2'}（但し、R²およびR^{2'}は水素である）を表す。

【0040】

一般式 I の特に好ましい化合物は下記のグループから選ばれる化合物である：

50

(rac.)-(1R*,5S*)-3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]アミド、

(rac.)-(1R*,5S*)-3-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]アミド、

(rac.)-(1R*,5S*)-7-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,3-ジオキソ-3λ⁶-チア-9-アザビスクロ[3.3.1]-6-ノネン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]アミド、 10

(rac.)-(1R*,5S*)-7-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-オキサ-9-アザビスクロ[3.3.1]-6-ノネン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]アミド、

(rac.)-(1R*,5S*)-3-(4-{[(3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-8-アザビスクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボニル)シクロプロピルアミノ]メチル}-3-メチル-ピリジン-2-イルオキシ)プロピオン酸、 20

(rac.)-(1R*,5S*)-3-(4-{[(3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-8-アザビスクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボニル)シクロプロピルアミノ]メチル}-3-メチル-ピリジン-2-イルオキシ)プロピオン酸メチルエステル、および

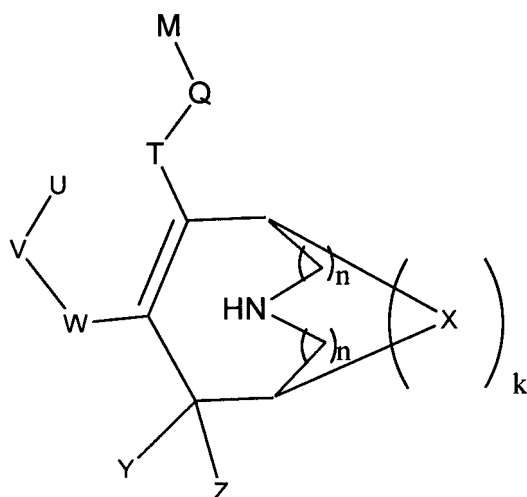
(rac.)-(1R*,5S*)-3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボン酸[2-(2-カルバモイルエトキシ)-3-メチル-ピリジン-4-イルメチル]シクロプロピルアミド。

【0041】

30

本発明の別の具体例は一般式 I の化合物である。

【化 4】



式 I

40

式中

YおよびZは、互いに各々から独立して水素、フッ素またはメチル基を表し、またはYおよびZはこれらと共にシクロプロピル環を形成してもよく、kが整数1を表す場合は、Y 50

および Z が両方とも水素を表す；

X は、 $-(CH_2)_m-N(L)-(CH_2)_m-$ ； $-CH_2-CH(K)-CH_2-$ ； $-CH_2CH_2-$ ； $-CH_2OCH_2-$ ； $-CH_2SCH_2-$ ； $-CH_2SOCH_2-$ ； $-CH_2SO_2CH_2-$ ； $-CO-NL-CO-$ ； $-CO-NL-CHR^6-$ ； $-CHR^6-NL-CO-$ を表し；

W は、6 員の非ベンゼン縮合フェニル、あるいは 3 位または 4 位が V で置換されたヘテロアリール環を表す；

V は、結合手； $-(CH_2)_r-$ ； $-A-(CH_2)_s-$ ； $-CH_2-A-(CH_2)_t-$ ； $-(CH_2)_s-A-$ ； $-(CH_2)_2-A-(CH_2)_u-$ ； $-A-(CH_2)_v-B-$ ； $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$ ； $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$ ； $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$ ； $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$ ； $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$ ； $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-CH_2-$ ； $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$ ； $-CH_2-A-CH_2-CH_2-CH_2-B-$ ；または $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$ ； $-O-CH_2-CH(OCH_3)-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH(CF_3)-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ ； $-O-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-CH(CH_3)-O-$ ； $-O-CH(CH_3)-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-C(CH_2CH_2)-O-$ ； $-O-C(CH_2CH_2)-CH_2-O-$ を表し；

10

20

A および B は、独立して $-O-$ ； $-S-$ ； $-SO-$ ； $-SO_2-$ を表し；

U は、アリール；ヘテロアリールを表し；

T は、 $-CONR^1-$ ； $-(CH_2)_pOCO-$ ； $-(CH_2)_pN(R^1)CO-$ ； $-(CH_2)_pN(R^1)SO_2-$ ；または $-COO-$ を表し；

Q は、低級アルキレン；低級アルケニレンを表し；

30

M は、アリール- $O(CH_2)_vR^5$ ；ヘテロアリール- $O(CH_2)_vR^5$ ；アリール- $O(CH_2)_2O(CH_2)_wR^5$ ；ヘテロアリール- $(CH_2)_2O(CH_2)_wR^5$ を表し；

L は、 $-R^3$ ； $-COR^3$ ； $-COOR^3$ ； $-CONR^2R^3$ ； $-SO_2R^3$ ； $-SO_2NR^2R^3$ ； $-COCH(\text{アリール})_2$ を表し；

K は、 $-H$ ； $-CH_2OR^3$ ； $-CH_2NR^2R^3$ ； $-CH_2NR^2COR^3$ ； $-CH_2NR^2SO_2R^3$ ； $-CO_2R^3$ ； $-CH_2OCONR^2R^3$ ； $-CONR^2R^3$ ； $-CH_2NR^2CONR^2R^3$ ； $-CH_2SO_2NR^2R^3$ ； $-CH_2SR^3$ ； $-CH_2SOR^3$ ； $-CH_2SO_2R^3$ を表し；

40

R^1 は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；低級アルキニル；シクロアルキル；アリール；シクロアルキル-低級アルキルを表し；

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して水素；低級アルキル；低級アルケニル；シクロアルキル；シクロアルキル-低級アルキルを表し；

R^3 は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；シクロアルキル；アリール；ヘテロアリール；ヘテロシクリル；シクロアルキル-低級アルキル；アリール-低級アルキル；ヘテロアリール-低級アルキル；ヘテロシクリル-低級アルキル；アリールオキシ-低級アルキル

50

；ヘテロアリールオキシ-低級アルキルを表し、これらの基は非置換でも、あるいはヒドロキシ、 $-O-C-O-R^2$ 、 $-C-O-O-R^2$ 、低級アルコキシ、シアノ、 $-C-O-N-R^2-R^2'$ 、 $-C-O$ -モルホリン-4-イル、 $-C-O-((4\text{-低級アルキル})\text{ピペラジン-1-イル})$ 、 $-NH(NH)NH^2$ 、 $-NR^4-R^4'$ または低級アルキルでモノ-、ジ-またはトリ置換されていてもよい、但し、炭素原子がsp³-混成軌道の場合、この炭素原子は多くても1個のヘテロ原子に結合していることを条件とする；

R^4 および R^4' は、独立して水素；低級アルキル；シクロアルキル；シクロアルキル-低級アルキル；ヒドロキシ-低級アルキル； $-C-O-O-R^2$ ； $-C-O-NH_2$ を表し；

10

R^5 は、 $-OH$ 、 $-O-C-O-R^2$ 、 $-C-O-O-R^2$ 、 $-NR^2-R^2'$ 、 $-O-C-O-N-R^2-R^2'$ 、 $-N-C-O-N-R^2-R^2'$ 、シアノ、 $-C-O-N-R^2-R^2'$ 、 SO_3H 、 $-S-O-N-R^2-R^2'$ 、 $-C-O$ -モルホリン-4-イル、 $-C-O-((4\text{-低級アルキル})\text{ピペラジン-1-イル})$ 、 $-NH(NH)NH_2$ 、 $-NR^4-R^4'$ を表し、但し、炭素原子がsp³-混成軌道の場合、この炭素原子は多くても1個のヘテロ原子に結合していることを条件とする；

R^6 は、水素；低級アルキル；低級アルコキシを表し、これらの基は非置換でも、あるいはヒドロキシ、 $-C-O-NH_2$ 、 $-C-O-OH$ 、イミダゾイル、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH(NH)NH_2$ でモノ置換されていてもよい；

20

k は、整数0または1であり；

m および n は、整数0または1であり、但し、m が整数1を表す場合、n は整数0であり；n が整数1を表す場合、m は整数0であり；k が整数0を表す場合、n は整数0を表し；X が $-(CH_2)_m-N(L)-(CH_2)_m-$ を表さない場合、n は整数0を表す；

p は、整数1、2、3または4であり；

r は、整数1、2、3、4、5、または6であり；

s は、整数1、2、3、4、または5であり；

t は、整数1、2、3、または4であり；

30

u は、整数1、2、または3であり；

v は、整数2、3、または4であり；

w は、整数1または2である；

および医薬品として許容可能な塩類、溶媒コンプレックスおよび形態学的形状と同様に、光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマーの混合物、ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体の混合物、およびそのメソ形。

【0042】

本発明は、高血圧、うっ血性心不全、肺高血圧、腎臓機能障害、腎虚血、腎不全、腎線維症、心不全、心臓肥大、心臓線維症、心筋虚血、心筋症、糸球体腎炎、腎仙痛、腎症、血管障害および神経障害などの糖尿病合併症、緑内障、眼内圧上昇、アテローム性動脈硬化、血管形成術後の再狭窄、血管または心臓外科手術後の合併症、勃起障害、高アルドステロン症、肺線維症、強皮症、不安、認識力障害、免疫抑制剤使用による合併症に関連する疾患およびレニン-アンギオテンシン系に関連する既知のその他の疾患の治療および/または予防のための方法に関し、該方法は上記に定義した化合物をヒトまたは動物に投与することからなる。

40

【0043】

別の実施態様では、本発明は、高血圧、うっ血性心不全、肺高血圧、腎臓機能障害、腎虚血、腎不全、腎線維症、心不全、心臓肥大、心臓線維症、心筋虚血、心筋症、腎症、血管

50

障害および神経障害などの糖尿病合併症に関連する疾患の治療および/または予防のための方法に関する。

【0044】

別の実施態様では、本発明は、上記疾患の治療と同様にレニン-アンギオテンシン系の調節不全に関連する疾患の治療および/または予防のための方法に関する。

【0045】

本発明は、また、上記疾患の治療および/または予防のための薬剤調製のための式 (I) の化合物の使用に関する。

【0046】

本発明のさらなる側面は、一般式 (I) に基く少なくとも1種の化合物と薬学的に許容できる担体物質または補助剤を含有する医薬組成物に関する。この医薬組成物は、上記疾患の治療および/または予防のための薬剤の調製と同様に上記疾患の治療または予防に用いることができる。

【0047】

式 (I) の誘導体または上記医薬組成物は、また、ACE阻害薬、中性エンドペプチダーゼ抑制剤、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、血管拡張薬、カルシウム拮抗薬、カリウム活性化剤、利尿薬、交感神経遮断薬、 β -アドレナリン拮抗薬、 α -アドレナリン拮抗薬を含むその他の薬理学的に活性な化合物と組み合わせて、または上記疾患の予防または治療に有益なその他の薬剤と組み合わせても使用できる。

【0048】

好ましい具体例では、この用量は一日当たり 2 mg ~ 1000 mg である。

特に好ましい具体例では、この用量は一日当たり 1 mg ~ 500 mg である。

もっと好ましい具体例では、この用量は一日当たり 5 mg ~ 200 mg である。

【0049】

上記一般式 (I) によって含まれる活性成分をもたらすあらゆる形のプロドラッグは本発明に含まれる。

【0050】

式 (I) の化合物および医薬品として許容可能な同化合物の酸付加塩を、例えば式 (I) の少なくとも一つの化合物および薬学的に許容可能な不活性な担体物質または補助剤を含む医薬組成物の形で薬剤として使用できる。これらの医薬組成物は、経腸投与、非経口投与、あるいは局所投与に用いることができる。これらは、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬ゼラチンカプセルおよび軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤または懸濁剤等の形で経口的に、坐薬等の形で直腸から、注射液や輸液の形で非経口的に、あるいは軟膏、クリームまたはオイル等の形で局所的に投与（塗布）できる。

【0051】

医薬品の製造は、説明している式 (I) の化合物および医薬品として許容可能な同化合物の酸付加塩を、任意で他の治療的に有用な物質と組合わせて、当該技術に熟練した者によく知られている方法で、適切で、無毒性で、不活性な治療的に適合性のある固形または液体のキャリアー物質とともに、もし必要な場合は、通常の製薬補助剤を加えて、製剤形態にして、達成できる。

【0052】

適しているキャリアー物質としては、無機キャリアー物質だけではなく、有機キャリアー物質もある。したがって、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠および硬ゼラチンカプセルのキャリアー物質として、ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩を用いることができる。軟ゼラチンカプセルに適したキャリアー物質には、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固形ポリオールおよび液体ポリオールがある（ただし、軟ゼラチンカプセルでは、活性成分の性質によってはキャリアーが不要の場合がある）。液剤およびシロップの製造に適したキャリアー物質は、例えば、水、ポ

リオール、サッカロース、転化糖などである。注射液に適するキャリアー物質は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロールおよび植物油などである。坐薬に適した適当なキャリアー物質は、例えば、天然油および硬化油、ワックス、脂肪および半固形または液体ポリオールである。局所用製剤に適したキャリアー物質は、グリセリド、半合成グリセリドおよび合成グリセリド、硬化油、液体ワックス、液体パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコールおよびセルロース誘導体である。

【0053】

製薬補助剤として考慮対象となるのは、通常安定剤、保存料、湿潤剤および乳化剤、コンシステンシー改善剤、フレーバー改善剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤、マスキング剤および酸化防止剤である。

10

【0054】

式(I)の化合物の用量は、コントロールの対象となる疾患、患者の年齢および個人的な条件、投与方法に応じて幅広い範囲内で変化し、もちろん、個々の具体的な事例の個別要件に合わせることになる。

【0055】

本発明の別の側面は、一般式(I)の誘導体を含む医薬組成物の調製のための方法に関する。当該方法に基いて、一般式(I)の一つまたは複数の活性成分をそれ自体既知の方法により不活性な賦形剤と混合する。

【0056】

一般式(I)の化合物は、以下に記載される方法、実施例に記載する方法または類似方法によって製造できる。

20

【0057】

前駆体の調製:

前駆体は主要な中間体および/または構成要素として調製される化合物であり、同時実行化学でのさらなる転換に適する。ここに適用可能な化学のほとんどは、特許出願WO 03/093267およびWO 04/002957にすでに記載されている。

【0058】

スキーム1に図示されるように、既知の化合物Aは、対応するトリフラートB誘導体になることができる。 X^1 は一般式(I)に定義した置換基Xの前駆体を表す。置換基 X^1 は都合のよいとき何時でも合成のいかなる段階でも置換基Xに変換できる。根岸カップリング(または遷移金属によって触媒された任意のその他のカップリング)はタイプCの化合物をもたらす。ここで、 R^a は、一般式(I)で定義した置換基U-Vの前駆体を表す。 R^a は、基本的な化学操作を用いてU-Vに容易に変換できる。保護基の操作後(→タイプDの化合物)、W-V-Uリンカーの調整は、例えば脱保護および光延反応によって可能であり、タイプEの化合物をもたらす。このエステルを加水分解するとタイプFのカルボン酸をもたらす、次いで、アミドカップリングすると例えばタイプGの化合物をもたらす。Boc保護基を除去し、アルキル化またはアシル化するとタイプHの前駆体をもたらす。

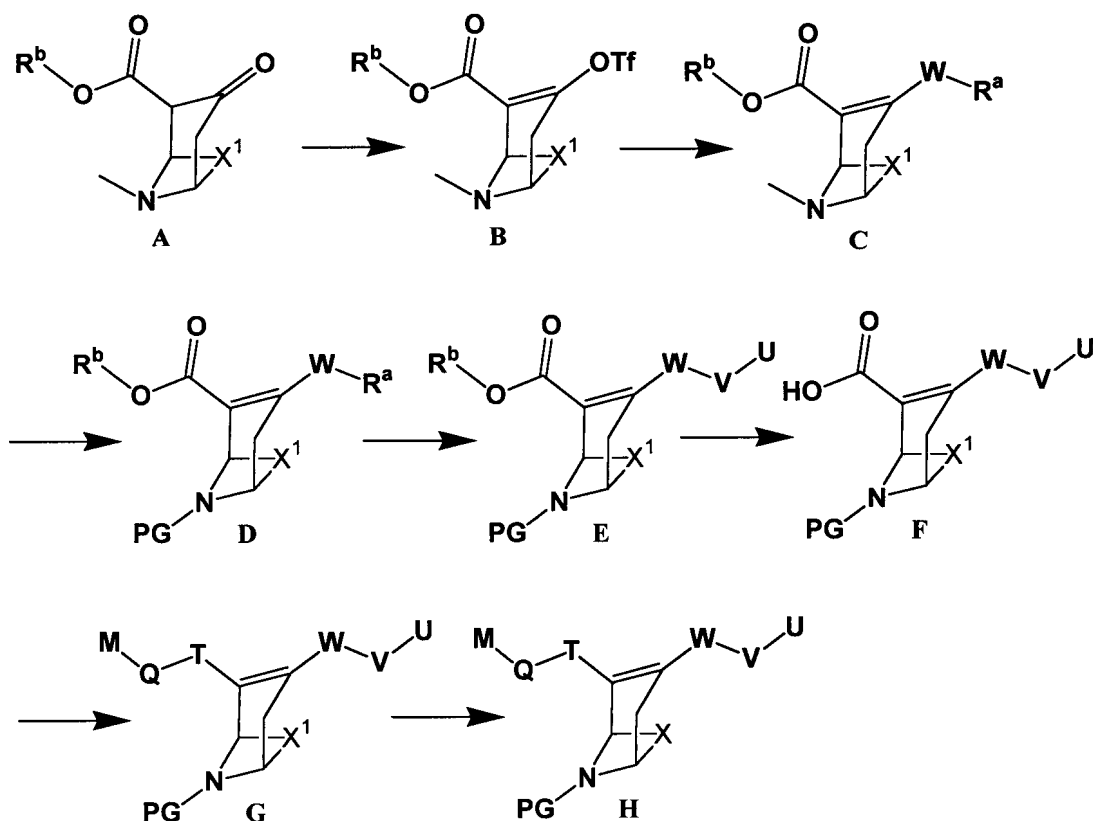
30

【0059】

スキーム 1

40

【化 5】



10

20

30

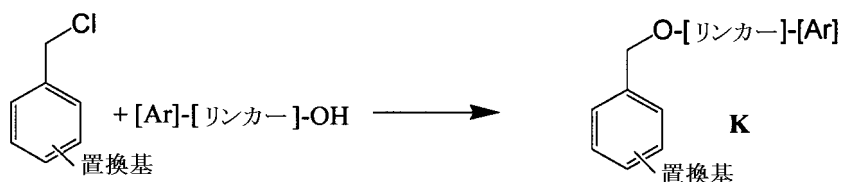
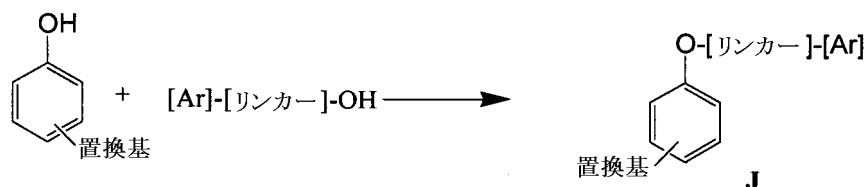
【0060】

プロモアリアル成分は、スキーム 2 に記載したとおりに調製できる。光延カップリング (→タイプ J の化合物) またはアルコールと塩化 (臭化) ベンジルとのアルキル化 (→タイプ K の化合物) は、しばしば、最も便利な方法である。誘導体 L および M は、1-(3-クロロプロポキシメチル)-2-メトキシベンゼン (Vieira E. ら, Bioorg. Med. Chem. Letters, 1999, 9, 1397) または 3-(5-ブロモピリジン-2-イルオキシ)プロパン-1-オール (特許出願 WO 98/39328) からこれらの方法に基づいて 1 段階で調製される。ウィリアムソン合成のようなエーテルまたはチオエーテルのその他の調製方法もまた用いることができる (例えば J. March, 「最新有機化学 (Advanced Organic Chemistry)」, 3 版, ジョン・ワイリー・アンド・サンズ (John Wiley and sons), 1985 年参照)。

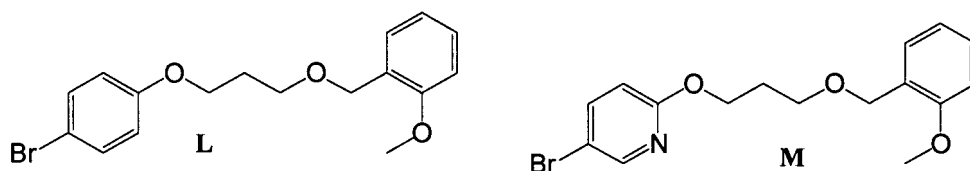
【0061】

スキーム 2

【化 6】



10



20

【0062】

第二アミン類の調製

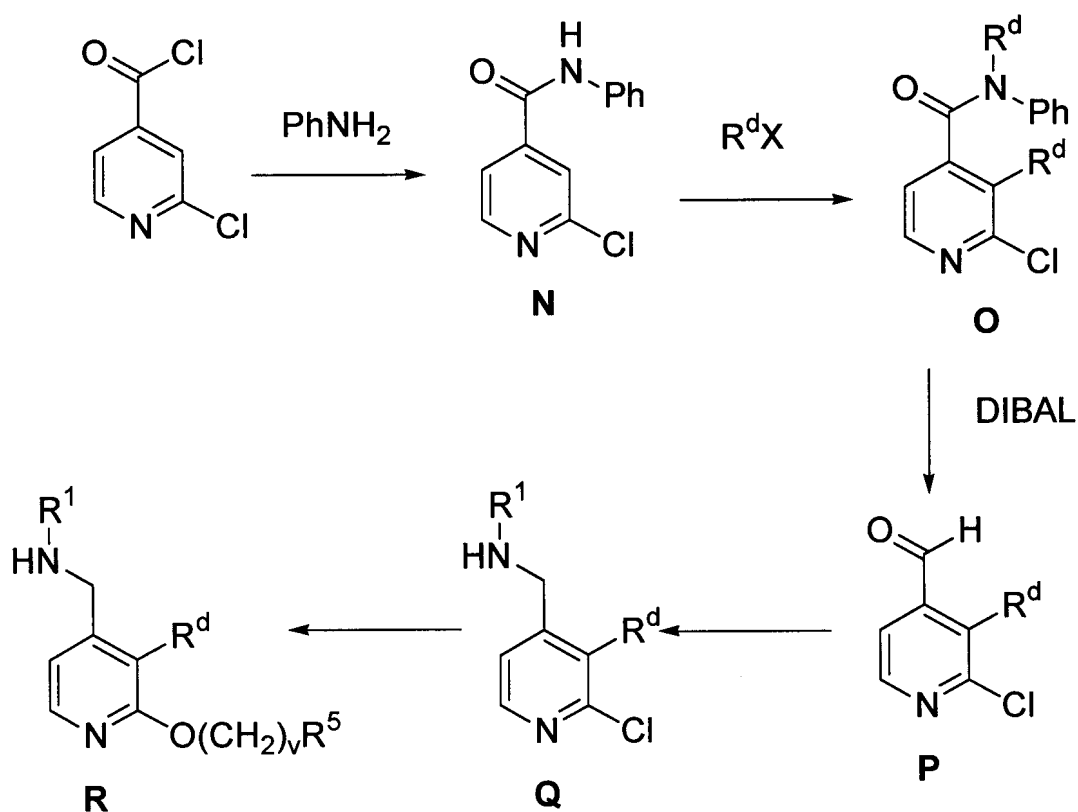
第二アミン類は、例えばスキーム 3 に記載した方法で調製できる。ピリジン誘導体 N は、市場で入手できる 2-クロロ-イソニコチノイルクロリドから調製できる。この誘導体の 3-位を例えば BuLi で脱プロトン化し、続いて適当な求電子試薬を用いてアルキル化するとタイプ O の誘導体をもたらす。なお R^d は、この化学反応によって導入されることができる適当な置換基を表し、この置換基は後で一般式 I に記載したと同じ所望の置換基に変換できる。このアミドを DIBAL でアルデヒドに還元するとタイプ P の化合物をもたらす、次いで還元アミノ化するとタイプ Q のアミンをもたらす。なお、 R^1 は上記で定義した置換基を表す。最後に、塩素原子をタイプ $HO(CH_2)_v R^5$ のアルコール (R^5 はまだ保護されていてもよい。) で置換するとタイプ R のアミンをもたらす。タイプ $HO(CH_2)_2 O(CH_2)_w R^5$ のアルコールは同一の方法で導入できる。

30

【0063】

スキーム 3

【化 7】



10

20

【0064】

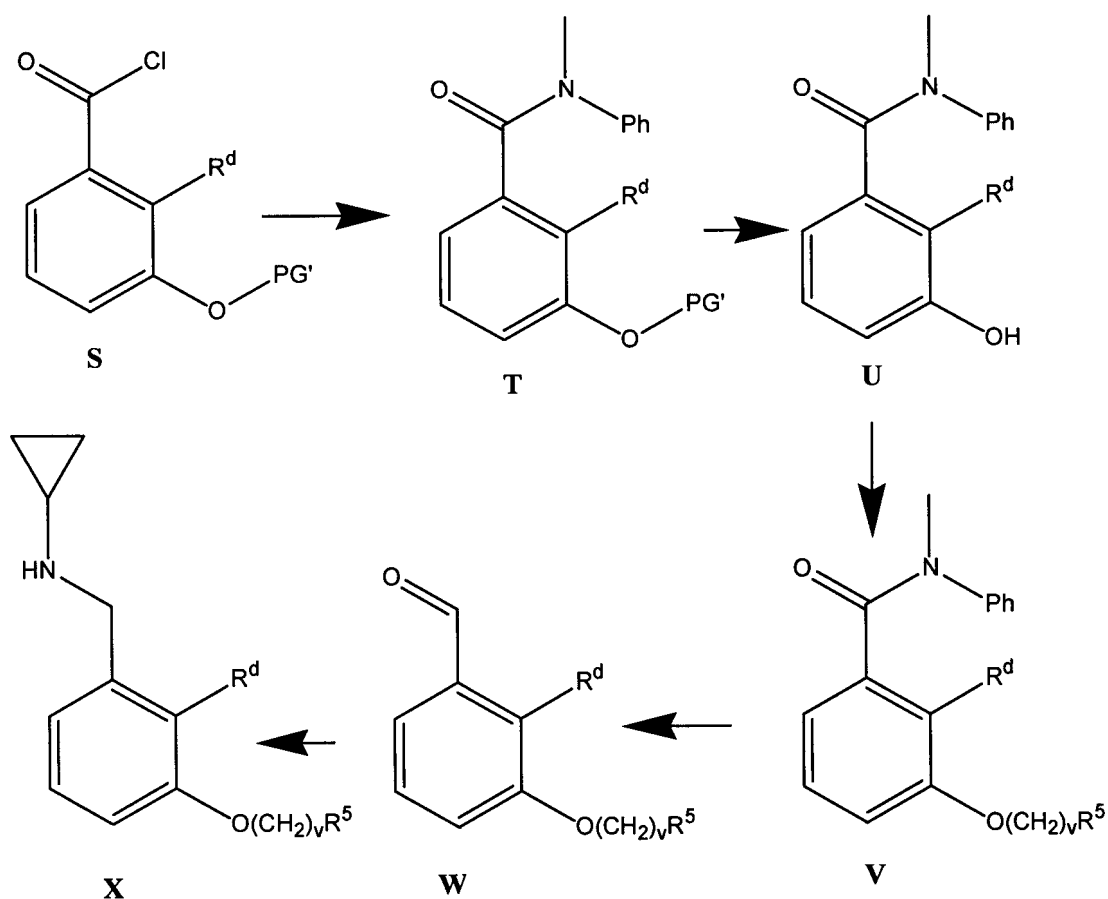
フェニル誘導体の場合、タイプSの化合物から始めるのがよい、なおPG'は、適当な保護基である。N-メチルアニリンによりアミドカップリングするとタイプTの誘導体をもたらし、次いで脱保護するとタイプUの誘導体をもたらす。光延反応経由で、または対応するハロゲン化アルキルからエーテル結合を形成し、タイプVの化合物をもたらす。還元するとタイプWのアルデヒドをもたらし、次いで還元アミノ化してタイプXのアミンをもたらす。タイプ $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_w\text{R}^5$ のアルコールは同様の方法で導入することができる。

30

【0065】

スキーム4

【化 8】



10

20

【0066】

最終化合物の調製

上記で調製した前駆体から、同時実行化学手法を使って最終化合物を調製できる。特定の実施例については実験の部を参照せよ。

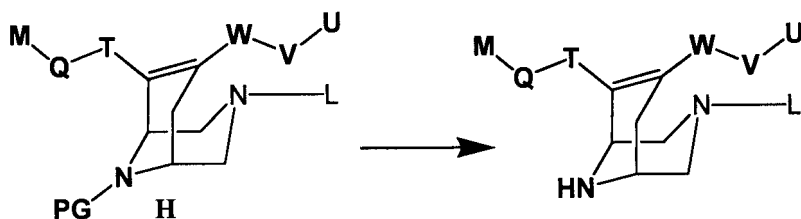
30

タイプHのジアザビシクロノネンは、標準的手法（スキーム5）を用いて脱保護することができる。分取HPLCによる精製は対応するTFA塩またはギ酸塩を与える。

【0067】

スキーム5

【化 9】



40

【0068】

下記の実施例は、本発明をさらに詳細に説明するのに役立つ。しかしながら、これらの実

50

施例は、いかなる態様においても本発明の範囲を限定する意図ではない。

【0069】

実施例

略記

A C E	アンギオテンシン変換酵素	
A n g	アンギオテンシン	
a q .	水性の、水を含む	
B o c	t e r t -ブチルオキシカルボニル	
B S A	ウシ血清アルブミン	10
B u	ブチル	
B u L i	n -ブチルリチウム	
c o n c .	濃縮、濃縮した、	
D I B A L	ジイソブチルアルミニウムハイドライド	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	4 -N,N -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	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E D C · H C l	エチル-N,N -ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩	
E I A	酵素免疫測定法	20
E t	エチル	
E t O A c	酢酸エチル	
F C	フラッシュ・クロマトグラフィー	
H O B t	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
M e O H	メタノール	
o r g .	有機的な、有機の	
P G	保護基	
R A S	レニン・アンジオテンシン系	
r t	室温	
s a t .	飽和、飽和の	30
s o l .	溶液、水溶液、水剤	
T B A F	テトラ-n -ブチルフッ化アンモニウム	
T B D M S	t e r t -ブチルジメチルシリル	
T E M P O	2,2,6,6 -テトラメチルピリジン-1 -オキシル	
T f	トリフルオロメチルスルホニル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	

【0070】

前駆体の調製

(r a c .)-(1 R *, 5 S *)-8 -メチル-3 -トリフルオロメタンスルホニルオキシ-8 -アザビシクロ-[3.2.1]-2 -オクテン-2 -カルボン酸メチルエステル(B 1)

T H F (35 mL) 中の化合物 8 -メチル-3 -オキシ-8 -アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2 -カルボン酸メチルエステル(Majewski, M., Lazny, R., J. Org. Chem., 1995, 60, 5825, 1.81 g, 9.12 mmol)の溶液を0 °Cに冷却し、N a H (鉱油中に約60%, 435 mg, 約10.0 mmol)を添加した。気体の発生が観察された。20分後に、T f₂ N P h(3.86 g, 10.8 mmol)を添加した。10分遅れて、氷浴を取り除いた。この溶液を一晩攪拌し、E t O A cで希釈し、塩水(1×)で洗浄した。有機抽出物をM g S O₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。F Cで精製して表題化合物(2.37 g, 78%)を得た。

【0071】

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-メチル-7-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3-チア-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-6-エン-6-カルボン酸メチルエステル(B2)

LDAの溶液をジイソプロピルアミン(5.8 mL, 41.2 mmol)、BuLi(ヘキサン中に1.6 M, 26.2 mL, 42.0 mmol)およびTHF(60 mL)から調製した。この溶液を-78℃に冷却し、THF(70 mL)中の9-メチル-3-チア-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オン(Jerchel, D; et al.; Justus Liebigs Ann. Chem., 1957, 607, 126; Zirkle, C. L.; et al.; J. Org. Chem., 1961, 26, 395, 6.42 g, 37.5 mmol)の溶液を3分にわたって滴下した。この反応混合物を-78℃で3時間攪拌し、次いでシアノギ酸メチル(3.87 mL, 48.9 mmol)を添加した。この反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、H₂O/THF(1:1, 70 mL)中のAgNO₃(9.12 g, 53.7 mmol)の溶液を添加した。10分後に、H₂O(35 mL)およびAcOH(35 mL)を添加し、この反応混合物を放置して室温にまで温めた。アンモニアク(水中に25%, 120 mL)を添加した。この反応混合物をCH₂Cl₂(2×)で抽出した。一緒に合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をFCで精製して中間体のメチルエステル(7.59 g, 88%)を得た。

10

【0072】

THF(10 mL)中のビシクロノナノン前生成物(550 mg, 2.40 mmol)の溶液を0℃に冷却し、NaH(鉱油中に約60%, 144 mg, 約3.60 mmol)を添加した。気体の発生が観察された。20分後に、Tf₂NPh(1.11 g, 3.12 mmol)を添加した。10分遅れて、氷浴を取り除いた。この溶液を一晩攪拌し、EtOAcで希釈し塩水(1×)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。FCで精製して油状の表題化合物(667, 77%)を得た。

20

【0073】

(rac.)-(1R*, 5S*)-9-メチル-7-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3-オキサ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-6-エン-6-カルボン酸メチルエステル(B3)

シクロヘキサン(16 mL)中のNaH(0.91 g, 油中に60%, 21 mmol)および炭酸ジメチル(2.18 g, 24 mmol)の混合物を窒素下60℃で加熱した。9-メチル-7-オキシ-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン(Jerchel, D; et al.; Justus Liebigs Ann. Chem., 1957, 607, 126; Zirkle, C. L.; et al.; J. Org. Chem., 1961, 26, 395, 1.55 g, 10.0 mmol)を添加し、この混合物を還流温度で2時間攪拌した。この混合物を放置して室温にまで冷却し、氷と水を添加して、相を分離し、有機相を水(1×)で洗浄した。一緒に合わせた抽出物の水溶液をNH₄Clで飽和し、CHCl₃で逆抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をFCで精製して中間体のメチルエステル(1.02 g, 48%)を得た。

30

THF(100 mL)中の上記生成物(4.67 g, 21.9 mmol)の溶液を0℃に冷却し、NaH(鉱油中に約60%, 1.13 g, 約26 mmol)を添加した。気体の発生が観察された。20分後に、Tf₂NPh(10.0 g, 28 mmol)を添加した。10分遅れて、氷浴を取り除いた。この溶液を一晩攪拌し、EtOAcで希釈し、塩水(1×)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。FCで精製して油状の表題化合物(6.11 g, 81%)を得た。

40

【0074】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-{4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロピル]フェニル}-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボン酸メチルエステル(C1)

50

THF (250 mL)中の[3-(4-ブロモフェニル)プロポキシ]-tert-ブチルジメチルシラン(Kiesewetter D. O., Tetrahedron Asymmetry, 1993, 4, 2183, 16.47 g, 50.0 mmol)の溶液を-78℃に冷却した。BuLi (ヘキサン中に1.6 M, 31.0 mL, 50.0 mmol)を添加した。30分後に、ZnCl₂ (THF中に1 M, 52 mL, 52 mmol, 150℃で一晩乾燥させたZnCl₂ およびTHFから調製)を添加した。この混合物を放置して室温にまで温めた。THF (20 mL)中のビニルトリフラートB1 (7.90 g, 24.0 mmol)を添加し、次にPd(PPh₃)₄ (500 mg, 0.43 mmol)を添加した。この混合物を還流温度で90分加熱し、1 MのHCl水溶液(1 mL)を添加した。この混合物をEtOAcで稀釈し1 MのNaOH水溶液(1×)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し濾過し溶媒を減圧下で除去した。残留物をFCで精製して表題化合物(8.44 g, 82%)を得た。 10

【0075】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-{4-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エトキシ]フェニル}-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボン酸メチルエステル(C2)

THF (450 mL)中の[2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ]-tert-ブチルジメチルシラン(特許出願003/093267, 26.2 g, 79.0 mmol)の溶液を-78℃に冷却した。BuLi (ヘキサン中に1.6 M, 49.4 mL, 79.0 mmol)を添加した。30分後に、ZnCl₂ (THF中に1 M, 85.3 mL, 85.3 mmol, 150℃で一晩乾燥させたZnCl₂ とTHFから調製)を添加した。この混合物を放置して室温にまで温めた。THF (50 mL)中のビニルトリフラートB1 (14.5 g, 44.0 mmol)を添加し、次いでPd(PPh₃)₄ (913 mg, 0.78 mmol)を添加した。この混合物を40℃で30分加熱し、1 MのHCl水溶液(1 mL)を添加した。この混合物をEtOAcで稀釈し1 MのNaOH水溶液(1×)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をFC(MeOH/CH₂Cl₂ 2:98→4:96→10:90→15:85)で精製して表題生成物(13.6 g, 71%)を得た。 20

【0076】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロピル]フェニル}-9-メチル-3-チア-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルエステル(C3) 30

THF (20 mL)中の[3-(4-ブロモフェニル)プロポキシ]-tert-ブチルジメチルシラン(Kiesewetter D. O., Tetrahedron Asymmetry, 1993, 4, 2183, 1.52 g, 4.61 mmol)の溶液を-78℃に冷却した。BuLi (ヘキサン中に1.6 M, 2.88 mL, 4.61 mmol)を添加した。30分後に、ZnCl₂ (THF中に1 M, 5.00 mL, 5.00 mmol, 150℃で一晩乾燥させたZnCl₂ およびTHFから調製)を添加した。この混合物を放置して室温にまで温めた。THF (20 mL)中のビニルトリフラートB2 (667 mg, 1.85 mmol)を添加し、次いでPd(PPh₃)₄ (107 mg, 0.093 mmol)を添加した。この混合物を50℃で30分加熱し、1 MのHCl水溶液(1 mL)を添加した。この混合物をEtOAcで稀釈し、1 MのNaOH水溶液(1×)で洗浄した。有機抽出物MgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をFCで精製して表題生成物(818 mg, 96%)を得た。 40

【0077】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロピル]フェニル}-9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸メチルエステル(C4)

THF (200 mL)中の[3-(4-ブロモフェニル)プロポキシ]-tert-ブチルジメチルシ 50

ラン(Kiesewetter D. O., Tetrahedron Asymmetry, 1993, 4, 2183, 9.88 g, 30.0 mmol)の溶液を-78℃に冷却した。BuLi(ヘキサン中に1.6M, 18.7 mL, 30.0 mmol)を添加した。30分後に、ZnCl₂(THF中に1M, 30 mL, 30 mmol, 150℃で一晩乾燥させたZnCl₂とTHFから調製)を添加した。この混合物を放置して室温にまで温めた。THF(30 mL)中のビニルトリフラートB3(5.87 g, 17.0 mmol)を添加し、次いでPd(PPh₃)₄(390 mg, 0.34 mmol)を添加した。この混合物を40℃にまで30分間加熱し、1MのHCl水溶液(1 mL)を添加した。この混合物をEtOAcで稀釈し、1MのNaOH水溶液(1×)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をFCで精製し表題生成物(5.87 g, 77%)を得た。

10

【0078】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2,8-ジカルボン酸8-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(D1)

クロロギ酸1-クロロエチル(7.98 g, 56.0 mmol)を1,2-ジクロロエタン(120 mL)中のビシクロオクテンC1(8.07 g, 18.8 mmol)の溶液に添加した。この溶液を還流温度にまで加熱した。4時間後に、この反応混合物を放置して室温にまで冷却し、それから溶媒を減圧下で除去した。MeOH(100 mL)を添加した。この混合物を75℃で30分間攪拌し、それから溶媒を減圧下で除去した。残留物をEtOAcで稀釈し、1MのNaOH水溶液(2×)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をCH₂Cl₂(50 mL)中に溶解させ、DIPEA(4.70 g, 36.0 mmol)を添加し、この混合物を0℃に冷却した。Boc₂O(4.65 g, 21.0 mmol)を添加し、この混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで室温で2時間攪拌した。この混合物を1MのHCl水溶液(1×)とNaHCO₃飽和水溶液(1×)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をFCで精製して表題化合物(4.81 g, 64%)を得た。

20

【0079】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2,8-ジカルボン酸8-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(D2)

30

クロロギ酸1-クロロエチル(34.5 mL, 316 mmol)およびNaHCO₃(29.2 g, 348 mmol)を1,2-ジクロロエタン(270 mL)中のビシクロオクテンC2(13.6 g, 31.6 mmol)の溶液に添加した。この溶液を還流温度にまで加熱した。90分後に、この反応混合物を放置して室温にまで冷却し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を高真空下で乾燥した。MeOH(200 mL)を添加した。この混合物を75℃で30分間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をCH₂Cl₂で稀釈し、10%のNa₂CO₃水溶液(2×)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を高真空下で乾燥させた。残留物をCH₂Cl₂(270 mL)に溶解させ、DIPEA(21.6 mL, 126 mmol)を添加し、この混合物を0℃にまで冷却した。Boc₂O(7.60 g, 34.8 mmol)を添加し、この混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。この混合物を1MのHCl水溶液(1×)、次いでNaHCO₃飽和水溶液(1×)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をFC(EtOAc/ヘプタン1:8→1:4→3:7→1:1→7:3→EtOAc)で精製して表題化合物(5.66 g, 44%)を得た。

40

【0080】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-3-チア-9-アザビシクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸9-tert-ブチルエステル6-メチ

50

ルエステル(D 3)

クロロギ酸 1-クロロエチル(1.93 mL, 17.7 mmol)を1,2-ジクロロエタン(20 mL)中のビスクロノネンC 3(818 mg, 1.77 mmol)およびNaHCO₃(1.49 g, 17.7 mmol)の溶液に添加した。この溶液を還流温度に加熱した。3時間後に、この反応混合物を放置して室温にまで冷却し、濾過し、溶媒を減圧下で完全に除去した。MeOH(20 mL)を添加し、混合物を60℃で20分間攪拌した。この混合物を放置して室温にまで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をCH₂Cl₂(20 mL)に溶解させ、DIPEA(1.82 mL, 10.6 mmol)を添加し、この混合物を0℃に冷却した。Boc₂O(1.16 g, 5.31 mmol)を添加し、この混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で30分間攪拌した。この混合物を1MのHCl水溶液(1×)、さらにNaHCO₃飽和水溶液(1×)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、それから溶媒を減圧下で除去した。残留物をFCで精製して表題化合物(586 mg, 76%)を得た。

【0081】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[4-(2-ヒドロキシプロピル)フェニル]-3,3-ジオキソ-3λ⁶-チア-9-アザ-ビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸9-tert-ブチルエステル6-メチルエステル(D 4)

CH₂Cl₂(15 mL)中の化合物D 3(586 mg, 1.35 mmol)の溶液を0℃に冷却し、3-クロロ過安息香酸(70%, 359 mg, 2.97 mmol)を添加した。

この混合物を室温で2時間攪拌し、3-クロロ過安息香酸(70%, 359 mg, 2.97 mmol)を再び添加した。この混合物を2時間再び攪拌し、多量のCH₂Cl₂で希釈した。この混合物をNaHCO₃飽和水溶液(1×)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、それから溶媒を減圧下で除去した。残留物をFCで精製して表題化合物(578 mg, 92%)を得た。

【0082】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-3-オキサ-9-アザビスクロ[3.3.1]-ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸9-tert-ブチルエステル6-メチルエステル(D 5)

クロロギ酸 1-クロロエチル(5.90 g, 41 mmol)を1,2-ジクロロエタン(75 mL)中のビスクロノネンC 4(5.72 g, 12.8 mmol)の溶液に添加した。この溶液を還流温度に加熱した。4時間後に、反応混合物を放置して室温にまで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をMeOH(50 mL)で希釈し、それからこの混合物を20分間室温で攪拌し、次に45分間80℃で攪拌した。この溶媒を減圧下で除去し、残留物をCHCl₃で希釈した。この混合物を1MのNaOH水溶液(1×)および塩水(1×)で洗浄した。一緒にした抽出物水溶液をCHCl₃(2×)で逆抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、それから溶媒を減圧下で除去した。残留物をCH₂Cl₂(60 mL)に溶かし、DIPEA(3.18 g, 24.6 mmol)を添加し、そしてこの混合物を0℃に冷却した。Boc₂O(3.14 g, 14.4 mmol)を添加し、この混合物を0℃で1時間攪拌し、次に室温で2時間攪拌した。この混合物を1MのHCl水溶液(1×)、さらにNaHCO₃の飽和水溶液(1×)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をFCで精製して表題化合物(4.17 g, 78%)を得た。

【0083】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-8-アザビスクロ[3.2.1]-2-オクテン-2,8-ジカルボン酸8-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(E1)

トリブチルホスフィン(1.61 mL, 7.2 mmol)をトルエン(25 mL)中のビスクロオクテンD1(1.04 g, 2.59 mmol)、2-クロロ-3,6-トリフルオロフェノール(833 mg, 5.10 mmol)およびアゾジカルボキシルジピペリジド(1.29 g, 5.10 mmol)の溶液に添加した。この混合物を還流温度に2時間加熱し、放置して室温にまで冷却した。溶媒を減圧下で除去した。FCで精製して表題化合物(1.11 g, 78%)を得た。

【0084】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-8-アザビスクロ[3.2.1]-2-オクテン-2,8-ジカルボン酸 8-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル(E2)

10

PBu₃(12.1 mL, 42 mmol)をトルエン(120 mL)中の化合物D2(5.56 g, 14.0 mmol)、2,6-ジクロロ-p-クレゾール(3.71 g, 21.0 mmol)およびアゾジカルボキシルジピペリジド(5.30 g, 21.0 mmol)の溶液に添加した。この混合物を還流温度に1時間加熱した。この混合物を放置して室温にまで冷却し、それから溶媒を減圧下で部分的に除去した。残留物をEtOAcで希釈した。この混合物を1MのNaOH水溶液(2×)で洗浄し、有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をFC(EtOAc/ヘプタン 1:9→2:8→3:7)で精製して、表題化合物(5.95 g, 76%)を得た。

【0085】

20

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,3-ジオキソ-3λ⁶-チア-9-アザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-tert-ブチルエステル 6-メチルエステル(E3)

トリブチルホスフィン(85%, 1.08 mL, 3.72 mmol)をトルエン(10 mL)中のビスクロノネンD4(578 mg, 1.24 mmol)、2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノール(407 mg, 2.48 mmol)およびアゾジカルボキシルジピペリジド(626 mg, 2.48 mmol)の溶液に添加した。この混合物を還流温度に2時間加熱し、それから放置して室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去した。FCで精製して表題化合物(668 mg, 88%)を得た。

30

【0086】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-オキサ-9-アザビスクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸 9-tert-ブチルエステル 6-メチルエステル(E4)

トリブチルホスフィン(7.05 g, 30.0 mmol)をトルエン(80 mL)中のビスクロノネンD5(4.04 g, 9.7 mmol)、2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノール(2.89 g, 17.5 mmol)およびアゾジカルボキシルジピペリジド(7.05 g, 30.0 mmol)の溶液に添加した。この混合物を還流温度に2時間攪拌し、それから放置して室温にまで冷却した。溶媒を減圧下で除去した。FCで精製して表題化合物(4.60 g, 84%)を得た。

40

【0087】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-8-アザビスクロ[3.2.1]-2-オクテン-2,8-ジカルボン酸 8-tert-ブチルエステル(F1)

ビスクロオクテンE1(2.42 g, 4.40 mmol)をEtOH(50 mL)に溶解させた。1MのNaOH水溶液(40 mL)を添加し、この混合物を80℃に加熱した。この溶液を80℃で5時間攪拌し、次いで放置して室温にまで冷却させた。1MのHCl水溶液でpH=1-2の酸性にした後、この混合物をEtOAc(3×)で抽出した。一緒にし

50

た有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をFCで精製して表題化合物(2.48 g, 定量的収量)を得た。

【0088】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2,8-ジカルボン酸8-tert-ブチルエステル(F2)

EtOH(120 mL)中の化合物E2(5.95 g, 10.6 mmol)の溶液を70℃に加熱した。1MのNaOH水溶液(95 mL)を添加し、この混合物を70℃で攪拌した。4時間後に、この混合物を放置して室温にまで冷却した。溶媒を減圧下で部分的に除去した。残留物をEtOAcで稀釈し、1MのHCl水溶液を加えてpH1にした。複数の相を振って分離させた。水性相をEtOAc(2×)で抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を高真空下で乾燥させて表題の粗化合物(5.88 g, 定量的収量)を得た。

【0089】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,3-ジオキソ-3λ⁶-チア-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸9-tert-ブチルエステル(F3)

ビシクロノネンE3(668 mg, 1.09 mmol)をEtOH(7 mL)中に溶かした。1MのNaOH水溶液(3 mL)を添加しこの混合物を80℃に加熱した。この溶液を5時間80℃で攪拌し、次に放置して室温にまで冷却させた。1MのHCl水溶液でpH=1-2の酸性にした後この混合物をEtOAc(3×)で抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をさらに精製せずに用いた(624 mg, 96%)。

【0090】

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6,9-ジカルボン酸9-tert-ブチルエステル(F4)

ビシクロノネンE4(4.60 g, 25 mmol)をEtOH(200 mL)中に溶かした。1MのNaOH水溶液(200 mL)を添加しこの混合物を80℃に加熱した。この溶液を5時間80℃で攪拌し、次に放置して室温にまで冷却させた。1MのHCl水溶液でpH=1-2の酸性にした後、この混合物をEtOAc(3×)で抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をFCで精製して表題化合物(4.50 g, 定量的収量)を得た。

【0091】

(rac.)-(1R*, 5S*)-2-({2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロポキシ]-3-メチル-ピリジン-4-イルメチル}シクロプロピルカルバモイル)-3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル(G1)

CH₂Cl₂(60 mL)中の化合物F1(3.45 g, 6.46 mmol)の溶液にアミンR(2.26 g, 6.46 mmol)、DMAP(197 mg, 1.62 mmol)、DIPEA(4.42 mL, 25.8 mmol)、HOBt(1.30 g, 9.69 mmol)、およびEDC·HCl(3.09 g, 16.2 mmol)を添加した。この混合物を室温で一晩中攪拌した。EDC·HCl(2.00 g, 1.00 mmol)およびDIPEA(3.50 mL, 20.4 mmol)を添加した。この混合物を室温で3日間攪拌した。アミンR(2.00 g, 5.71 mmol)、EDC·HCl(2.00 g, 1.01 mmol)、およびHOBt(1.00 g, 7.40 mol)を添加した。2日後(全体で6日)にこの混

合物を多量の CH_2Cl_2 で希釈し、1 M の HCl 水溶液 (3×)、 NaHCO_3 飽和水溶液 (1×) で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を $\text{FC}(\text{EtOAc}/\text{ヘプタン } 1:4 \rightarrow 3:7 \rightarrow 2:4)$ で精製して表題化合物 (3.43 g, 61%) を得た。

【0092】

(rac.)-(1R*, 5S*)-2-({2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロポキシ]-3-メチル-ピリジン-4-イルメチル}シクロプロピルカルバモイル)-3-{4-[2-(2, 6-ジクロロ-4-メチル-フェノキシ)エトキシ]フェニル}-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル (G2)

10

CH_2Cl_2 (60 mL) 中の化合物 F2 (3.50 g, 6.38 mmol) の溶液にアミン R (2.28 g, 6.38 mmol)、DMAP (195 mg, 1.60 mmol)、DIPEA (4.26 mL, 25.5 mmol)、HOBt (1.29 g, 9.57 mmol)、および $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (3.06 g, 16.0 mmol) を添加した。この混合物を室温で一晩中攪拌した。 $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (2.00 g, 1.01 mmol)、および DIPEA (3.50 mL, 21.0 mmol) を添加した。この混合物を室温で3日間攪拌した。アミン R (2.00 g, 5.60 mmol)、 $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (2.00 g, 1.01 mmol)、および HOBt (1.00 g, 7.40 mmol) を添加した。2日(全部で6日)後にこの混合物を多量の CH_2Cl_2 で希釈し、1 M の HCl 水溶液 (3×) および NaHCO_3 飽和水溶液 (1×) で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を $\text{FC}(\text{EtOAc}/\text{ヘプタン } 1:4 \rightarrow 3:7 \rightarrow 2:4)$ で精製して表題化合物 (2.95 g, 52%) を得た。

20

【0093】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-({2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロポキシ]-3-メチル-ピリジン-4-イルメチル}シクロプロピルカルバモイル)-7-{4-[3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3, 3-ジオキソ-3 λ^6 -チア-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 tert-ブチルエステル (G3)

CH_2Cl_2 (50 mL) 中の化合物 F3 (2.23 g, 3.72 mmol) の溶液にアミン R (1.96 g, 5.59 mmol)、DMAP (114 mg, 0.93 mmol)、DIPEA (2.25 mL, 14.9 mmol)、HOBt (757 mg, 5.59 mmol)、および $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (1.79 g, 9.32 mmol) を添加した。この混合物を室温で一晩中攪拌した。 $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (716 mg, 3.72 mmol) を添加した。2日(全部で3日)後にこの混合物を多量の CH_2Cl_2 で希釈し、1 M の HCl 水溶液 (3×)、および NaHCO_3 飽和水溶液 (1×) で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を $\text{FC}(\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ } 1:99 \rightarrow 2:98 \rightarrow 3:97 \rightarrow 4:96 \rightarrow 5:95 \rightarrow 1:9)$ で精製して表題化合物 (2.16 g, 62%) を得た。

30

【0094】

(rac.)-(1R*, 5S*)-6-({2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロポキシ]-3-メチル-ピリジン-4-イルメチル}シクロプロピルカルバモイル)-7-{4-[3-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-フェノキシ)プロピル]フェニル}-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-9-カルボン酸 tert-ブチルエステル (G4)

40

CH_2Cl_2 (50 mL) 中の化合物 F4 (2.05 g, 3.72 mmol) の溶液にアミン R (1.96 g, 5.59 mmol)、DMAP (114 mg, 0.93 mmol)、DIPEA (2.25 mL, 14.9 mmol)、HOBt (757 mg, 5.59 mmol)、および $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (1.79 g, 9.32 mmol) を添加した。この混合物を室温で一晩中攪拌した。 $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (716 mg, 3.72 mmol) を添加した。2日(全部で3日)後にこの混合物を多量の CH_2Cl_2 で希釈し、1 M の HCl 水溶液 (3×)

50

、および NaHCO_3 飽和水溶液 (1×) で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を $\text{FC}(\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ 1:99} \rightarrow 2:98 \rightarrow 3:97 \rightarrow 4:96 \rightarrow 5:95)$ で精製して表題化合物 (3.00 g, 91%) を得た。

【0095】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-2-{シクロプロピル-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチル-ピリジン-4-イルメチル]-カルバモイル}-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル (G5)

10

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の実施例 1 (1.19 g, 1.82 mmol) の溶液に 0℃ で DIPEA (0.80 mL, 4.56 mmol) および Boc_2O (0.61 g 2.74 mmol) を添加した。この混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し減圧下で濃縮した。 NH_4Cl 飽和水溶液 (5 mL) を添加し、この混合物を CH_2Cl_2 (3×) で抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を $\text{FC}(\text{EtOAc}/\text{ヘプタン}=1:1)$ で精製して表題化合物 (1.09 g, 80%) を得た。

【0096】

(rac.)-(1R*, 5S*)-2-{[2-(2-カルボキシエトキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]シクロ-プロピルカルバモイル}-3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル (G6)

20

TEMPO (0.4 mg) を含有する CH_2Cl_2 (5 mL) 中の化合物 G5 (400 mg, 0.53 mmol) の溶液に KBr (6.4 mg) および Bu_4NCl (7.8 mg) を含有する NaHCO_3 飽和水溶液 (0.22 mL) を添加した。この混合物を 0℃ に冷却し、 NaOCl (2M, 1.2 mL)、 NaHCO_3 (0.56 mL) および塩水 (1.2 mL) の溶液を 45 分にわたって滴下した。2つの層を分離した。水性の抽出物を濃 HCl 水溶液で酸性にし、 CH_2Cl_2 (3×) で抽出した。一緒にした有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を $\text{FC}(\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ 1:9})$ で精製して表題化合物 (154 mg, 38%) を得た。

30

【0097】

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-2-{シクロプロピル-[2-(2-メトキシカルボニルエトキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]-カルバモイル}-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル (G7)

MeOH (5 mL) 中の化合物 G6 (110 mg 0.14 mmol) および Dowex 5 OH^+ (0.13 g) の溶液を室温で 24 時間攪拌した。濾過後にこの反応混合物を減圧下で濃縮し、粗表題生成物を精製することなく次の工程に用いた (70 mg, 64%)。

【0098】

(rac.)-(1R*, 5S*)-2-{[2-(2-カルバモイルエトキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]-シクロプロピルカルバモイル}-3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル (G8)

40

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の化合物 G6 (70 mg; 0.09 mmol)、 $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (44.6 mg, 0.228 mmol) および NH_3 水溶液 (25%, 0.10 mL) の溶液を室温で 24 時間攪拌した。二層を分離し、水相を CH_2Cl_2 (1×) で抽出した。一緒にした有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を $\text{FC}(\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ 9:1})$ で精製し表題化合物 (54 mg, 79%) を得た。

50

【0099】

2-クロロ-N-フェニルイソニコチンアミド(N)

1,2-ジクロロエタン(100 mL)中の2-クロロ-イソニコチノイルクロリド(Anderson, W. K., Dean, D. C., Endo, T., J. Med. Chem., 1990, 33, 1667, 10 g, 56.8 mmol)の溶液に1,2-ジクロロエタン(10 mL)中のアニリン(5.70 mL, 62.5 mmol)およびDIPEA(10.2 mL, 59.6 mmol)の溶液を0℃で約30分間にわたって添加した。反応物を0℃で約30分間攪拌し、続いて95℃で1時間攪拌した。水(30 mL)を室温で添加し、この混合物を濾取した。濾液をCH₂Cl₂(200 mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をMeOH/水 1:10(110 mL)から結晶化して、表題化合物(12.12 g, 92%)を得た。LC-MS: R_T = 0.87 min; ES⁺ = 233.1。

10

【0100】

2-クロロ-3-N-ジメチル-N-フェニルイソニコチンアミド(O)

THF(90 mL)中の化合物N(8.79 g, 37.8 mmol)の溶液にBuLi(ヘキサン中に1.6 M, 52 mL, 83.2 mmol)を-78℃で添加した。30分後にMeI(7.70 mL, 124 mmol)を同一温度で滴下した。この混合物を-78℃で1時間攪拌し、33℃にまで温めた。この混合物を33℃で30分攪拌した。10%のNH₄OH水溶液を室温で滴下し、この混合物をEt₂Oで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。FCで精製して表題化合物(8.67 g, 88%)を得た。LC-MS: R_T = 0.85 min; ES⁺ = 261.2。

20

【0101】

2-クロロ-3-メチルピリジン-4-カルバルデヒド(P)

CH₂Cl₂(190 mL)中のピリジン誘導体O(9.58 g, 36.7 mmol)の溶液に-78℃でDIBAL(CH₂Cl₂中に1 M, 55.1 mL, 55.1 mmol)を添加し、この混合物を-78℃で1.5時間攪拌した。水(20 mL)中の酒石酸一ナトリウム-カリウム塩飽和水溶液を添加し、この混合物を放置して室温にまで温めた。水を添加し、この混合物をCH₂Cl₂で抽出し、有機抽出物MgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をFCで精製して表題化合物(4.4 g, 77%)を得た。LC-MS: R_T = 0.76 min; ES⁺ = 156.1。

30

【0102】

(2-クロロ-3-メチルピリジン-4-イルメチル)-シクロプロピルアミン(Q)

MeOH(65 mL)中のアルデヒドP(4.70 g, 30.2 mmol)およびシクロプロピルアミン(4.20 mL, 60.4 mmol)の溶液を室温で4時間攪拌した。NaBH₄(1.55 g, 39.2 mmol)を添加し、この混合物を室温で12時間攪拌した。水、続いて1 MのNaOH水溶液を添加し、それから溶媒を減圧下で部分的に除去した。水相をCH₂Cl₂(2×)で抽出した。一緒にした有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をFCで精製して表題化合物(4.66 g, 79%)を得た。LC-MS: R_T = 0.43 min; ES⁺ = 197.1。

40

【0103】

{2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)プロポキシ]-3-メチルピリジン-4-イルメチル}-シクロプロピルアミン(R)

ジオキサン(5 mL)中のアミンQ(1.24 g, 6.30 mmol)および2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-1-プロパノール(403 mg, 10.1 mmol)の溶液を115℃で12時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、水を添加し、この混合物をEt₂

50

O (2 ×) で抽出した。一緒にした有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を FC で精製して表題化合物 (192 mg, 9%) を得た。LC-MS: $R_T = 0.84 \text{ min}$; $ES^+ = 351.4$ 。

【0104】

最終化合物の調製

実施例 1

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]アミド

10

CH_2Cl_2 (35 mL) 中の化合物 G1 (3.43 g, 3.95 mmol) の溶液を 0°C に冷却した。HCl / ジオキサン (4M, 35 mL) を添加した。15 分後に氷浴を取り除き、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下ですばやく除去し、残留物を高真空下で 15 分間乾燥した。次いで残留物を CH_2Cl_2 で希釈し、1M の NaOH 水溶液 (1 ×) で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を FC (MeOH/ CH_2Cl_2 5% → 10% → 15% → 20%) で精製し表題化合物 (1.25 g, 48%) を得た。

【0105】

実施例 2

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-{4-[2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ]フェニル}-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]アミド

20

CH_2Cl_2 (30 mL) 中の化合物 G2 (2.95 g, 3.34 mmol) の溶液を 0°C に冷却した。HCl / ジオキサン (4M, 30 mL) を添加した。15 分後に氷浴を取り除き、この混合物を 1 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧下で速やかに除去し、残留物を高真空下で 15 分乾燥した。次いでこの残留物を CH_2Cl_2 で希釈し、1M の NaOH 水溶液 (1 ×) で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を FC (MeOH/ CH_2Cl_2 5% → 10% → 15% → 20%) で精製して表題化合物 (1.32 g, 59%) を得た。

30

【0106】

実施例 3

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3,3-ジオキソ-3λ6-チア-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]アミド

CH_2Cl_2 (25 mL) 中の化合物 G3 (2.16 g, 2.32 mmol) の溶液を 0°C に冷却した。HCl / ジオキサン (4M, 25 mL) を添加した。15 分後に氷浴を取り除き、この混合物を 1 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧下ですばやく除去し、残留物を高真空下で 15 分間乾燥した。残留物を CH_2Cl_2 で希釈し、1M の NaOH 水溶液 (1 ×) で洗浄した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を FC (MeOH/ CH_2Cl_2 6% → 8% → 10% → 15% → 20% → 30%) で精製して表題化合物 (740 mg, 44%) を得た。

40

【0107】

実施例 4

(rac.)-(1R*, 5S*)-7-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-6-エン-6-カルボン酸シクロプロピル-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]アミド

50

CH₂Cl₂ (25 mL)中の化合物G4 (2.16 g, 2.32 mmol)の溶液を0℃に冷却した。HCl/ジオキサン(4M, 25 mL)を添加した。15分後に氷浴を取り除き混合物を1時間室温で攪拌した。溶媒を減圧下ですばやく除去し残留物を高真空下で15分間乾燥した。次いで残留物をCH₂Cl₂で稀釈し1MのNaOH水溶液(1×)で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をFC(MeOH/CH₂Cl₂ 6%→8%→10%→15%→20%→30%)で精製して表題化合物(1.06 g, 68%)を得た。

【0108】

実施例 5

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-[(3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボニル)シクロプロピルアミノ]メチル}-3-メチル-ピリジン-2-イルオキシ)プロピオン酸

10

HCl/Et₂O(2M, 2 mL)中の化合物G6 (70 mg)の溶液を窒素下室温で一晩中攪拌した。この反応物を濃縮しHPLCで精製した(9.9 mg, 15%)。

【0109】

実施例 6

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-(4-[(3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]-フェニル}-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボニル)シクロプロピルアミノ]メチル}-3-メチルピリジン-2-イルオキシ)プロピオン酸メチルエステル

20

化合物G7 (70 mg)の溶液を窒素下HCl/Et₂O(2M, 2 mL)中室温で一晩中攪拌した。反応物混合物を濃縮し、HPLCで精製した(13.3 mg, 20%)。

【0110】

実施例 7

(rac.)-(1R*, 5S*)-3-{4-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェノキシ)プロピル]フェニル}-8-アザビシクロ[3.2.1]-2-オクテン-2-カルボン酸[2-(2-カルバモイルエトキシ)-3-メチルピリジン-4-イルメチル]シクロプロピルアミド

30

化合物G8 (50 mg)の溶液を窒素下HCl/Et₂O(2M, 2 mL)中室温で一晩中攪拌した。この反応物を濃縮した。HPLCで精製して表題化合物(35 mg, 76%)を得た。

【0111】

一般式Iの化合物およびそれらの塩の活性を決定するために次の試験法を実施した。

ガラス器内酵素アッセイ：

本発明の化合物によるヒト組換えレニンの阻害

ガラス器内酵素アッセイを、384ウエルのポリプロピレン製プレート(ヌンク社)を用いて実施した。アッセイ用緩衝液は、1mMのEDTAと0.1%のBSAを含有する10mMのPBS(ギブコBRL社)からなっていた。培養物は、各ウエル当り50μLの酵素含有混合物および2.5μLのレニン阻害剤のDMSO溶液からなっていた。酵素含有混合物を4℃で予備混合した。それは次の成分からなる：

40

- ・ヒト組換えレニン(0.16 ng/mL)
- ・合成ヒトアンギオテンシン(1-14)(0.5 μM)
- ・ヒドロキシキノリン硫酸塩(1mM)。

次に、それらの混合物を37℃で3時間インキュベートした。

【0112】

50

酵素活性およびその阻害率を求めるために、384ウエルのプレート（ヌンク）での酵素免疫アッセイ（EIA）によって、蓄積Ang Iを検出した。5 μ Lの培養物または標準を、事前にAng Iとウシ血清アルブミンとの共有結合複合体（Ang I-BSA）でコーティングした免疫プレートに移した。0.01%のトゥイーン（Tween）20を含む上記アッセイ緩衝液中のAng I抗体溶液75 μ Lを加え、4℃で一夜一次インキュベーションを行った。プレートを0.01%トゥイーン20含有PBSで3回洗い、次に、抗ウサギペルオキシダーゼ結合抗体（WA934、アマーシャム社）とともに室温で2時間インキュベートした。プレートを3回洗浄後、ペルオキシダーゼ基質ABTS（2,2'-アジノ-ジ-（3-エチルベンズチアゾリンスルホネート））を加え、プレートを室温で60分間インキュベートした。0.1Mクエン酸（pH4.3）で反応を停止させたのち、マイクロプレートリーダーを用い、405nmでプレートを評価した。各濃度点について阻害百分率を計算し、酵素活性を50%阻害するレニン阻害濃度（IC₅₀）を求めた。試験したすべての化合物のIC₅₀値は、10 μ M未満である。

10

【0113】

阻害の実施例：

実施例 1：0.25 nM

実施例 2：0.18 nM

20

実施例 3：5.51 nM

実施例 4：0.55 nM

実施例 5：3.0 nM

実施例 6：6.7 nM

実施例 7：3.0 nM

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/011704

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07D487/08 A61K31/4995 A61P13/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/096804 A (REMEN LUBOS ; WELLER THOMAS (CH); BUR DANIEL (CH); FISCHLI WALTER (CH)) 11 November 2004 (2004-11-11) claim 1	1-14
E	WO 2004/096799 A (REMEN LUBOS ; WELLER THOMAS (CH); BUR DANIEL (CH); FISCHLI WALTER (CH)) 11 November 2004 (2004-11-11) claim 1	1-14
E	WO 2004/096803 A (REMEN LUBOS ; WELLER THOMAS (CH); BUR DANIEL (CH); FISCHLI WALTER (CH)) 11 November 2004 (2004-11-11) claim 1	1-14
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
14 February 2005		22/02/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/011704

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/096366 A (REMEN LUBOS ; WELLER THOMAS (CH); BEZENCON OLIVER (CH); BUR DANIEL (CH) 11 November 2004 (2004-11-11) claim 1	1-14
E	WO 2004/096116 A (REMEN LUBOS ; WELLER THOMAS (CH); BUR DANIEL (CH); FISCHLI WALTER (CH)) 11 November 2004 (2004-11-11) claim 1	1-14
E	WO 2004/105762 A (BINKERT CHRISTOPH ; REMEN LUBOS (CH); WELLER THOMAS (CH); BOSS CHRISTO) 9 December 2004 (2004-12-09) claim 1	1-14
P,X	WO 03/093267 A (REMEN LUBOS ; WELLER THOMAS (CH); BUR DANIEL (CH); FISCHLI WALTER (CH)) 13 November 2003 (2003-11-13) claim 1	1-14
X	WO 97/09311 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 March 1997 (1997-03-13) cited in the application claim 1	1-14
A	CHEN ET AL: "Synthesis and Dopamine Transporter Affinity of 2-Carbomethoxy-9-methyl-3-phenyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonane Derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 39, no. 24, 1996, pages 4744-4749, XP002291893 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-14
A	US 2002/004513 A1 (ANDERSSON CARL-MAGNUS A ET AL) 10 January 2002 (2002-01-10) claim 1	1-14
A	US 2003/013883 A1 (BALDWIN RONALD MARTIN ET AL) 16 January 2003 (2003-01-16) claim 1	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/011704

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004096804	A	11-11-2004	WO 2004096804 A1	11-11-2004
WO 2004096799	A	11-11-2004	WO 2004096799 A1	11-11-2004
WO 2004096803	A	11-11-2004	WO 2004096803 A1	11-11-2004
WO 2004096366	A	11-11-2004	WO 2004096366 A1	11-11-2004
WO 2004096116	A	11-11-2004	WO 2004096116 A2	11-11-2004
WO 2004105762	A	09-12-2004	WO 2004105762 A1	09-12-2004
WO 03093267	A	13-11-2003	CA 2483241 A1	13-11-2003
			WO 03093267 A1	13-11-2003
			EP 1501830 A1	02-02-2005
WO 9709311	A	13-03-1997	AT 242213 T	15-06-2003
			AU 708616 B2	05-08-1999
			AU 6743296 A	27-03-1997
			BR 9610385 A	06-07-1999
			CA 2230931 A1	13-03-1997
			CN 1202152 A	16-12-1998
			CZ 9800684 A3	14-10-1998
			DE 59610509 D1	10-07-2003
			DK 863875 T3	01-12-2003
			WO 9709311 A1	13-03-1997
			EP 0863875 A1	16-09-1998
			ES 2201192 T3	16-03-2004
			HU 9900926 A2	28-09-1999
			IL 123293 A	24-06-2003
			JP 11500447 T	12-01-1999
			MA 23967 A1	01-04-1997
			NO 980954 A	28-04-1998
			NZ 315677 A	28-02-2000
			PL 325425 A1	20-07-1998
			PT 863875 T	31-10-2003
			RU 2167865 C2	27-05-2001
			TR 9800409 T1	21-05-1998
			TW 474932 B	01-02-2002
			US 6051712 A	18-04-2000
			US 6150526 A	21-11-2000
			ZA 9607424 A	07-03-1997
US 2002004513	A1	10-01-2002	US 2003220316 A1	27-11-2003
			US 2005014757 A1	20-01-2005
			AU 4007201 A	17-09-2001
			BR 0108977 A	06-01-2004
			CA 2397981 A1	13-09-2001
			CN 1443167 T	17-09-2003
			EP 1263729 A1	11-12-2002
			JP 2003531829 T	28-10-2003
			WO 0166521 A1	13-09-2001
			ZA 200205902 A	23-10-2003
US 2003013883	A1	16-01-2003	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
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	15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 6
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
			A 6 1 P 43/00 1 2 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 オリヴィエ ベゼンコン
スイス連邦共和国 CH-4 1 2 5 リーエン, アウセーレ バーゼルストラーゼ 1 3 7
- (72)発明者 ダニエル ブル
スイス連邦共和国 CH-4 1 0 6 セルビル, イム ローゼンガルテン 2 4
- (72)発明者 ウオルター フィシュリ
スイス連邦共和国 CH-4 1 2 3 アルシュヴィル, オバートヴェック 6 4
- (72)発明者 ルーボス リーメン
スイス連邦共和国 CH-4 1 2 3 アルシュヴィル, クルツェレングヴェック 2 8
- (72)発明者 シルビア リチャードービルドスタイン
フランス共和国 F-6 8 4 4 0 ディエットウィーラ ルー デス ボークス プレス 1 2
- (72)発明者 ティエリー セィファーレン
フランス共和国 F-6 8 1 1 6 グウェンハイム, ル ド タン 6
- (72)発明者 トーマス ウィラー
スイス連邦共和国 CH-4 1 0 2 ビンニンゲン, ホールツライストラッセ 5 8

Fターム(参考) 4C064 AA01 AA24 CC01 DD08 DD09 EE01 FF01 GG03 GG04 GG12
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA051 ZA151 ZA181 ZA331 ZA361 ZA421 ZA451
ZA591 ZA811 ZA891 ZC171 ZC172 ZC351 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 CB15 GA16 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA05
ZA15 ZA18 ZA33 ZA36 ZA42 ZA45 ZA59 ZA81 ZA89 ZC17
ZC35 ZC75