

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6416230号
(P6416230)

(45) 発行日 平成30年10月31日(2018.10.31)

(24) 登録日 平成30年10月12日(2018.10.12)

(51) Int. Cl.	F I
C07D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P
A61P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A61P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A61P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A61P 5/42 (2006.01)	A 6 1 P 5/42

請求項の数 26 (全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-515760 (P2016-515760)
 (86) (22) 出願日 平成26年5月26日 (2014. 5. 26)
 (65) 公表番号 特表2016-520106 (P2016-520106A)
 (43) 公表日 平成28年7月11日 (2016. 7. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/060794
 (87) 国際公開番号 W02014/191340
 (87) 国際公開日 平成26年12月4日 (2014. 12. 4)
 審査請求日 平成29年5月19日 (2017. 5. 19)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2013/076285
 (32) 優先日 平成25年5月27日 (2013. 5. 27)
 (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 AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ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

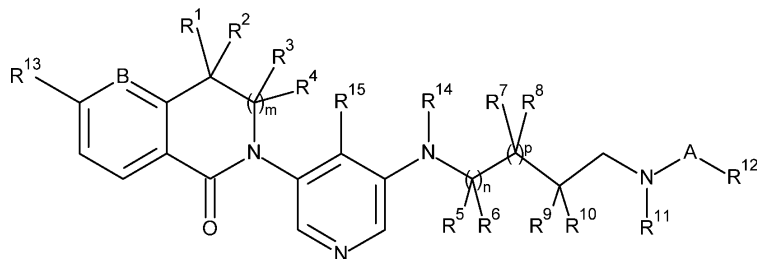
(54) 【発明の名称】 新規3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン及び2, 3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化1】



(I)

(式中、

R¹、R²、R³、及びR⁴は、独立して、H、アルキル、及びシクロアルキルから選
 択され；

R⁹は、H又はアルキルであり；

R^{10} 及び R^{11} は、一緒に $-(CH_2)_w-$ を形成し；

A は、 $-C(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ であり；

B は、 $-C-$ 又は $-N-$ であり；

R^{12} は、シクロアルキル又は置換ヘテロアリアルであり、該置換ヘテロアリアルは、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、及びハロゲンから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

R^{13} は、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、又はハロアルコキシであり；

R^{14} は、H、アルキル、又はシクロアルキルであり；

R^{15} は、H、アルキル、シクロアルキル、又はハロゲンであり；

m は、ゼロ又は 1 であり；

n 及び p は、ゼロ であり；

w は、1、2、又は 3 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】

A が、 $-S(O)_2-$ である、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

A が、 $-C(O)-$ である、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4】

R^{12} が、シクロアルキル又は置換ピリジニルであり、該置換ピリジニルが、独立して、H、アルキル、及びハロゲンから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5】

R^{12} が、シクロアルキル又は置換ピリジニルであり、該置換ピリジニルが、独立して、アルキル及びハロゲンから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 6】

R^{12} が、シクロアルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 7】

R^{12} が、置換ヘテロアリアルであり、該置換ヘテロアリアルが、独立して、アルキル及びハロゲンから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8】

R^{12} が、置換ピリジニルであり、該置換ピリジニルが、独立して、アルキル及びハロゲンから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 ~ 5 及び 7 のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 9】

R^1 及び R^2 が、独立して、H 及びアルキルから選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 10】

R^1 及び R^2 が、アルキルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 11】

R^1 及び R^2 が、メチルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 12】

m が、ゼロである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

wが、1又は2である、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項14】

R³及びR⁴が、Hである、請求項1～13のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項15】

R⁹が、Hである、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項16】

R¹⁴が、Hである、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

10

【請求項17】

R¹³が、クロロである、請求項1～16のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項18】

R¹⁵が、Hである、請求項1～17のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項19】

5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

20

5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 R 又は 3 S) - 1 - シクロプロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル] - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 S 又は 3 R) - 1 - シクロプロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル] - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルペリジン - 4 - イル) - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

30

5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 R 又は 3 S) - 1 - シクロプロピルスルホニルペリジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 S 又は 3 R) - 1 - シクロプロピルスルホニルペリジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (3 - クロロピリジン - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] イソインドール - 1 - オン ;

40

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (5 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] イソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (3 - クロロピリジン - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 - メチル - 3 H - イソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 3 - メチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 H - イソインドール - 1 -

50

オン；

5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 - メチル - 3 H - イソインドール - 1 - オン；

6 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン；

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン；

；

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (3 - クロロピリジン - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン

10

；

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (5 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン；

；

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[2 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] イソインドール - 1 - オン；

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] イソインドリン - 1 - オン；

20

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン；

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルピラゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン；

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン；

；

5 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - イソインドリン - 1 - オン；

30

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルピラゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] イソインドリン - 1 - オン；

；

(3 R 又は 3 S) - 5 - クロロ - 3 - メチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] イソインドリン - 1 - オン；

(3 S 又は 3 R) - 5 - クロロ - 3 - メチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] イソインドリン - 1 - オン；

40

(3 R 又は 3 S) - 5 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (3 - クロロピリジン - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 - メチル - イソインドリン - 1 - オン；

(3 S 又は 3 R) - 5 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (3 - クロロピリジン - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 - メチル - イソインドリン - 1 - オン；

(3 R 又は 3 S) - 5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 - メチル - イソインドリン - 1 - オン；

(3 S 又は 3 R) - 5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 - メチル - イソインドリン - 1 - オン；

50

2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;

3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;

3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルピラゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;

3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;

10

2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニル - 4 - ピペリジル) アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;

2 - [5 - [[1 - (3 - クロロピリジン - 2 - カルボニル) - 4 - ピペリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;

3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) - 4 - ピペリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;

2 - [5 - [[1 - (3 - クロロピリジン - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;

20

3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (3 - メチルイミダゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;

3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルピラゾール - 4 - カルボニル) - 4 - ピペリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;

3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボニル) - 4 - ピペリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ; 及び

30

3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (3 - メチルイミダゾール - 4 - カルボニル) - 4 - ピペリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;

からなる群より選択される化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 20】

5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 S 又は 3 R) - 1 - シクロプロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル] - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

40

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] イソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (5 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] イソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] イソインドリン - 1 - オン ;

50

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン ;

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルピラゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン ;

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルピラゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] イソインドリン - 1 - オン ;

(3 R 又は 3 S) - 5 - クロロ - 3 - メチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] イソインドリン - 1 - オン ;

2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ; 及び

3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;

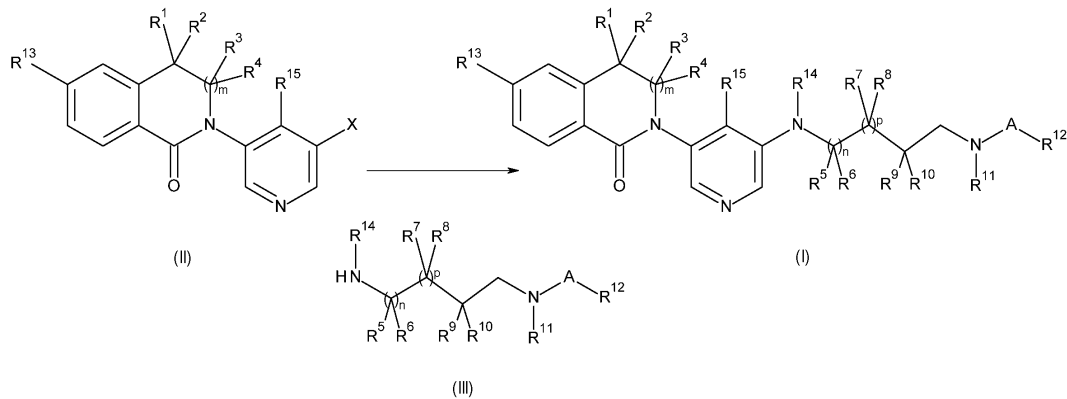
からなる群より選択される請求項 1 ~ 18 のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 18 及び 2 0 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を調製するための方法であって、

a) 式 (I I I) で表される化合物の存在下での、式 (I I) で表される化合物の反応

【化 2】



又は

b) 式 (V) で表される化合物の存在下での、式 (I V) で表される化合物の反応

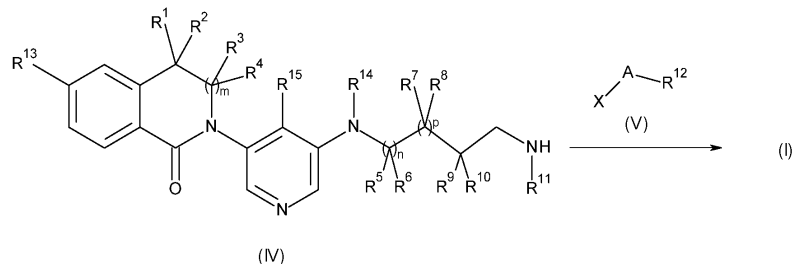
10

20

30

40

【化3】



10

(これらの式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 A 、 m 、 n 、及び p は、請求項1に定義したとおりであり、そして、 X は、工程 a)においては、ハロゲン又はトリフラートであり、工程 b)においては、ハロゲンである)

を含む、方法。

【請求項22】

治療活性物質として用いるための、請求項1～20のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項23】

請求項1～20のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、治療的に不活性である担体とを含む医薬組成物。

20

【請求項24】

慢性腎疾患、うっ血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症又はクッシング症候群を治療又は予防するための、請求項1～20のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項25】

慢性腎疾患、うっ血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症又はクッシング症候群を治療又は予防するための、請求項1～20のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

30

【請求項26】

慢性腎疾患、うっ血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症又はクッシング症候群を治療又は予防するための医薬を調製するための、請求項1～20のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

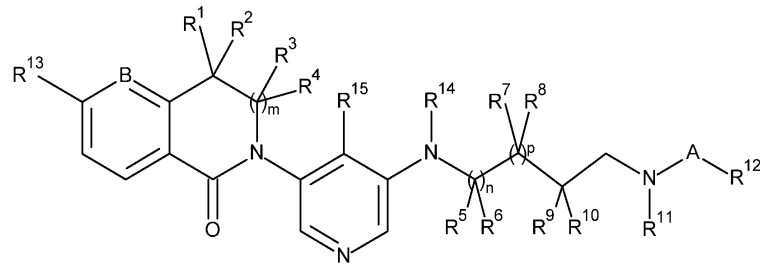
本発明は、哺乳動物における治療又は予防に有用な有機化合物、特に、慢性腎疾患、鬱血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症及びクッシング症候群の治療又は予防のためのアルドステロン合成酵素阻害剤に関する。

40

【0002】

本発明は、式(I)

【化1】



(I)

10

(式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、独立して、H、アルキル、及びシクロアルキルから選択され；

R^5 、 R^7 、及び R^9 は、独立して、H又はアルキルから選択され；

R^8 及び R^{11} は、一緒に $-CH_2-CH_2-$ を形成し；

R^{10} は、Hであるか、又は R^{10} 及び R^{11} は、一緒に $-(CH_2)_w-$ を形成するか；

あるいは R^6 及び R^9 は、一緒に $-CH_2-$ を形成し、 R^8 は、Hであり、そして、 R^{10} 及び R^{11} は、一緒に $-CH_2-$ を形成し；

20

Aは、 $-C(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ であり；

Bは、 $-C-$ 又は $-N-$ であり；

R^{12} は、シクロアルキル又は置換ヘテロアリールであり、該置換ヘテロアリールは、独立してH、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、及びハロゲンから選択される1~3個の置換基で置換され；

R^{13} は、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、又はハロアルコキシであり；

R^{14} は、H、アルキル、又はシクロアルキルであり；

R^{15} は、H、アルキル、シクロアルキル、又はハロゲンであり；

m、n、及びpは、独立して、ゼロ及び1から選択され；

wは、1、2、又は3である)

30

で表される新規化合物及びその薬学的に許容し得る塩類を提供する。

【0003】

本明細書において、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剤を記載する。高血圧は、先進国において成人人口の約20%が罹患している。60歳以上の人では、このパーセンテージは60%超に増加する。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、その他の生理学的合併症のリスクが増加する。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連している経路であり、また、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。ACE阻害剤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、いわゆるアルドステロンブレイクスルー(アルドステロンレベルが、まず初期低下を起こし、その後、病理学的レベルまで再上昇する現象)を導く。アルドステロンレベルの不適切な増加(塩分摂取/レベルに対して)によって生じる有害な結果は、鉱質コルチコイド受容体拮抗薬を用いたアルドステロン遮断によって最小限に抑えることができ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。

40

【0004】

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

50

収ならびにカリウムの分泌の増加を導く。全体として、これは血液量の増加をもたらし、それによって血圧を増加させる。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」環境において有害作用を及ぼしうる。そのような状態下では、アルドステロンは、最終的に臓器障害の一因になりうる酸化ストレスの増加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、メサンギウム細胞増殖及び線維症を含む）を引き起こす。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 なら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、ラットのメサンギウム細胞において 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因子阻害剤-1 (PAI-1) の発現を誘導する。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】

最近の前臨床研究で、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が明らかにされた。CYP11B2 阻害剤の 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；高い塩分の食事制限及び一側性腎摘出）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 の発現ならびに尿細管間質線維症を引き起こした。両方の薬物は、これらの腎臓への効果を抑制し、心臓及び大動脈の中膜肥厚を軽減した。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では、処置の4及び8週目の時点でアルドステロンが増加していた。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。その他の研究で、CYP11B2 阻害剤の FAD286 は、実験的心不全ラットにおいて血圧及び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の患者への活性 CYP11B2 阻害剤の LC1699 の経口投与から、この阻害剤が、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、そして、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到達する。この糖質コルチコイド系への効果は、該化合物の低い選択性及びコルチゾール合成の潜在的障害と一致した。まとめると、これらのデータは、CYP11B2 阻害剤が不適切に高いアルドステロンレベルを低下させることができるという概念を支持する。CYP11B1 に対して良好な選択性を達成することは、HPA系への望ましくない副作用を回避するために重要であり、また、異なる CYP11B2 阻害剤との差別化になるであろう。

【0008】

式(I)で表される本発明の化合物は、CYP11B2 の強力な阻害剤であり、そして、改善された代謝安定性と合わせて、CYP11B1 に比べて CYP11B2 に対する改善された選択性を提示する。

【 0 0 0 9 】

本発明の目的は、式 (I) の化合物なら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、前記化合物の製造プロセス、中間体、医薬組成物、前記化合物、その薬学的に許容しうる塩もしくはエステルを含有する医薬、病気の治療又は予防のための、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における前記化合物、塩又はエステルの使用、ならびに、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。

【 0 0 1 0 】

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、プロピル及びイソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチルを含み、そして、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

【 0 0 1 1 】

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。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。特定のシクロアルキル基は、シクロプロピルである。

20

【 0 0 1 2 】

用語「ハロゲン」及び「ハロ」は、本明細書において互換的に用いられ、そして、フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨードを意味する。特定のハロゲンは、クロロ及びフルオロである。特定のハロゲンは、クロロである。

【 0 0 1 3 】

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、ピリジニルである。また、特定のヘテロアリール基は、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル及びピリミジニルである。更に特定のヘテロアリール基は、ピリジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル及びピラゾリルである。

30

40

【 0 0 1 4 】

用語「ヒドロキシ」は、- OH 基を意味する。

【 0 0 1 5 】

用語「薬学的に許容しうる塩」は、遊離塩基又は遊離酸の生物学的効果及び特性を保持し、生物学的にも又はその他の点でも望ましくないことはない塩を指す。塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸 (特に、塩酸) 及び酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルピン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸、N - アセチルスチンなどの有機酸と形成される。また、これらの塩は、遊離酸に無機塩基又は有機塩基を付加させることにより調製

50

することもできる。無機塩基から生成される塩は、特に限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩などを包含する。有機塩基から誘導される塩としては、第一級、第二級及び第三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N - エチルピペリジン、ピペリジン、ポリイミン樹脂などの塩が含まれるが、これらに限定されない。式 (I) の化合物の特定の薬学的に許容しうる塩は、塩酸塩、メタンスルホン酸塩及びクエン酸塩である。

【 0 0 1 6 】

「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、一般式 (I) の化合物の任意の生理学的に許容し得る等価体は、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代謝的に不安定なエステルと同様に、本発明の範囲内である。

【 0 0 1 7 】

用語「保護基」(P G) は、合成化学において従来それに用いられる意味で、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ように、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する基を示す。保護基は、適切な時点で除去される。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 (B o c)、ベンジルオキシカルボニル (C b z)、フルオレニルメトキシカルボニル (F m o c) 及びベンジル (B n) である。さらなる特定の保護基は、tert - ブトキシカルボニル (B o c) 及びフルオレニルメトキシカルボニル (F m o c) である。より特定の保護基は、tert - ブトキシカルボニル (B o c) である。

【 0 0 1 8 】

略語 μ M は、マイクロモルを意味し、記号 μ M に相当する。

【 0 0 1 9 】

本発明の化合物は、このような化合物を構成する原子の 1 つ又は複数に非天然の割合の原子同位体を含むすることもできる。例えば、本発明は、また、本明細書において列挙したものと同一であるが、1 つ又は複数の原子が、その原子について天然に通常見出される主要な原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子により置き換わっている、同位体標識された本発明の変形体も包含する。指定されるような任意の特定の原子又は元素の全ての同位体が、本発明の化合物及びそれらの使用の範囲内にあることが意図される。本発明の化合物に組み込むことができる典型的な同位体としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素及びヨウ素の同位体、例えば、 ^2H (「 D 」)、 ^3H (「 T 」)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及び ^{125}I が含まれる。特定の同位体標識された本発明の化合物 (例えば、 ^3H 又は ^{14}C で標識されたもの) は、化合物及び / 又は基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化 (^3H) 及び炭素 14 (^{14}C) 同位体は、それらの調製及び検出を容易にするために有用である。より重い同位体、例えば、ジユウテリウム (すなわち、 ^2H) によるさらなる置換は、より大きな代謝安定性に起因する特定の治療的利点 (例えば、in vivo 半減期の増加又は必要用量の低減) をもたらすことができ、そのため幾つかの状況において好ましい。陽電子放出同位体、例えば、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及び ^{18}F は、基質受容体占有率を調べるポジトロン放出断層撮影 (P E T) 研究に有用である。同位体標識された本発明の化合物は、一般的に、本明細書において後述するスキーム及び / 又は実施例に開示されるものと類似の手順に従って、非同位体標識試薬を同位体標識試薬で置換することによって調製することができる。特に、1 つ又は複数の H 原子が ^2H 原子により置き換わっている式 (I) の化

合物も本発明の一実施態様である。

【0020】

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。

【0021】

Cahn-Ingold-Prelog順位則に従って、不斉炭素原子は、「R」又は「S」の立体配置をとることができる。

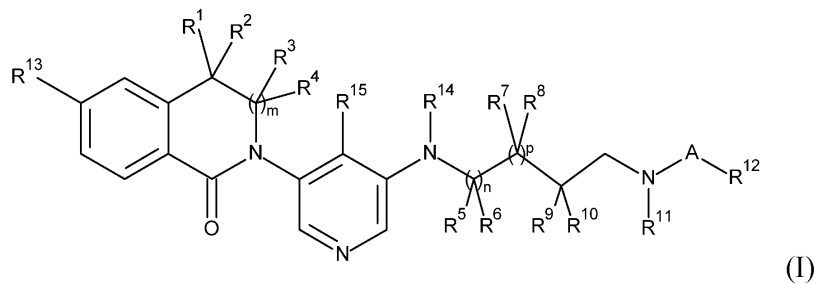
【0022】

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。

【0023】

また、本発明は、本明細書に記載する式(I)：

【化2】



(式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、独立して、H、アルキル、及びシクロアルキルから選択され；

R^5 、 R^7 、及び R^9 は、独立して、H又はアルキルから選択され；

R^8 及び R^{11} は、一緒に $-CH_2-CH_2-$ を形成し；

R^{10} は、Hであるか、又は R^{10} 及び R^{11} は、一緒に $-(CH_2)_w-$ を形成するか；

あるいは R^6 及び R^9 は、一緒に $-CH_2-$ を形成し、 R^8 は、Hであり、そして、 R^{10} 及び R^{11} は、一緒に $-CH_2-$ を形成し；

Aは、 $-C(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ であり；

R^{12} は、シクロアルキル又は置換ヘテロアリールであり、該置換ヘテロアリールは、独立してH、アルキル、及びハロゲンから選択される1~3個の置換基で置換され；

R^{13} は、ハロゲンであり；

R^{14} は、H、アルキル、又はシクロアルキルであり；

R^{15} は、H、アルキル、シクロアルキル、又はハロゲンであり；

m、n、及びpは、独立して、ゼロ及び1から選択され；

wは、1、2、又は3である)

で表される化合物及びその薬学的に許容し得る塩類に関する。

【0024】

また、本発明の実施形態は、Aが、 $-S(O)_2-$ である、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0025】

10

20

30

40

50

本発明の別の実施形態は、Aが、-C(O)-である、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0026】

また、本発明の具体的な実施形態は、Bが、-C-である、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0027】

本発明の別の実施形態は、 $R^{1,2}$ が、シクロアルキル又は置換ピリジニルであり、該置換ピリジニルが、独立してH、アルキル、及びハロゲンから選択される1~3個の置換基で置換される、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0028】

本発明の具体的な実施形態は、 $R^{1,2}$ が、シクロアルキル又は置換ピリジニルであり、該置換ピリジニルが、独立してアルキル及びハロゲンから選択される1~3個の置換基で置換される、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0029】

本発明の更なる実施形態は、 $R^{1,2}$ が、シクロアルキルである、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0030】

本発明の別の更なる実施形態は、 $R^{1,2}$ が、置換ヘテロアリールであり、該置換ヘテロアリールが、独立してアルキル及びハロゲンから選択される1~3個の置換基で置換される、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0031】

本発明の別の具体的な実施形態は、 $R^{1,2}$ が、置換ピリジニル、置換イミダゾリル、又は置換ピラゾリルであり、該置換ピリジニル、該置換イミダゾリル、及び該置換ピラゾリルが、1個のアルキル又はハロゲンで置換される、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0032】

本発明の別の具体的な実施形態は、 $R^{1,2}$ が、置換ピリジニルであり、該置換ピリジニルが、独立してアルキル及びハロゲンから選択される1~3個の置換基で置換される、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0033】

本発明の別の実施形態は、 R^1 及び R^2 が、独立して、H及びアルキルから選択される、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0034】

本発明の具体的な実施形態は、 R^1 及び R^2 が、アルキルである、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0035】

本発明の更に具体的な実施形態は、 R^1 及び R^2 が、メチルである、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0036】

また、本発明の具体的な実施形態は、m、n、及びpが、ゼロである、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0037】

本発明の更に具体的なものは、wが、1又は2である、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0038】

本発明の具体的な実施形態は、 R^3 及び R^4 が、Hである、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

【0039】

本発明の別の実施形態は、 R^5 、 R^7 、及び R^9 が、Hである、本明細書に記載する式(I)で表される化合物である。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 0 】

また、本発明の具体的な実施形態は、 R^9 が、Hであり、そして、 R^{10} 及び R^{11} が、一緒に $-(CH_2)_w-$ を形成する、本明細書に記載する式 (I) で表される化合物である。

【 0 0 4 1 】

本発明の具体的な実施形態は、 R^{14} が、H又はアルキルである、本明細書に記載する式 (I) で表される化合物である。

【 0 0 4 2 】

本発明の更に具体的な実施形態は、 R^{14} が、Hである、本明細書に記載する式 (I) で表される化合物である。

10

【 0 0 4 3 】

また、本発明の実施形態は、 R^{13} が、シアノ又はハロゲンである、本明細書に記載する式 (I) で表される化合物である。

【 0 0 4 4 】

本発明の更に具体的な実施形態は、 R^{13} が、クロロである、本明細書に記載する式 (I) で表される化合物である。

【 0 0 4 5 】

本発明のより具体的な実施形態は、 R^{15} が、Hである、本明細書に記載する式 (I) で表される化合物である。

【 0 0 4 6 】

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の特定の例は、以下から選択される：

20

5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 R 又は 3 S) - 1 - シクロプロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル] - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 S 又は 3 R) - 1 - シクロプロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル] - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

30

5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルピペリジン - 4 - イル) - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 R 又は 3 S) - 1 - シクロプロピルスルホニルピペリジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 S 又は 3 R) - 1 - シクロプロピルスルホニルピペリジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

40

5 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (3 - クロロピリジン - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] イソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (5 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] イソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (3 - クロロピリジン - 2 - カルボニル) アゼチジン -

50

3 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル] - 3 - メチル - 3 H - イソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 3 - メチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル] - 3 H - イソインドール - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ]ピリジン - 3 - イル] - 3 - メチル - 3 H - イソインドール - 1 - オン ;

6 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ]ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン ;

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン ;

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (3 - クロロピリジン - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン ;

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (5 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン ;

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[2 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル]イソインドール - 1 - オン。

【 0 0 4 7 】

また、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の特定の例は、以下から選択される :

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル]アミノ] - 3 - ピリジル]イソインドリン - 1 - オン ;

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル]アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン ;

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルピラゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル]アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン ;

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル]アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン ;

5 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル]アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - イソインドリン - 1 - オン ;

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルピラゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル]アミノ] - 3 - ピリジル]イソインドリン - 1 - オン ;

(3 R 又は 3 S) - 5 - クロロ - 3 - メチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル]アミノ] - 3 - ピリジル]イソインドリン - 1 - オン ;

(3 S 又は 3 R) - 5 - クロロ - 3 - メチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル]アミノ] - 3 - ピリジル]イソインドリン - 1 - オン ;

(3 R 又は 3 S) - 5 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (3 - クロロピリジン - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル]アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 - メチル - イソインドリン - 1 - オン ;

(3 S 又は 3 R) - 5 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (3 - クロロピリジン - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル]アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 - メチル - イソインドリン - 1 - オン ;

(3 R 又は 3 S) - 5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 - メチル - イソインドリン - 1 - オン ;

10

20

30

40

50

(3S又は3R) - 5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 - メチル - イソインドリン - 1 - オン ;
 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;
 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;
 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルピラゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;
 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;
 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニル - 4 - ピペリジル) アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;
 2 - [5 - [[1 - (3 - クロロピリジン - 2 - カルボニル) - 4 - ピペリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;
 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) - 4 - ピペリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;
 2 - [5 - [[1 - (3 - クロロピリジン - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;
 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (3 - メチルイミダゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;
 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルピラゾール - 4 - カルボニル) - 4 - ピペリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;
 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボニル) - 4 - ピペリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;
 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (3 - メチルイミダゾール - 4 - カルボニル) - 4 - ピペリジル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル。

【 0 0 4 8 】

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のさらなる特定の例は、以下から選択される：

5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;
 5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3S又は3R) - 1 - シクロプロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル] - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン ;
 5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] イソインドール - 1 - オン ;
 5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (5 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] イソインドール - 1 - オン

。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 9 】

また、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のさらなる特定の例は、以下から選択される：

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] イソインドリン - 1 - オン ;

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン ;

6 - クロロ - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルピラゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン ;

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルピラゾール - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] イソインドリン - 1 - オン ;

(3 R 又は 3 S) - 5 - クロロ - 3 - メチル - 2 - [5 - [[1 - (4 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] イソインドリン - 1 - オン ;

2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] - 3 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル ;

3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - カルボニトリル。

【 0 0 5 0 】

本明細書に記載する式 (I) で表される化合物の製造方法は、本発明の目的である。

【 0 0 5 1 】

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することができる。本発明の合成は、以下の一般スキームに示す。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、当業者には知られている。エナンチオマー又はジアステレオ異性体の混合物が反応の間に生成される場合、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てい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り分離することができる。方法の以下の記載に使用される置換基及び指数は、本明細書で先に示された意味を有する。

【 0 0 5 2 】

本明細書では以下の略称を用いる：

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、D C M = 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 = ジ - i - ブチルアルミニウムヒドリド、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ヒドロクロリド、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ェート、H P L C = 高性能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 = i P r ₂ N E t = N - エチルジイソプロピルアミン、I P C = 工程管理、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、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 = ナトリウムビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムヒドリド、R T = 室温、T B D M S C l = t - ブチルジメチルシリルクロリド、T F A = トリフルオロ酢酸、T H F = テトラヒドロフラン、q u a n t = 定量。

【 0 0 5 3 】

スキーム 1 a 及びスキーム 1 b に記載の通り、1, 4 - ジオキサン等の溶媒中で、ヨウ化銅 (I)、炭酸カリウム又はセシウム、N, N' - ジメチルエチレンジアミン若しくは trans - 1, 2 - ジアミノ - シクロヘキサン等のキレート化 1, 2 - ジアミノ化合物、又は 2 - イソブチリル - シクロヘキサノン等のキレート化ベータケトエステル化合物の存在下で、高温にて、好ましくは、マイクロ波加熱を用いて、ハロゲン又はトリフラート、好ましくは、ヨウ素置換ピリジン化合物 2 又は 8 をアリアルラクタム 1 と反応させて、ラクタム置換複素環式化合物 3 及び 5 を形成する (工程 a)。工程 a と同様の条件下で (一級アミノ化合物 4 又は 6 に好ましい条件) (工程 b)、又は「ブーフバルト」条件を用いることによって、例えば、Pd (OAc)₂ 等の触媒及びキサントホス等のキレート配位子を用いて、t - BuONa 等の塩基の存在下で、ジオキサン等の溶媒中にて、高温で (二級アミノ化合物 4 又は 6 に好ましい条件)、アミノ化合物 4 又は 6 (公知であるか又は当技術分野において公知の方法によって容易に調製することができる化合物) を置換ピリジン化合物 3 と反応させて、化合物 5 又は 7 を与える。次いで、保護基 R¹⁰¹ を除去し、そして、好適な活性化カルボキシル又はスルホニル化合物と反応させることによって、R¹⁰¹ が保護基、例えば、Boc 基である化合物 5 を化合物 7 に変換してよい (工程 c、d; スキーム 1 a 及び 1 b)。

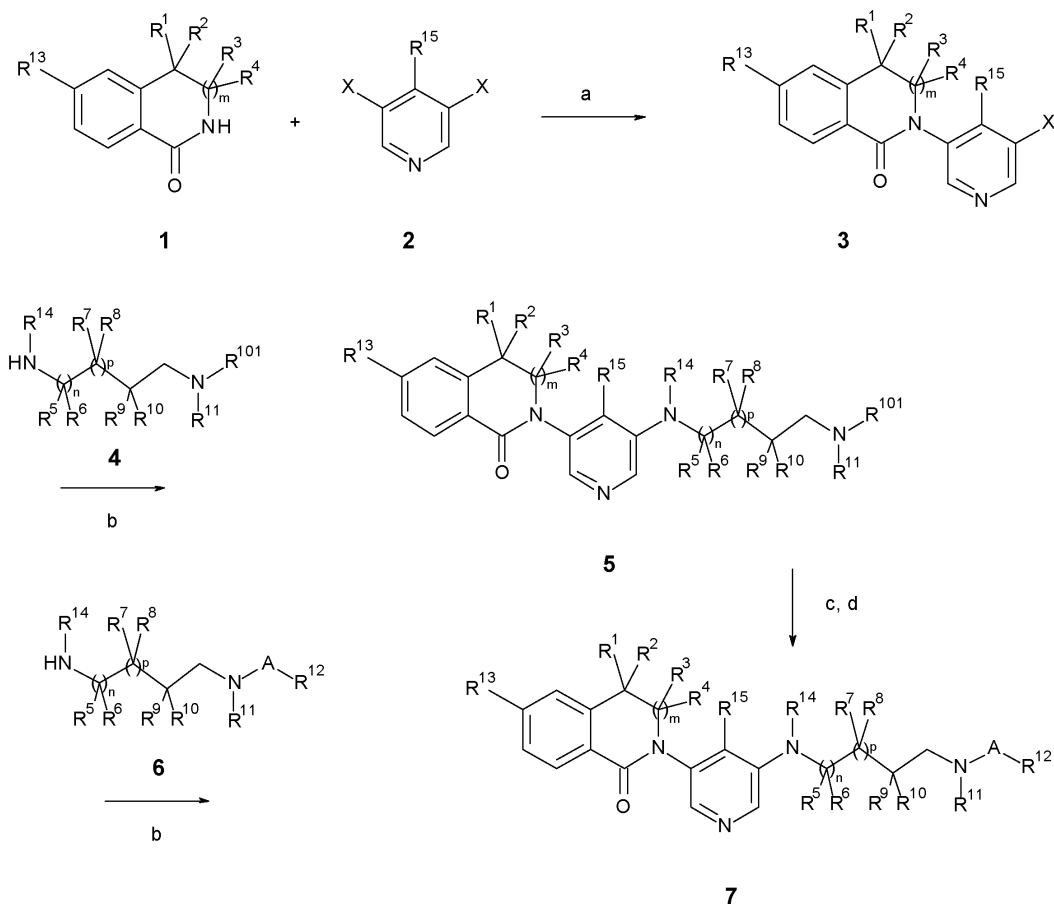
10

【 0 0 5 4 】

【 化 3 】

20

スキーム 1a



30

40

X は、ハロゲン又は OSO₂CF₃ である

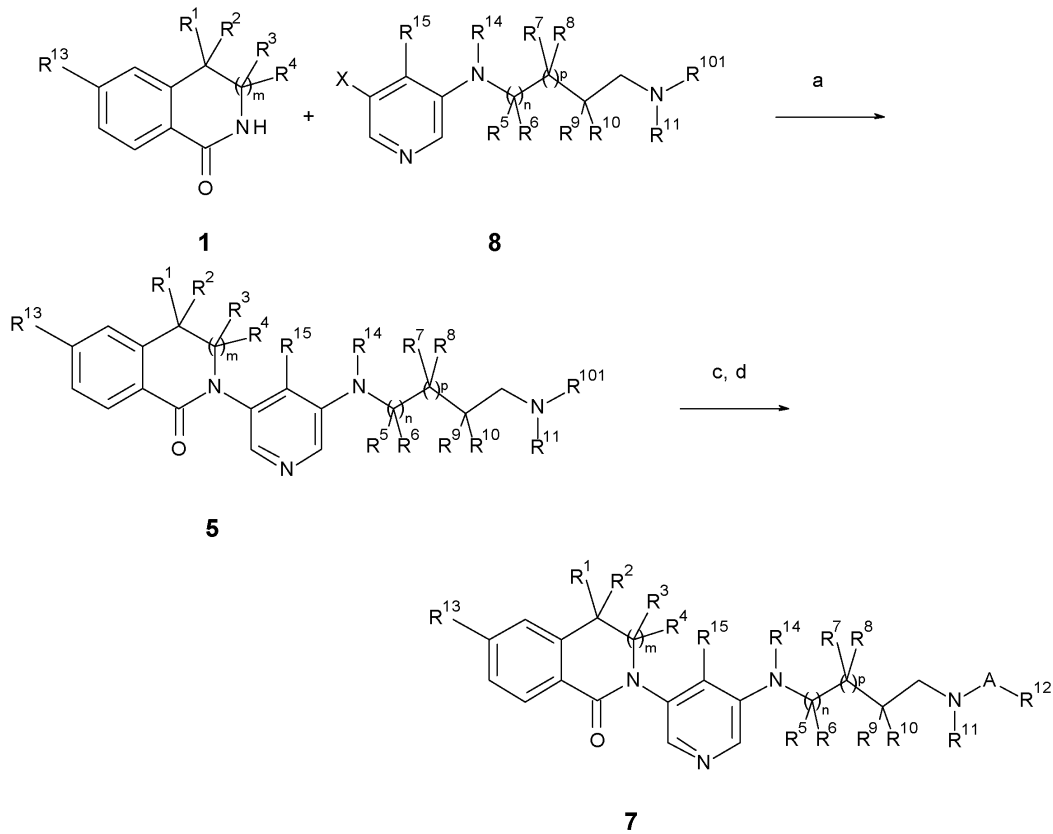
R¹⁰¹ は、適切な保護基である

50

【 0 0 5 5 】

【 化 4 】

スキーム 1b



10

20

Xは、ハロゲン又はOSO₂CF₃であるR¹⁰¹は、適切な保護基又はA-R¹²である

30

【 0 0 5 6 】

高温（例えば、100～180）で、カルバマート101（スキーム2a）をポリリン酸と反応させて、3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン誘導体102を形成する（工程a）。好ましくは約室温で、濃硫酸と酢酸との混合物中のパラホルムアルデヒドで処理することによって、トリフルオロアセトアミド103を1-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノン化合物104に環化してよい（工程b）。約室温で、エタノール等の溶媒中にて、例えば、水酸化カリウムで処理することによって、トリフルオロアセチル基を除去して、テトラヒドロ-イソキノリン化合物105を与える（工程c）。好ましくは水中で、テトラヒドロ-イソキノリン化合物105を、例えば、ヨードソベンゼン及び臭化カリウムで酸化して、3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン化合物102を与える（工程d）。好ましくは約0で、THF等の溶媒中にて、イソインドール-1,3-ジオン化合物106（スキーム2b）をグリニャール試薬R¹MgXと反応させて、付加物107を与える（工程e）。次いで、ジクロロメタン等の溶媒中で、そして、好ましくは-25～RTの温度範囲で、トリエチルシラン及び三フッ化ホウ素エーテラートで処理して、イソインドロン化合物108を与える（工程f）。（例えば、THF中で、0～RTにて、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド及び1-プロモメチル-4-メトキシ-ベンゼンで処理することによって)メトキシベンジル保護基をイソインドロン化合物109に導入して、保護化合物110を与え（工程g）；同様に、メトキシベンジル保護基を化合物108に

40

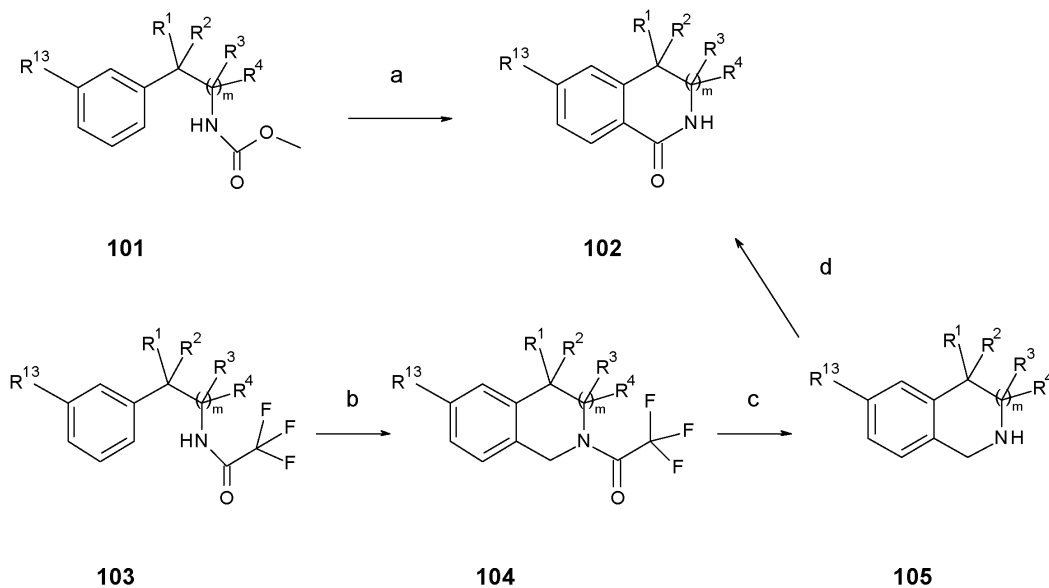
50

導入してよい。更なるメトキシベンジル保護基を有する化合物 108 又は化合物 110 を、THF 等の溶媒中にて、水素化ナトリウム等の塩基で処理し、次いで、好ましくは、RT と溶媒の還流温度との間で、ハロゲン化アルキル、メシラート、又はトシラートで処理して、構造的に異なるか又は構造的に同一の R^1 及び R^2 基を有する化合物 111 を与える (工程 h)。あるいは、更なるメトキシベンジル保護基を有する化合物 108 又は化合物 110 を、DMF、テトラヒドロフラン、又は 1,2-ジメトキシエタン等の溶媒中にて、NaH、LDA、又は LiHMDS 等の塩基で処理し、次いで、好ましくは、-78 と溶媒の還流温度との間で、1つのハロゲン化アルキル、メシラート、又はトシラートで処理するか、あるいは2つの異なるハロゲン化アルキル、メシラート、又はトシラートで連続して処理して、構造的に異なるか又は構造的に同一の R^1 及び R^2 基を有する化合物 111 を与える (工程 h)。例えば、高温にてトリフルオロ酢酸で処理することによって保護基を除去して、イソインドロン化合物 112 を与える (工程 i)。あるいは (スキーム 2c)、好ましくは 0 と RT との間の温度範囲で、2つの異なる試薬を連続して添加するか又は (同一の R^1 及び R^2 基を有する化合物を得るために) 単一のグリニャール試薬を過剰に添加することによって、シアノ化合物 113 及び好適なグリニャール試薬から R^1 及び R^2 がアルキル基である化合物 114 を得ることもできる。THF 等の溶媒中で、好ましくは 0 と RT との間の温度範囲にて、シアノ化合物 113 及び好適なグリニャール試薬から、 $R^1 = H$ であり、そして、 R^2 がアルキル基である化合物 114 を得ることができ (工程 k)、次いで、例えば、メタノール中で、約室温にて、水素化ホウ素ナトリウムを用いて形成されたイミンを還元する (工程 k)。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) 等の触媒を用いて、DMF 等の溶媒中で、 iPr_2NEt 等の塩基の存在下にて、好ましくは約 100 ~ 150 の温度範囲で、オートクレーブ内にて、一酸化炭素の存在下で、反応させることによって、化合物 114 を閉環させる (工程 l)。

【0057】

【化5】

スキーム 2a



【0058】

10

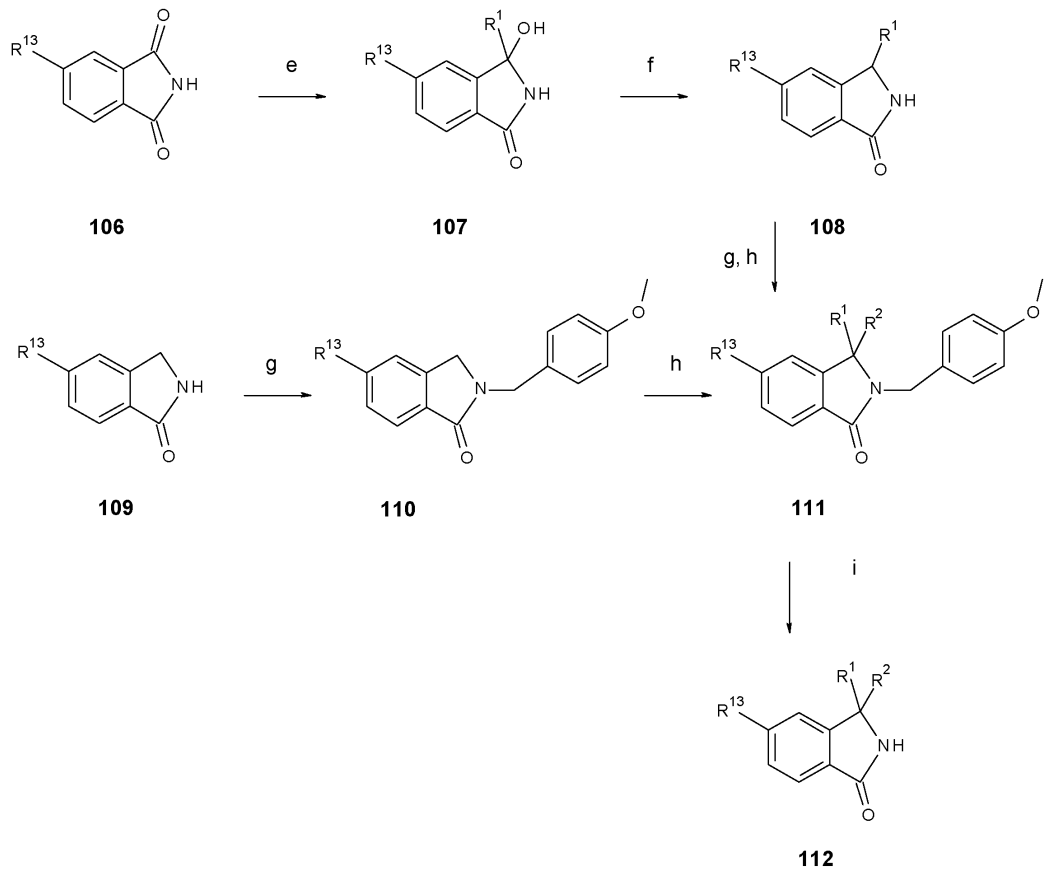
20

30

40

【化6】

スキーム 2b



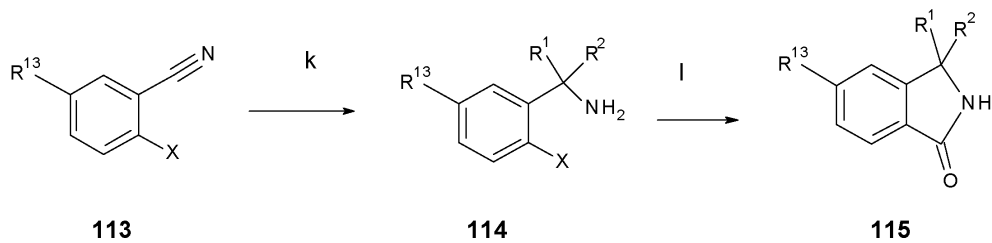
10

20

【0059】

【化7】

スキーム 2c



30

40

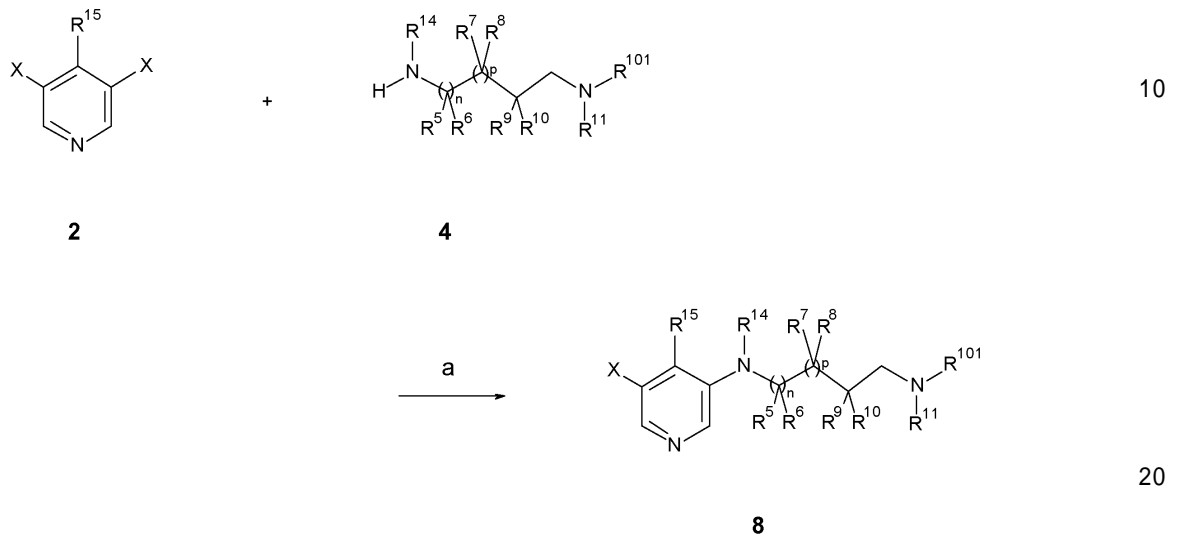
【0060】

ハロゲン又はトリフラート置換化合物 8 は、スキーム 1 に記載の条件を用いて、アミノ化合物 4 とジハロ又はジトリフラート置換ピリジン 2 とを反応させることによって調製することができる (スキーム 3) (工程 a)。

【0061】

【化 8】

スキーム 3



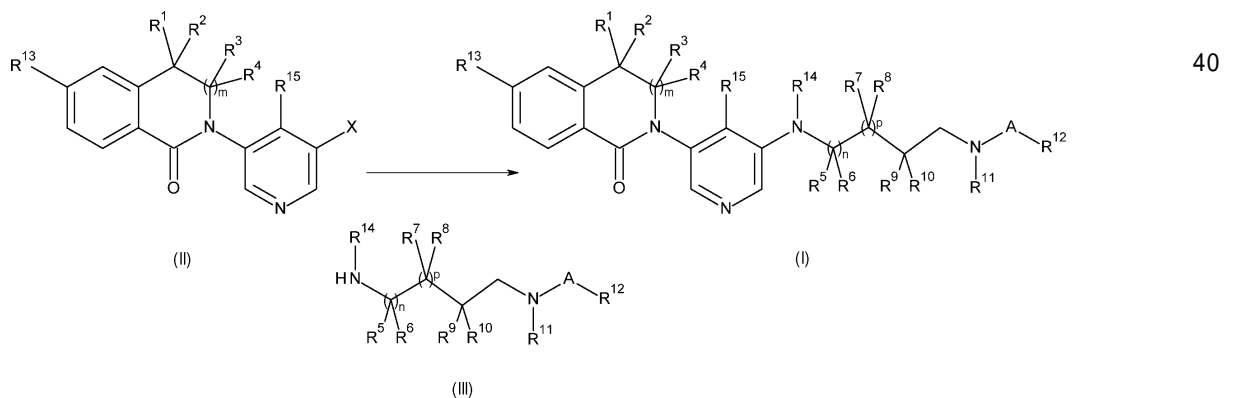
Xは、ハロゲン又はOSO₂CF₃である
R¹⁰¹は、適切な保護基又はA-R¹²である

【 0 0 6 2】

また、本発明の実施形態は、以下を含む、上に定義した式 (I) で表される化合物を調製する方法である：

a) 式 (III) で表される化合物の存在下で、式 (II) で表される化合物を反応させる工程；

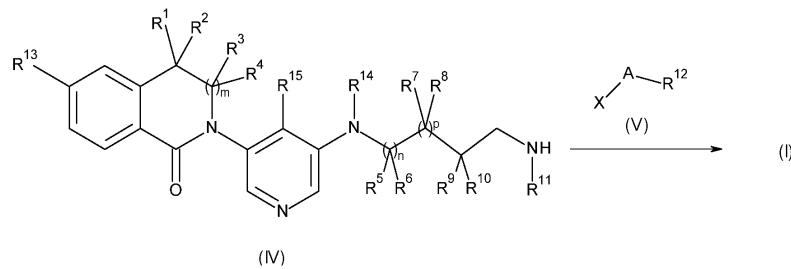
【化 9】



又は

b) 式 (V) で表される化合物の存在下で、式 (IV) で表される化合物を反応させる工程 ;

【化 10】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 A 、 m 、 n 、及び p は、本明細書に記載した通りであり、そして、工程 a) における X は、ハロゲン又はトリフラートであり、そして、工程 b) においては、ハロゲンである)。

【0063】

具体的には、工程 a) では、ヨウ化銅 (I)、炭酸カリウム又はセシウム、 N, N' -ジメチルエチレンジアミン若しくは *trans*-1, 2-ジアミノ-シクロヘキサン等のキレート化 1, 2-ジアミノ化合物、又は 2-イソブチリル-シクロヘキサノン等のキレート化ベータケトエステル化合物の存在下で、高温にて、好ましくはマイクロ波加熱を用いて、1, 4-ジオキサン等の溶媒中である。

20

【0064】

具体的には、工程 b) では、トリエチルアミン等の塩基の存在下で、ジクロロメタン等の溶媒中にて、 -10 と RT との間の温度である。

【0065】

また、本発明の目的は、治療活性物質として使用するための、本明細書に記載する式 (I) で表される化合物である。

30

【0066】

同様に、本発明の目的は、本明細書に記載する式 (I) で表される化合物と治療的に不活性である担体とを含む医薬組成物である。

【0067】

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。

【0068】

糖尿病性腎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) に係る化合物の使用に関する。

40

【0069】

本発明はまた、腎臓又は心臓の線維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) に係る化合物の使用に関する。

【0070】

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。

【0071】

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。

【0072】

50

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。

【 0 0 7 3 】

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るような式 (I) に係る化合物の使用に関する。

【 0 0 7 4 】

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 5 】

また、糖尿病ネフロパシの処理又は予防のために本願明細書において記載されているように、本発明の具体例は式 (I) による化合物である。

【 0 0 7 6 】

もう一方本発明の特定の実施態様は、腎臓又は心臓の線維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 7 】

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 8 】

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。

【 0 0 7 9 】

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 8 0 】

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 8 1 】

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。

【 0 0 8 2 】

また、本発明は、糖尿病性腎症を治療又は予防するための医薬を調製するための、本明細書に記載する式 (I) で表される化合物の使用に関する。

【 0 0 8 3 】

また、本発明は、腎臓又は心臓の線維症を治療又は予防するための医薬を調製するための、本明細書に記載する式 (I) で表される化合物の使用に関する。

【 0 0 8 4 】

また、本発明の実施形態は、慢性腎疾患を治療又は予防するための医薬を調製するための、本明細書に記載する式 (I) で表される化合物の使用である。

【 0 0 8 5 】

また、本発明の実施形態は、うっ血性心不全を治療又は予防するための医薬を調製するための、本明細書に記載する式 (I) で表される化合物の使用である。

【 0 0 8 6 】

また、本発明の実施形態は、高血圧を治療又は予防するための医薬を調製するための、本明細書に記載する式 (I) で表される化合物の使用である。

【 0 0 8 7 】

また、本発明の実施形態は、原発性アルドステロン症を治療又は予防するための医薬を調製するための、本明細書に記載する式 (I) で表される化合物の使用である。

【 0 0 8 8 】

10

20

30

40

50

また、本発明の目的は、慢性腎疾患、うっ血性心不全、高血圧、原発性アルドステロン症、及びクッシング症候群を治療又は予防する方法であって、有効量の本明細書に記載する式(I)で表される化合物を投与することを含む方法である。

【 0 0 8 9 】

また、本発明の目的は、糖尿病性腎症を治療又は予防する方法であって、有効量の本明細書に記載する式(I)で表される化合物を投与することを含む方法である。

【 0 0 9 0 】

また、本発明の目的は、腎臓又は心臓の線維症を治療又は予防する方法であって、有効量の本明細書に記載する式(I)で表される化合物を投与することを含む方法である。

【 0 0 9 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。

【 0 0 9 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 9 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 9 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 9 5 】

また、本発明の実施態様は、記載す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 9 6 】

アッセイ手順

本明細書において、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G-402細胞株が使用できるかを確認した。具体的には、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、確認した細胞株G-402は、CYP11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ン還元酵素)を発現し、そして、CYP11ファミリーの無関係な酵素活性(H295R細胞と比較して)がこれらの細胞で検出された。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 9 7 】

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

【 0 0 9 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CYP11B2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-402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、所望の酵素活性を示す個々の細胞クローンを、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選択及びアッセイする。

【 0 0 9 9 】

10

20

30

40

50

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 (ATCC 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を分析するCisBio社のHTRFアッセイを用いて決定することができる。

10

【0100】

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る試験化合物による各酵素の阻害の指標として使用することができる。化合物による酵素活性の用量依存的阻害は、加えられた阻害剤の濃度 (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、下記の4パラメーターシグモイド関数 (Morgan-Mercer-Flodin (MMF) モデル) を原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】

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

20

[式中、Aは、最大y値であり、Bは、XLFitを使用して決定されるEC50因子であり、Cは、最少y値であり、そして、Dは、スロープ値である]。

【0101】

最大A値は、阻害剤の非存在下で生成し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るステロイドの量に対応する。

【0102】

本明細書において請求される化合物のEC50値は、記載されるG402ベースアッセイ系を用いて試験した。Cyp11B2酵素活性は、1 µMデオキシコルチコステロン及び可変量の阻害剤の存在下で試験し；Cyp11B1酵素活性は、1 µMデオキシコルチゾール及び可変量の阻害剤の存在下で試験した。

30

【0103】

【表 1】

実施例	EC50 ヒト	EC50 ヒト
	CYP11B2	CYP11B1
	nM	nM
1	9	1254
2	4	450
3	0.4	18
4	2	56
5	1	133
6	1	4
7	230	> 30000
8	365	19533
9	7	297
10	11	1745
11	3	1953
12	18	1826
13	7	4902
14	131	2892
15	148	9565
16	10	5345
17	145	1912

実施例	EC50 ヒト	EC50 ヒト
	CYP11B2	CYP11B1
	nM	nM
18	9	1289
19	86	10910
20	55	3880
21	7	16909
22	23	2088
23	30	5954
24	1	6020
25	7	4359
26	16	1907
27	20	1134
28	27	533
29	29	5810
30	18	652
31	12	6996
32	27	6140
33	31	29468
34	5	586

10

20

30

40

実施例	EC50 ヒト	EC50 ヒト
	CYP11B2	CYP11B1
	nM	nM
35	24	13331
36	22	1400
37	70	10460
38	31	1203
39	25	13932

実施例	EC50 ヒト	EC50 ヒト
	CYP11B2	CYP11B1
	nM	nM
40	52	9574
41	17	190
42	56	10594

10

【0104】

本明細書に記載される式(I)の化合物及びその薬学的に許容しうる塩もしくはエステルは、0.000001 μ M~1000 μ MのEC₅₀(CYP11B2)値を有し、特定の化合物は、0.00005 μ M~500 μ MのEC₅₀(CYP11B2)値を有し、さらなる特定の化合物は、0.0005 μ M~50 μ MのEC₅₀(CYP11B2)値を有、より特定の化合物は、0.0005 μ M~5 μ MのEC₅₀(CYP11B2)の値を有する。これらの結果は、記載される酵素アッセイを使用して得た。

20

【0105】

式(I)で表される化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、(例えば、医薬調製物の形態で)医薬として使用することができる。この製剤は、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)のように、内服

30

【0106】

式(I)で示される化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、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に、薬学的に不活性な無機又は有機補助剤と共に加工することができる。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は、例えば、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤用のそのような補助剤として使用することができる。

【0107】

軟ゼラチンカプセル剤に適切な補助剤は、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。

40

【0108】

液剤及びシロップ剤の製造に適切な補助剤は、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、ブドウ糖などである。

【0109】

注射液剤に適切な補助剤は、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。

【0110】

坐剤に適切な補助剤は、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。

50

【0111】

更には、本製剤は、保存料、可溶化剤、増粘性物質、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香料、浸透圧を変化させる塩、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、さらに他の治療上価値のある物質を含有することができる。

【0112】

用量は、広い範囲内で変化させることができ、当然ながら、各特定症例における個々の要求に合わせることができる。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、同量からなってよい）に分割した、体重1kgあたり約0.1mg～20mg、好ましくは体重1kgあたり約0.5mg～4mgの1日用量（例えば、一人あたり約300mg）が、適切であろう。しかし、本願明細書においての上限值は、必要が示されれば、これを超えられることは明らかであろう。

10

【0113】

本発明によれば、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しう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することができる。

【0114】

本明細書の式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩及びエステルは、CYP11B2の阻害剤である。また、本明細書における式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩類及びエステル類は、CYP11B1の変動阻害を示すが、CYP11B1に比べてCYP11B2に対して改善された選択性を提示する。そのような化合物は、過剰なコルチゾール生成/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状態（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してもよい。

20

【0115】

本発明によれば、式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩類及びエステル類は、心血管疾患（高血圧及び心不全を含む）、血管疾患、内皮機能不全、圧受容器機能不全、腎疾患、肝疾患、線維症、炎症性疾患、網膜症、ニューロパシー（例えば、末梢性ニューロパシー）、疼痛、異常インスリン症、浮腫、浮腫性疾患、鬱病等を治療又は予防するために用いることができる。

30

【0116】

心血管疾患としては、うっ血性心不全、冠状動脈性心疾患、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機能不全、冠動脈の線維素様壊死、心臓の線維症、肥大型心筋症、動脈コンプライアンスの障害、拡張期充満の障害、虚血、左室肥大、心筋及び血管の線維症、心筋梗塞、心筋壊疽病変、心不整脈、突然心臓死の予防、再狭窄、発作、血管損傷が挙げられる。

【0117】

腎疾患としては、急性及び慢性の腎不全、腎症、末期腎疾患、糖尿病性腎症、クレアチニンクリアランスの低下、糸球体濾過率の低下、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性血栓症、全身性線維素様壊死、糸球体硬化症、虚血性病変、悪性腎硬化症（例えば、虚血性収縮、微量アルブミン尿、タンパク尿、腎血流量低下、腎動脈症、毛細血管内細胞（内皮及びメサンギウム）及び/又は毛細血管外細胞（半月）の膨潤及び増殖が挙げられる。

40

【0118】

また、腎疾患としては、糸球体腎炎（例えば、びまん性増殖性、巣状増殖性、メサンギウム増殖性、膜性増殖性、微小変化型膜性糸球体腎炎）、ループス腎炎、非免疫性基底膜異常（例えば、アルポート症候群）、腎線維症及び糸球体硬化症（例えば、結節性、又は全身性及び巣状分節状糸球体硬化症）が挙げられる。

【0119】

肝疾患としては、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変、肝腹水、肝うっ血等が

50

挙げられるが、これらに限定されない。

【0120】

血管疾患には、特に限定されないが、血栓性血管疾患（壁在線維素様壊死、赤血球の溢出及び破碎ならびに管腔及び/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）、内皮機能不全などが含まれる。

【0121】

炎症性疾患には、特に限定されないが、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））などが含まれる。

10

【0122】

疼痛には、特に限定されないが、急性疼痛、慢性疼痛（例えば、関節痛）などが含まれる。

【0123】

水腫は、特に限定されないが、末梢組織浮腫、肝鬱血、肝臓腹水、脾臓鬱血、呼吸器又は肺鬱血などが含まれる。

【0124】

異常インスリン症には、特に限定されないが、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、前糖尿病、X症候群などが含まれる。

【0125】

線維症には、特に限定されないが、心筋及び腎内線維症、腎間質線維症及び肝線維症が含まれる。

20

【0126】

さらに、本明細書に記載される式（I）の化合物又はその薬学的に許容しう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病態の治療又は予防のために使用することができる。

【0127】

別の実施態様において、心血管病態は、高血圧である。

【0128】

特定の実施態様において、心血管状態は、治療抵抗性高血圧である。

30

【0129】

別の実施態様において、心血管病態は、心不全である。

【0130】

別の実施態様において、心血管病態は、左室肥大である。

【0131】

別の実施態様において、心血管状態は鬱血性心不全であり、より特定には保存された左室駆出分画を有する患者である。

【0132】

別の実施態様において、心血管病態は、卒中である。

【0133】

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う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することができる。

40

【0134】

別の実施態様において、腎疾患は、腎症である。

【0135】

別の実施態様において、腎疾患は、自己免疫性糸球体腎炎である。

【0136】

別の実施態様において、慢性腎疾患は、糖尿病性腎症である。

【0137】

別の実施態様において、線維症は、腎臓又は心臓の線維症である。

50

【 0 1 3 8 】

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う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することができる。

【 0 1 3 9 】

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う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することができる。

【 0 1 4 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うる塩及びエステルは、糖尿病性網膜症の治療又は予防のために使用することができる。

【 0 1 4 1 】

本発明は、実施例により以降説明されるが、これらは限定性を持つものではない。

【 0 1 4 2 】

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り分離することができる。

【 0 1 4 3 】

実施例

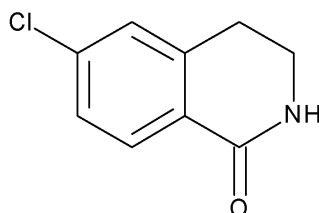
すべての実施例及び中間体は、特に指示しない限り、アルゴン雰囲気下で調製した。

【 0 1 4 4 】

中間体 A - 1

6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

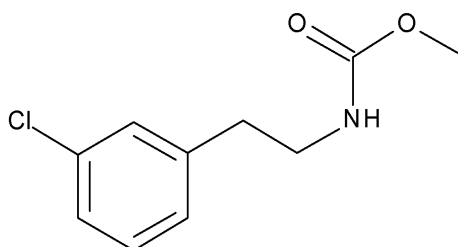
【 化 1 1 】



【 0 1 4 5 】

[A] [2 - (3 - クロロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸メチルエステル

【 化 1 2 】



0 で、クロロギ酸メチル (4 . 6 g 、 4 8 mmol) を、 D C M (1 0 0 mL) 中の 2 - (3 - クロロ - フェニル) - エチルアミン (5 . 0 g 、 3 2 mmol) 及び E t ₃ N (6 . 4 g 、 6 4 mmol) の溶液に滴下した。添加後、混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌した。有機層を水 (3 × 3 0 mL) 、 1 N H C l (2 0 mL) 及びブライン (3 0 mL) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。真空乾燥後、標記化合物を白色の固体として得た (6 . 4 9 g 、 9 5 %) 。 M S : 2 1 4 . 1 (M + H ⁺) 。

【 0 1 4 6 】

10

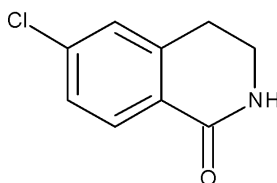
20

30

40

50

【 B 】 6 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン
【化 1 3】



10

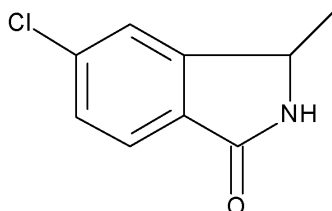
N_2 保護下、250 mL の丸底フラスコ中の [2 - (3 - クロロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸メチルエステル (5 . 0 g 、 23 . 4 mmol) と P P A (ポリリン酸) (20 g) の混合物を、120 で 2 時間激しく攪拌した。室温に冷やした後、反応混合物を、氷水及びアンモニア水溶液で処理して pH を 8 に調整した。次に、混合物を E t O A c で抽出し、そして有機層をブラインで洗浄し、無水 $N a_2 S O_4$ で乾燥させ、そして濾過した。減圧下での溶媒の除去後、さらに得られた粗生成物をエチルエーテルで洗浄して、標記化合物 (1 . 66 g 、 39 %) を白色の固体として与えた。MS : 182 . 0 ($M + H^+$)。

【 0 1 4 7 】

中間体 A - 2

20

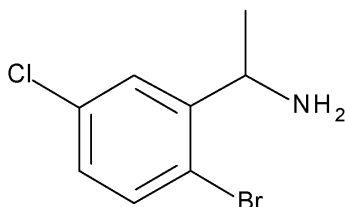
5 - クロロ - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン
【化 1 4】



30

【 0 1 4 8 】

【 A 】 1 - (2 - ブロモ - 5 - クロロ - フェニル) - エチルアミン
【化 1 5】



40

0 で、T H F (1000 mL) 中の 2 - ブロモ - 5 - クロロベンズニトリル (80 g 、 370 mmol) の攪拌した溶液に、E t M g B r (370 mL 、 1110 mmol) を滴下した。反応混合物を 0 ~ 5 で 5 時間攪拌し、その後 M e O H (500 mL) を滴下した。溶液をさらに 15 分間攪拌した後、 $N a B H_4$ (28 g 、 740 mmol) を注意深く加え、そして得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。次に、反応溶液を水に注ぎ、そして E t O A c (3 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 $N a_2 S O_4$ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を与え、これをカラムクロマトグラフィー (石油エーテル :

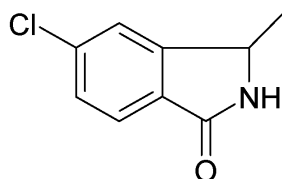
50

EtOAc = 3 : 1) により精製して、標記化合物 (30 g、34.6%) を黄色を帯びた油状物として与えた。MS : 235.5 [M + H⁺]。

【0149】

【B】 5 - クロロ - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

【化16】



10

DMF (1.2 L) 中の 1 - (2 - ブロモ - 5 - クロロフェニル) - エチルアミン (30 g、127.9 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (3.2 g、12.79 mmol)、及び DIPEA (49.5 g、383.7 mmol) の混合物を、CO 2 MPa 下、オートクレーブ中で 130 で 24 時間攪拌した。反応物を室温に冷やした後、反応混合物を EtOAc (500 mL) で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を与え、これをクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 3 : 1) により精製して、標記化合物 (5.2 g、22.5%) を褐色の固体として与えた。MS : 181.7 [M + H⁺]。

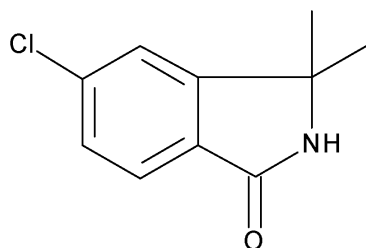
20

【0150】

中間体 A - 3

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

【化17】

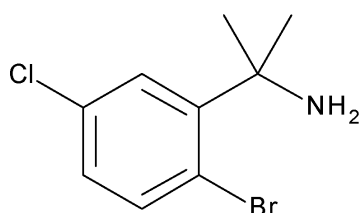


30

【0151】

【A】 1 - (2 - ブロモ - 5 - クロロ - フェニル) - 1 - メチル - エチルアミン

【化18】



40

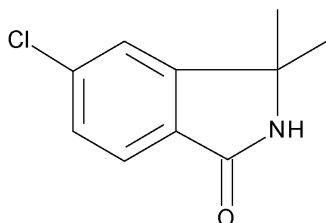
0 で、THF (200 mL) 中の 2 - ブロモ - 5 - クロロ - ベンゾニトリル (10 g、46 mmol) の攪拌した溶液に、MeMgBr (77 mL、230 mmol) を滴下した。反応混合物を室温まで温め、そして 2 時間攪拌した。Ti(Oi-Pr)₄ (13 g、46 mmol) を加え、溶液をさらに 16 時間攪拌し、その後、HCl 水溶液でクエンチし、そして E

50

EtOAcで洗浄した。水相を、NaOH水溶液でpHを約10に調整し、そしてEtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗標記生成物 (3.8 g、収率33%) を油状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程においてそのまま使用した。MS: 249.30 (M + H⁺)

【0152】

[B] 5-クロロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン
【化19】



10

DMF (20 mL) 中の1-(2-ブromo-5-クロロ-フェニル)-1-メチル-エチルアミン (3.8 g、15.3 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.4 g、0.55 mmol) 及びDIPEA (6 g、45.9 mmol) の混合物を、CO 2 MPa下、オートクレーブ中で130 °Cで16時間撹拌した。次に、それを室温まで冷やし、そして反応混合物をEtOAc (300 mL) で希釈した。有機層をブライン (2 × 80 mL) で洗浄し、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を与え、これをクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1.13 g、38%) を褐色の固体として与えた。MS: 195.70 (M + H⁺)

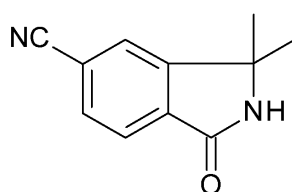
20

【0153】

中間体 A-4

3,3-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボニトリル

【化20】

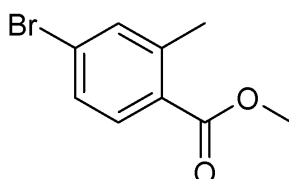


30

【0154】

[A] 4-ブromo-2-メチル-安息香酸メチルエステル

【化21】



40

メタノール (115 mL) 中の4-ブromo-2-メチル-安息香酸 (30.0 g、0.14 mol) の溶液に、塩化チオニル (20.25 mL、0.28 mol) をゆっくり加え、反応混合物を70 °Cで2時間撹拌し、その後濃縮して粗生成物を与え、次に、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (30.03 g、93.6%) を固体として

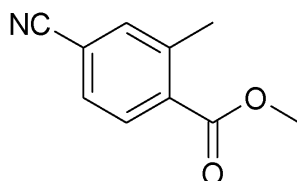
50

与えた。

【0155】

[B] 4 - シアノ - 2 - メチル - 安息香酸メチルエステル

【化22】



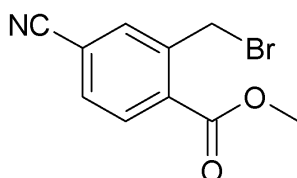
10

4 - ブロモ - 2 - メチル - 安息香酸メチルエステル (26.0 g、113.5 mmol) と CuCN (12.48 g、140.7 mmol) の混合物を、180 で5時間加熱し、その後氷水に注いだ。固体の沈殿物を真空濾過により集めて粗生成物を与え、次に、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (12.53 g、63%) を固体として与えた。

【0156】

[C] 2 - ブロモメチル - 4 - シアノ - 安息香酸メチルエステル

【化23】



20

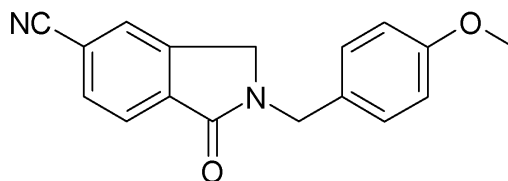
CCl₄ (200 mL) 中の 4 - シアノ - 2 - メチル - 安息香酸メチルエステル (12.5 g、71.35 mmol)、NBS (12.7 g、71.35 mmol) 及びジベンゾイルペルオキシド (BPO) (0.8 g、3.28 mmol) の混合物を、還流温度に3時間加熱した。室温に冷やした後、反応混合物を濾過した。濾液を真空下で濃縮して粗生成物 (18.2 g) を与え、これをさらに精製することなく次の反応工程において使用した。

30

【0157】

[D] 2 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 - オキシ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 5 - カルボニトリル

【化24】



40

THF (300 mL) 中の 2 - ブロモメチル - 4 - シアノ - 安息香酸メチルエステル (18.1 g、71.24 mmol) の溶液に、PMBNH₂ (23.4 g、178.1 mmol) を0 で加え、そして反応混合物を室温で16時間撹拌した。真空濾過後、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をEtOAcに再溶解し、そして水及びブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を与え、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を固体として与えた (11.6

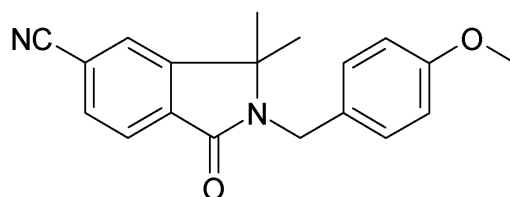
50

9 g、56.0%)。

【0158】

[E] 2-(4-メトキシ-ベンジル)-3,3-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボニトリル

【化25】



10

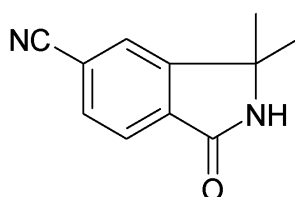
THF (300 mL) 中の 2-(4-メトキシ-ベンジル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボニトリル (11.6 g, 41.7 mmol) の溶液に、NaH (8.34 g, 208.4 mmol、鉱油中 60%) を加え、そして反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後ヨードメタン (35.5 g, 250.1 mmol) を加えた。添加後、すべての出発物質が消費されるまで、反応混合物を 70 で 2 時間攪拌した。室温に冷やした後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、そして混合物を EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を与え、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (7.22 g, 56.5%) を固体として与えた。

20

【0159】

[F] 3,3-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボニトリル

【化26】



30

MeCN (70 mL) 中の 2-(4-メトキシ-ベンジル)-3,3-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボニトリル (3.5 g, 11.42 mmol) の溶液に、0 で、水 (30 mL) 中の CAN (18.79 g, 34.27 mmol) を加えた。すべての出発物質が消費されるまで、得られた反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を水と EtOAc で抽出し、そして合わせた有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を与え、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1.06 g, 49.8%) を固体として与えた。

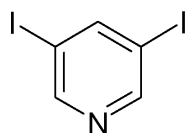
40

【0160】

中間体 A - 5

3,5-ジヨード-ピリジン

【化27】



50

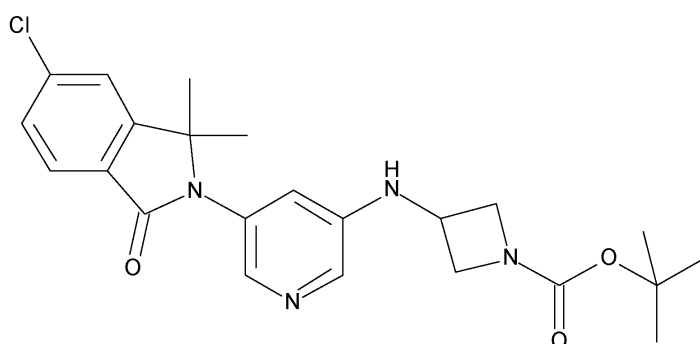
ジオキサン (400 mL) 中の 3, 5 - ジブロモピリジン (20 g、84 mmol)、CuI (4.76 g、25 mmol)、KI (83.7 g、504 mmol) 及び N¹, N² - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (4.4 g、50.4 mmol) の混合物を、110 で16時間攪拌した。その間に、反応の進展を LC / MS によりモニターした。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して固体を与え、次にこれを EtOAc (100 mL) 及び DCM (100 mL) で洗浄して、粗標記化合物を灰色の固体として与えた (13 g、47%)。MS : 331.50 (M + H⁺)。それをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0161】

中間体 A - 6

3 - [5 - (6 - クロロ - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

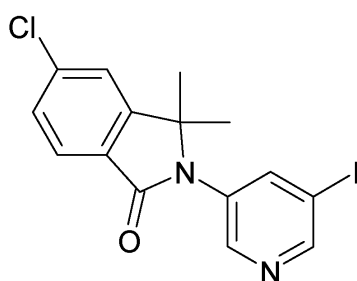
【化28】



【0162】

[A] 5 - クロロ - 2 - (5 - ヨード - ピリジン - 3 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

【化29】



75 mLの密閉管中で、3, 5 - ジヨード - ピリジン (中間体 A - 5、6.6 g、20 mmol)、5 - クロロ - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン (中間体 A - 3、1.95 g、10 mmol)、CuI (571 mg、3 mmol)、K₃PO₄ (4.24 g、20 mmol) 及び (+) - (S, S) - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン (0.7 mL、6 mmol) を、ジオキサン (20 mL) に溶解した。得られた反応混合物を120 で3時間に加熱し、その後水 (50 mL) に注ぎ、そして EtOAc (2 x 125 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を与え、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 30% EtOAc - ヘキサンの勾配) により精製して、標記化合物 (1.8 g、45%)

10

20

30

40

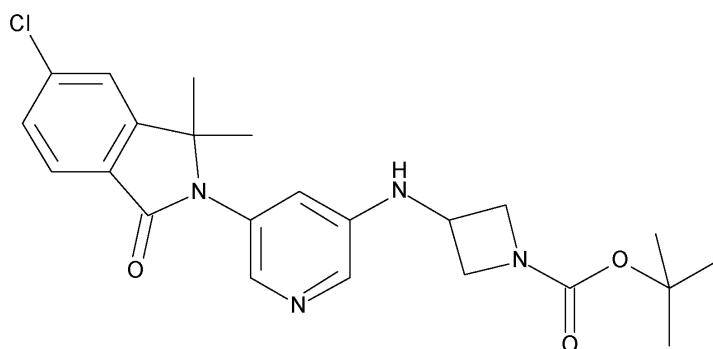
50

を明黄色の固体として生成した。MS : 399.2 (M + H⁺)。

【0163】

[B] 3-[5-(6-クロロ-1,1-ジメチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化30】



10

DMF (12 mL) 中の 5-クロロ-2-(5-ヨード-ピリジン-3-イル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン (2.16 g、5.4 mmol)、3-アミノ-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.8 g、10.8 mmol)、CuI (103 mg、0.54 mmol)、Cs₂CO₃ (3.5 g、10.8 mmol) 及び 2-イソブチリル-シクロヘキサノン (0.36 mL、2.16 mmol) の混合物を、100 で 12 時間攪拌した。室温に冷やした後、反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、そして EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を与え、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (30 ~ 100 % EtOAc - ヘキサンの勾配) により精製して、標記化合物 (1.1 g、48 %) を明黄色の泡状物として生成した。MS : 443.2 (M + H⁺)。

20

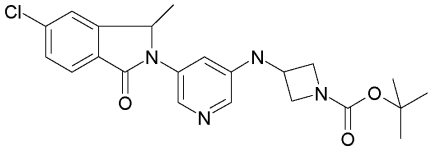
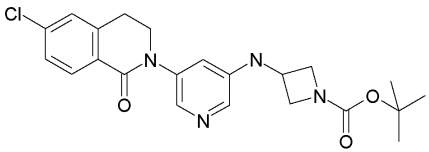
【0164】

表 1 に列挙した以下の中間体は、適切な反応パートナーを使用し、中間体 A - 6 の調製について記載した手順と同様に調製した。

表 1

30

【表 2】

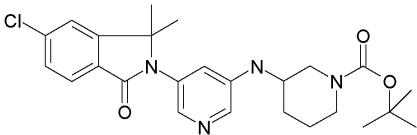
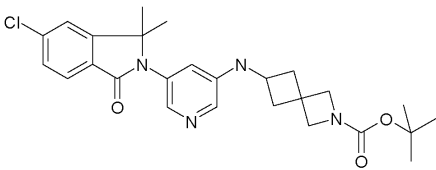
中間体	名称	反応物	MS (M+H ⁺)
A-7	<p>3-[5-(5-クロロ-3-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル</p> 	<p>5-クロロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン (中間体 A-2)、3,5-ジヨード-ピリジン (中間体 A-5)、及び 3-アミノ-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル</p>	429.1
A-8	<p>3-[5-(6-クロロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-イソキノリン-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル</p> 	<p>6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2<i>H</i>-イソキノリン-1-オン (中間体 A-1)、3,5-ジヨード-ピリジン (中間体 A-5)、及び 3-アミノ-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル</p>	429.1

10

20

30

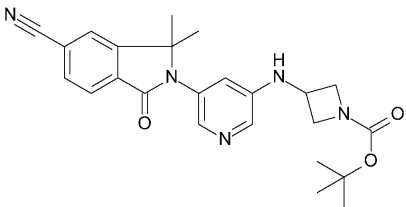
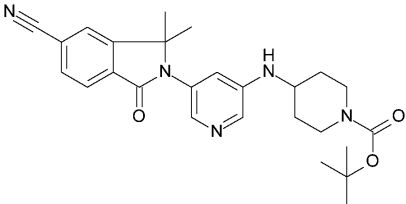
40

中間体	名称	反応物	MS (M+H ⁺)
A-9	<p>3-[5-(6-クロロ-1,1-ジメチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル</p> 	<p>5-クロロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン (中間体 A-3)、3,5-ジヨード-ピリジン (中間体 A-5)、及び 3-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル</p>	471.1
A-10	<p>6-[5-(6-クロロ-1,1-ジメチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル</p> 	<p>5-クロロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン (中間体 A-3)、3,5-ジヨード-ピリジン (中間体 A-5)、及び 6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル</p>	483.1

10

20

30

中間体	名称	反応物	MS (M+H ⁺)
A-11	<p><i>tert</i>-ブチル 3-[[5-(6-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-イソインドリン-2-イル)-3-ピリジル]アミノ]アゼチジン-1-カルボキシラート</p> 	<p>3,3-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-イソインドール-5-カルボニトリル (中間体 A-4)、 3,5-ジヨード-ピリジン (中間体 A-5)、及び 3-アミノ-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル</p>	434.1
A-12	<p><i>tert</i>-ブチル 4-[[5-(6-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-イソインドリン-2-イル)-3-ピリジル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシラート</p> 	<p>3,3-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-イソインドール-5-カルボニトリル (中間体 A-4)、 3,5-ジヨード-ピリジン (中間体 A-5)、及び 4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル</p>	462.1

【 0 1 6 5 】

実施例 1

5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン

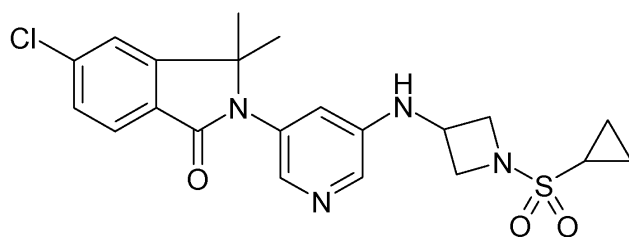
10

20

30

40

【化31】

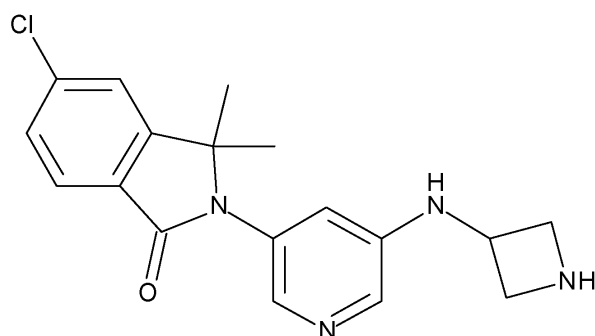


10

【0166】

[A] 2 - [5 - (アゼチジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - 5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

【化32】



20

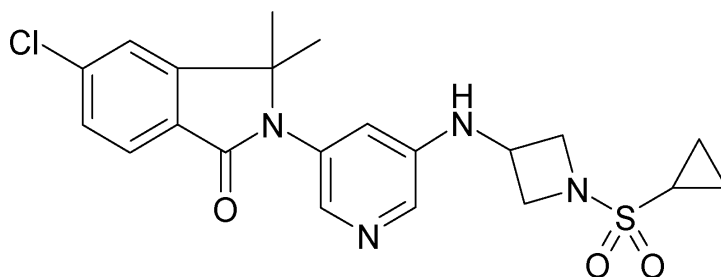
メタノール (1 2 mL) 中の 3 - [5 - (6 - クロロ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (中間体 A - 6 、 3 6 0 mg 、 0 . 8 1 2 mmol) 、 塩化アセチル (0 . 5 6 mL) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。減圧下での濃縮後、粗生成物を明黄色の泡状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。MS : 3 4 3 . 2 (M + H ⁺) 。

30

【0167】

[B] 5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン

【化33】



40

D C M (5 mL) 中の 2 - [5 - (アゼチジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - 5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン (5 6 mg 、 0 . 1 6 3 mmol) 及び E t ₃ N (0 . 5 mL) の攪拌した溶液に、シクロプロパンス

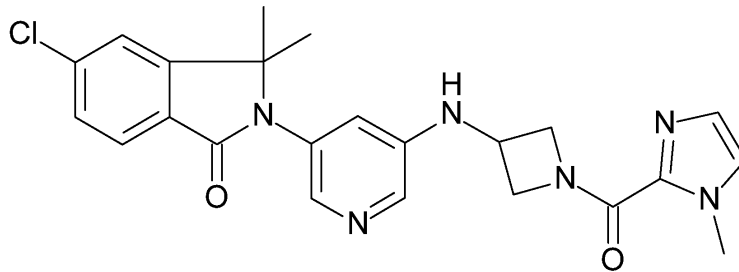
50

ルホニルクロリド (30 mg, 0.21 mmol) を 0 で加え、そして攪拌を 0 で 1 時間続けた。得られた反応混合物を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を与え、これを分取 HPLC により精製して、標記化合物 (22 mg, 30%) を白色の泡状物として与えた。MS: 447.1 (M + H⁺)。

【0168】

実施例 2

5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - [[1 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル] アミノ] - 3 - ピリジル] イソインドリン - 1 - オン
【化 3 4】

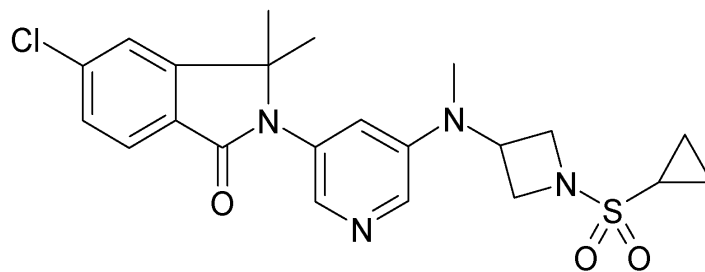


DCM (5 mL) 中の 2 - [5 - (アゼチジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - 5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン (実施例 1 [A] 、 56 mg, 0.163 mmol) 及び Et₃N (0.5 mL) の攪拌した溶液に、HATU (124 mg, 0.326 mmol) 及び 1 - メチルイミダゾール - 2 - カルボン酸 (27 mg, 0.212 mmol) を室温で加え、攪拌を室温で 1 時間続けた。得られた反応混合物を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出し、そして合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗生成物を与え、これを分取 HPLC により精製して、標記化合物 (15.4 mg, 21%) を白色の泡状物として与えた。MS: 451.1 (M + H⁺) 。

【0169】

実施例 3

5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン
【化 3 5】



【0170】

[A] 3 - { [5 - (6 - クロロ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メチル - アミノ } - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

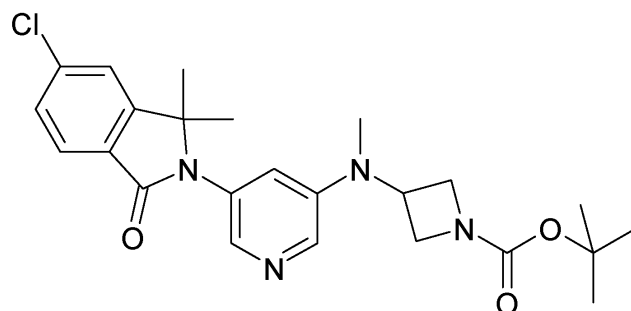
10

20

30

40

【化36】



10

ジオキサン (6 mL) 中の 5 - クロロ - 2 - (5 - ヨード - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン (398 mg、1 mmol、中間体 A - 6 [A])、3 - メチルアミノ - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (250 mg、1.3 mmol)、Pd (OAc)₂ (35 mg、10 重量 %)、Xanphos (70 mg、20 重量 %) 及び t - BuONa (192 mg、2 mmol) の混合物を、115 で 2 時間攪拌した。室温に冷やした後、反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、そして EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を与え、これをシリカゲルフラッシュクロ

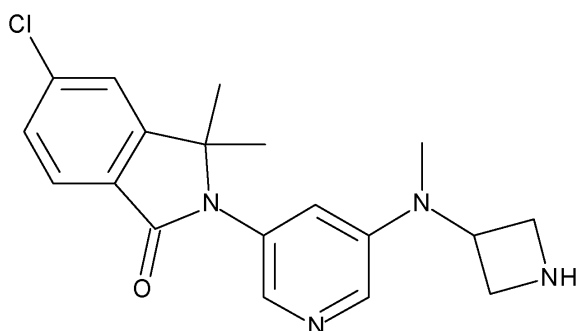
20

マトグラフィー (40 ~ 100 % EtOAc - ヘキサンの勾配) により精製して、標記化合物 (196 mg、43 %) を明黄色の泡状物として生成した。MS : 457.1 (M + H⁺)。

【0171】

[B] 2 - [5 - (アゼチジン - 3 - イル - メチル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - 5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

【化37】



30

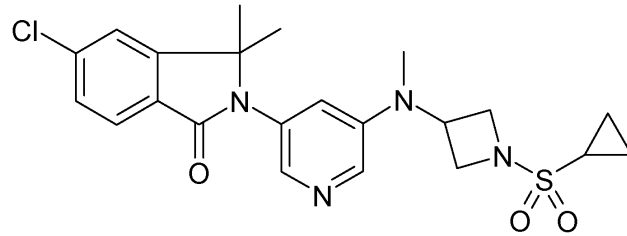
メタノール (12 mL) 中の 3 - { [5 - (6 - クロロ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メチル - アミノ } - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (196 mg、0.43 mmol)、塩化アセチル (0.56 mL) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。次に、真空下で濃縮して、粗生成物を明黄色の泡状物として与えた。それをさらに精製することなく次の反応工程において使用した。MS : 357.2 (M + H⁺)。

40

【0172】

[C] 5 - クロロ - 2 - [5 - [(1 - シクロプロピルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン

【化38】



10

DCM (5 mL) 中の 2 - [5 - (アゼチジン - 3 - イル - メチル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - 5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン (60 mg、0 . 17 mmol) 及び Et₃N (0 . 50 mL) の攪拌した溶液に、シクロプロパンスルホニルクロリド (31 mg、0 . 22 mmol) を 0 ° で加え、0 ° での攪拌を 1 時間続けた。得られた混合物を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出し、そして合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を与え、これを分取 HPLC により精製して、標記化合物 (19 mg、24 %) を白色の泡状物として与えた。MS : 461 . 1 (M + H⁺) 。

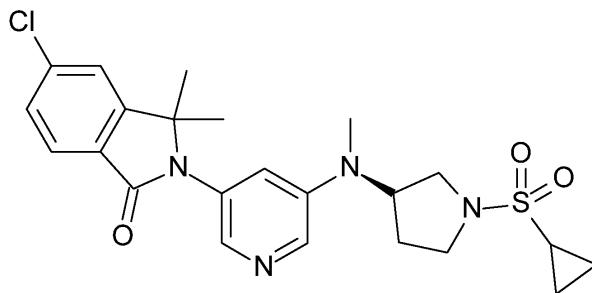
【0173】

実施例 4 及び実施例 5

20

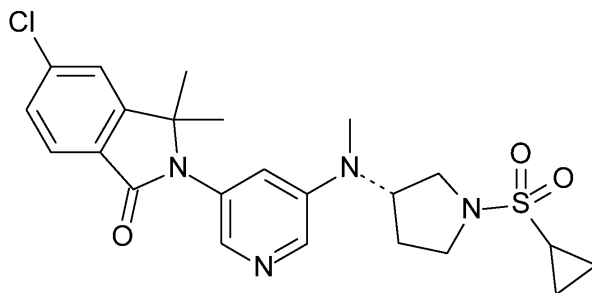
(+) - 5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 R 又は 3 S) - 1 - シクロプロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル] - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン及び (-) - 5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 S 又は 3 R) - 1 - シクロプロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル] - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン

【化39】



実施例 4, (+)-(R又はS)

30



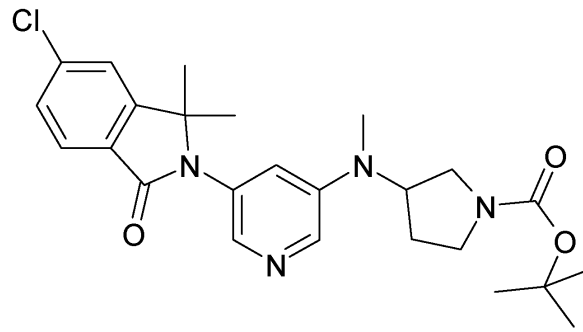
実施例 5, (-)-(S又はR)

40

【0174】

[A] 3 - { [5 - (6 - クロロ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メチル - アミノ } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化40】



10

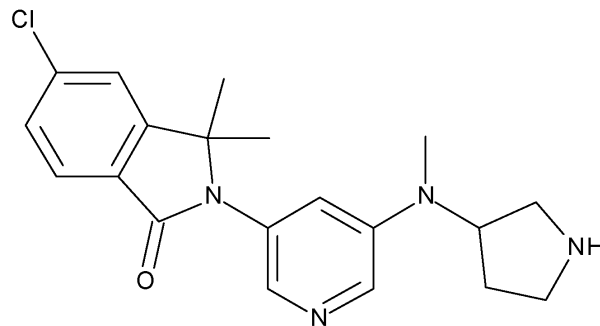
実施例3 [A] の調製について記載した手順と同様にして、3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを使用して、標記化合物を明黄色の泡状物として与えた (47%)。MS : 471 . 1 (M + H⁺)。

【0175】

[B] 5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [5 - (メチル - ピロリジン - 3 - イル - アミノ) - ピリジン - 3 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

【化41】

20



30

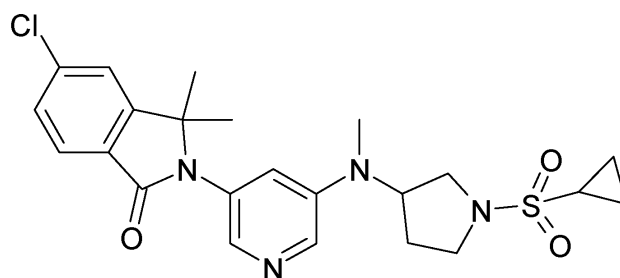
実施例3 [B] の調製について記載した手順と同様にして、標記化合物を明黄色の泡状物の粗生成物として得た。それをさらに精製することなく次の工程において使用した。MS : 371 . 2 (M + H⁺)。

【0176】

[C] (rac) - 5 - クロロ - 2 - { 5 - [(1 - シクロプロピルスルホニル - ピロリジン - 3 - イル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 3 - イル } - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

【化42】

40



50

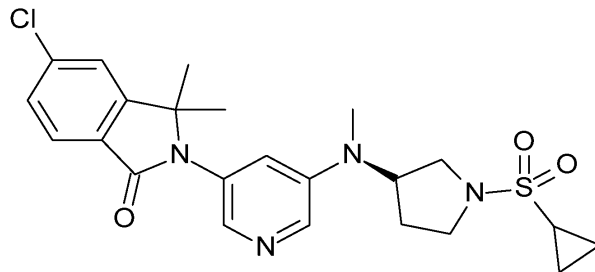
実施例 3 [C] の調製について記載した手順と同様にして、シクロプロパンスルホニルクロリドを使用して、標記化合物 (1 0 5 mg、4 0 %) を白色の泡状物のラセミ混合物として生成した。MS : 4 7 5 . 1 (M + H ⁺) 。

【 0 1 7 7 】

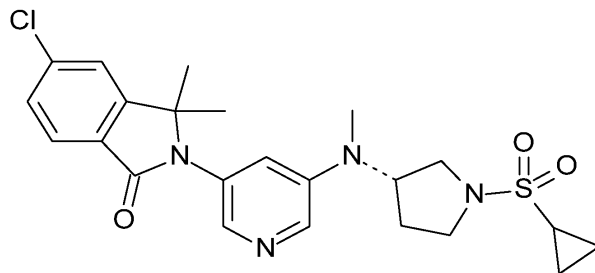
[D] (+) - 5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 R 又は 3 S) - 1 - シクロプロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル] - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン (実施例 4) 及び (-) - 5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 S 又は 3 R) - 1 - シクロプロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル] - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン (実施例 5)

【 化 4 3 】

10



実施例 4, (+)-(R又はS)



実施例 5, (-)-(S又はR)

20

標記化合物を、Chiralpak IAカラム (エタノール中 1 0 % A C N) の (rac) - 5 - クロロ - 2 - { 5 - [(1 - シクロプロピルスルホニル - ピロリジン - 3 - イル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 3 - イル } - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オンのキラル分離により調製して、(+) - 5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 R 又は 3 S) - 1 - シクロプロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル] - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン (1 0 mg、2 0 %、実施例 4)、MS : 4 7 5 . 1 (M + H ⁺) 及び (-) - 5 - クロロ - 2 - [5 - [[(3 S 又は 3 R) - 1 - シクロプロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル] - メチルアミノ] ピリジン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチルイソインドール - 1 - オン (1 2 . 5 mg、2 5 %、実施例 5) をオフホワイトの泡状物として与えた。MS : 4 7 5 . 1 (M + H ⁺) 。

30

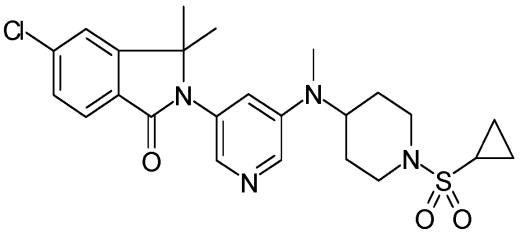
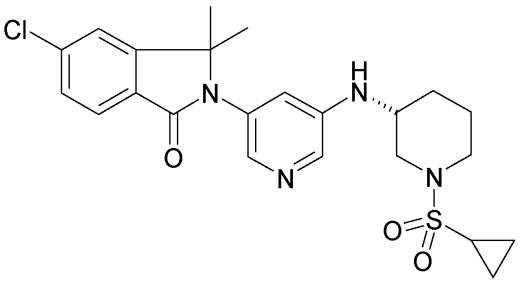
【 0 1 7 8 】

表 2 に列挙した以下の実施例は、適切な出発物質を使用し、実施例 1、2、3、4 (又は 5) の調製について記載した手順と同様に調製した：

表 2

40

【表 3】

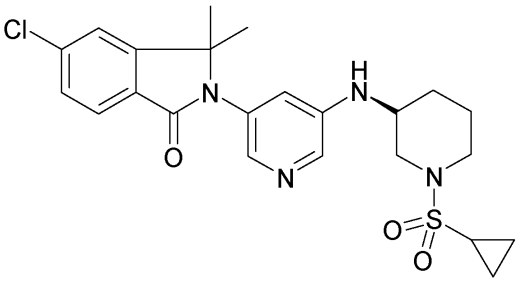
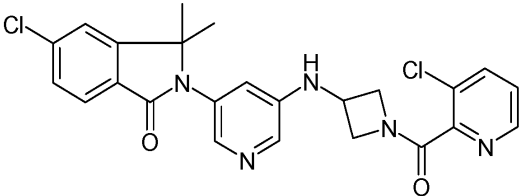
実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
6	<p>5-クロロ-2-[5-[(1-シクロプロピルスルホニルピペリジン-4-イル)-メチルアミノ]ピリジン-3-イル]-3,3-ジメチルイソインドール-1-オン</p>  <p>489.1</p>	<p>5-クロロ-3,3-ジメチル-2-[5-(メチルピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン及びシクロプロパンスルホニルクロリド</p>	<p>実施例 3</p>
7	<p>(+)-5-クロロ-2-[5-[[(3R 又は 3S)-1-シクロプロピルスルホニルピペリジン-3-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-3,3-ジメチルイソインドール-1-オン</p>  <p>475.1</p>	<p>3-[5-(6-クロロ-1,1-ジメチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-9) 及びシクロプロピルスルホニルクロリド</p>	<p>実施例 4 及びキラ ル分離</p>

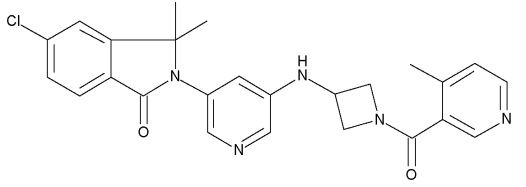
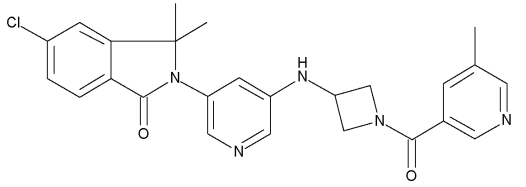
10

20

30

40

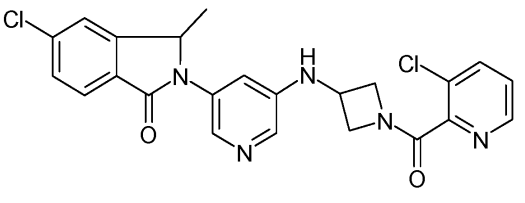
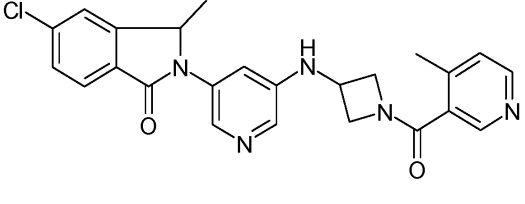
実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
8	<p>(-)-5-クロロ-2-[5-[[(3S 又は 3R)-1-シクロプロピルスルホニルピペリジン-3-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-3,3-ジメチルイソインドール-1-オン</p>  <p>475.1</p>	<p>3-[5-(6-クロロ-1,1-ジメチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-9) 及びシクロプロピルスルホニルクロリド</p>	<p>10 実施例 4 キラル分離 20</p>
9	<p>5-クロロ-2-[5-[[1-(3-クロロピリジン-2-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-3,3-ジメチルイソインドール-1-オン</p>  <p>482.1</p>	<p>2-[5-(アゼチジン-3-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-5-クロロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン (実施例 1[A]) 及び 3-クロロピリジン-2-カルボン酸</p>	<p>30 実施例 2 40</p>

実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
10	<p>5-クロロ-3,3-ジメチル-2-[5-[[1-(4-ピコリン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]イソインドール-1-オン</p>  <p>462.1</p>	<p>2-[5-(アゼチジン-3-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-5-クロロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン (実施例 1[A]) 及び 4-ピコリン-3-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p>
11	<p>5-クロロ-3,3-ジメチル-2-[5-[[1-(5-ピコリン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]イソインドール-1-オン</p>  <p>462.1</p>	<p>2-[5-(アゼチジン-3-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-5-クロロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン (実施例 1[A]) 及び 5-ピコリン-3-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p>

10

20

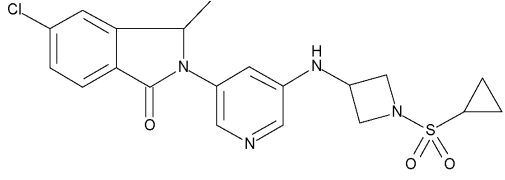
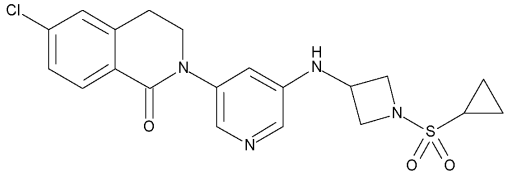
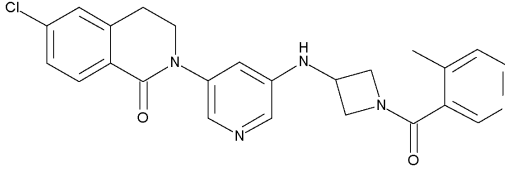
30

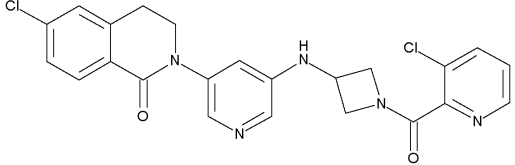
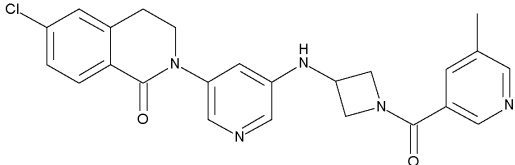
実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
12	<p>5-クロロ-2-[5-[[1-(3-クロロピリジン-2-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-3-メチル-3H-イソインドール-1-オン</p>  <p>468.1</p>	<p>3-[5-(5-クロロ-3-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 7) 及び 3-クロロピリジン-2-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p>
13	<p>5-クロロ-3-メチル-2-[5-[[1-(4-ピコリン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-3H-イソインドール-1-オン</p>  <p>448.1</p>	<p>3-[5-(5-クロロ-3-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 7) 及び 4-ピコリン-3-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p>

10

20

30

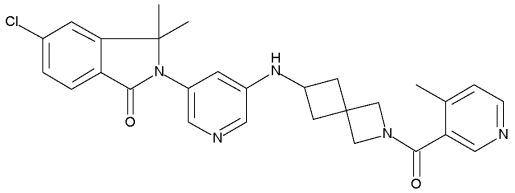
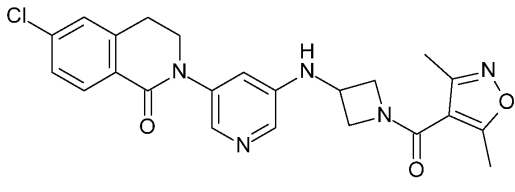
実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
14	<p>5-クロロ-2-[5-[(1-シクロプロピルスルホニルアゼチジン-3-イル)アミノ]ピリジン-3-イル]-3-メチル-3H-イソインドール-1-オン</p>  <p>433.1</p>	<p>3-[5-(5-クロロ-3-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-7) 及びシクロプロパンスルホニルクロリド</p>	<p>実施例 1</p> <p>10</p>
15	<p>6-クロロ-2-[5-[(1-シクロプロピルスルホニルアゼチジン-3-イル)アミノ]ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン</p>  <p>433.1</p>	<p>3-[5-(6-クロロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-イソキノリン-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-8) 及びシクロプロパンスルホニルクロリド</p>	<p>実施例 1</p> <p>20</p> <p>30</p>
16	<p>6-クロロ-2-[5-[[1-(4-ピコリン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン</p>  <p>448.1</p>	<p>3-[5-(6-クロロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-イソキノリン-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-8) 及び 4-ピコリン-3-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p> <p>40</p>

実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
17	<p>6-クロロ-2-[5-[1-(3-クロロピリジン-2-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン</p>  <p>468.1</p>	<p>3-[5-(6-クロロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-イソキノリン-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-8) 及び 3-クロロピリジン-2-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p>
18	<p>6-クロロ-2-[5-[1-(5-ピコリン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン</p>  <p>448.1</p>	<p>3-[5-(6-クロロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-イソキノリン-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-8) 及び 4-ピコリン-3-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p>

10

20

30

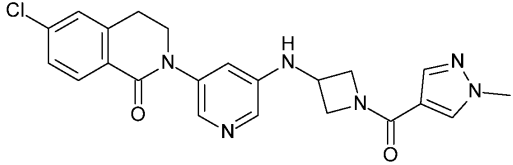
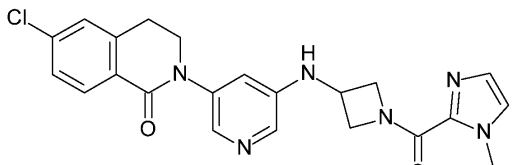
実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
19	<p>5-クロロ-3,3-ジメチル-2-[5-[[2-(4-ピコリン-3-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]イソインドール-1-オン</p>  <p>502.1</p>	<p>6-[5-(6-クロロ-1,1-ジメチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 10) 及び 4-ピコリン-3-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p>
20	<p>6-クロロ-2-[5-[[1-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン</p>  <p>452.1</p>	<p>3-[5-(6-クロロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-イソキノリン-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-8) 及び 3,5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p>

10

20

30

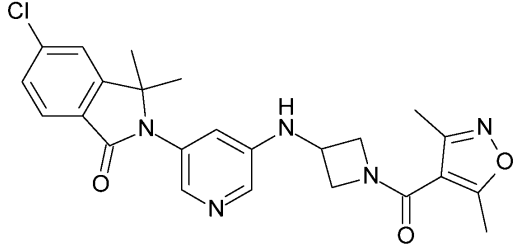
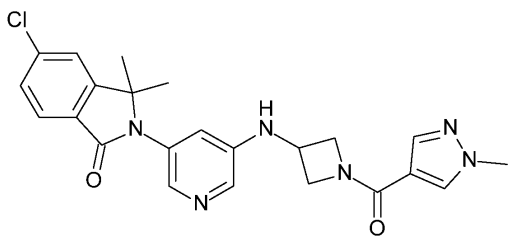
40

実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
21	<p>6-クロロ-2-[5-[[1-(1-メチルピラゾール-4-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン</p>  <p>437.1</p>	<p>3-[5-(6-クロロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-イソキノリン-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-8) 及び 1-メチルピラゾール-4-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p>
22	<p>6-クロロ-2-[5-[[1-(1-メチルイミダゾール-2-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン</p>  <p>437.1</p>	<p>3-[5-(6-クロロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-1<i>H</i>-イソキノリン-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-8) 及び 1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p>

10

20

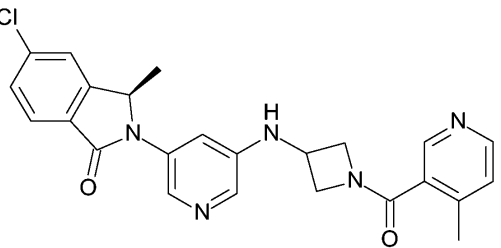
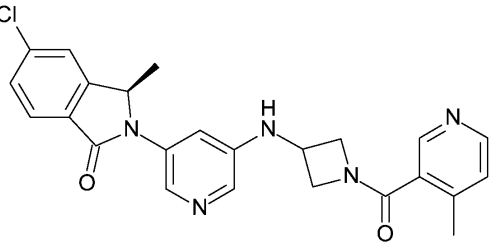
30

実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
23	<p>5-クロロ-2-[5-[[1-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]-3,3-ジメチル-イソインドリン-1-オン</p>  <p>466.1</p>	<p>2-[5-(アゼチジン-3-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-5-クロロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン (実施例 1[A]) 及び 3,5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p>
24	<p>5-クロロ-3,3-ジメチル-2-[5-[[1-(1-メチルピラゾール-4-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]イソインドリン-1-オン</p>  <p>451.1</p>	<p>2-[5-(アゼチジン-3-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-5-クロロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン (実施例 1[A]) 及び 1-メチルピラゾール-4-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p>

10

20

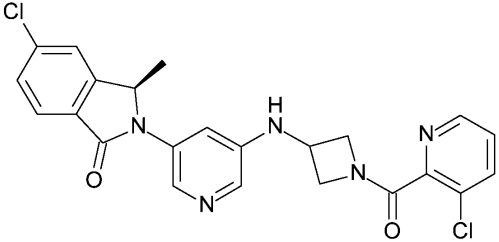
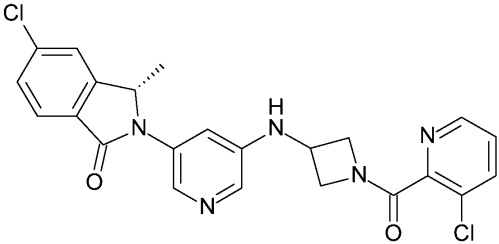
30

実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
25	<p>(3R 又は 3S)-5-クロロ-3-メチル-2-[5-[[1-(4-ピコリン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]イソインドリン-1-オン</p>  <p>448. 1</p>	<p>クロロ-3-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-7) 及び 4-ピコリン-3-カルボン酸</p>	<p>実施例 2 及びキララル分離</p>
26	<p>(3S 又は 3R)-5-クロロ-3-メチル-2-[5-[[1-(4-ピコリン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]イソインドリン-1-オン</p>  <p>448. 1</p>	<p>クロロ-3-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-7) 及び 4-ピコリン-3-カルボン酸</p>	<p>実施例 2 及びキララル分離</p>

10

20

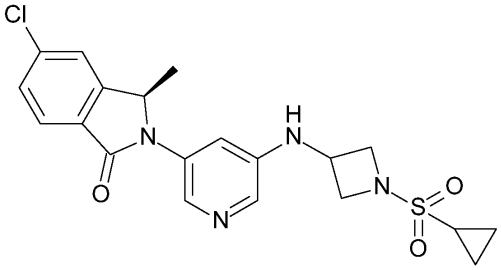
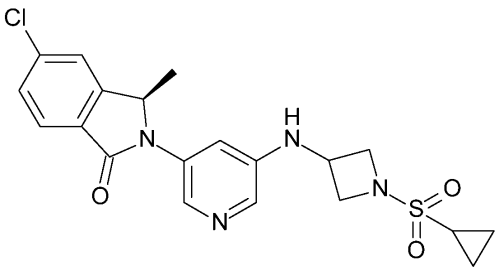
30

実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
27	<p>(3R 又は 3S)-5-クロロ-2-[5-[[1-(3-クロロピリジン-2-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]-3-メチル-イソインドリン-1-オン</p>  <p>468.1</p>	<p>クロロ-3-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-7) 及び 3-クロロピリジン-2-カルボン酸</p>	<p>実施例 2 及びキラ ル分離</p>
28	<p>(3S 又は 3R)-5-クロロ-2-[5-[[1-(3-クロロピリジン-2-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]-3-メチル-イソインドリン-1-オン</p>  <p>468.1</p>	<p>クロロ-3-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-7) 及び 3-クロロピリジン-2-カルボン酸</p>	<p>実施例 2 及びキラ ル分離</p>

10

20

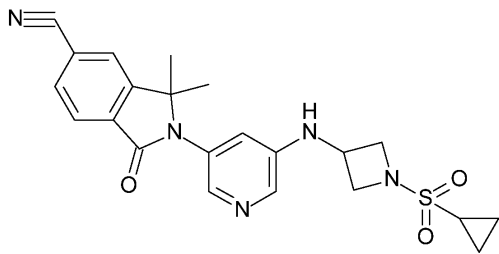
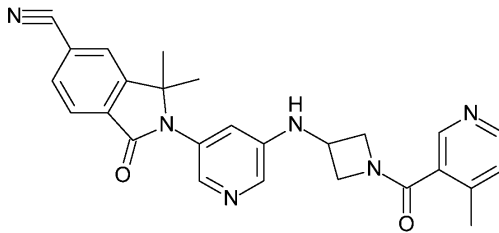
30

実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
29	<p>(3R 又は 3S)-5-クロロ-2-[5-[(1-シクロプロピルスルホニルアゼチジン-3-イル)アミノ]-3-ピリジル]-3-メチル-イソインドリン-1-オン</p>  <p>433.1</p>	<p>クロロ-3-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-7) 及びシクロプロパンスルホニルクロリド</p>	<p>実施例 1 及びキラ ル分離</p>
30	<p>(3S 又は 3R)-5-クロロ-2-[5-[(1-シクロプロピルスルホニルアゼチジン-3-イル)アミノ]-3-ピリジル]-3-メチル-イソインドリン-1-オン</p>  <p>433.1</p>	<p>クロロ-3-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミノ]-アゼチジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル (中間体 A-7) 及びシクロプロパンスルホニルクロリド</p>	<p>実施例 1 及びキラ ル分離</p>

10

20

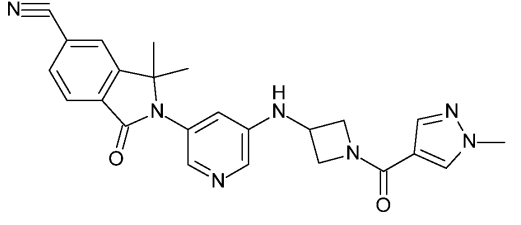
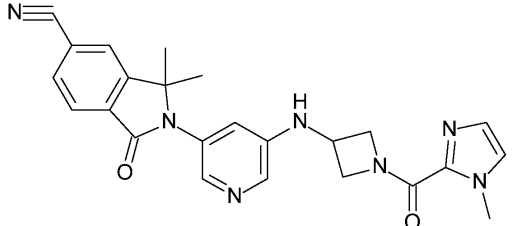
30

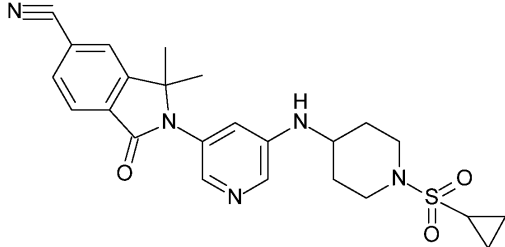
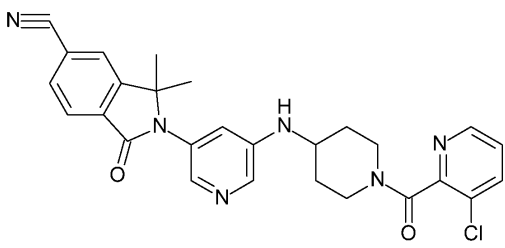
実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
31	<p>2-[5-[(1-シクロプロピルスルホニルアゼチジン-3-イル)アミノ]-3-ピリジル]-3,3-ジメチル-1-オキソ-イソインドリン-5-カルボニトリル</p>  <p>438.1</p>	<p><i>tert</i>-ブチル 3-[[5-(6-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-イソインドリン-2-イル)-3-ピリジル]アミノ]アゼチジン-1-カルボキシラート (中間体 11) 及びシクロプロパンスルホニルクロリド</p>	<p>実施例 1</p>
32	<p>3,3-ジメチル-2-[5-[[1-(4-ピコリン-3-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-カルボニトリル</p>  <p>453.1</p>	<p><i>tert</i>-ブチル 3-[[5-(6-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-イソインドリン-2-イル)-3-ピリジル]アミノ]アゼチジン-1-カルボキシラート (中間体 11) 及び 4-ピコリン-3-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p>

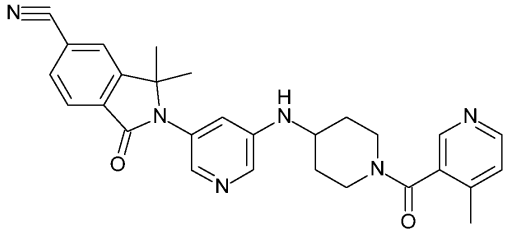
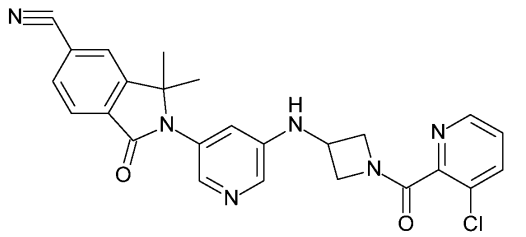
10

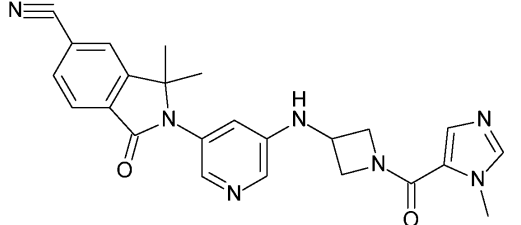
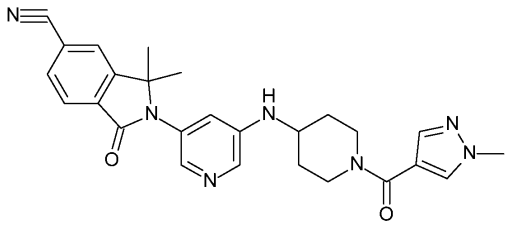
20

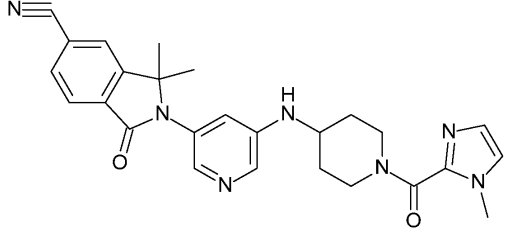
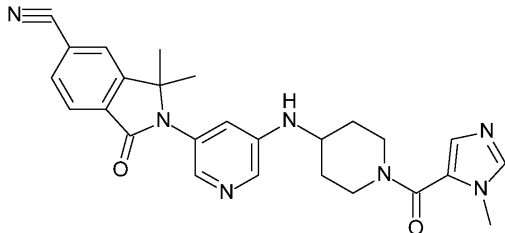
30

実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
33	<p>3, 3-ジメチル-2-[5-[[1-(1-メチルピラゾール-4-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-カルボニトリル</p>  <p>442.1</p>	<p><i>tert</i>-ブチル 3-[[5-(6-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-イソインドリン-2-イル)-3-ピリジル]アミノ]アゼチジン-1-カルボキシラート (中間体 11) 及び 1-メチルピラゾール-4-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p> <p>10</p>
34	<p>3, 3-ジメチル-2-[5-[[1-(1-メチルイミダゾール-2-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-カルボニトリル</p>  <p>442.1</p>	<p><i>tert</i>-ブチル 3-[[5-(6-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-イソインドリン-2-イル)-3-ピリジル]アミノ]アゼチジン-1-カルボキシラート (中間体 11) 及び 1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p> <p>20</p> <p>30</p>

実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
35	<p>2-[5-[(1-シクロプロピルスルホニル-4-ピペリジル)アミノ]-3-ピリジル]-3,3-ジメチル-1-オキソ-イソインドリン-5-カルボニトリル</p>  <p>466.1</p>	<p><i>tert</i>-ブチル 4-[[5-(6-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-イソインドリン-2-イル)-3-ピリジル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 12) 及びシクロプロパンスルホニルクロリド</p>	<p>実施例 1</p> <p>10</p>
36	<p>2-[5-[[1-(3-クロロピリジン-2-カルボニル)-4-ピペリジル]アミノ]-3-ピリジル]-3,3-ジメチル-1-オキソ-イソインドリン-5-カルボニトリル</p>  <p>501.1</p>	<p><i>tert</i>-ブチル 4-[[5-(6-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-イソインドリン-2-イル)-3-ピリジル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 12) 及び 3-クロロピリジン-2-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p> <p>20</p> <p>30</p>

実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
37	<p>3,3-ジメチル-2-[5-[[1-(4-ピコリン-3-カルボニル)-4-ピペリジル]アミノ]-3-ピリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-カルボニトリル</p>  <p>481.1</p>	<p><i>tert</i>-ブチル 4-[[5-(6-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-イソインドリン-2-イル)-3-ピリジル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシラート (中間体 12) 及び 4-ピコリン-3-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p> <p>10</p>
38	<p>2-[5-[[1-(3-クロロピリジン-2-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]-3,3-ジメチル-1-オキソ-イソインドリン-5-カルボニトリル</p>  <p>473.1</p>	<p><i>tert</i>-ブチル 3-[[5-(6-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-イソインドリン-2-イル)-3-ピリジル]アミノ]アゼチジン-1-カルボキシラート (中間体 11) 及び 3-クロロピリジン-2-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p> <p>20</p> <p>30</p>

実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
39	<p>3,3-ジメチル-2-[5-[[1-(3-メチルイミダゾール-4-カルボニル)アゼチジン-3-イル]アミノ]-3-ピリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-カルボニトリル</p>  <p>442.1</p>	<p><i>tert</i>-ブチル 3-[[5-(6-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-イソインドリン-2-イル)-3-ピリジル]アミノ]アゼチジン-1-カルボキシラート (中間体 11) 及び 3-メチルイミダゾール-4-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p> <p>10</p>
40	<p>3,3-ジメチル-2-[5-[[1-(1-メチルピラゾール-4-カルボニル)-4-ピペリジル]アミノ]-3-ピリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-カルボニトリル</p>  <p>470.1</p>	<p><i>tert</i>-ブチル 4-[[5-(6-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-イソインドリン-2-イル)-3-ピリジル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシラート (中間体 12) 及び 1-メチルピラゾール-4-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p> <p>20</p> <p>30</p>

実施例	名称 / 構造 / MS (M+H ⁺)	反応物	参照
41	<p>3,3-ジメチル-2-[5-[[1-(1-メチルイミダゾール-2-カルボニル)-4-ピペリジル]アミノ]-3-ピリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-カルボニトリル</p>  <p>470.1</p>	<p><i>tert</i>-ブチル 4-[[5-(6-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-イソインドリン-2-イル)-3-ピリジル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシラート (中間体 12) 及び 1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p> <p>10</p>
42	<p>3,3-ジメチル-2-[5-[[1-(3-メチルイミダゾール-4-カルボニル)-4-ピペリジル]アミノ]-3-ピリジル]-1-オキソ-イソインドリン-5-カルボニトリル</p>  <p>470.1</p>	<p><i>tert</i>-ブチル 4-[[5-(6-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-イソインドリン-2-イル)-3-ピリジル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシラート (中間体 12) 及び 3-メチルイミダゾール-4-カルボン酸</p>	<p>実施例 2</p> <p>20</p> <p>30</p>

【 0 1 7 9 】

実施例 A

式 (I) の化合物は、それ自体既知のやり方で、以下の組成の錠剤の製造用の活性成分として使用することができる：

	1 錠当たり	
活性成分	2 0 0 mg	40
微晶質セルロース	1 5 5 mg	
トウモロコシデンプン	2 5 mg	
タルク	2 5 mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 0 mg	
	4 2 5 mg	

【 0 1 8 0 】

実施例 B

式 (I) の化合物は、それ自体既知のやり方で、以下の組成のカプセル剤の製造用の活性成分として使用することができる：

	1 カプセル当たり	50
--	-----------	----

活性成分	1 0 0 . 0 mg
トウモロコシデンプン	2 0 . 0 mg
乳糖	9 5 . 0 mg
タルク	4 . 5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 mg
	2 2 0 . 0 mg

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/444
A 6 1 K	31/4725 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (72)発明者 チェン, ウェンミン
中華人民共和国、シャanghai 200021、ウエスト・ジンリン・ロード、ナンバー28、シー
/オー・シャanghai・フォーリン・サービス・カンパニー・リミテッド
- (72)発明者 ホルンスベルガー, ブノワ
フランス国、エフ - 68130 アルトキルシュ、リュ・デ・スルス 9
- (72)発明者 クーン, ベルト
スイス国、ツェーハー - 4153 ライナッハ・ペーエル、ヒンターリンデンヴェーク 26アー
リウ, ヨンフウ
- (72)発明者 中華人民共和国、シャanghai 200093、ヤンブー・ディストリクト、コンジアン・ロード、
レーン652、ナンバー5、ルーム303
- (72)発明者 メルキ, ハンス・ペー
スイス国、ツェーハー - 4059 バーゼル、ゼルティスベルガーシュトラッセ 75
- (72)発明者 マルティン, ライナー・エー
スイス国、ツェーハー - 4056 バーゼル、フォーゲゼンシュトラッセ 47
- (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 - 4051 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anghai 200135、ブードン、ジンシウ・ロード、レーン300、ナン
バー20、ルーム101
- (72)発明者 ワン, リーシャ
スイス国、ツェーハー - 4125 リーエン、レーベンシュトラッセ 10
- (72)発明者 ツォウ, ミンウェイ
中華人民共和国、シャanghai 101210、チュアン・ベイ・ロード、レーン3046、ルーム
1505

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 国際公開第2013/037779(WO, A1)
国際公開第2013/041591(WO, A1)
特表2011-520799(JP, A)
国際公開第2012/035078(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 401/14
CAplus/REGISTRY(STN)