

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5260496号
(P5260496)

(45) 発行日 平成25年8月14日 (2013. 8. 14)

(24) 登録日 平成25年5月2日 (2013. 5. 2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 498/04 (2006. 01)

C O 7 D 498/04 1 1 2 Q

C O 7 D 513/04 (2006. 01)

C O 7 D 498/04 C S P

A 6 1 K 31/5383 (2006. 01)

C O 7 D 513/04 3 7 5

A 6 1 K 31/542 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/542

請求項の数 11 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-504755 (P2009-504755)
(86) (22) 出願日 平成19年4月12日 (2007. 4. 12)
(65) 公表番号 特表2009-533395 (P2009-533395A)
(43) 公表日 平成21年9月17日 (2009. 9. 17)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2007/053585
(87) 国際公開番号 W02007/116099
(87) 国際公開日 平成19年10月18日 (2007. 10. 18)
審査請求日 平成22年4月9日 (2010. 4. 9)
(31) 優先権主張番号 620/06
(32) 優先日 平成18年4月12日 (2006. 4. 12)
(33) 優先権主張国 スイス (CH)

(73) 特許権者 506250206
シュペーデル・エクスペリメンタ・アーゲ
ー
S P E E D E L E X P E R I M E N T A
A G
スイス国、ツェーハー 4 1 2 3 アルシ
ュヴィル、ゲヴェルベシュトラッセ 1 4
(74) 代理人 100078662
弁理士 津国 肇
(74) 代理人 100113653
弁理士 東田 幸四郎
(74) 代理人 100116919
弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

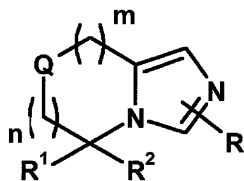
(54) 【発明の名称】 イミダゾ化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



(I)

10

[式中、

R は、重水素、ハロゲン又は水素であり；

R¹ は、アリール - C₀ ~ C₄ - アルキルであり、1 ~ 4 個の C₀ ~ C₈ アルキルカルボニル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、又はオキシにより置換されていてもよく；R₂ は、a) 水素であるか；あるいはb) C₁ ~ C₈ アルキルであり、1 ~ 4 個の C₁ ~ C₈ アルキル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、又はオキシにより置換されていてもよく；

20

Q は、酸素又は硫黄であり；
m は、数 0、1 又は 2 であり；
n は数 0、1 又は 2 である

(ここで、m 及び n は同時に 0 ではない)]
の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 2】

R が重水素又は水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が、場合によりモノ -、ジ - 又はトリ - 置換フェニルである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] チアジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

4 - (5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

4 - (5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] チアジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

4 - (5 - エチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

20

4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) - 2 - フルオロベンゾニトリル

5 - (4 - ニトロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンゾニトリル

5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

30

1 - [4 - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) フェニル] エタノン、

4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) - フタロニトリル、及び

(R) - 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) ベンゾニトリル、及び

(S) - 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

40

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物又は薬学的に許容しうるその塩の、医薬の製造のための使用。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物又は薬学的に許容しうるその塩の、高アルドステロン症により引き起こされる病理学的状态を予防し、その病理学的状态の進行を遅らせ、あるいはその病理学的状态を治療するためのヒト用医薬の製造のための使用。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物又は薬学的に許容しうるそ

50

の塩の、過剰コルチゾール放出により引き起こされる病理学的状態を予防し、その病理学的状態の進行を遅らせ、あるいはその病理学的状態を治療するためのヒト用医薬の製造のための使用。

【請求項 8】

治療上有効な量の、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物又は薬学的に許容しうるその塩を含む、高アルドステロン症により引き起こされる病理学的状態を予防し、その病理学的状態の進行を遅らせ、あるいはその病理学的状態を治療するための医薬品。

【請求項 9】

治療上有効な量の、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物又は薬学的に許容しうるその塩を含む、過剰コルチゾール放出により引き起こされる病理学的状態を予防し、その病理学的状態の進行を遅らせ、あるいはその病理学的状態を治療するための医薬品。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物又は薬学的に許容しうるその塩、及び従来の賦形剤を含む、医薬品。

【請求項 11】

a) 請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物又は薬学的に許容しうるその塩、及び b) 活性成分が血圧低下効果、変力効果、代謝効果又は脂質低下効果を有する少なくとも一種の医薬形態からなる、生成物又は個々の成分で構成されるキットの形態における医薬の組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、新規な複素環式化合物、それらの化合物を調製するための方法、それらを含む有する医薬品、及び活性な医薬成分、特にアルドステロンシンターゼ阻害剤としてのそれらの使用に関する。

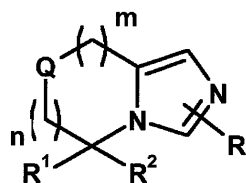
【0002】

本発明の詳細な説明

本発明は、第一に、一般式 (I) :

【0003】

【化 3】



(I)

【0004】

[式中、

R は、重水素、ハロゲン又は水素であり；

R¹ は、アリール - C₀ ~ C₄ - アルキル又はヘテロシクリル - C₀ ~ C₄ - アルキルであり、これらのラジカルは、1 ~ 4 個の C₁ ~ C₈ アルコキシ、C₁ ~ C₈ アルコシカルボニル、C₁ ~ C₈ アルキル、C₀ ~ C₈ アルキルカルボニル、C₁ ~ C₈ アルキルスルホニル、場合により置換されているアリール、アリール - C₀ ~ C₄ アルコシカルボニル、シアノ、ハロゲン、場合により置換されているヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、オキシド、オキソ、トリ - C₁ ~ C₄ - アルキルシリル、トリフルオロメトキシ又はトリフルオロメチルにより置換されていてもよく；

R_2 は、a) 重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ又は水素であるか；あるいは
 b) $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_0 \sim C_4$ アルキルカルボニル、アリール - $C_0 \sim C_4$ アルキル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又はヘテロシクリル - $C_0 \sim C_4$ アルキルであり、これらのラジカルは、1 ~ 4 個の $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_0 \sim C_8$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、場合により置換されているアリール、アリール - $C_0 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、場合により置換されているヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、オキシド、オキソ、トリ - $C_1 \sim C_4$ アルキルシリル、トリフルオロメトキシ又はトリフルオロメチルにより置換されていてもよく；

Q は、酸素又は硫黄であり；

m は、数 0、1 又は 2 であり；

n は数 0、1 又は 2 である

(ここで、m 及び n は同時に 0 ではない)]

の化合物、及びその塩、好ましくはその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0005】

アリールという用語は、一般に炭素原子 6 ~ 14 個、好ましくは 6 ~ 10 個を含む、ヒュッケル則に従う単環式、二環式又は三環式芳香族炭化水素を表わし、例えばフェニル、ナフチル、例えば 1 - もしくは 2 - ナフチル、又は、アントラセニルである。炭素原子 6 ~ 10 個を有するアリール、特にフェニル又は 1 - もしくは 2 - ナフチルが好ましい。前記ラジカルは、非置換でも、又は 1 度以上、例えば 1 度もしくは 2 度置換されてもよく、その場合、置換基は、任意の位置、例えばフェニルラジカルのお、m もしくは p 位又は 1 - もしくは 2 - ナフチルラジカルのおもしくは 4 位にあってもよく、かつまた複数の同一のもしくは異なる置換基が存在してもよい。アリールラジカル又は好ましいフェニルもしくはナフチルラジカル上の置換基の例は： $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_0 \sim C_8$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、場合により置換されているアリール、アリール - $C_0 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、場合により置換されているヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、トリ - $C_1 \sim C_4$ アルキルシリル、トリフルオロメトキシ又はトリフルオロメチルである。

【0006】

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

【0007】

ヘテロシクリルという用語は、飽和、部分飽和又は不飽和の、4 ~ 8 員、特に好ましくは 5 員の単環式、飽和、部分飽和又は不飽和の、7 ~ 12 員、特に好ましくは 9 ~ 10 員の二環式かつまた部分飽和又は不飽和の、9 ~ 12 員の三環式を表し、環の少なくとも 1 つに N、O 又は S 原子を含み、1 つの環に更なる N、O 又は S 原子が存在することも可能である。これらのラジカルは、非置換でも、又は 1 度以上、例えば 1 度もしくは 2 度置換されてもよく、また、複数の同一のもしくは異なる置換基が存在してもよい。ヘテロシクリルラジカル上の置換基の例は： $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_0 \sim C_8$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、場合により置換されているアリール、アリール - $C_0 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、場合により置換されているヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、オキシド、オキソ、トリ - $C_1 \sim C_4$ アルキルシリル、トリフルオロメトキシ又はトリフルオロメチルである。

【0008】

飽和ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_4$ アルキルは、例えばアゼパニル、アゼチジニル、アジリジニル、3, 4 - ジヒドロキシピロリジニル、2, 6 - ジメチルモルホリニル、3, 5 - ジメチルモルホリニル、ジオキサニル、[1, 4] ジオキセパニル、ジオキサラニル、

10

20

30

40

50

4, 4 - ジオキソチオモルホリニル、ジチアニル、ジチオラニル、2 - ヒドロキシメチルピロリジニル、4 - ヒドロキシピペリジニル、3 - ヒドロキシピロリジニル、4 - メチルピペラジニル、1 - メチルピペリジニル、1 - メチルピロリジニル、モルホリニル、オキサチアニル、オキセパニル、2 - オキソ - アゼパニル、2 - オキソ - イミダゾリジニル、2 - オキソ - オキサゾリジニル、2 - オキソ - ピペリジニル、4 - オキソ - ピペリジニル、2 - オキソ - ピロリジニル、2 - オキソ - テトラヒドロピリミジニル、4 - オキソ - チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル又はチオモルホリニルである。

【0009】

10

部分飽和二環式ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_4$ アルキルは、例えば 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 4] オキサジニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラニル又は 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾチアゾリルである。

【0010】

不飽和二環式ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_4$ アルキルは、例えばベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ [d] イソチアゾリル、ベンゾ [d] イソオキサゾリル、ベンゾ [b] チオフエン - イル、キノリニル、イミダゾ [1, 5 - a] ピリジニル、インダゾリル、インドリル又はイソキノリニルである。

【0011】

不飽和単環式ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_4$ アルキルは、例えばイミダゾリル、オキサゾリル、ピリジリル、ピロリル、テトラゾリル、チアゾリル又はチオフエニルである。

20

【0012】

$C_2 \sim C_8$ アルケニルは、例えばエテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、第2級ブテニル、第3級ブテニル、又はペンテニル、ヘキセニルもしくはヘプテニル基である。

【0013】

$C_2 \sim C_8$ アルキニルは、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、又はペンチニル、ヘキシニルもしくはヘプチニル基である。

【0014】

$C_1 \sim C_8$ アルコキシは、例えば $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ又はペントキシであるが、また、ヘキソキシ又はヘプトキシ基でもよい。

30

【0015】

$C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニルは、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第2級ブトキシカルボニル又は第3級ブトキシカルボニルである。

【0016】

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

40

【0017】

$C_1 \sim C_8$ アルキルは、直鎖又は分岐鎖状及び/又は架橋型であってよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、又はペンチル、ヘキシルあるいはヘプチル基である。

【0018】

$C_0 \sim C_8$ アルキルカルボニルは、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、第2級ブチルカルボニル又は第3級ブチルカルボニルである。

50

【0019】

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

【0020】

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、好ましくは3 - 、5 - 又は6 - 員シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。

【0021】

ハロゲンは、例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素である。

10

【0022】

下記に記述する化合物群は、限定されたと見なすべきでなく、逆に、これらの化合物群の一部は、有意義に、互いにもしくは上に示した定義によって換えても、又は省いてもよく、例えば一般的な定義をより具体的な定義に換えてもよい。記述する定義は、例えば通常の原子価などの一般的な化学原理の範囲内に当てはまる。

【0023】

R は、好ましくは重水素又は水素である。

【0024】

R^1 は、好ましくはアリール、特に好ましくはモノ - 、ジ - 又はトリ - 置換フェニル、又はヘテロシクリル、特に好ましくは、場合によりモノ - 、ジ - 又はトリ - 置換、ベンゾフラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[d]イソチアゾリル、ベンゾ[d]イソオキサゾリル、ベンゾ[b]チオフェニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、オキサゾリル、ピリジル、ピロリル、チアゾリル又はチオフェニルである。

20

【0025】

R^2 は、好ましくは $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、アリール - $C_0 \sim C_4$ アルキル、重水素、ハロゲン、シアノ又は水素である。

【0026】

n は、好ましくは数0又は1である。n は、特に好ましくは数1である。

【0027】

m は、特に好ましくは数1である。

30

【0028】

アリール又はヘテロシクリルの好ましい置換基は、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、場合により置換されているアリール、シアノ、ハロゲン、場合により置換されているヘテロシクリル、ニトロ、オキシド、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はトリメチルシラニルである。アリール又はヘテロシクリルの特に好ましい置換基はアセチル、臭素、塩素、シアノ、フッ素、メタンスルホニル、メトキシ、ニトロ、オキサゾリル、オキシド、場合により置換されているフェニル、場合により置換されているテトラゾリル、場合により置換されているチアゾリル又は場合により置換されているチオフェニルである。

40

【0029】

同様に、 R^1 は、好ましくはモノ - 、ジ - 又はトリ - 置換不飽和ヘテロシクリル置換基であり、置換基は好ましくは、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニル、 $C_0 \sim C_8$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、場合により置換されているアリール、アリール - $C_0 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、場合により置換されているヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、オキシド、オキソ、トリ - $C_1 \sim C_4$ アルキルシリル、トリフルオロメトキシ及びトリフルオロメチルからなる群より選択される。

【0030】

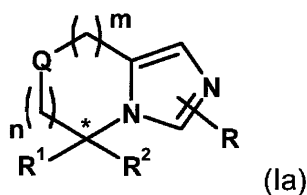
式(I)の特に好ましい化合物は、一般式(I a)の化合物、及びその塩、好ましくは

50

薬学的に許容しうるその塩である。

【 0 0 3 1 】

【 化 4 】



【 0 0 3 2 】

[式中、

R、R¹、R²、Q、m及びnは、式 (I) の化合物について上記で示した意味を有し、上記の好ましさが同様に該当する。

* は不斉炭素原子を意味する。

【 0 0 3 3 】

少なくとも1個の不斉炭素原子を有する式 (I) もしくは (I a) の化合物は、光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物又はラセミ体の形態として存在することができる。第2の不斉炭素原子を有する化合物は、光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー性ラセミ体、ジアステレオマー性ラセミ体の混合物又はメソ化合物の形態で存在することができる。本発明は、これらのすべての形態を含む。鏡像異性体の混合物、ラセミ体、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー性ラセミ体又はジアステレオマー性ラセミ体の混合物は、従来の方法、例えばラセミ体分割、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLC等により分別することができる。

【 0 0 3 4 】

式 (1 a) の化合物は、* として表される不斉炭素原子を少なくとも1個有する。式 (1 a) の化合物は、示された不斉炭素原子のまわりで特定の配置を有する単一の化合物と理解されるべきである。ラセミ化合物に至る合成法を使用する場合には、ラセミ体の分割は、従来の様式で、例えばキラルHPLCカラムにより実施される。本発明に記載される式 (1 a) の化合物は、著しいアルドステロンシンターゼ及び/又は11-β-ヒドロキシラーゼ阻害活性及び低いアロマターゼ阻害活性を示す。上述のアロマターゼ阻害活性は、当業者が十分に認識し、また下記に記載するとおり、市販のCyp19酵素阻害キット、好ましくは、以降に記載するCyp19/メトキシ-4-トリフルオロメチル-クマリン(MFC)高処理阻害キット(Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA)を使用して気楽に求めることができる。上記の阻害キットにおいては、式 (1 a) の化合物は、「*」で表される不斉炭素原子のまわりで逆の配置を有する式 (1 a) の化合物より、少なくとも10倍低い、好ましくは20倍低い、より好ましくは40倍低い活性を示す。より低い阻害活性は、より高いIC₅₀値に対応する。

【 0 0 3 5 】

【 表 1 】

CYP19阻害についての実施例:

実施例番号	IC50 値 [nM]
18	8346.3
18の対掌体	4.8

【 0 0 3 6 】

「薬学的に許容しうる塩」という表現は、無機酸又は有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタン

10

20

30

40

50

スルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩を含む。塩形成性基を含有する化合物の塩は、特に酸付加塩、塩基等との塩であり、適切な場合、2個以上の塩形成基が存在する場合、混合塩であるか分子内塩である。

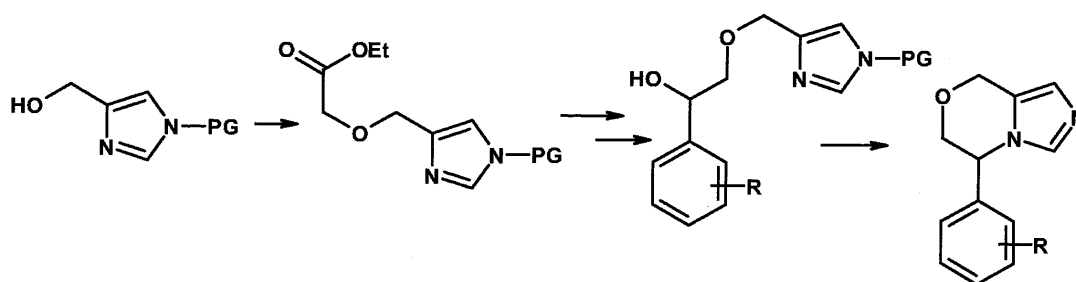
【0037】

式(I)もしくは(Ia)の化合物は、文献にそれ自体が開示されている調製方法と同様にして、(1H-イミダゾール-4-イル)メタノールを(1H-イミダゾール-4-イルメトキシ)酢酸メチルに変換し、続いてグリニャールを添加し、その後還元し(又はその逆で)、閉環して(スキームI)、調製することができる。

【0038】

【化5】

スキームI:



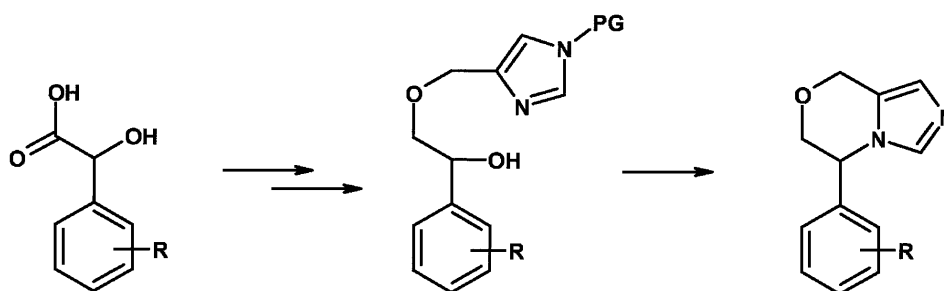
【0039】

代替的には、式(I)もしくは(Ia)の化合物は、文献にそれ自体が開示されている調製方法と同様にして、ヒドロキシフェニル酢酸誘導体から出発して、(1H-イミダゾール-4-イル)メタノールと反応させ、続いて還元し、その後閉環して(スキームII)、得ることができる。

【0040】

【化6】

スキームII:



【0041】

四置換されている式(I)もしくは(Ia)の化合物は、文献にそれ自体が開示されている調製方法と同様にして、適切に置換されている2-アミノエタノールから出発して、例えばorg. Lett 7 (5), (2005) pp. 937-939と同様に、5-スピロモルホリン-3-オンに変換し、それを次に、US 4401597に開示されている方法と同様に、式(I)もしくは(Ia)の化合物に変換して(スキームIII)、得ることができる。

【0042】

10

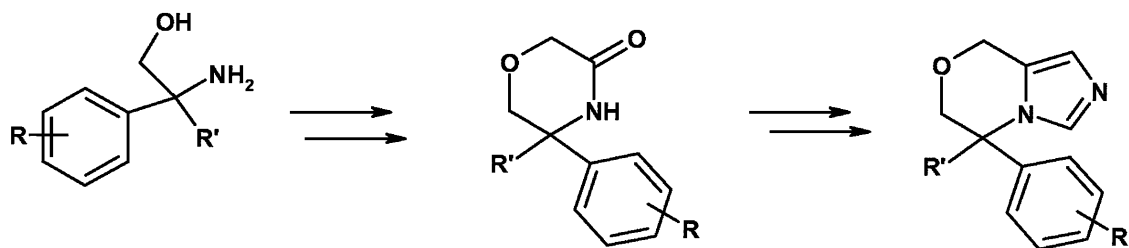
20

30

40

【化 7】

スキーム III:



10

【0043】

具体的な調製法の変形の詳細は、実施例に見ることができる。

【0044】

式(I)もしくは(Ia)の化合物はまた、光学的に純粋な形態で調製することもできる。対掌体への分離は、それ自体知られている方法により、好ましくは、光学的に活性な酸、例えば(+) - もしくは(-) - マンデル酸と塩形成し、分別晶出によりジアステレオマー性塩を分離する、合成の早い段階で、又は、好ましくは、例えば(+) - もしくは(-) - カンファニルクロリドのようなキラル補助成分により誘導体化し、クロマトグラフィー及び/又は晶出によりジアステレオマー性生成物を分離し、その後キラル補助剤への結合を切断するかなり、後の段階でのいずれかでも可能である。純粋なジアステレオマー性塩及び誘導体は、従来の分光法を用いて、存在する化合物の絶対配置を決めるために分析され、単結晶X線分光分析法が特に適切な1つの方法を代表する。

20

【0045】

塩は、主として、式(I)もしくは(Ia)の化合物の薬学的に許容しうる又は非毒性の塩である。そのような塩は、例えば、酸性基、例えばカルボキシ基又はスルホ基を含有する式(I)もしくは(Ia)の化合物により形成され、例えば、適切な塩基とのその塩、例えば元素の周期表のIa、Ib、IIa及びIIb族の金属に由来する非毒性の金属塩、例えばアルカリ金属、特にリチウム、ナトリウムもしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばマグネシウムもしくはカルシウム塩、また亜鉛塩もしくはアンモニウム塩、加えて、有機アミン、例えば非置換又はヒドロキシ置換されているモノ - 、ジ - もしくはトリアルキルアミン、特にモノ - 、ジ - もしくはトリ - 低級アルキルアミンにより、又は第四級アンモニウム塩基；例えばメチル - 、エチル - 、ジエチル - もしくはトリエチルアミン、モノ - 、ビス - もしくはトリス(2 - ヒドロキシ - 低級アルキル)アミン、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミンもしくはトリエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン又は2 - ヒドロキシ - 第三級 - ブチルアミン、N, N - ジ - 低級アルキル - N - (ヒドロキシ - 低級アルキル)アミン、例えばN, N - ジ - N - ジメチル - N - (2 - ヒドロキシエチル)アミン、又はN - メチル - D - グルカミン、又は第四級アンモニウムヒドロキシド、例えばテトラブチルアンモニウムヒドロキシドにより形成される塩である。塩基性基、例えばアミノ基を含有する式(I)もしくは(Ia)の化合物は、適切な無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、もしくは1つまたは両方のプロトンが置換される硫酸、1個以上のプロトンが置換されるリン酸、オルトリン酸もしくはメタリン酸、例えば又は1個以上のプロトンが置換されているピロリン酸との；あるいは有機カルボン酸、スルホン酸もしくはホスホン酸又はN - 置換スルファミド酸、例えば酢酸、ピロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシルマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、グリコン酸、グリカリ酸、グリクロン酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、2 - フェノキシ安息香酸、2 - アセトキシ安息香酸、エンボン酸(embonic acid)、ニコチン酸、イソニコチン酸、また、アミノ酸、例えば前に示したα - アミノ酸、更にメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシアタンスルホン酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、ナフタレン -

30

40

50

2 - スルホン酸、2 - もしくは3 - ホスホグリセラ - ト、グルコース6 - ホスファート、N - シクロヘキシルスルファミン酸（シクラマートを形成するため）との；あるいはその他の酸性有機化合物、例えばアスコルビン酸との酸付加塩を形成することができる。酸性基及び塩基性基を有する式（1）の化合物は、また、分子内塩を形成することもできる。

【0046】

薬学的に不適切な塩を使用して、単離及び精製を実施することもできる。

【0047】

式（I）もしくは（Ia）の化合物はまた、1個以上の原子がそれらの安定な非放射性同位体で置換された；例えば水素原子が重水素で置換された化合物も含む。

【0048】

現在記載している化合物のプロドラッグ誘導体は、インビボで用いる際に、化学的又は生理学的プロセスの結果として元の化合物を放出するそれらの誘導体である。プロドラッグは、例えば生理学的pHに達した時又は酵素変換の結果として、元の化合物に変換されることができる。可能なプロドラッグ誘導体の例は、遊離に得られるカルボン酸のエステル、チオール、アルコール又はフェノールのS - 及びO - アシル誘導体（アシル基は、上に定義した通りである）である。生理学的媒体中で加溶媒分解により変換されて元のカルボン酸になる薬学的に有用なエステル誘導体、例えば低級アルキルエステル、シクロアルキルエステル、低級アルケニルエステル、ベンジルエステル、モノ - もしくはジ置換された低級アルキルエステル、例えば低級 ω - （アミノ、モノ - もしくはジアルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル） - アルキルエステル、あるいは例えば低級 α - （アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル又はジアルキルアミノカルボニル） - アルキルエステルが好ましい；ピバロイルオキシメチルエステル及び同様なエステルが従来この種のエステル誘導体として用いられている。

【0049】

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

【0050】

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

【0051】

本発明において記載される化学化合物は、シトクロムP450酵素アルドステロンシンターゼ（CYP11B2）を阻害し、したがって、アルドステロンにより誘発される状態を治療するのに使用することができる。記載される化学化合物は、低カリウム血症、高血圧症、うっ血性心不全、急性及び、特に慢性の腎不全、心臓血管再狭窄、アテローム性動脈硬化症、メタボリックシンドローム（シンドロームX）、肥満（肥胖病）、脈管炎、一次及び二次高アルドステロン症、腎症、心筋梗塞、冠動脈性心疾患、コラーゲン形成の増大、線維症、高血圧症に副次的な脈管及び冠動脈組織変化（リモデリング）、内皮機能障害、及び肝硬変、ネフローゼ及びうっ血性心不全に副次的な浮腫のような状態を防止し、状態の進行を遅らせ、又は状態を治療するために用いることができる。

【0052】

コルチゾールは、ほぼ例外なく、副腎皮質の束状帯細胞内で、シトクロムP450酵素11 - β - ヒドロキシラーゼ（CYP11B1）により合成されるステロイドホルモンで

10

20

30

40

50

ある。コルチゾール産生は、A C T Hにより調節される。コルチゾールの主要な生物学的機能は、脳及びその他の代謝的に活性な組織用の炭水化物の産生及び供給を調節することである。コルチゾールの産生及び分泌の増大は、ストレスへの正常な生理学的な反応であり、肉体的なエネルギーについての要求の増大に対処するための脂肪、蛋白質及び炭水化物の不可欠な可動化に至る。慢性的な過剰コルチゾール放出は、クッシングシンドロームの症状を表わす。クッシングシンドロームは、一方で、コルチゾールの過合成 (hypersynthesis) (これは、副腎皮質腫瘍により発生し得る) の結果として、あるいは他方で、A C T Hによる副腎皮質の過度の刺激の結果として、生じ得る。第一の形態は、一次副腎皮質機能亢進と呼ばれ、第二級の形態は、二次副腎皮質機能亢進と呼ばれる。過剰かつ持続的なコルチゾール分泌もまた、ストレス反応に付随し、うつ病及び免疫系の抑制に至り得る。

10

【 0 0 5 3 】

本発明において記載される化学化合物は、酵素 1 1 - β - ヒドロキシラーゼ (C Y P 1 1 B 1) を阻害し、従って、コルチゾール合成を阻害することにより、クッシングシンドロームならびにストレス状態における過剰かつ持続的なコルチゾール分泌の、身体的及び精神的な結果をも防止し、その進行を遅らせ、又はそれらを治療するために使用することができる。

【 0 0 5 4 】

本明細書に記載する化合物による、アルドステロンシンターゼ (C y p 1 1 B 2) 及び 1 1 - β - ヒドロキシラーゼ (C y p 1 1 B 1) 及びアロマトラーゼ (C y p 1 9) の阻害は、下記のインビトロアッセイにより測定してもよい。

20

【 0 0 5 5 】

細胞系 N C 1 - H 2 9 5 R は、最初に副腎癌から誘導され、後にステロイドホルモンの誘導性の分泌ならびにステロイド生成のために必要なキー酵素の存在について、文献において特徴づけられた。これらは、C y p 1 1 A (コレステロール側鎖開裂)、C y p 1 1 B 1 (ステロイド 1 1 - β - ヒドロキシラーゼ)、C y p 1 1 B 2 (アルドステロンシンターゼ)、C y p 1 7 (ステロイド 1 7 α - ヒドロキシラーゼ及び 1 7 , 2 0 リアーゼ)、C y p 1 9 (アロマトラーゼ)、C y p 2 1 B 2 (ステロイド 2 1 - ヒドロキシラーゼ) 及び 3 β - H S D (ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ) を含む。細胞は、帯状未分化のヒト胎生副腎細胞の生理学的特性を有し、成人副腎皮質に見出される 3 つの表現型上別個の帯域の各々のステロイドホルモンを産生する能力を有する。

30

【 0 0 5 6 】

N C 1 - H 2 9 5 R 細胞 (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, USA) を、7 5 c m ² 細胞培養フラスコ中で、温度 3 7 °C 及び空気 9 5 % / C O ₂ 5 % 加湿雰囲気において、ダルベッコ変法イーグルハム F - 1 2 培地 (DME/F12) に Ultrosor SF 血清 (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, France) 並びにインスリン、トランスフェリン、セレナイト (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) 及び抗生物質を補充した中で培養する。その後、細胞を 2 4 ウエル板に移し、Ultrosor SF 血清の代わりに、0 . 1 % ウシ血清アルブミンを補充した DME/F12 培地の存在下で播種する。0 . 1 % ウシ血清アルブミンを補充した DME/F12 培地及び試験化合物中で、細胞刺激剤の存在下、細胞を 7 2 時間インキュベートすることにより、実験を開始する。試験化合物を、0 . 2 ナノモル ~ 2 0 マイクロモル濃度範囲で加える。アンギオテンシン - II (例えば、1 0 又は 1 0 0 ナノモル濃度)、カリウムイオン (例えば、1 6 ミリモル)、ホルスコリン (例えば、1 0 マイクロモル) 又は 2 種の薬剤の組み合わせが、細胞刺激剤として役割を果たすことができる。アルドステロン、コルチゾール、コルチコステロン及びエストラジオール / エストロンの細胞培地中への細胞分泌は、市販されている放射免疫学的アッセイ及び特定の抗体 (例えば、Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) で、製造業者の使用説明書に従って定量的に評価することができる。

40

【 0 0 5 7 】

選択ステロイドの分泌度は、試験化合物の存在又は不存在における酵素活性、酵素阻害

50

のそれぞれの尺度として用いられる。化合物の用量依存性酵素阻害活性は、 IC_{50} 値により特徴づけられる阻害曲線において反映される。活性な試験化合物についての IC_{50} 値は、単純な線形回帰分析により作成して、データ重み付けしないで阻害曲線を確立する。阻害曲線は、最小二乗法を使用して、4 - パラメーターロジスティック関数をサンプルの生データに適合させることにより作成する。関数は、下記の通りに記載される：

【 0 0 5 8 】

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

式中：

a = 最小

b = 勾配

c = IC_{50}

d = 最大

x = 阻害剤濃度

【 0 0 5 9 】

本発明の化合物は、本明細書中で記載されたインビトロ試験系において、アルドステロン合成阻害について、 $10^{-4} \sim 10^{-10}$ mol/l の範囲の IC_{50} 値、及びコルチゾール合成阻害について、 $10^{-4} \sim 10^{-10}$ mol/l の範囲の IC_{50} 値を有する阻害活性を示す。

【 0 0 6 0 】

加えて、本発明の化合物のアロマターゼ活性のインビトロ阻害は、市販の C y p 1 9 酵素阻害キットを用いることによって、証明することができる。例えば、96 ウエル形式において、C y p 1 9 触媒活性の潜在的な阻害剤について、選別するのに、C y p 1 9 / メトキシ - 4 - トリフルオロメチル - クマリン (M F C) 高処理阻害キット (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, USA) が設計されている。キットは、スーパーソーム (supersome) の形態の組換えヒト C y p 1 9 酵素、蛍光性 P 4 5 0 基質、N A D P H 再生系、反応緩衝剤および停止試薬を含む。M F C、すなわち蛍光原基質は、C y p 1 9 スーパーソームによって高度に蛍光性の生成物である 7 - ヒドロキシ - 4 - トリフルオロメチルクマリン (7 - H F C) に急速に転換される。0.2 ナノモル ~ 20 ミリモルの範囲の種々の濃度の阻害剤化合物の存在下でのアッセイの実行は、製造業者の使用説明書に従って行う。

【 0 0 6 1 】

阻害曲線は、最小二乗法を使用して、4 - パラメーターロジスティック関数をサンプルの生データに適合させることによって作成される。関数は、下記の通りに記載される：

【 0 0 6 2 】

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

式中：

a = 最小データ値

b = 勾配

c = IC_{50}

d = 最大データ値

x = 阻害剤濃度

【 0 0 6 3 】

本明細書に記載の化合物のアルドステロン - 及びコルチコステロン抑制活性を以下のインビトロプロトコルを用いて評価してもよい。

【 0 0 6 4 】

重量 250 ~ 350 グラムの成体雄 Wistar ラットを、通常の 12 時間明及び 12 時間暗の条件下、 23 ± 2 の温度に保つ。実験の第 1 日目、試験化合物の投与の 16 時間前に、動物は、貯蔵 A C T H 生成物の皮下注射を投与量 1.0 mg / 体重 1 kg (SYNACTHEN-Depot, Novartis, Basel, CH) で受ける。パイロット研究は、この A C T H 投与量が、血漿アルドステロン及びコルチコステロンレベルを少なくとも 18 時間の期間にわたり 5 ~ 2

10

20

30

40

50

0 倍と顕著に増大させることを示した。アルドステロン分泌を刺激するための代わりの方法は、ラットに 4 8 時間減塩食餌療法を施し、利尿剤フロセマイドを 1 0 mg/kg で皮下又は腹腔内投与により、それぞれ実験開始の 1 6 時間、2 時間前に適用することにある。実験の第 2 日目に、動物を、5 匹の動物の試験グループに分け、試験化合物の投与の 1 時間前に、最初の採血に付す。その後、A C T H 生成物の注射後 1 6 時間の時点で、動物は、ビヒクル又はビヒクルに溶解した化合物のいずれかを 0 . 0 2 ~ 2 0 mg/kg の可変投与量範囲で経口チューブ投与により受ける。投薬後 2 時間及び 6 時間の時点で、動物は、イソフルラン麻酔(anaesthesia)下で鎖骨下静脈から 2 回以上採血される。血液をヘパリン処理した管中に採取する。血漿サンプルを遠心分離により得て、- 2 0 で保存する。時間依存的に動物に対して採血を施すための代わりの方法は、AccuSampler (DiLab Europe, Lund, Sweden) を用いる 0 . 2 ml までの血液の定期的な採取を可能にする、恒常的に頸動脈にカテーテルを挿入した動物を用いることにある。AccuSampler を用いた血液採取は、試験化合物の投与の 1 時間前、ならびにその後 2、4、6、8、1 2、1 6 及び 2 4 時間後に実施する。血液サンプルをヘパリンで凝固を阻止し、遠心分離する。血漿サンプルのアルドステロン及びコルチコステロン濃度は、インビトロ系についての上述の放射免疫学的アッセイにより求めることができる。

【 0 0 6 5 】

コルチコステロンと比較した場合の、例えばアルドステロンとしての血漿ステロイドレベルの選択的抑制は、本明細書に記載する化合物のインビボ生物学的利用能及び薬力学的酵素阻害活性の尺度としての役割を果たし得る。データの評価は、ビヒクルの適用に対して、又は曲線下での領域の決定により定量的に実施してもよい (A U C) 。

【 0 0 6 6 】

アルドステロン及びコルチコステロンレベルの抑制例

【表 2】

実施例の 化合物	投与量 (mg/kg p.o.)	アルドステロンレベル (2時間での%変化 ⁺)	コルチコステロンレベル (2時間での%変化 ⁺)
14	4	-58	-7
16	4	-67	-9

【 0 0 6 7 】

* 試験化合物の経口投与の際にそれぞれ血漿アルドステロン、コルチコステロンレベルにおいて得られた変化をパーセント (%) 変化で表す。そのパーセント変化は、[(化合物投与の 2 時間後の血漿ステロイドレベル) - (化合物投与の 1 時間前の血漿ステロイドレベル)] を (化合物投与の 1 時間前の血漿ステロイドレベル) により除算した比率により定義される。

【 0 0 6 8 】

治療する患者において所望の効果を達成するために、本発明の化合物を、経口又は経腸的に、例えば静脈内、腹腔内、筋肉内、直腸内、皮下に投与するか又はさもなければ活性物質を組織もしくは腫瘍内に局所的に直接注入することにより投与することができる。患者という用語は、温血種及び哺乳動物、例えばヒト、霊長類、牛、犬、猫、馬、羊、マウス、ラット及び豚を包含する。化合物は、医薬品として投与することができるか、又は化合物を持続的に放出することを確実にする投与手段に組み込むことができる。投与する物質の量は、広範囲に渡って変えることができ、あらゆる有効な投与量を表わすことができる。治療する患者又は治療する症状及び投与の仕方に応じて、毎日の有効な物質の投与量は、約 0 . 0 0 5 ~ 5 0 ミリグラム / 体重 1 キログラムにすることができるが、毎日約 0 . 0 5 ~ 5 ミリグラム / 体重 1 キログラムの間が好ましい。

【 0 0 6 9 】

経口投与用には、化合物は、固体又は液体薬剤形態、例えばカプセル、ピル、錠剤、被覆錠剤、顆粒、粉末、溶液、懸濁液又はエマルションとしてのような形態で配合することが

できる。固体薬剤形態の投与は、一種の通常の硬質ゼラチンカプセルにすることができ、これに活性成分及び賦形剤、例えば滑剤及び充填剤、例えばラクトース、スクロース及びトウモロコシデンプンを充填してよい。投与の別の形態は、本発明の活性物質を錠剤化することにより代表されてもよい。錠剤化は、従来の錠剤用賦形剤、例えばラクトース、スクロース、トウモロコシデンプンに、アカシアゴム、トウモロコシデンプンもしくはゼラチンからの結合剤、ジャガイモデンプンもしくは架橋ポリビニルピロリドン（PVP）のような崩壊剤及びステアリン酸もしくはステアリン酸マグネシウムのような滑剤を組み合わせで行うことができる。

【0070】

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

10

【0071】

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

【0072】

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

【0073】

非経口投与用には、化合物は、液体又は懸濁体中の活性成分の注入可能な投薬として配合することができる。製剤は通常、生理学的に許容される殺菌した溶媒を含み、このような溶媒は、油中水型エマルジョンで、界面活性剤を有するものもしくは有しないもの、ならびにその他の薬学的に許容しうる賦形剤を含んでよい。そのような調剤用に使用することができる油は、パラフィン及び植物、動物もしくは合成起源のトリグリセリドであり、例えば落花生油、大豆油及び鉱油である。注入可能な溶液は一般に、液体担体、例えば、好ましくは水、サリン、デキストロース又は関連する糖溶液、エタノール及びグリコール、例えばプロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールを含む。

20

【0074】

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

30

【0075】

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

【0076】

本明細書中に記載する発明の化合物は、下記の使用方法を可能にする：本明細書中に記載する化合物、フリーな形態もしくは薬学的に許容しうる塩として、及び活性成分が血圧低下効果、変力効果、抗糖尿病効果、肥満減少効果又は脂質低下効果を有する少なくとも一種の薬剤形態からなる、生成物または個々の成分を構成するキットの形態の治療的組み合わせとして、それらは同時に又は逐次的に使用することができる。生成物及びキットは、使用説明書を含み得る。

40

治療上有効な量の本明細書中に記載する、フリーな形態もしくは薬学的に許容しうる塩形態の化合物及び、血圧低下効果、変力効果、抗糖尿病効果、肥満減少効果又は脂質低下効果を有する第二の活性成分を、例えば同時に又は逐次連続して使用する方法として。

【0077】

本明細書中に記載する化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩は、下記と組み合わせて使用することができる：

(i) 一種以上の血圧低下活性成分、例えば：

レニン阻害剤、例えばアリスキレン；

50

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

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

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

利尿剤、例えばヒドロクロチアジド、クロロチアジド、アセタゾルアミド、アミロリド、ブメタニド、ベンズチアジド、エタクリン酸、フロセミド、インダクリノン (indacrinone)、メトラゾン、トリウムテレン、クロルタリドン等；

10

アルドステロン受容体遮断薬、例えばスピロノラクトン、エプレレノン；

エンドセリン受容体遮断薬、例えばボセンタン；

ホスホジエステラーゼ阻害剤、例えばアムリノン、シルデナフィル；

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

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

中性エンドペプチダーゼ (NEP) 阻害剤；

交感神経遮断剤、例えばメチルドーパ、クロニジン、グアナベンズ、レセルピン

20

(ii) 変力活性を有する一種以上の剤、例えば；

強心グリコサイド、例えばジゴキシン；

β - 受容体刺激薬、例えばドブタミン

甲状腺ホルモン、例えばチロキシン

(iii) 抗糖尿病活性を有する一種以上の剤、例えば；

インスリン、例えばインスリンアスパルト、ヒトインスリン、インスリンリスプロ、インスリングルルギン、並びに更に速効的 - 、中期的 - 及び長時間作用性インスリン誘導体並びに組み合わせ

インスリンセンシタイザー、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン；

スルホニルウレア、例えばグリメピリド、クロルプロパミド、グリピジド、グリブリド等

30

；

ビグアニド、例えばメトホルミン；

グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース、ミグリトール；

メグリチニド、例えばレパグリニド、ナテグリニド；

(iv) 一種以上の肥満減少成分、例えば；

リパーゼ阻害剤、例えばオルリスタット；

食欲阻害剤、例えばシブトラミン、フェンタミン；

(v) 一種以上の脂質低下活性成分、例えば、

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

40

フィブラート誘導体、例えばフェノフィブラート、ゲムフィブロジル等；

胆汁酸結合活性成分、例えばコレステポール、コレステラミン、コレセベラム

コレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチミブ

ニコチン酸、例えばナイアシン

並びにヒト及び動物における、高血圧、心不全又は糖尿病及び急性もしくは慢性の腎不全のような腎臓障害に付随する脈管障害を治療するために適したその他の薬剤。そのような組み合わせは、別々に又は複数の成分を含む生成物において使用することができる。

【 0 0 7 8 】

加えて、本明細書で記載する化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩は、下記と組み合わせ使用することができる；

50

(i) 血漿アルドステロンレベル (P A C、血漿アルドステロン濃度) の定量的測定を可能にする診断試験システム

(ii) 血漿レニンレベル (P R C、血漿レニン濃度) の定量的測定を可能にする診断試験システム

(iii) 血漿レニン活性 (P R A、血漿レニン活性) の定量的測定を可能にする診断試験システム

(iv) 血漿アルドステロン / レニンレベル (A R C、アルドステロン レニン濃度) の定量的測定を可能にする診断試験システム

(v) 血漿アルドステロン / レニン活性 (A R R、アルドステロン対レニン活性比) の定量的測定を可能にする診断試験システム

(vi) 血漿コルチゾールレベル (P C C、血漿コルチゾール濃度) の定量的測定を可能にする診断試験システム

【 0 0 7 9 】

そのような診断 - 治療の組み合わせは、別々に又は複数の成分を含む生成物において使用することができる。

【 0 0 8 0 】

実施例

以下の実施例は、本発明を例示する。温度は、全て摂氏温度で、圧力は、mbarで示す。他に記述しない場合には、反応は、室温で行なわれる。略語「 R f = x x (A) 」は、例えば R f が溶媒系 A において値 x x を有することが検出されることを意味する。溶媒の互いに対する比率は、常に容積による割合で示す。最終生成物及び中間体の化学名は、Auto Nom 2000 (Automatic Nomenclature) プログラムを利用して作成した。

【 0 0 8 1 】

Hypersil BDS C-18 (5 μ m) での H P L C 勾配 ; カラム : 4 $\times$ 1 2 5 mm :

(I) 5 分で水 * 9 0 % / アセトニトリル * 1 0 % ~ 水 * 0 % / アセトニトリル * 1 0 0 % + 2 . 5 分 (1 . 5 ml / 分)

(II) 1 0 分で水 * 9 9 % / アセトニトリル * 1 % ~ 水 * 0 % / アセトニトリル * 1 0 0 % + 2 分 (1 . 5 ml / 分)

【 0 0 8 2 】

Synergi 4 μ m POLAR-RP 80A での H P L C 勾配 ; カラム : 4 . 6 0 $\times$ 1 0 0 mm :

(III) 5 分で水 * 9 0 % / アセトニトリル * 1 0 % ~ 水 * 0 % / アセトニトリル * 1 0 0 % + 2 . 5 分 (1 . 5 ml / 分)

* トリフルオロ酢酸 0 . 1 % を含有する。

【 0 0 8 3 】

下記の略語を用いる :

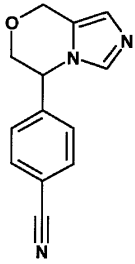
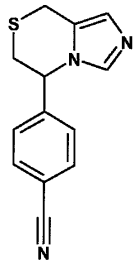
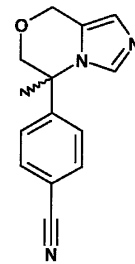
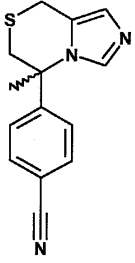
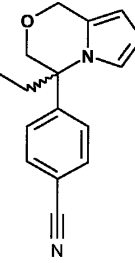
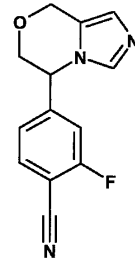
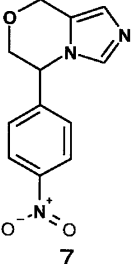
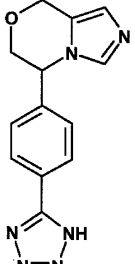
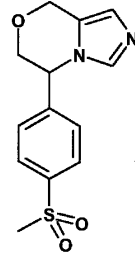
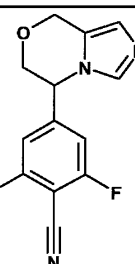
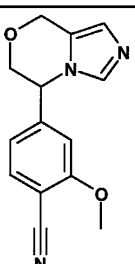
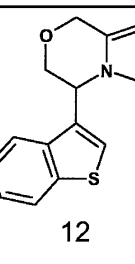
R f 薄層クロマトグラフィーにおける出発点から、物質による移動した距離対溶離剤の距離の比

R t H P L C 中の物質の滞留時間 (分で表す)

m . p . 融点 (温度)

【 0 0 8 4 】

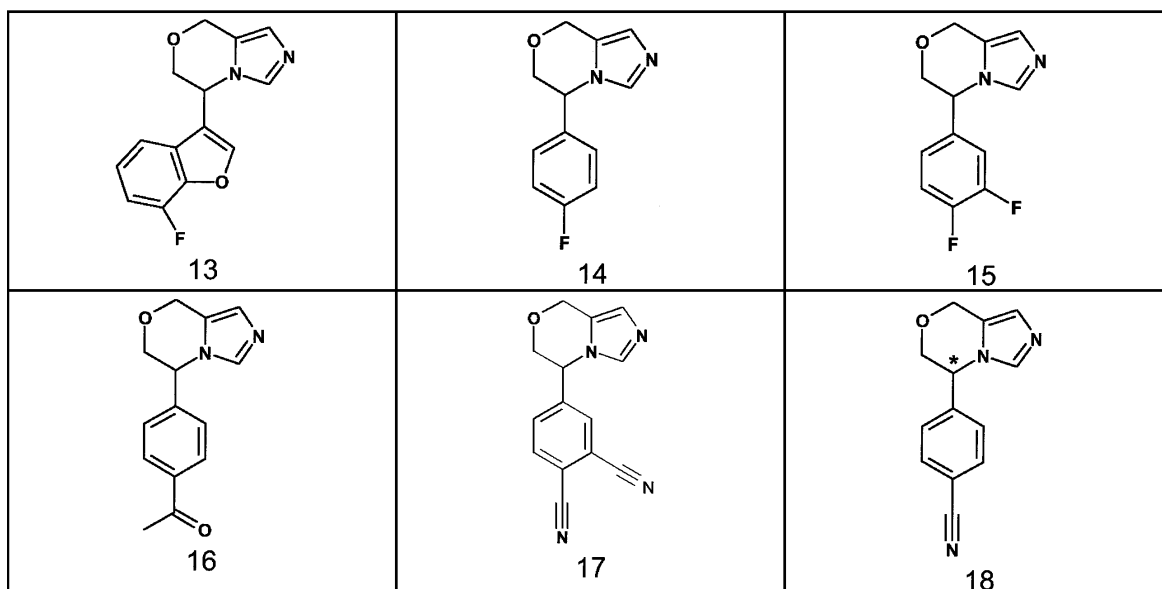
【表 3】

 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	 12

10

20

30



10

【 0 0 8 5 】

実施例 1

4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

20

N , N - ジメチルホルムアミド 5 ml 中の 1 - (4 - シアノフェニル) - 2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) エチルメタンスルホンナートの溶液 1 . 0 0 mmol を炭酸セシウム 2 . 5 0 mmol と混合し、8 0 で 6 時間加熱する。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル (2 ×) で抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (Si O₂ 6 0 F) により、残留物から、黄色を帯びた結晶として得る。R f = 0 . 6 1 (ジクロロメタン - メタノール - 2 5 % アンモニア水溶液 2 0 0 : 1 0 : 1) ; 室温 = 3 . 5 4 (グラデエント II) 。

【 0 0 8 6 】

出発物質を以下の通り調製する。

30

a) 1 - (4 - シアノフェニル) - 2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) エチル メタンスルホンナート

トリエチルアミン 4 mmol 及びメタンスルホニルクロリド 2 . 0 0 mmol を、0 で、ジクロロメタン 1 0 ml 中の 4 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) エチル] ベンゾニトリル 1 . 0 0 mmol の溶液に加える。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、1 N H C l で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。粗標記化合物を更に精製しないで次の段階で使用する。R f = 0 . 4 3 (ジクロロメタン - メタノール 9 5 : 5) ; 室温 = 4 . 4 6 (グラデエント I) 。

【 0 0 8 7 】

40

b 1) 4 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) エチル] ベンゾニトリル

水素化ホウ素ナトリウムを、0 で、エタノール 1 2 ml 中の 4 - [2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) アセチル] ベンゾニトリル 1 mmol の溶液に少量ずつ加える。反応溶液を室温で 1 2 時間攪拌し、次に氷水に注ぎ、1 5 分間攪拌する。氷酢酸を加えて、混合物を p H 5 に調整し、tert - ブチルメチルエーテル (2 ×) で抽出する。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。標記化合物を、R f に基づき、フラッシュクロマトグラフィー (Si O₂ 6 0 F) により、残留物から同定する。

【 0 0 8 8 】

50

c 1) 4 - [2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) アセチル]
ベンゾニトリル

テトラヒドロフラン 20 ml 中の 4 - ヨードベンゾニトリル [3058-39-7] 1.4 mmol の溶液を - 30 ° に冷却し、i - プロピルマグネシウムクロリド 14.80 mmol (テトラヒドロフラン中 2 M) を加える。混合物を - 30 ° で 60 分間攪拌し、テトラヒドロフラン 30 ml 中の、前もって - 30 ° に冷却した N - メトキシ - N - メチル - 2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) アセトアミド 10.0 mmol の溶液を加える。混合物を - 30 ° で 30 分間攪拌し、次に反応混合物を室温に温め、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチする。相を分離し、水相を酢酸エチル (3 ×) で抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発する。標記化合物を、R_f に基づき、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により、残留物から同定する。

10

【 0089 】

d 1) N - メトキシ - N - メチル - 2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) アセトアミド

ジクロロメタン 100 ml 中の (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) 酢酸 4.03 mmol 及び N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 4.44 mmol の溶液を、トリエチルアミン 20.2 mmol 及びプロパンホスホン酸環状無水物 [68957-94-8] 4.44 mmol (酢酸エチル中 50 %) と混合する。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈する。相を分離し、有機相を 1 M HCl 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により、残留物から、淡黄色を帯びた固体として得る。R_f = 0.45 (ジクロロメタン - メタノール 95 : 5) ; R_t = 4.11 (グラデエント I) 。

20

【 0090 】

e 1) (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) 酢酸

テトラヒドロフラン 16 ml 及び 2 N NaOH 16 ml 中のエチル (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) アセタート 1.0 mmol の混合物を、還流下、18 時間攪拌する。反応混合物を冷却し、テトラヒドロフランを留去する。2 N HCl 20 ml を水性残留物に加え、得られた懸濁液を tert - ブチルメチルエーテルで希釈する。固体を濾別し、フィルターケーキを水及び tert - ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥する。標記化合物を、黄色を帯びた固体として得る。R_f = 0.02 (酢酸エチル - ヘプタン 2 : 1) ; R_t = 3.86 (グラデエント I) 。

30

【 0091 】

f) エチル (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) アセタート

水素化ナトリウム 58.0 mmol (パラフィン中 60 % 分散体) を、20 ° で、N , N - ジメチル - ホルムアミド 300 ml 中の (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メタノール [33769-07-2] 30.0 mmol の溶液に少量ずつ加える。混合物を 20 ° で 1.5 時間攪拌する。エチルプロモアセタート [105-36-2] 50.0 mmol 及びヨウ化カリウム 6.00 mmol を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌する。更なる水素化ナトリウム 58.0 mmol 及びプロモ酢酸エチル 50 mmol を加え、混合物を再び 16 時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、tert - ブチルメチルエーテル (2 ×) で抽出する。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発する。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により、残留物から、褐色の油状物として得る。R_f = 0.20 (酢酸エチル - ヘプタン 2 : 1) 、R_t = 4.32 (グラデエント I) 。

40

【 0092 】

4 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) エチル] ベンゾニトリルについての代替的な合成 :

b 2) 4 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) エチル] ベンゾニトリル

50

フッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中 1 M 溶液）1.5 mmol を、テトラヒドロフラン 5 ml 中の 4 - [1 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) エチル] ベンゾニトリル 1 mmol の溶液に加え、溶液を室温で 1 時間攪拌する。次に、反応溶液を水で希釈し、tert - ブチルメチルエーテル（2 ×）で抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。標記化合物を、R_f に基づき、フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂ 60 F）により、残留物から同定する。

【0093】

c 2) 4 - [1 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) エチル] ベンゾニトリル

10

ジクロロメタン 1.5 ml 中の四塩化チタン 1.27 mmol の溶液を、0 で、ジクロロメタン 1 ml 中のトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート 2.61 mmol の溶液に加える。混合物を室温で 4 時間攪拌し、次に 0 に冷却する。ジクロロメタン 2 ml 中の 1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル（tert - ブチルジメチルシリルオキシ）（4 - シアノフェニル）アセタート 0.83 mmol 及びトリエチルシラン 4.17 mmol の溶液を加え、反応混合物を室温で 20 時間攪拌する。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する（2 ×）。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。標記化合物を、R_f に基づき、フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂ 60 F）により、残留物から同定する。

【0094】

20

d 2) 1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル（tert - ブチルジメチルシラニルオキシ）（4 - シアノフェニル）アセタート

トリエチルアミン 5.0 mmol 及びプロパンホスホン酸環状無水物 [68957-94-8] 1.0 mmol（酢酸エチル中 50 %）を、ジクロロメタン 20 ml 中の（1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル）メタノール [33769-07-2] 1.0 mmol 及び（tert - ブチルジメチルシラニルオキシ）（4 - シアノフェニル）酢酸 1.0 mmol の溶液に加える。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈する。相を分離し、有機相を 1 M HCl 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。標記化合物を、R_f に基づき、フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂ 60 F）により、残留物から同定する。

【0095】

30

e 2) tert - ブチルジメチルシラニルオキシ）（4 - シアノフェニル）酢酸

テトラヒドロフラン 12 ml 中のメチル（tert - ブチルジメチルシラニルオキシ）（4 - シアノフェニル）アセタート [435344-67-5] 1.0 mmol、メタノール 12 ml 及び水 12 ml の混合物を、水酸化リチウム 4 mmol と混合し、0 で 2 時間攪拌する。2 N HCl 20 ml を反応混合物に加え、それを tert - ブチルメチルエーテル（3 ×）で抽出する。合わせた有機相を水及びブラインで順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発し、粗標記化合物を R_f に基づき同定する。粗標記化合物を更に精製しないで次の段階で使用する。

【0096】

b 3) 4 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシ) エチル] ベンゾニトリル

40

水素化ナトリウム 20.0 mmol（パラフィン中 60 % 分散体）を、アルゴン下、無水 N, N - ジメチルホルムアミド 120 ml 中の（1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル）メタノール [33769-07-02] 20.0 mmol の溶液に加える。混合物を 100 で 1 時間加熱し、次に 40 に冷却する。無水 N, N - ジメチルホルムアミド 10 ml 中の 4 - オキシラニルベンゾニトリル [52695-39-3] 20.0 mmol の溶液を 35 ~ 40 で滴下し、反応混合物を 40 で 15 分間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂ 60 F）により、残留物から白色の固体として得る。R_f = 0.29（ジクロロメタン - メタノール 9

50

5 : 5) ; R t = 4 . 2 6 (グラデエント I) 。

【 0 0 9 7 】

以下の化合物を実施例 1 に記載の方法と同様にして調製する：

2 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] チアジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

(1 - トリチル - 1 H) - イミダゾール - 4 - イルメチルスルファニル) 酢酸 [478909 -58-9] から出発。

6 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) - 2 - フルオロベンゾニトリル

2 - フルオロ - 4 - ヨードベンゾニトリル [137553-42-5] から出発。

7 5 - (4 - ニトロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

1 - ヨード - 4 - ニトロベンゼン [636-98-6] から出発。

9 5 - (4 - メタンスルホニルフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

1 - ヨード - 4 - メタンスルホニルベンゼン [64984-08-3] から出発。

10 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンゾニトリル

2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ヨードベンゾニトリル [14743-50-3] から出発。

11 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) - 2 - メトキシベンゾニトリル

4 - ヨード - 2 - メトキシベンゾニトリル [677777-44-5] から出発。

12 5 - ベンゾ [b] チオペン - 3 - イル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

3 - ヨードベンゾ [b] チオフェン [36748-88-6] から出発。

13 5 - (7 - フルオロベンゾフラン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

3 - プロモ - 7 - フルオロベンゾフラン [1288851-92-3] から出発。

14 5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

2 - (4 - フルオロフェニル) オキシラン [18511-62-1] から出発。ベージュ色の固体。R f = 0 . 2 7 (ジクロロメタン - メタノール 9 5 : 5) ; R t = 3 . 9 4 (グラデエント II) 。

15 5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) オキシラン [111991-13-0] から出発。ベージュ色の固体。R f = 0 . 3 1 (ジクロロメタン - メタノール 9 5 : 5) ; R t = 4 . 2 0 (グラデエント II) 。

17 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) - フタロニトリル

4 - ヨード - フタロニトリル [69518-17-8] から出発。

【 0 0 9 8 】

実施例 3

4 - (5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

シアン化亜鉛 2 mmol 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (O) 5 mol % を、トルエン 20 ml 中の 4 - (5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) フェニルトリフルオロメタンスルホナート 1 mmol の溶液に加え、混合物を脱ガスし、120 で 20 時間加熱する。反応溶液を冷却し、水及び tert - ブチルメチルエーテルと共に撹拌する。相を分離し、水相を tert - ブチ

10

20

30

40

50

ルメチルエーテル (2 ×) で抽出する。有機相を合わせ、蒸発乾固する。標記化合物を、R f に基づき、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 60 F) により、残留物から同定する。

【 0 0 9 9 】

出発物質を以下の通り調製する：

a) 4 - (5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) フェニルトリフルオロメタンスルホナート

N - フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 2 . 2 mmol 及びトリエチルアミン 2 . 5 mmol を、アルゴン下、ジクロロメタン 20 ml 中の 4 - (5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) フェノール 2 mmol の溶液に加える。反応溶液を室温で 18 時間攪拌し、次に蒸発乾固する。標記化合物を、R f に基づき、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 60 F) により、残留物から同定する。

10

【 0 1 0 0 】

b) 4 - (5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 5 - イル) フェノール

アセトニトリル 40 ml 中の 5 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] - オキサジン 3 . 6 mmol 及びトリメチルシリルヨージド 10 ml の混合物を 24 時間加熱還流する。メタノール 10 ml を注意深く加え、加熱還流を 30 分間続ける。反応混合物を蒸発する。標記化合物を、R f に基づき、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 60 F) により、残留物から同定する。

20

【 0 1 0 1 】

c) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

トルエン 50 ml 中の 5 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 5 , 6 , 8 , 8 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン 1 . 9 mmol 及び二酸化マンガン 3 g の混合物を 3 . 5 時間加熱還流する。反応混合物を室温に冷却し、固体を多孔性珪藻土 (Hyflo) により濾別し、濾液を蒸発する。粗標記化合物を、残留物から黄色の油状物として得て、更に精製しないで次の段階で用いる。R f = 0 . 31 (ジクロロメタン - メタノール - 25 % アンモニア水溶液 200 : 10 : 1)、R t = 2 . 66 (グラデエント I)

30

【 0 1 0 2 】

d 1) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 5 , 6 , 8 , 8 a - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

ジクロロメタン 50 ml 中の C - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチルモルホリン - 3 - イル] メチルアミン 31 mmol 及び N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 31 mmol の溶液を 6 時間加熱還流する。反応混合物を室温に冷却し、蒸発する。粗標記化合物を、残留物から黄色の油状物として、得て、更に精製しないで次の段階で用いる。R f = 0 . 17 (ジクロロメタン - メタノール - 25 % アンモニア水溶液 200 : 20 : 1)、R t = 2 . 61 (グラデエント I)

40

【 0 1 0 3 】

e 1) C - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチルモルホリン - 3 - イル] メチルアミン

テトラヒドロフラン 500 ml 及びメタノール 250 ml 中の 3 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 5 - [1 - ニトロメタ - (Z) - イリデン] モルホリン 50 mmol 及び小さじ 5 杯のラネーニッケルの混合物を、大気圧下で 5 時間水素化する。反応混合物を多孔性珪藻土により濾過し、濾液を蒸発する。粗標記化合物を、R f に基づき、残留物から同定する。標記化合物を、更に精製しないで次の段階で用いる。

【 0 1 0 4 】

f 1) 3 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 5 - [1 - ニトロメタ - (Z) - イ

50

リデン]モルホリン

[5-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル]-N-ニトロソ-N-メチルアミン100mmol、N,N-ジメチルホルムアミド200ml、ニトロメタン50ml及びカリウムtert-ブトキシド115mmolの混合物を、室温で15分間攪拌する。氷酢酸20mlを加えて、それをクエンチし、ジクロロメタン及び水で希釈する。有機相を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。標記化合物を、R_fに基づき、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により、残留物から同定する。

【0105】

g) [5-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル]-N-ニトロソ-N-メチルアミン

10

亜硝酸ナトリウム125mmolを、室温で、氷酢酸200ml中の[5-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル]メチルアミン100mmolの溶液に少量ずつ加える。反応混合物を1.5時間攪拌する。それをジクロロメタン及び水で希釈する。有機相を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。標記化合物を、R_fに基づき、フラッシュクロマトグラフィーにより、残留物から同定する。

【0106】

h) [5-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル]メチルアミン

20

テトラヒドロフラン200ml及びベンゼン25ml中の5-(4-メトキシフェニル)-5-メチルモルホリン-3-オン69.5mmolの溶液を0℃に冷却し、メチルアミンで飽和する。ベンゼン25ml中の四塩化チタン19gの溶液を15分間かけて滴下する。添加の終了後、反応混合物を3時間加熱還流する。次に、反応混合物を0℃に冷却し、水60mlで注意深くクエンチする。それを多孔性珪藻土により濾過し、フィルターケーキをテトラヒドロフランで数回洗浄する。濾液の相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。標記化合物を、R_fに基づき、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により、残留物から同定する。

【0107】

i) 5-(4-メトキシフェニル)-5-メチルモルホリン-3-オン

30

tert-アミルアルコール100ml中のカリウムtert-ブトキシド129.1mmolの溶液を、室温で、2-クロロ-N-[2-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-エチル]アセトアミド51.6mmolと混合し、3時間攪拌する。反応混合物をメタノール50ml及び水3mlで希釈し、蒸発する。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により、残留物から、白色の固体として得る。R_f=0.10(酢酸エチル-ヘプタン 2:1)、R_t=2.81(グラデエントI)。

【0108】

j) 2-クロロ-N-[2-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アセトアミド

アセトニトリル190ml及びメタノール33ml中の2-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オール57.5mmolの溶液を-10℃に冷却し、トリエチルアミン69mmolを1時間かけて滴下し、クロロアセチルクロリド63.3mmolを連続的に加える。反応混合物を室温に温め、16時間攪拌する。混合物を蒸発し、標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 60F)により、残留物から、無色の油状物として得る。R_f=0.23(酢酸エチル-ヘプタン 2:1)、R_t=2.88(グラデエントI)。

40

【0109】

k) 2-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オール

テトラヒドロフラン15ml中の2-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸[74279-63-3]15.0mmolの溶液を、テトラヒドロフラン5ml中の水素化アルミニウ

50

ムリチウム 30 . 0 mmol の懸濁液に滴下する。反応混合物を 1 時間加熱還流する。それを少量の水及び 1 M NaOH でクエンチし、室温で撹拌する。懸濁液を多孔性珪藻土により濾過し、濾液を蒸発する。標記化合物を淡黄色を帯びた油状物として得て (それは結晶化し得る)、更に精製しないで次の段階で用いる。R_t = 1 . 97 (グラデエント I)。

【0110】

C - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチルモルホリン - 3 - イル] メチルアミンについての代替的な合成

e 2) C - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチルモルホリン - 3 - イル] メチルアミン

エタノール 200 ml 中の 5 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチルモルホリン - 3 - カルボニトリル 40 . 1 mmol 及びラネーニッケル (水で洗浄して pH 7 にし、その後エタノールで洗浄することにより活性化) 2 g の混合物を、500 psi の圧力下、12 時間水素化する。反応混合物を多孔性珪藻土により濾過し、濾液を蒸発する。粗標記化合物を、R_f に基づき、残留物から同定する。標記化合物を、更に精製しないで次の段階で用いる。

【0111】

f 2) 5 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチルモルホリン - 3 - カルボニトリル

テトラヒドロフラン 750 ml 中の水素化アルミニウムリチウム (ヘキサン中 1 M) 160 mmol の溶液を、0 で、酢酸エチル 7 . 8 ml と混合させ、0 で 2 時間撹拌する。テトラヒドロフラン 250 ml 中の 5 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチルモルホリン - 3 - オン (実施例 3 i) 20 mmol の溶液をこの溶液に滴下し、反応混合物を 0 で 45 分間撹拌する。氷酢酸 600 ml、次に 4 . 5 M シアン化カリウム水溶液 120 mmol を加える。混合物を室温で 16 時間撹拌する。反応混合物を 1 M 重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、酢酸エチル - テトラヒドロフラン 1 : 1 (3 ×) で抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により、残留物から、淡黄色を帯びた油状物として得る。R_f = 0 . 19 (CH₂Cl₂ - MeOH 95 : 5) ; R_t = 2 . 41 (グラデエント I)。

【0112】

e 3) C - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチルモルホリン - 3 - イル] メチルアミン

テトラヒドロフラン 10 ml 中の 5 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチルモルホリン - 3 - カルボニトリル (実施例 3 f 2) 2 . 25 mmol の溶液を、氷浴中で、0 ~ 5 に冷却する。水素化アルミニウムリチウム 6 . 75 mmol を少量ずつ加え、次に反応混合物を室温で 1 時間撹拌する。反応混合物をメタノール 0 . 5 ml でクエンチし、ジクロロメタン 40 ml 及び固体炭酸カリウム 0 . 060 g、ならびに水 0 . 60 ml と混合する。懸濁液を多孔性珪藻土により濾過し、フィルターケーキをジクロロメタンで洗浄する。濾液を蒸発する。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により、残留物から、無色の油状物として得る。R_f = 0 . 26 (ジクロロメタン - メタノール - 25 % アンモニア水溶液 200 : 20 : 1)、室温 = 2 . 13 (グラデエント I)

【0113】

以下の化合物を実施例 3 に記載の方法と同様にして調製する：

4 4 - (5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] チアジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

2 - アミノ - 2 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - チオールから出発。

【0114】

出発物質を以下の通り調製する：

a) 2 - アミノ - 2 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - チオール

トルエン 10 ml 中の 2 - アミノ - 2 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - オール (実施例 3 k) 1 mmol 及び 2 , 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1 , 3 , 2 , 4 - ジ

10

20

30

40

50

チアジホスフェタン 2, 4 - ジスルフィド (Lawesson試薬) [19172-47-5] 0.5 mmolの溶液を2時間加熱還流する。反応混合物を室温に冷却し、蒸発する。標記化合物を、R_fに基づき、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により、残留物から同定する。

【0115】

5 - (4 - (5 - エチル - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

4 - (1 - アミノ - 1 - ヒドロキシメチルプロピル) ベンゾニトリル [756440-42-3] から出発。

【0116】

10

実施例 8

5 - [4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル 1 - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン

トルエン 4.0 ml 中の 4 - (5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 5 - イル) ベンゾニトリル (実施例 1) 0.17 mmol 及びジブチルスズオキシド 0.017 mmol の溶液を、トリメチルシリルアジド 3.34 mmol と混合する。反応混合物を 125 °C で一晩加熱する。それを室温に冷却し、蒸発する。標記化合物を、R_fに基づき、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により、残留物から同定する。

【0117】

20

16 - [1 - [4 - 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 5 - イル) フェニル] エタノン

メチルマグネシウムプロミド溶液 0.47 mmol (ジエチルエーテル中 3 M) を、無水トルエン 5 ml 中の 4 - (5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 5 - イル) ベンゾニトリル (実施例 1) 0.47 mmol の懸濁液に加える。反応混合物を 16 時間加熱還流し、冷却し、希重炭酸ナトリウム水溶液と混合する。混合物を酢酸エチル - ジクロロメタン 4 : 1 で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。標記化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 60 F) により、残留物から、わずかに白色を帯びた固体として得る。R_f = 0.34 (ジクロロメタン - メタノール 95 : 5) ; R_t = 3.54 (グラデエント II)。

30

【0118】

実施例 18

4 - (5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

ラセミ化合物 4 - (5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 5 - イル) ベンゾニトリル (実施例 1) を、キラル分取 HPLC により鏡像異性体に分別する。標記化合物を、2 番目に溶離する鏡像異性体として単離する。R_t* = 11.39 分。

【0119】

* HPLC 法 :

40

カラム : 250 × 50 mm CHIRALPAK (登録商標) AD 20 μm

移動相 : CO₂ / メタノール 80 : 20

流速 : 240 ml / 分

検出 : UV 250 nm

温度 : 25

圧力 : 150 bar

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	3/14	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/14
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
			A 6 1 P 3/04
			A 6 1 P 1/16

- (72)発明者 ヘーロルト, ペーター
 スイス国、ツェーハー - 4 1 2 3 アルシュヴィル、ゲヴェルベシュトラーク 1 4、ツェーオー
 シュペーデル
- (72)発明者 マー, ロバート
 スイス国、ツェーハー - 4 1 2 3 アルシュヴィル、ゲヴェルベシュトラーク 1 4、ツェーオー
 シュペーデル
- (72)発明者 チンケ, ヴィンチェンツォ
 スイス国、ツェーハー - 4 1 2 3 アルシュヴィル、ゲヴェルベシュトラーク 1 4、ツェーオー
 シュペーデル
- (72)発明者 ストヤノビッチ, アレクサンダー
 スイス国、ツェーハー - 4 1 2 3 アルシュヴィル、ゲヴェルベシュトラーク 1 4、ツェーオー
 シュペーデル
- (72)発明者 マルツィ, クリスティアーネ
 スイス国、ツェーハー - 4 1 2 3 アルシュヴィル、ゲヴェルベシュトラーク 1 4、ツェーオー
 シュペーデル
- (72)発明者 イェラコビッチ, ステイエバン
 スイス国、ツェーハー - 4 1 2 3 アルシュヴィル、ゲヴェルベシュトラーク 1 4、ツェーオー
 シュペーデル
- (72)発明者 シュトゥツ, シュテファン
 スイス国、ツェーハー - 4 1 2 3 アルシュヴィル、ゲヴェルベシュトラーク 1 4、ツェーオー
 シュペーデル

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 国際公開第2005/118541(WO, A1)
 国際公開第2005/118581(WO, A1)
 特表2006-505520(JP, A)
 国際公開第2001/076574(WO, A1)
 特開平09-071586(JP, A)
 特表2009-534319(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 4 9 8 / 0 4
 C 0 7 D 5 1 3 / 0 4
 C A / R E G I S T R Y (S T N)