

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6914974号
(P6914974)

(45) 発行日 令和3年8月4日 (2021. 8. 4)

(24) 登録日 令和3年7月16日 (2021. 7. 16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 235/04 (2006. 01)

C O 7 D 235/04

C O 7 D 403/04 (2006. 01)

C O 7 D 403/04 C S P

C O 7 D 405/04 (2006. 01)

C O 7 D 405/04

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 4 Z

請求項の数 11 (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-567829 (P2018-567829)
 (86) (22) 出願日 平成29年6月21日 (2017. 6. 21)
 (65) 公表番号 特表2019-519564 (P2019-519564A)
 (43) 公表日 令和1年7月11日 (2019. 7. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/038440
 (87) 国際公開番号 W02018/005177
 (87) 国際公開日 平成30年1月4日 (2018. 1. 4)
 審査請求日 令和2年3月18日 (2020. 3. 18)
 (31) 優先権主張番号 62/355, 374
 (32) 優先日 平成28年6月28日 (2016. 6. 28)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103610
 弁理士 ▲吉▼田 和彦
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

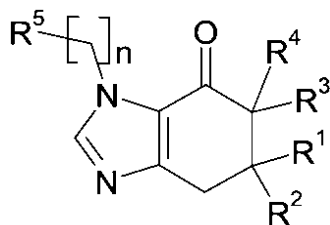
(54) 【発明の名称】 腎疾患、心血管疾患、および線維性障害の治療に有用な二環式イミダゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物またはその塩。

【化 1】



I

(式中、

R¹およびR²は、それぞれ - H、- CO₂Et、- C(O)NH₂、- C(O)NHCH₃、
 - C(O)N(CH₃)₂、- C₁₋₃アルキル、および - CH₂OH からなる群から独立して
 選択されるか；または

R¹およびR²は、それらが結合している炭素と共に、C₃₋₄シクロアルキル、テトラヒ
 ドロフラン、およびテトラヒドロピランからなる群から選択されるスピロ環を形成しても
 よく；

R^3 および R^4 は、どちらも - Hであるか、または、 R^1 および R^2 がどちらも - Hである場合に、 R^3 および R^4 は、- Hおよび - CH_3 からなる群から独立して選択され；

R^5 は、

- CN、- OHで置換されていてもよい - C_{1-3} アルキル、- C_{3-6} シクロアルキル、- Cl、- F、- OC_{1-3} アルキル、- $C(O)N(Me)(-CH_2CH_2OH)$ 、- $C(O)NH(-CH_2CH_2SO_2CH_3)$ 、- $C(O)C_{1-3}$ アルキル、- $N(Me)_2$ 、- $NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、- $C(O)OC_{1-3}$ アルキル、- SO_2C_{1-3} アルキル、- CF_3 、3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボニル、および [1 , 2 , 4] トリアゾリルからなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよいフェニル；

C_{3-6} シクロアルキル、二環 [2 . 2 . 1] ヘプチル、デカヒドロナフタレニル、インダニル、スピロ [3 . 3] ヘプト - 1 - イル、
6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾシクロヘプテニル、および 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレニルからなる群から選択されるアリールまたは炭素環（前記アリールまたは炭素環は、- CN、- Br、- OC_{1-3} アルキル、およびフェニルで置換されていてもよい）；

ベンゾ [1 , 3] ジオキサゾリル、3 H - ベンゾオキサゾリル、- クロマニル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキセピニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジニル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル、1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラニル、1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリニル、3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 8] ナフチリジニル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジニル、3 , 4 - ジヒドロキノリニル、2 - オキサ - スピロ [3 , 3] ヘプチル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリニル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリニルからなる群から選択されるヘテロシクリル（前記ヘテロシクリルは、- $C(O)CH_3$ 、- C_{1-3} アルキル、- オキソ、および - $C(O)NH_2$ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよい）；ならびに

1 H - インダゾリルおよびピリジル、[1 , 2 , 3] - チアジアゾリルからなる群から選択されるヘテロアリール（前記ヘテロアリールは、- C_{1-3} アルキル、- Cl、および - CNからなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよい）
からなる群から選択され、

n は、0 または 1 である。

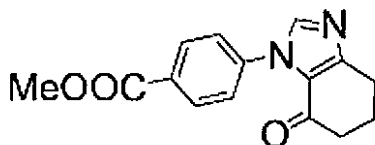
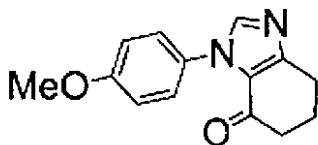
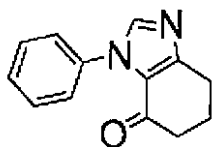
ただし、3 - ベンジル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンズイミダゾール - 4 - オン、

10

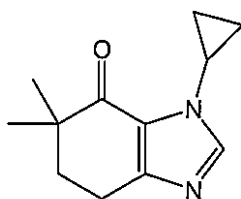
20

30

【化 2】



および



10

20

を除く)

【請求項 2】

R^1 および R^2 が、 $-H$ 、 $-CO_2Et$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-CH_3$ 、および $-CH_2OH$ からなる群から独立して選択されるか；または

R^1 および R^2 が、それらが結合している炭素と共に、 C_{3-4} シクロアルキル、テトラヒドロフラン、およびテトラヒドロピランからなる群から選択されるスピロ環を形成してもよく；

R^3 および R^4 が、どちらも $-H$ であるか、または、 R^1 および R^2 がどちらも $-H$ である場合に、 R^3 および R^4 は、 $-H$ および $-CH_3$ からなる群から独立して選択され；

30

R^5 が、

$-CN$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、シクロプロピル、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-C(O)OC_{1-2}$ アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、および $-CF_3$ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよいフェニル；

シクロヘキシル、インダニル、スピロ[3.3]ヘプト-1-イル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテニル、および 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニルからなる群から選択されるアリールまたは炭素環（前記アリールまたは炭素環は、 $-CN$ 、 $-Br$ 、および $-OC_{1-2}$ アルキルで置換されていてもよい）；

ベンゾ[1, 3]ジオキサリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、4H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラニル、3, 4-ジヒドロキノリニル、および 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルからなる群から選択されるヘテロシクリル（前記ヘテロシクリルは、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-O$ キソ、および $-C(O)NH_2$ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよい）；ならびに

40

$-CH_3$ で置換されていてもよい 1H-インダゾリルからなる群から選択され、

n が、0 または 1 である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその塩。

【請求項 3】

R^3 および R^4 が、どちらも $-H$ である、請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその塩。

50

【請求項 4】

R^1 および R^2 が、 $-H$ 、 $-CO_2Et$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、および $-CH_2OH$ からなる群から独立して選択され、但し、 R^1 および R^2 は、どちらも $-H$ ではないことを条件とし、または

R^1 および R^2 が、それらが結合している炭素と共に、 C_{3-4} シクロアルキルからなる群から選択されるスピロ環を形成してもよい、

請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその塩。

【請求項 5】

n が 0 である、請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその塩。

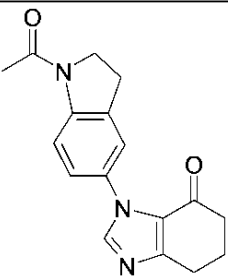
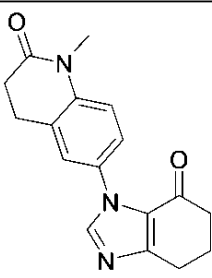
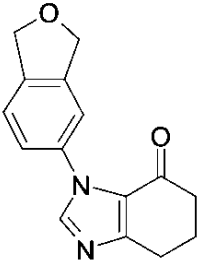
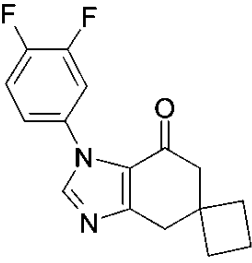
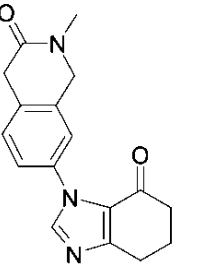
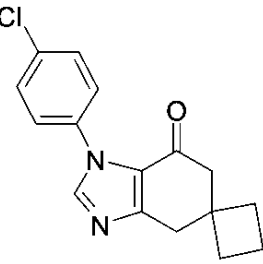
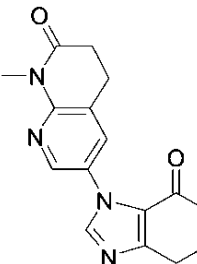
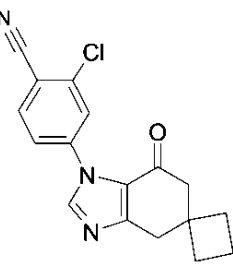
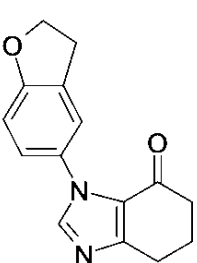
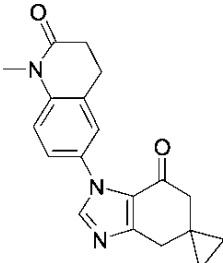
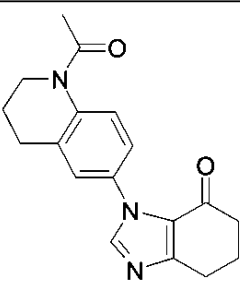
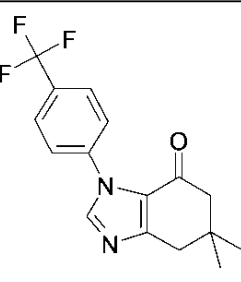
【請求項 6】

n が 1 である、請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその塩。

【請求項 7】

下記からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【化 3】

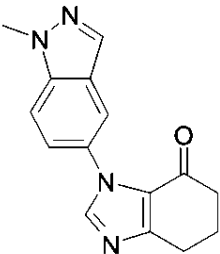
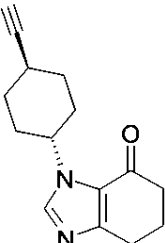
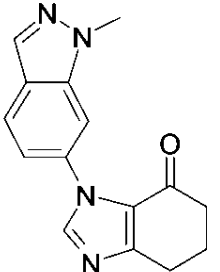
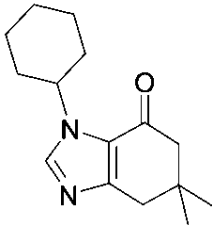
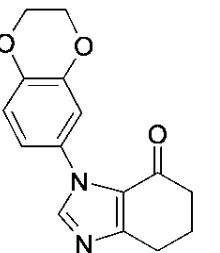
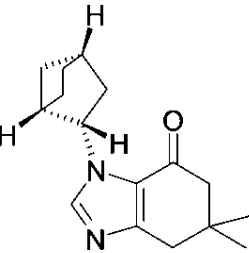
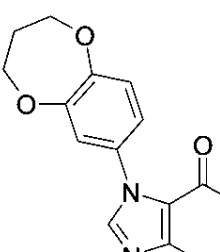
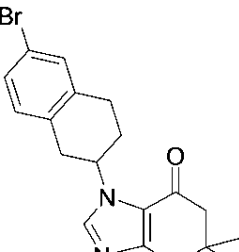
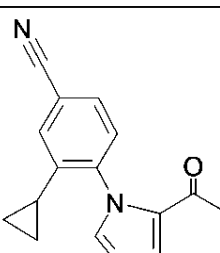
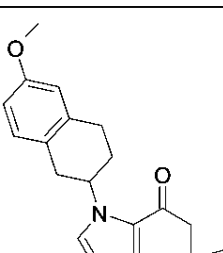
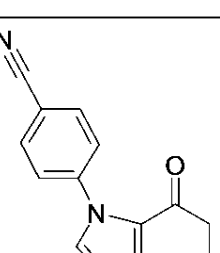
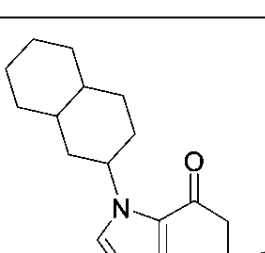
化合物番号	構造	化合物番号	構造
C-AAA		C-ACD	
C-AAB		C-ACE	
C-AAC		C-ACF	
C-AAD		C-ACG	
C-AAE		C-ACH	
C-AAF		C-ACI	

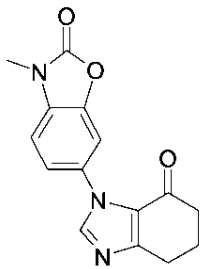
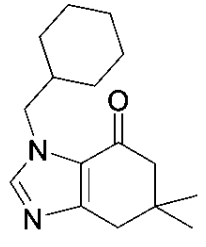
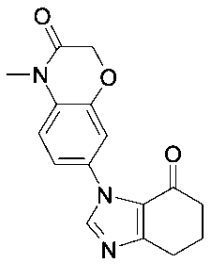
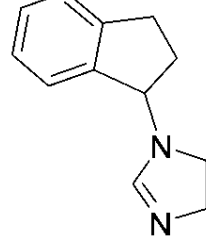
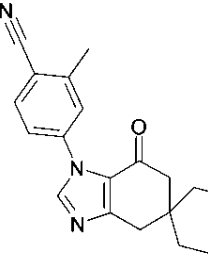
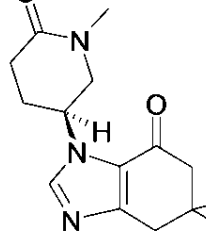
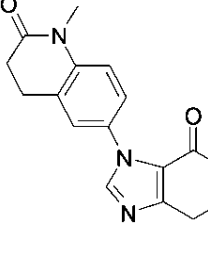
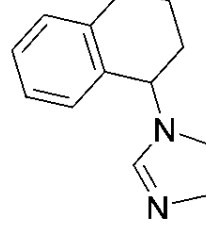
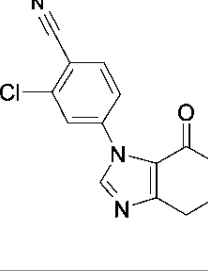
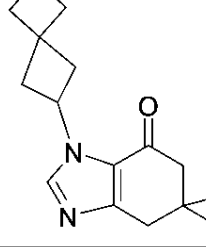
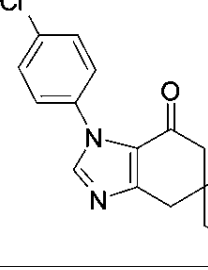
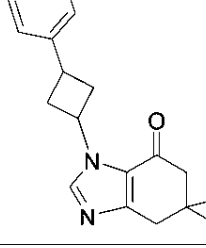
10

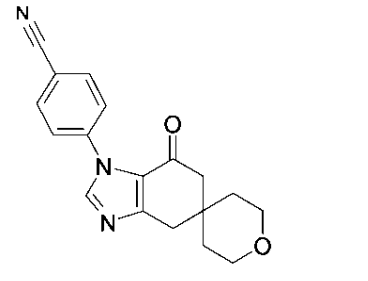
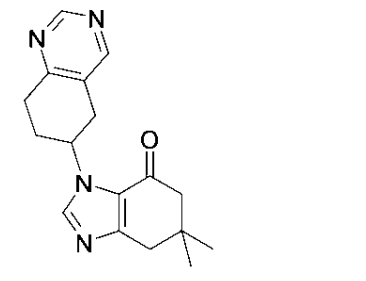
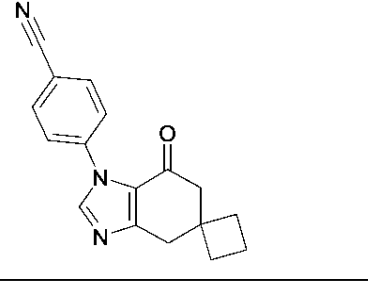
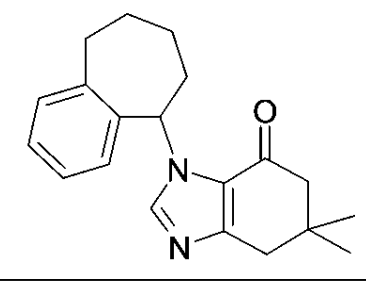
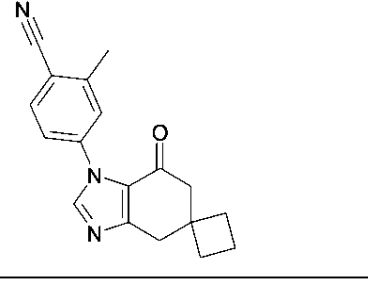
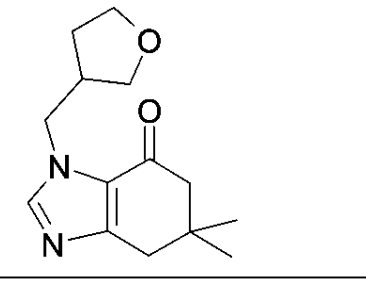
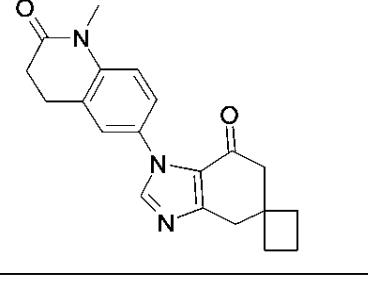
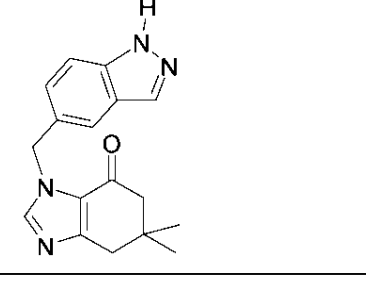
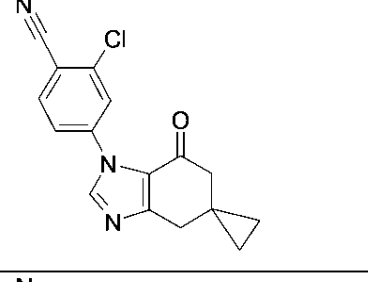
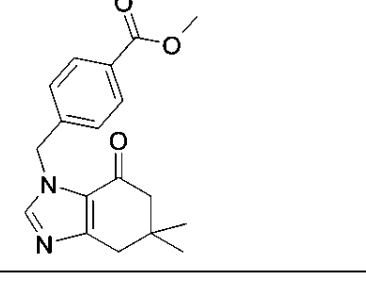
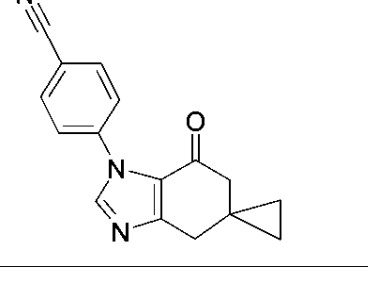
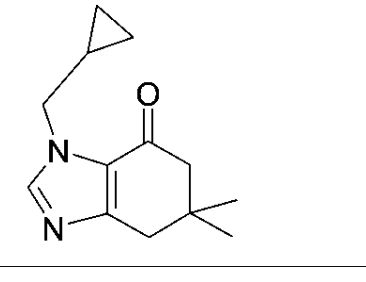
20

30

40

C-AAG		C-ACJ		10 20 30 40
C-AAH		C-ACK		
C-AAI		C-ACL		
C-AAJ		C-ACM		
C-AAK		C-ACN		
C-AAL		C-ACO		

C-AAM		C-ACP		10 20 30 40
C-AAN		C-ACQ		
C-AAO		C-ACR		
C-AAP		C-ACS		
C-AAQ		C-ACT		
C-AAR		C-ACU		

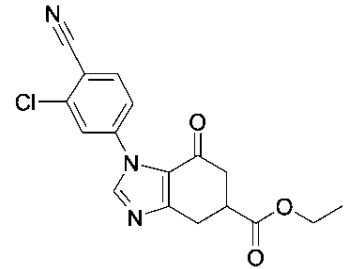
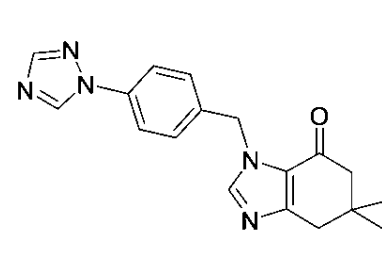
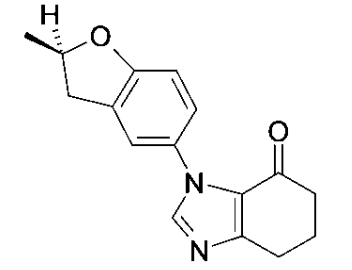
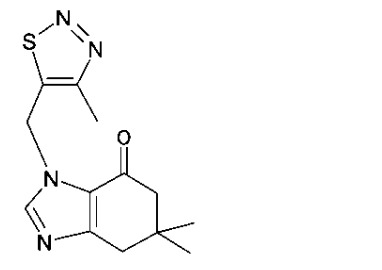
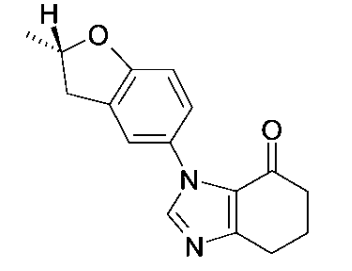
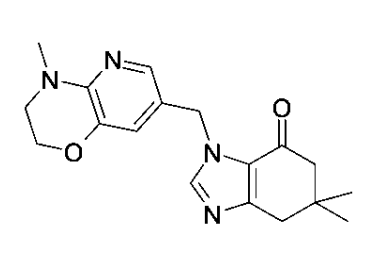
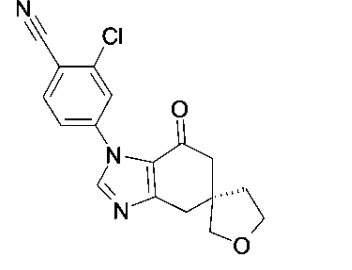
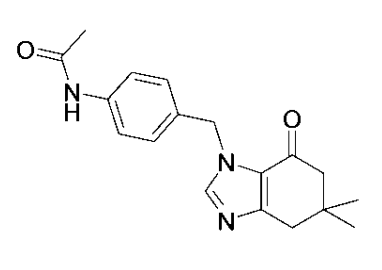
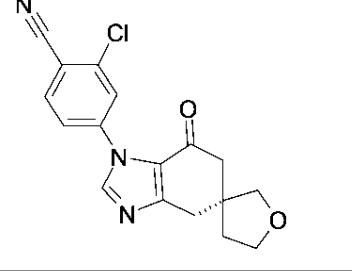
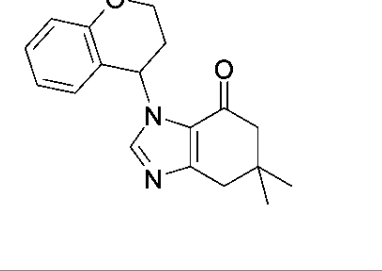
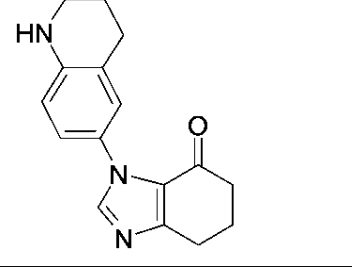
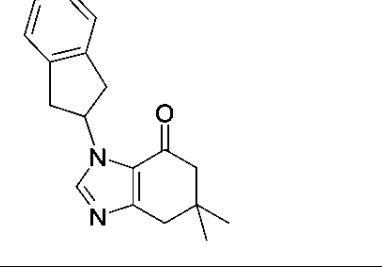
C-AAS		C-ACV		10
C-AAT		C-ACW		
C-AAU		C-ACX		
C-AAV		C-ACY		30
C-AAW		C-ACZ		
C-AAX		C-ADA		

10

20

30

40

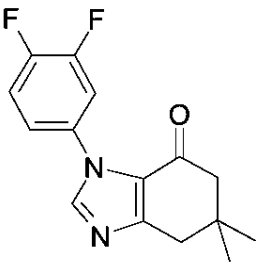
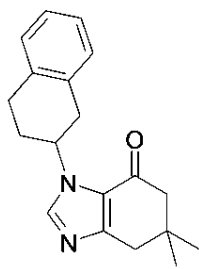
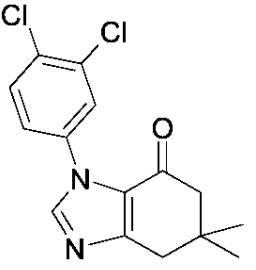
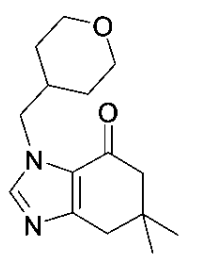
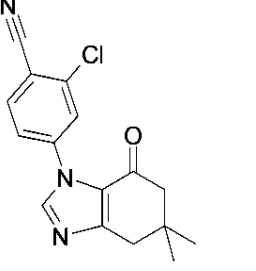
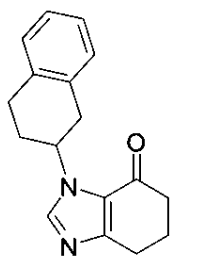
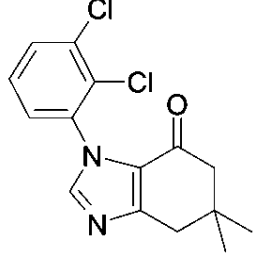
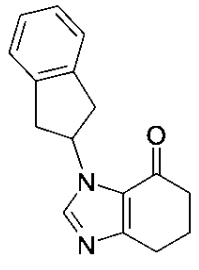
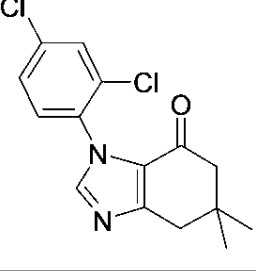
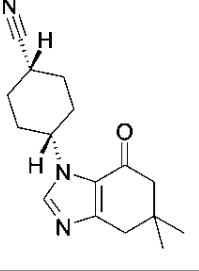
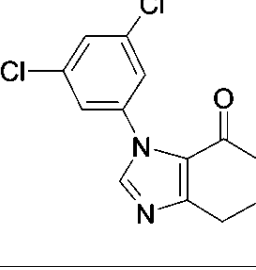
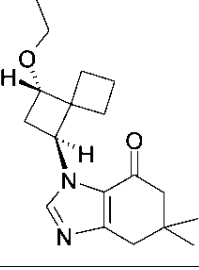
C-AAY		C-ADB	
C-AAZ-A		C-ADC	
C-AAZ-B		C-ADD	
C-ABA-A		C-ADE	
C-ABA-B		C-ADF	
C-ABB		C-ADG	

10

20

30

40

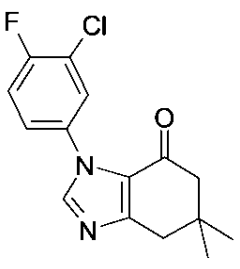
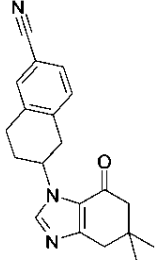
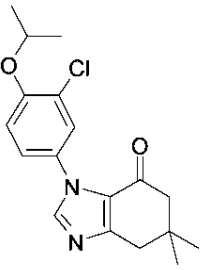
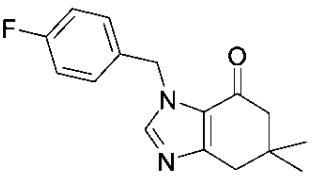
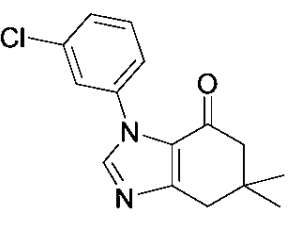
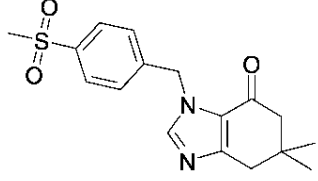
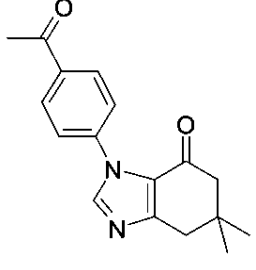
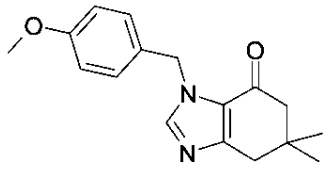
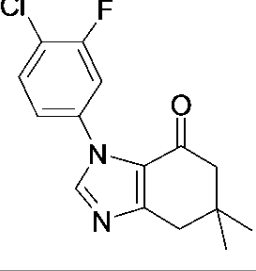
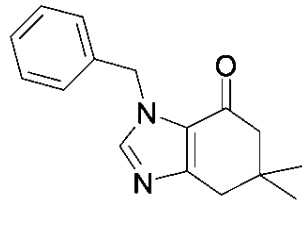
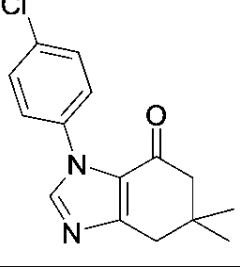
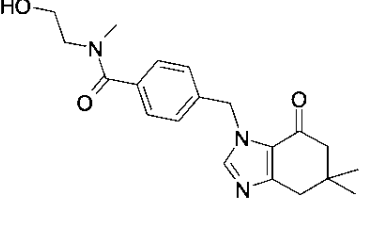
C-ABC		C-ADH	
C-ABD		C-ADI	
C-ABE		C-ADJ	
C-ABF		C-ADK	
C-ABG		C-ADL	
C-ABH		C-ADM	

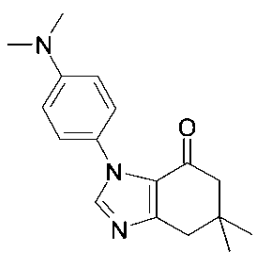
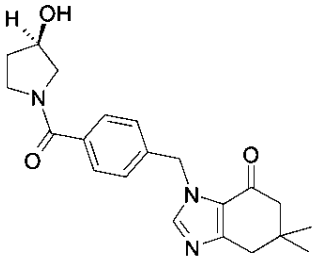
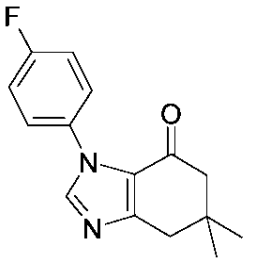
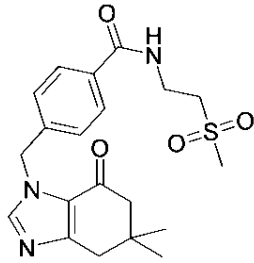
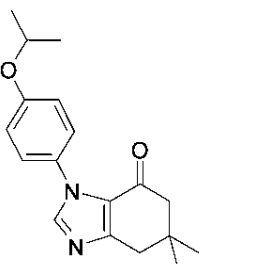
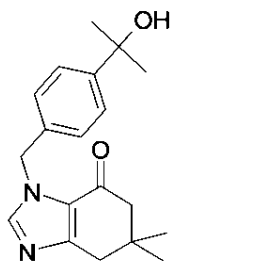
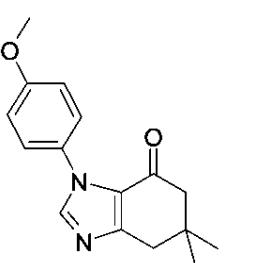
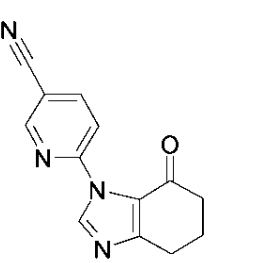
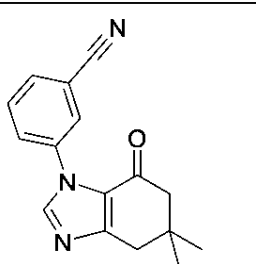
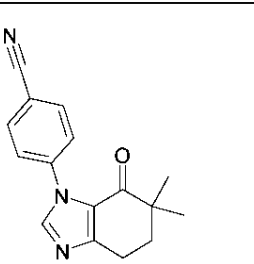
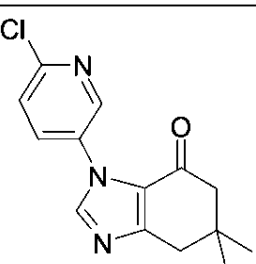
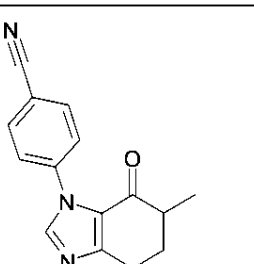
10

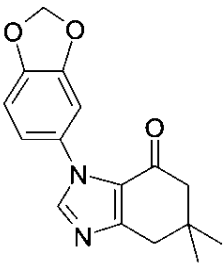
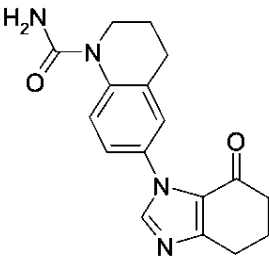
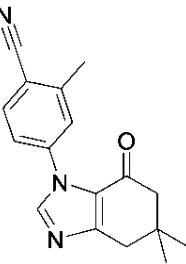
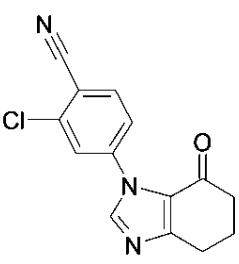
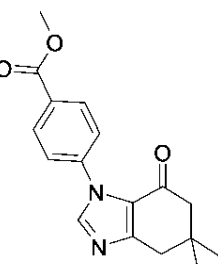
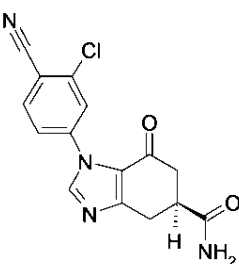
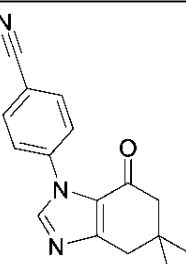
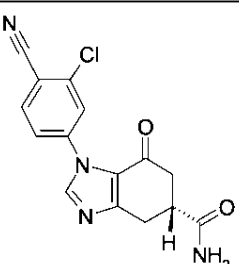
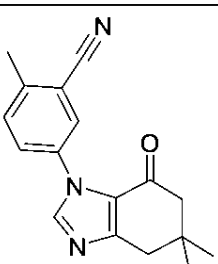
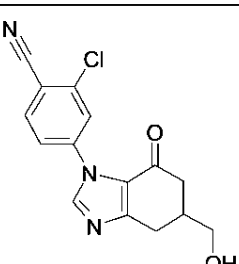
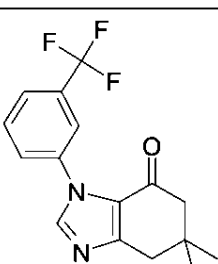
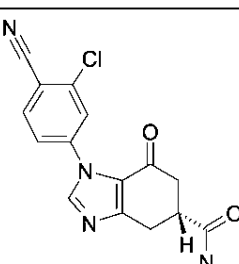
20

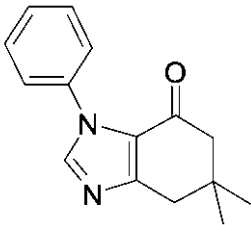
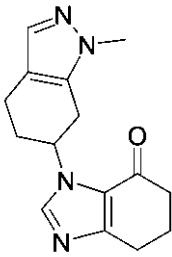
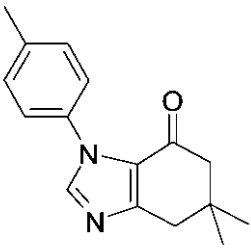
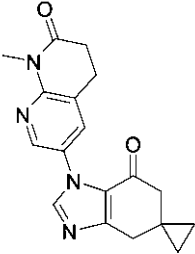
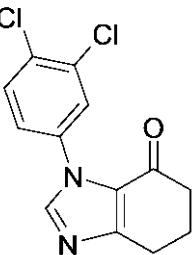
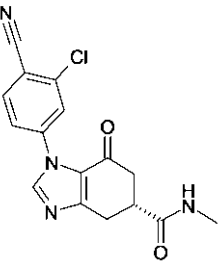
30

40

C-ABI		C-ADN		10
C-ABJ		C-ADO		
C-ABK		C-ADP		
C-ABL		C-ADQ		30
C-ABM		C-ADR		
C-ABN		C-ADS		40

C-ABO		C-ADT		10
C-ABP		C-ADU		
C-ABQ		C-ADV		
C-ABR		C-ADW		30
C-ABS		C-ADX		
C-ABT		C-ADY		
				40

C-ABU		C-ADZ	
C-ABV		C-AEA	
C-ABW		C-AEB-A	
C-ABX		C-AEB-B	
C-ABY		C-AED	
C-ABZ		C-AEE	

C-ACA		C-AEF	
C-ACB		C-AEG	
C-ACC		C-AEH	

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含み、薬学的に許容される賦形剤または担体を含んでもよい医薬組成物。

【請求項 9】

糖尿病性腎症、糸球体硬化症、糸球体腎炎、I G A 腎症、腎炎症候群、巣状分節性糸球体硬化症 (F S G S)、高血圧症、肺動脈性高血圧症、コン症候群、収縮期心不全、弛緩期心不全、左心室機能不全、左心室の硬化および線維症、左心室の充満異常、動脈硬化、原発性または二次性の高アルドステロン症に関連する心血管の病的状態及びアテローム性動脈硬化症、副腎過形成、及び原発性および二次性の高アルドステロン症からなる群から選択される、アルドステロンシンターゼの阻害によって軽減できる疾患または障害を治療するための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

疾患または障害が、糖尿病性腎症、糸球体硬化症、糸球体腎炎、I G A 腎症、腎炎症候群、および巣状分節性糸球体硬化症 (F S G S) からなる群から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

疾患が糖尿病性腎症である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、アルドステロンシンターゼ (CYP11B2) の阻害剤として有用であり、それゆえにアルドステロン活性により媒介されるかまたは被る腎疾患、糖尿病性腎症、心血管疾患、および線維性障害を含めた種々の疾患を治療するのに有用な、ヘテロアリアル化合物に関する。この発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物、様々な疾患および障害の治療にこれらの化合物を使用する方法、これらのプロセスで有用なこれらの化合

10

20

30

40

50

物および中間体を調製するためのプロセスに関する。

【背景技術】

【0002】

アルドステロンは、ミネラルコルチコイド活性を有するステロイドホルモンである。それは主に、アンジオテンシンⅡ、副腎皮質刺激ホルモン、および血清中カリウムレベルの増加にตอบสนองして、副腎球状帯によって産生される。アルドステロンの腎臓での主な生理的役割は、遠位ネフロンで陽イオン交換 (Na^+ 再吸収および K^+ 分泌) を調節することによって、ナトリウムとカリウムとの平衡を維持することである。しかし、アルドステロンはまた、血管、心臓、および腎臓における炎症促進性かつ線維化促進性のホルモンであることも示されている。アルドステロンが遺伝子発現に及ぼす作用は、ミネラルコルチコイド受容体 (MR) との結合および古典的な核ホルモン受容体経路を介して媒介される。しかし、このホルモンはまた、迅速な非ゲノム性の応答も惹起し、そのような応答としては、尿細管イオン輸送体、例えば Na^+/H^+ 交換輸送体 (NHE)、 $\text{H}^+ - \text{ATPase}$ 、ENaC、および $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$ の活性の急性的な調節が挙げられる (D. W. Good, 2007, Hypertension, 49, 728-739)。これらの作用のいくつかは、MR依存性経路によって媒介されるようである。反対に、MRは、代替のリガンドに結合することができ、そのようなリガンドとしては、デオキシコルチコステロン、コルチコステロン、コルチゾール、およびプロゲステロンが挙げられる。そのため、アルドステロン合成の阻害は、MR拮抗剤を用いて観察されるものとは異質の薬力学的プロファイルを有するものと予測される。

【0003】

アルドステロンは、副腎腺の球状層で合成され、そこでは、CYP11B2 (アルドステロンシンターゼ) という単一の酵素が、11 - デオキシコルチコステロン (11 - DOC) からアルドステロンへの、コルチコステロンおよび18 - ヒドロキシコルチコステロンを介した3段階の変換を触媒する。副腎のアルドステロンシンターゼ活性は、アンジオテンシンⅡおよび K^+ のレベルならびに未同定の脂肪細胞由来メディエーターによって調節される。心臓およびCNSにも低いレベルのアルドステロンシンターゼが検出されているが、生理的な妥当性は不明であり、恐らくはパラクライン効果に関連する。全身のアルドステロンは、実質的には全て、副腎に由来するものと考えられている。

ナトリウムとカリウムとの平衡を調節する際の役割以外に、アルドステロンは、血管、および心臓を含めた複数の組織で炎症促進性作用および線維化促進性作用を有することが示されている。血圧と心臓、腎、脳、および血管の機能および構造に対する、不適切なアルドステロンレベルの有害な影響が、文献で広く報告されており、そのようなものとしては、i) 体積拡大および高血圧をもたらす、遠位尿細管での $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$ ポンプの誘導を通じたナトリウム滞留の増加、ii) 内皮の機能障害、iii) 酸化ストレス、iv) 腎および心臓の肥大、v) 繊維芽細胞の増殖、およびvi) 腎、心臓、および血管の線維症をもたらす細胞外マトリックスの過剰合成が挙げられる。

【0004】

アルドステロンの遮断/阻害の利点としては、慢性腎臓疾患 (CKD) および糖尿病性腎症のモデルにおける腎臓線維症の低減、ならびに糸球体の濾過速度およびアルブミン尿の改善が挙げられる。このことは、前臨床データによって支持されている (例えば、Fiebeler et al., 2005, Circulation, 111, 3087-3094; Lea et al., 2009, Kidney International, 75, 936-945)。文献に報告されている他の利点としては、レニン依存性および食塩感受性の両方の高血圧症における血圧および末端器官の損傷 (心臓、腎臓、血管) の減少が挙げられる。

【0005】

アルドステロンの公知の効果の多くが、ミネラルコルチコイド受容体 (MR) の活性化を通じて媒介され、この経路を標的とすることを支持する証拠の多くが、MR拮抗剤を用いた実験から得られているにも関わらず、非MR媒介性効果が報告されており、MRのノックアウトマウスとアルドステロンシンターゼのノックアウトマウスとは、異なる表現型

を示す。これらの観察は、アルドステロンシンターゼ阻害剤が異なるプロファイルを持ち、M R拮抗剤に比べて利点をもたらし得ることをさらに示唆する。

例えば、いくつかのアルドステロンの作用は、M R拮抗剤によっては阻害されず、そのような作用としては、脈管構造（末梢血管耐性の向上）、心臓（心筋の再分極への作用）、および内分泌系（インスリン分泌の減少）に対する、有害性となり得る作用が挙げられる。さらに、M R拮抗作用によって、循環アルドステロンの増加がもたらされるが、この増加は、非M R経路を介するアルドステロンシグナル伝達を増加するものと予測され、M Rの遮断そのものを部分的に打破する可能性がある。

【0006】

現行の治療戦略は、進行を遅くすること、ならびに糖尿病性腎症に通底する状態、すなわち血中グルコースの制御および高血圧の制御を治療することに焦点を置いている。アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤およびアンジオテンシン受容体遮断剤（ARB）は、糖尿病患者において腎での利点を示している。これまでに、ACE阻害剤クラスの代表剤およびARBクラス由来の代表剤が、糖尿病性腎症の治療用に認可されている。これらの療法は、糖尿病性腎症患者に対する限られた利点を代表するものである。

ACE阻害剤およびARBの使用は、糖尿病性腎症の患者に対する現行の標準治療を代表するものであるが、これらの薬物治療中に、患者は次第に腎臓の機能を失う。このことは、IDNT研究（E. J. Lewis et al., 2001, N. Engl. J. Med., 345, 851-860）およびRENAAL研究（B.M. Brenner et al., 2001, N. Engl. J. Med., 345, 861-869）に見られ、そこでは、これらの従来方法によって治療された患者における慢性の腎臓疾患の進行の正確な尺度である糸球体の濾過速度の推定値が、時間と共に減少することが報告されている。ステージ5の慢性の腎臓疾患では、透析または移植のどちらかの形態での腎代替療法が必要である。

【0007】

アルドステロンシンターゼの阻害もまた、ACE阻害剤およびARBとのアドオン療法としての利点をもたらすものと予測されよう。特記すべきことに、これらの剤を受けた25～50%の患者は、アルドステロンレベルがこれらの治療によって最初に低下して結局は治療前のレベルに戻るという「アルドステロンブレイクスルー」を経験する。この現象は、直接的なアルドステロンシンターゼの阻害では起こることはなく、組合せ療法の効能を増強できるものと考えられる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

疾患の本来の原因に関わらず、慢性の炎症および線維症に関連する根源的な病態生理的な機構を特異的に標的とすることによって疾患の進行を停止または後退させるために、および現行の療法と共投与される場合に、糖尿病性腎症を治療する高いアンメットメディカルニーズが依然としてある。上記および文献に記載されている研究は、アルドステロン合成の阻害剤が、糖尿病性腎症を含めた糖尿病性腎臓疾患；糸球体硬化症、糸球体腎炎、IGA腎症、腎炎症候群、および巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）を含めた非糖尿病性腎臓疾患；高血圧症、肺動脈性高血圧症、コン症候群、収縮期心不全、弛緩期心不全、左心室機能不全、左心室の硬化および線維症、左心室の充満異常、動脈硬化、粥状動脈硬化、ならびに原発性または二次性の高アルドステロン症に関連する心血管の病的状態を含めた心血管疾患；副腎過形成ならびに原発性および二次性の高アルドステロン症の治療に有用となることの証拠を提供している。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本願発明は、アルドステロンシンターゼ（CYP11B2）を阻害し、それゆえ腎疾患、糖尿病性腎症、心血管疾患、および線維性障害を含めたアルドステロンのレベルを低下させることによって軽減できる種々の疾患および障害を治療するのに有用である、新規の化合物を提供する。さらに別の一態様では、本発明は、コルチゾールシンターゼ（CYP

10

20

30

40

50

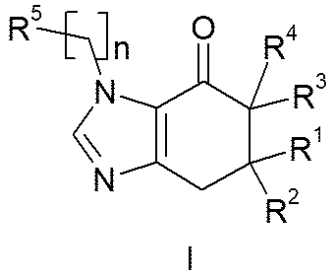
11B1) に比べ、アルドステロンシンターゼの阻害について選択的な化合物を提供する。この発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物、様々な疾患および障害の治療でこれらの化合物を使用する方法、これらのプロセスで有用なこれらの化合物および中間体を調製するためのプロセスに関する。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明の一実施形態では、式 I の化合物またはその塩が提供される。

【化1】



10

【0011】

(式中、

R^1 および R^2 は、 $-H$ 、 $-CO_2Et$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、および $-CH_2OH$ からなる群から独立して選択されるか；または

20

R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素と共に、 C_{3-4} シクロアルキル、テトラヒドロフラン、およびテトラヒドロピランからなる群から選択されるスピロ環を形成してもよく；

R^3 および R^4 は、どちらも H であるか、または、 R^1 および R^2 がどちらも H である場合に、 R^3 および R^4 は、 H および $-CH_3$ からなる群から独立して選択され；

R^5 は、

$-CN$ 、 $-OH$ で置換されていてもよい $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)N(Me)(-CH_2CH_2OH)$ 、 $-C(O)NH(-CH_2CH_2SO_2CH_3)$ 、 $-C(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-N(Me)_2$ 、 $-NHCH(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-3}$ アルキル、 $-SO_2C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル、および [1, 2, 4] トリアゾリルからなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよいフェニル；

30

C_{3-6} シクロアルキル、二環 (bicycle) [2.2.1] ヘプチル、デカヒドロナフタレニル、インダニル、スピロ [3.3] ヘプト-1-イル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテニル、および 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニルからなる群から選択されるアリールまたは炭素環であって、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、およびフェニルで置換されていてもよいアリールまたは炭素環；

ベンゾ [1, 3] ジオキサリル、3H-ベンゾオキサゾリル、 $-Cl$ マニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、4H-ベンゾ [1, 4] オキサジニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラニル、1, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリニル、3, 4-ジヒドロ-1H-[1, 8] ナフチリジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジニル、3, 4-ジヒドロキノリニル、2-オキサ-スピロ [3, 3] ヘプチル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルであって、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-OCH_3$ 、および $-C(O)NH_2$ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよいヘテロシクリル；ならびに

40

50

1 H - インダゾリルおよびピリジル、[1 , 2 , 3] - チアジアゾリルからなる群から選択されるヘテロアリールであって、- C₁₋₃アルキル、- Cl、および- CNからなる群から選択される1 ~ 2個の基で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から選択され、

n は、0 または 1 である)

【 0 0 1 2 】

別の実施形態では、上記の実施形態による記載されるような式 I の化合物またはその塩が提供され、式中、

R¹およびR²は、- H、- CO₂Et、- C(O)NH₂、- C(O)NHCH₃、- CH₃、および- CH₂OHからなる群から独立して選択されるか；または

R¹およびR²は、それらが結合している炭素と共に、C₃₋₄シクロアルキル、テトラヒドロフラン、およびテトラヒドロピランからなる群から選択されるスピロ環を形成してもよく；

R³およびR⁴は、どちらも- Hであるか、または、R¹およびR²がどちらも- Hである場合に、R³およびR⁴は、- Hおよび- CH₃からなる群から独立して選択され；

【 0 0 1 3 】

R⁵は、

- CN、- C₁₋₃アルキル、シクロプロピル、- Cl、- F、- OCH₃、- NHCOCH₃、- C(O)OC₁₋₂アルキル、- SO₂CH₃、および- CF₃からなる群から選択される1 ~ 2個の基で置換されていてもよいフェニル；

シクロヘキシル、インダニル、スピロ[3 . 3]ヘプト- 1 - イル、6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ- 5 H - ベンゾシクロヘプテニル、および1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレニルからなる群から選択されるアリールまたは炭素環であって、- CN、- Br、および- OC₁₋₂アルキルで置換されていてもよいアリールまたは炭素環；

ベンゾ[1 , 3]ジオキサリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、4 H - ベンゾ[1 , 4]オキサジニル、1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラニル、3 , 4 - ジヒドロキノリニル、および1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルであって、- C(O)CH₃、- CH₃、- オキソ、および- C(O)NH₂からなる群から選択される1 ~ 2個の基で置換されていてもよいヘテロシクリル；ならびに

- CH₃で置換されていてもよい1 H - インダゾリルからなる群から選択され、

n は、0 または 1 である。

【 0 0 1 4 】

別の実施形態では、上記の実施形態上記の実施形態のいずれかによる記載されるような式 I の化合物またはその塩が提供され、式中、R³およびR⁴は、どちらも- Hである。

別の実施形態では、上記の実施形態上記の実施形態のいずれかによる記載されるような式 I の化合物またはその塩が提供され、式中、

R¹およびR²は、- H、- CO₂Et、- C(O)NH₂、- C(O)NHCH₃、- C(O)N(CH₃)₂、- C₁₋₃アルキル、および- CH₂OHからなる群から独立して選択され、但し、R¹およびR²は、どちらも- Hではないことを条件とし、または

R¹およびR²は、それらが結合している炭素と共に、C₃₋₄シクロアルキルからなる群から選択されるスピロ環を形成することがある。

【 0 0 1 5 】

別の実施形態では、上記の実施形態上記の実施形態のいずれかによる記載されるような式 I の化合物またはその塩が提供され、式中、n は 0 である。

別の実施形態では、上記の実施形態上記の実施形態のいずれかによる記載されるような式 I の化合物またはその塩が提供され、式中、n は 1 である。

【 0 0 1 6 】

本発明の別の態様では、本明細書でこの前後に記載されるような治療方法で使用するための、上記の実施形態のいずれかによる一般式 I の化合物またはその薬学的に許容される

10

20

30

40

50

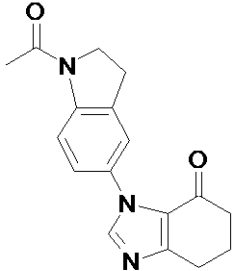
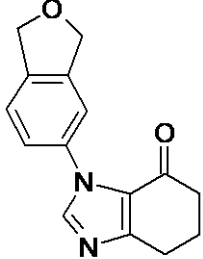
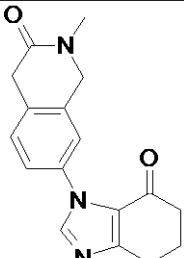
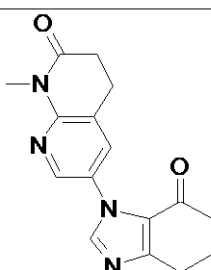
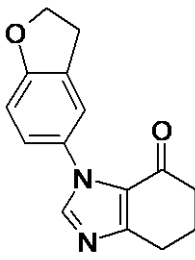
塩が提供される。

表1は、一般的な合成スキームに記載される方法、実施例、および当技術分野において公知の方法によって作製できる本発明の代表的な化合物を示す。

【0017】

【表1】

表1

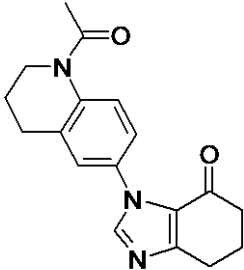
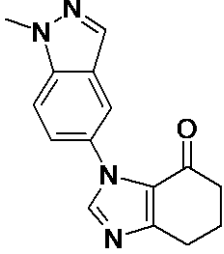
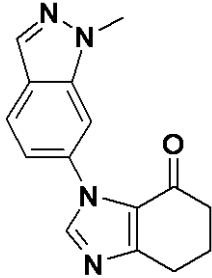
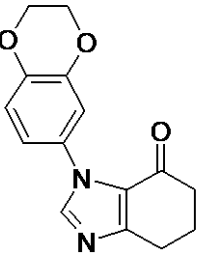
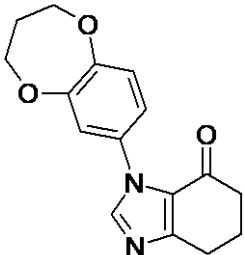
化合物番号	構造	化合物名
C-AAA		3-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-AAB		3-(1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-AAC		2-メチル-7-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-3-オン
C-AAD		1-メチル-6-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-[1,8]ナフチリジン-2-オン
C-AAE		3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン

10

20

30

40

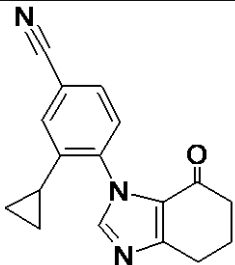
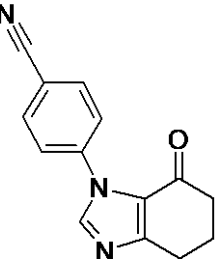
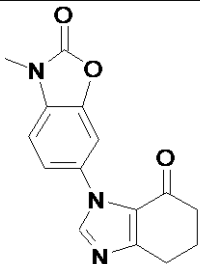
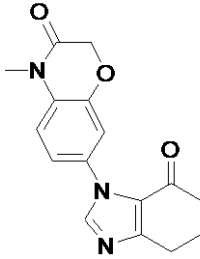
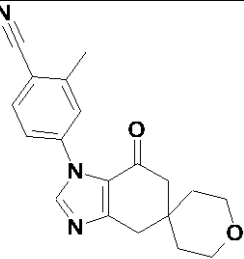
C-AAF		3-(1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン
C-AAG		3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン
C-AAH		3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン
C-AAI		3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン
C-AAJ		3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン

10

20

30

40

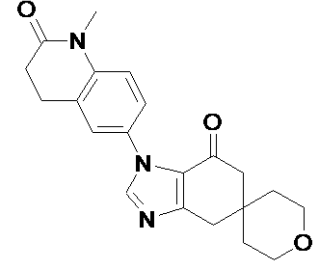
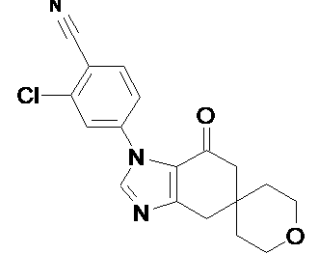
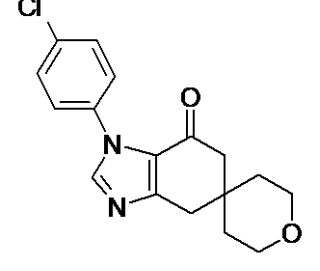
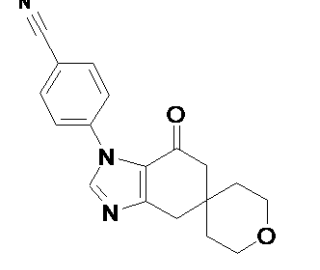
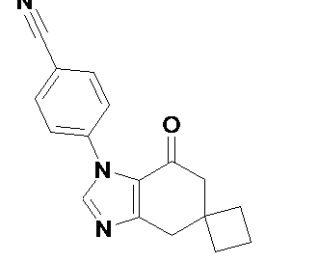
C-AAK		3-シクロプロピル-4-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル
C-AAL		4-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル
C-AAM		3-メチル-6-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン
C-AAN		4-メチル-7-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン
C-AAO		2-メチル-4-(7-オキソスピロ[4,6-ジヒドロベンゾイミダゾール-5,4'-テトラヒドロピラン]-1-イル)ベンゾニトリル

10

20

30

40

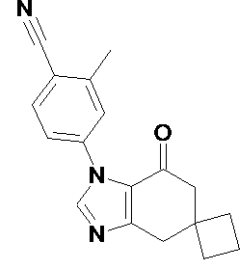
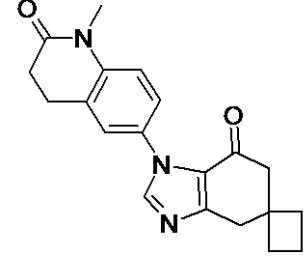
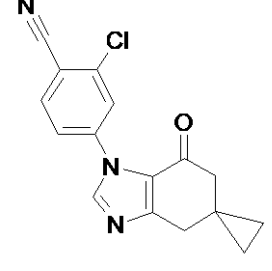
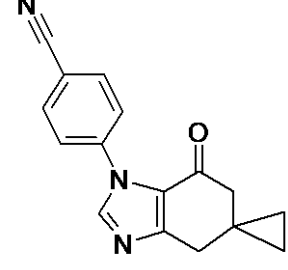
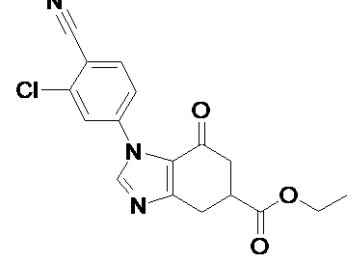
C-AAP		3-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-6-イル)スピロ[5,7-ジヒドロベンゾイミダゾール-6,4'-テトラヒドロピラン]-4-オン
C-AAQ		3-(3-クロロ-4-シアノ-フェニル)-6,6-3-o-テトラヒドロピラン-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-AAR		3-(4-クロロ-フェニル)-6,6-3-o-テトラヒドロピラン-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-AAS		4-(7-オキソスピロ[4,6-ジヒドロベンゾイミダゾール-5,4'-テトラヒドロピラン]-1-イル)ベンゾニトリル
C-AAT		4-(7-オキソスピロ[4,6-ジヒドロベンゾイミダゾール-5,1'-シクロブタン]-1-イル)ベンゾニトリル

10

20

30

40

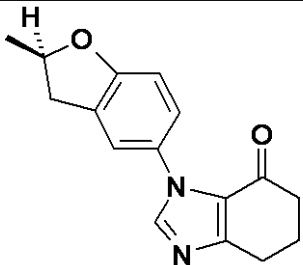
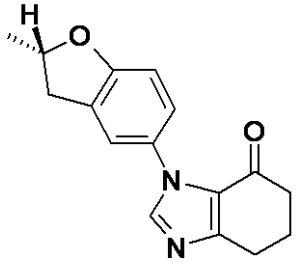
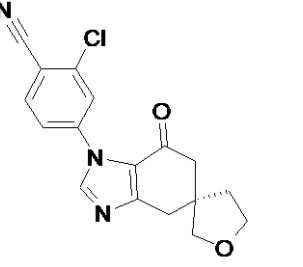
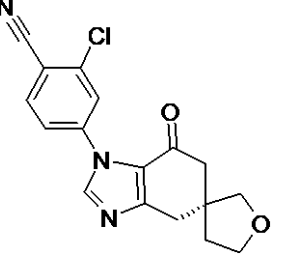
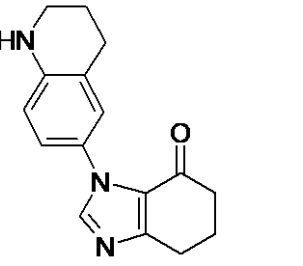
C-AAU		2-メチル-4-(7-オキソスピロ[4,6-ジヒドロベンゾイミダゾール-5,1'-シクロブタン]-1-イル)ベンゾニトリル
C-AAV		3-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-6-イル)スピロ[5,7-ジヒドロベンゾイミダゾール-6,1'-シクロブタン]-4-オン
C-AAW		3-(3-クロロ-4-シアノ)-6,6'-スピロシクロプロピル-3,5,6,7(6,7)-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン
C-AAX		3-(4-シアノフェニル)-6,6'-スピロシクロプロピル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミジアゾール-4-オン
C-AAY		1-(3-クロロ-4-シアノ-フェニル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル

10

20

30

40

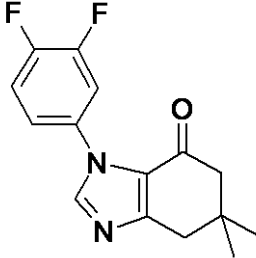
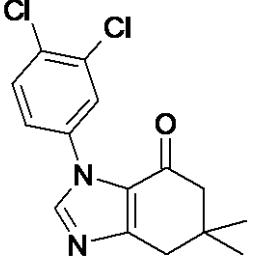
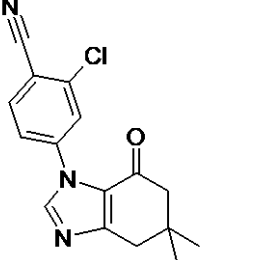
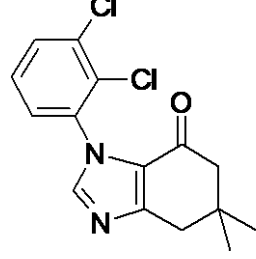
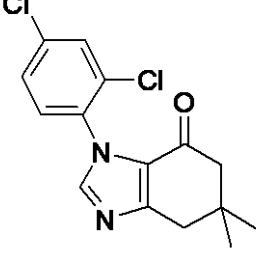
C-AAZ-A		3-(2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-AAZ-B		3-(2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABA-A		3-(4-シアノフェニル)-6,6-(3-テトラヒドロフラン)-3,5,6,7-ベンズイミジアゾロ-4-オン
C-ABA-B		3-(4-シアノフェニル)-6,6-(3-テトラヒドロフラン)-3,5,6,7-ベンズイミジアゾロ-4-オン
C-ABB		3-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン

10

20

30

40

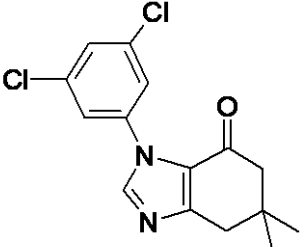
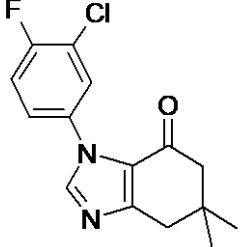
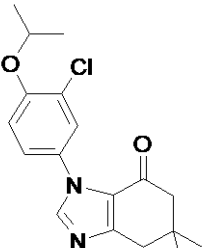
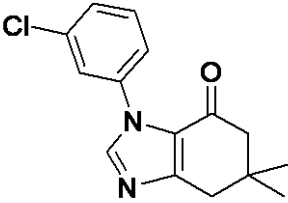
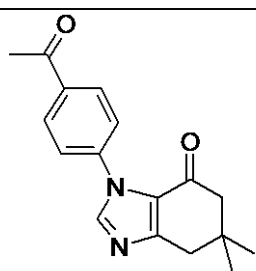
C-ABC		3-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABD		3-(3,4-ジクロロフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABE		2-クロロ-4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル
C-ABF		3-(2,3-ジクロロフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABG		3-(2,4-ジクロロフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン

10

20

30

40

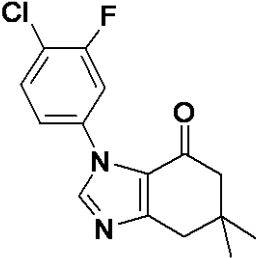
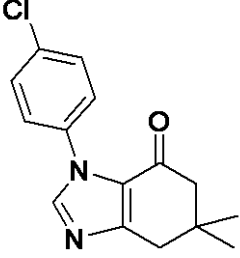
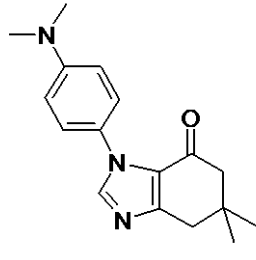
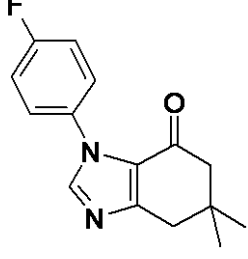
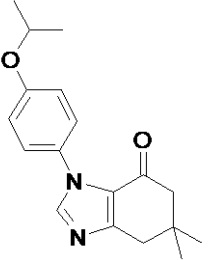
C-ABH		3-(3,5-ジクロロフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABI		3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABJ		3-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABK		3-(3-クロロフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABL		3-(4-アセチルフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン

10

20

30

40

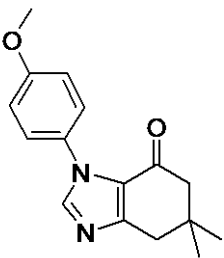
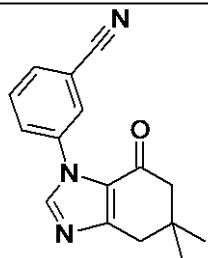
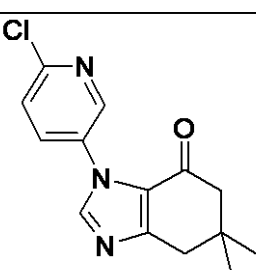
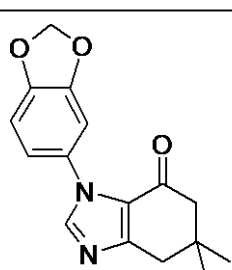
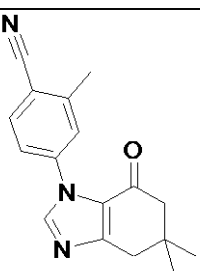
C-ABM		3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABN		3-(4-クロロフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABO		3-(4-ジメチルアミノフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABP		3-(4-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABQ		3-(4-イソプロポキシフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン

10

20

30

40

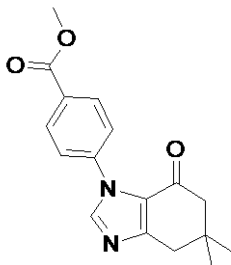
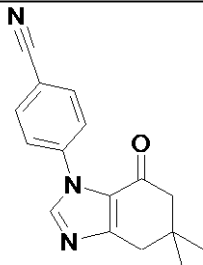
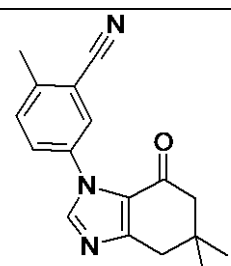
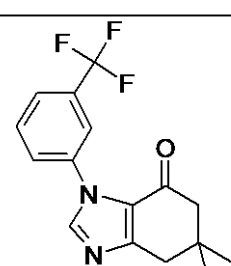
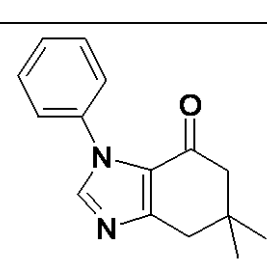
C-ABR		3-(4-メトキシフェニル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABS		3-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル
C-ABT		3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABU		3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン
C-ABV		4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンゾニトリル

10

20

30

40

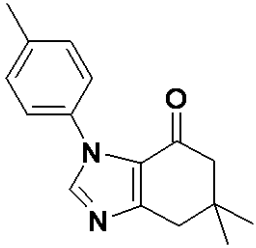
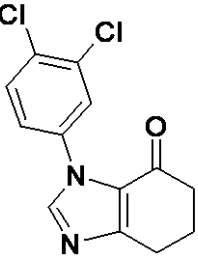
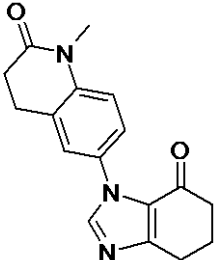
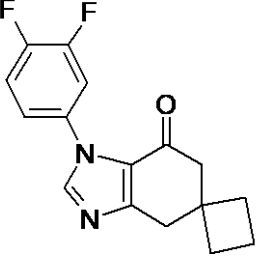
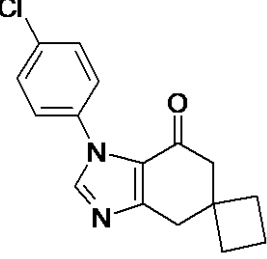
C-ABW		4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-安息香酸メチルエステル
C-ABX		4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル
C-ABY		5-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル-ベンゾニトリル
C-ABZ		6,6-ジメチル-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ACA		6,6-ジメチル-3-フェニル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン

10

20

30

40

C-ACB		6,6-ジメチル-3-p-トリル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ACC		3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ACD		1-メチル-6-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン
C-ACE		3-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-6,6-スピロシクロプロピル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンズイミジアゾロ-4-オン
C-ACF		3-(4-クロロフェニル)-6,6-スピロシクロプロピル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンズイミジアゾロ-4-オン

10

20

30

40

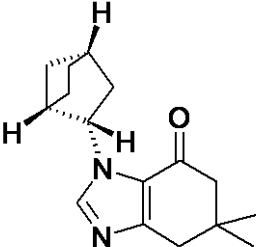
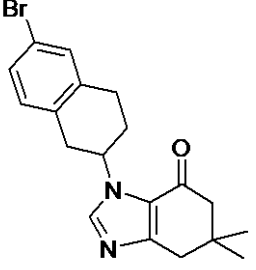
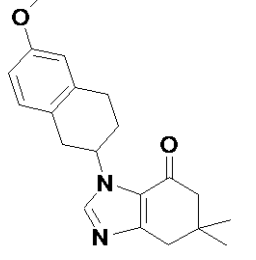
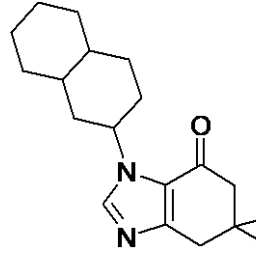
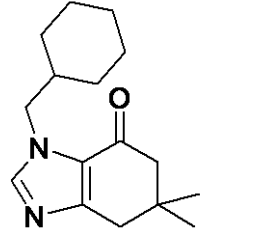
C-ACG		3-(4-シアノ, 3-クロロフェニル)-6,6-スピロシクロプロチル-3,5,6,7-ベンズイミジアゾロ-4-オン
C-ACH		3-(1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-6-イル)スピロ[5,7-ジヒドロベンゾイミダゾール-6,1'-シクロプロパン]-4-オン
C-ACI		6,6-ジメチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ACJ		trans-4-(7-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾイミダゾール-1-イル)シクロヘキサンカルボニトリル
C-ACK		3-シクロヘキシル-6,6-ジメチル-3,5,6,7テトラヒドロ(etrahydro)-ベンゾイミダゾール-4-オン

10

20

30

40

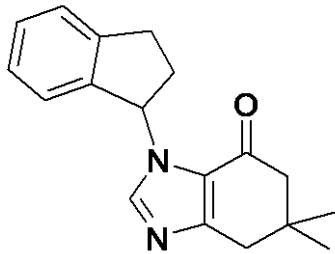
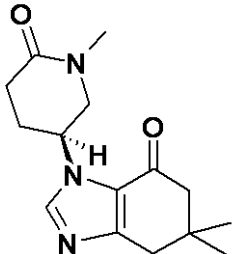
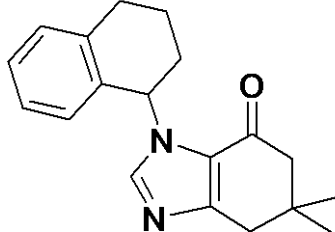
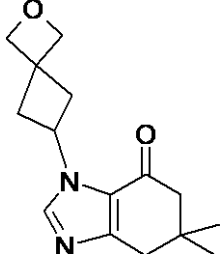
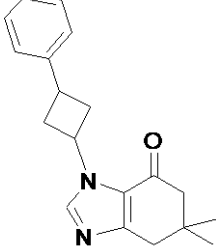
C-ACL		3-(1S,2S,3R)-ビスクロ[2.2.1]ヘプ タ-2-yl-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テ トラヒドロ-ベンゾイミダゾール -4-オン
C-ACM		3-(6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒド ロ-ナフタレン-2-イル)-6,6-ジメ チル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベン ゾイミダゾール-4-オン
C-ACN		3-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒ ドロ-ナフタレン-2-イル)-6,6-ジ メチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベ ンゾイミダゾール-4-オン
C-ACO		3-(デカヒドロ-ナフタレン-2-イ ル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラ ヒドロ-ベンゾイミダゾール-4- オン
C-ACP		3-シクロヘキシルメチル-6,6-ジ メチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベ ンゾイミダゾール-4-オン

10

20

30

40

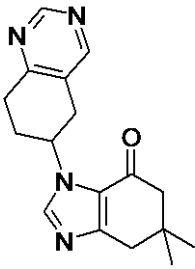
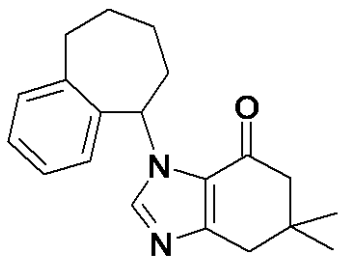
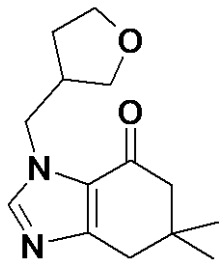
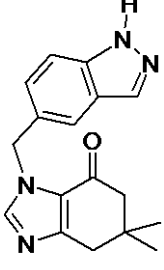
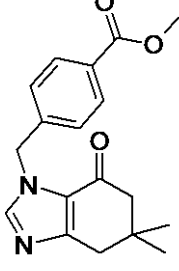
C-ACQ		3-インダン-1-イル-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ACR		6,6-ジメチル-3-((S)-1-メチル-6-オキソ-ピペリジン-3-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン
C-ACS		6,6-ジメチル-3-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ACT		6,6-ジメチル-3-(2-オキサ-スピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ACU		6,6-ジメチル-3-(3-フェニル-シクロブチル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン

10

20

30

40

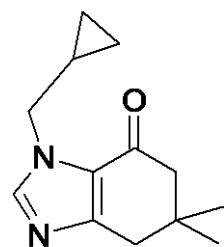
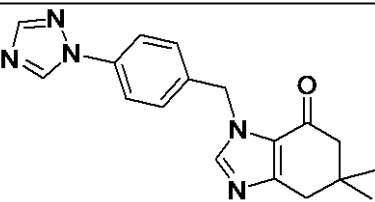
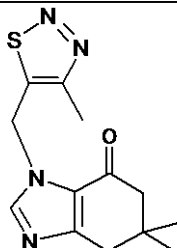
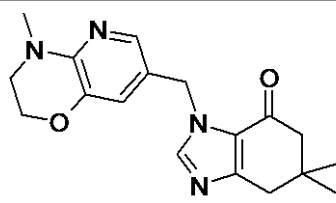
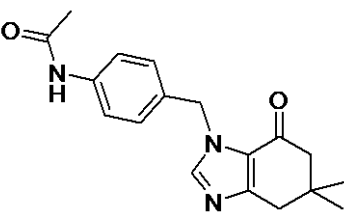
C-ACV		6,6-ジメチル-3-(5,6,7,8-テトラ ヒドロ-キナゾリン-6-イル)-3,5, 6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダ ゾール-4-オン
C-ACW		6,6-ジメチル-3-(6,7,8,9-テトラ ヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテ ン-5-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ -ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ACX		6,6-ジメチル-3-(テトラヒドロ- フラン-3-イルメチル)-3,5,6,7-テ トラヒドロ-ベンゾイミダゾール -4-オン
C-ACY		3-(1H-インダゾール-5-イルメチ ル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラ ヒドロ-ベンゾイミダゾール-4- オン
C-ACZ		4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6, 7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾ ール-1-イルメチル)-安息香酸メ チルエステル

10

20

30

40

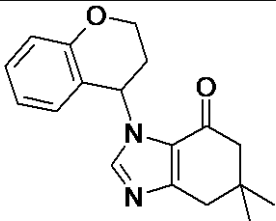
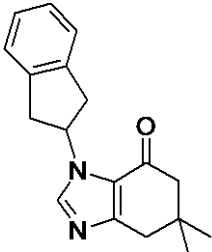
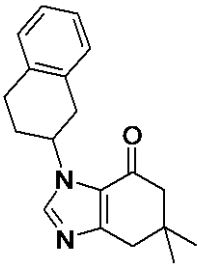
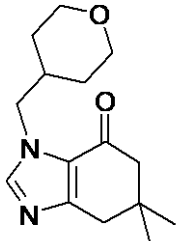
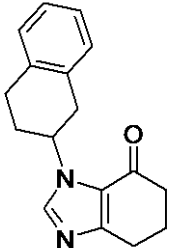
C-ADA		3-シクロプロピルメチル-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ADB		6,6-ジメチル-3-(4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンジル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ADC		6,6-ジメチル-3-(4-メチル-[1,2,3]チアジアゾール-5-イルメチル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ADD		6,6-ジメチル-3-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イルメチル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ADE		N-[4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イルメチル)-フェニル]-アセトアミド

10

20

30

40

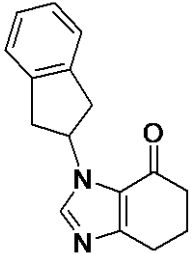
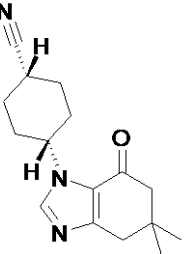
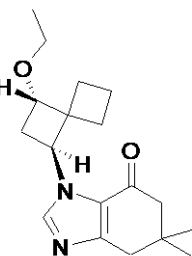
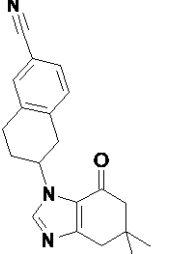
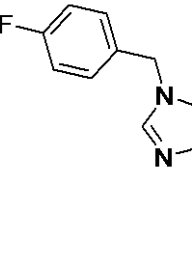
C-ADF		3-クロマン-4-イル-6,6-ジメチル -3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイ ミダゾール-4-オン
C-ADG		3-インダン-2-イル-6,6-ジメチル -3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイ ミダゾール-4-オン
C-ADH		6,6-ジメチル-3-(1,2,3,4-テトラ ヒドロ-ナフタレン-2-イル)-3,5, 6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダ ゾール-4-オン
C-ADI		6,6-ジメチル-3-(テトラヒドロ- ピラン-4-イルメチル)-3,5,6,7-テ トラヒドロ-ベンゾイミダゾール -4-オン
C-ADJ		3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタ レン-2-イル)-3,5,6,7-テトラヒド ロ-ベンゾイミダゾール-4-オン

10

20

30

40

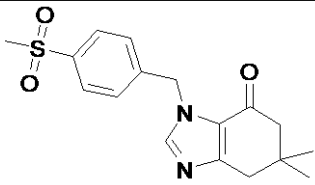
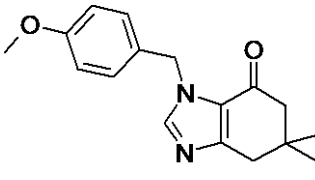
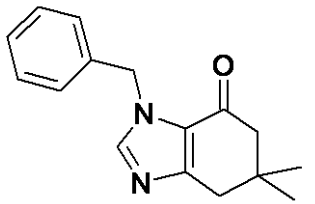
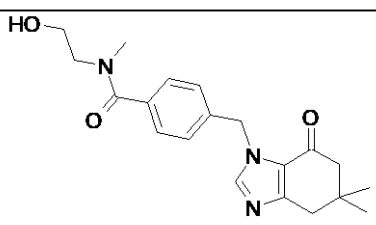
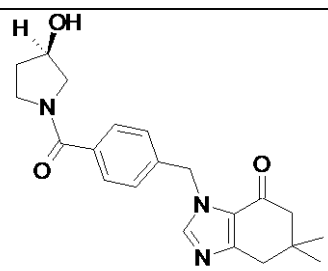
C-ADK		3-インダン-2-イル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ADL		4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-シクロヘキサンカルボニトリル
C-ADM		3-((1S,3S)-3-エトキシスピロ[3.3]ヘプタ-1-イル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ADN		6-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-カルボニトリル
C-ADO		3-(4-フルオロベンジル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン

10

20

30

40

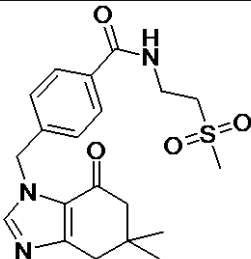
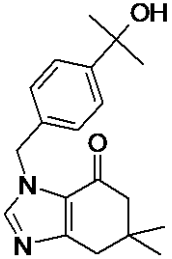
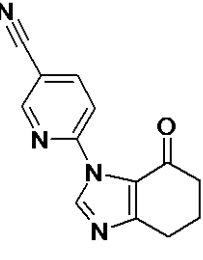
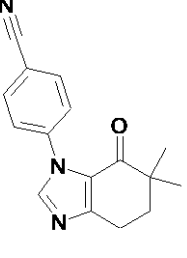
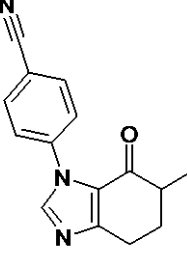
C-ADP		3-(4-メタンスルホニルベンジル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ADQ		3-(4-メトキシベンジル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ADR		3-ベンジル-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン
C-ADS		4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イルメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-ベンズアミド
C-ADT		3-[4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)ベンジル]-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン

10

20

30

40

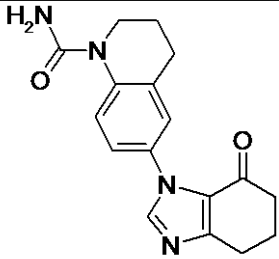
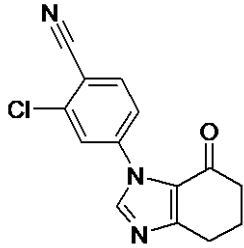
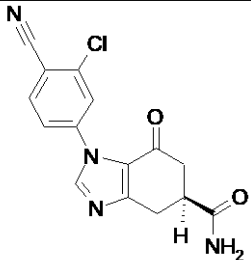
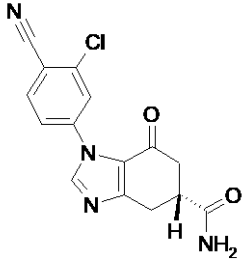
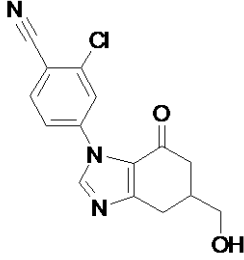
C-ADU		4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル)-N-(2-メタン スルホニル-エチル)-ベンズアミ ド
C-ADV		3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エ チル)-ベンジル]-6,6-ジメチル-3, 5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミ ダゾール-4-オン
C-ADW		6-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒド ロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)- ニコチノニトリル
C-ADX		4-(6,6-ジメチル-7-オキソ-4,5,6, 7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾ ール-1-イル)-ベンゾニトリル
C-ADY		4-(6-メチル-7-オキソ-4,5,6,7-テ トラヒドロ-ベンゾイミダゾール -1-イル)-ベンゾニトリル

10

20

30

40

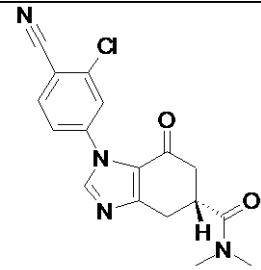
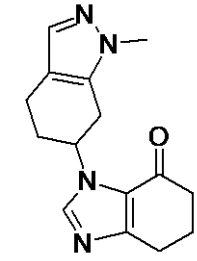
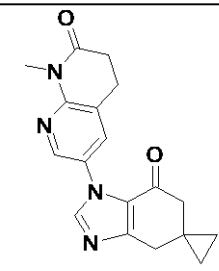
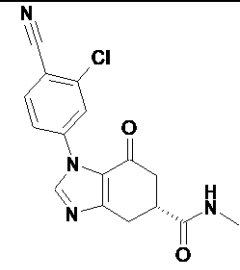
C-ADZ		6-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸アミド
C-AEA		2-クロロ-4-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル
C-AEB-A		(S)-1-(3-クロロ-4-シアノ-フェニル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸アミド
C-AEB-B		(R)-1-(3-クロロ-4-シアノ-フェニル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸アミド
C-AED		2-クロロ-4-(5-ヒドロキシメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

10

20

30

40

C-AEE		(R)-1-(3-クロロ-4-シアノ-フェニル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸ジメチルアミド
C-AEF		3-(1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン
C-AEG		6-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-1-イル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-[1,8]ナフチリジン-2-オン
C-AEH		(R)-1-(3-クロロ-4-シアノ-フェニル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルアミド

10

20

30

一実施形態では、本発明は、上記の表 1 に示した化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 1 8 】

具体的に指示のない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通じて、示される化学式または名称は、互変異性体、ならびに全ての立体異性体、光学異性体、および幾何異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、E / Z 異性体など）、ならびにそのラセミ体、ならびに様々な割合の別々の鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、またはそのような異性体および鏡像異性体が存在する前述の形態のいずれかの混合物、ならびにその薬学的に許容される塩を含めた塩、およびその溶媒和物、例えば、遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含めた溶媒和物などを包含するものとする。

40

【 0 0 1 9 】

式 (I) の化合物のいくつかは、2 種以上の互変異性の形態で存在することができる。本発明は、全てのそのような互変異性体を使用するための方法を含む。

本発明の化合物はまた、その同位体標識された形態を含む。本願発明の組合せの活性剤の同位体標識された形態は、前記活性剤と同一であるが、それは、前記活性剤の 1 つまたは複数の原子が、天然に通常見出される前記原子の原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する 1 つまたは複数の原子に置き換えられているという事実においてである。商業的に容易に入手可能であり、かつよく確立された手順に従って本願発明の組合せの活性剤の中に組み込むことができる、同位体の例としては、水素、炭素、窒素、

50

酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体、例えば、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、および³⁶Clが挙げられる。いずれかが上記の同位体および/または他の原子の他の同位体のうち1つまたは複数を含む、本願発明の組合せの活性剤、そのプロドラッグ、または薬学的に許容される塩は、本願発明の範囲内にあるものと想定される。

【0020】

本発明は、式(I)の化合物の薬学的に許容される誘導体を含む。「薬学的に許容される誘導体」とは、任意の薬学的に許容される塩もしくはエステル、または患者に投与すると、本発明に有用な化合物を(直接的にまたは間接的に)提供することが可能な任意の他の化合物、またはその薬理学的に活性の代謝産物もしくは薬理学的に活性の残基を指す。薬理学的に活性の代謝産物とは、酵素的にまたは化学的に代謝されることが可能な本発明の任意の化合物を意味すると理解されるものとする。これは、例えば、式(I)のヒドロキシル化または酸化された誘導体化合物を含む。

【0021】

本明細書に使用される際に、「薬学的に許容される塩」とは、開示されている化合物の誘導体を指し、ここで、親化合物は、その酸または塩基の塩を作ることによって修飾されている。薬学的に許容される塩の例としては、以下に限定されないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられる。例えば、そのような塩としては、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物/臭化水素塩、エデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物/塩酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、粘液酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、酢酸フェニル、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリエチオジド、アンモニウム、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、およびプロカインが挙げられる。さらに別の薬学的に許容される塩を、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などのような金属由来のカチオンと共に形成することができる[Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19も参照されたい]。

【0022】

本願発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性または酸性の部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離の酸または塩基の形態を、水中またはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、もしくはアセトニトリル、もしくはそれらの混合物のような有機希釈剤中の十分量の適切な塩基または酸と反応させることによって、調製することができる。

例えば本願発明の化合物(例えばトリフルオロ酢酸塩)を精製または単離するのに有用な、上記に言及されたもの以外の酸の塩も、本発明の一部を構成する。

【0023】

さらに、本発明の範囲内には、式(I)の化合物のプロドラッグの使用がある。プロドラッグとしては、単純な化学的転換によって本発明の化合物を産生するように修飾されている化合物が挙げられる。単純な化学的転換としては、加水分解、酸化、および還元が挙げられる。具体的には、プロドラッグが患者に投与された際に、プロドラッグは、本明細書中の上記に開示される化合物に転換され、それによって所望の薬理学的効果をもたらすことがある。

【 0 0 2 4 】

本発明の化合物は、当業者に認識されることになるような「化学的に安定」であるものと想定されるもののみである。例えば、「ダングリング原子価」または「カルボアニオン」を有すると思われる過酸化物または化合物は、本明細書に開示される発明の方法の想定する化合物ではない。

この出願で本明細書中の上記に開示される全ての化合物について、用語法が構造と齟齬を生じる場合、その化合物は構造によって規定されると理解されるものとする。

【 0 0 2 5 】

この書面中、本明細書に使用される際の全ての用語は、特段に述べられない限り、当技術分野において公知であるような通常のそれらの意味で理解されるものとする。例えば、「 C_{1-4} アルキル」とは、1～4個の炭素を含有する飽和脂肪族炭化水素の1価のラジカル、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、 n -ブチル、または t -ブチルなどであり；「 C_{1-4} アルコキシ」とは、末端酸素を有する C_{1-4} アルキル、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシである。全てのアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基は、構造的にあり得てかつ特段に指定のない限り、分岐または非分岐で環化または非環化であるものと理解されるものとする。他のさらに具体的な定義は、以下の通りである。

【 0 0 2 6 】

単独または別のラジカルとの組合せのどちらかでの用語「 C_{1-n} -アルキル」(n は、2～ n の整数である)とは、1～ n 個のC原子を有する非環式の、飽和の、分岐の、または直鎖状の炭化水素ラジカルを指す。例えば、用語 C_{1-5} -アルキルは、 H_3C -、 H_3C-CH_2 -、 $H_3C-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH(CH_3)$ -、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)$ -、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2$ -、 $H_3C-C(CH_3)_2$ -、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)$ -、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$ -、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2$ -、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)$ -および $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)$ -のラジカルを包含する。

【 0 0 2 7 】

単独または別のラジカルとの組合せのどちらかでの用語「 C_{1-n} -アルキレン」(n は、1～ n の整数である)とは、1～ n 個の炭素原子を含有する非環式の、直鎖の、または分岐鎖の2価のアルキルラジカルを指す。例えば、用語 C_{1-4} -アルキレンは、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ 、 $-(CHCH(CH_3)_2)-$ および $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ を含む。

【 0 0 2 8 】

単独または別のラジカルとの組合せのどちらかでの用語「 C_{3-n} -シクロアルキル」(n は、4～ n の整数である)とは、3～ n 個のC原子を有する環式かつ飽和かつ非分岐の炭化水素ラジカルを指す。例えば、用語 C_{3-7} -シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。

本明細書に使用される際の用語「ヘテロ原子」とは、O、N、S、およびPなどの、炭素以外の原子を意味すると理解されるものとする。

全てのアルキル基または炭素鎖で、1つまたは複数の炭素原子をヘテロ原子：O、S、またはNに置き換えてもよい。Nが置換されていなければそれはNHであるものと理解さ

10

20

30

40

50

れるものとし、また、ヘテロ原子は、分岐または非分岐の炭素鎖内の末端炭素原子または内部炭素原子のどちらかを置き換えていてもよいと理解されるものとする。そのような基は、本明細書中の上記に記載されるように、オキソなどの基によって置換されて、以下に限定されないがアルコキシカルボニル、アシル、アミド、およびチオキソなどの定義をもたらし得る。

【0029】

単独または別のラジカルとの組合せのどちらかで本明細書に使用される際の用語「アリール」とは、6個の炭素原子を含有する炭素環芳香族の単環基であって、芳香族、飽和、または不飽和であり得る2つめの5員または6員の炭素環基にさらに融合していてもよい単環基を指す。アリールとしては、以下に限定されないが、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル、およびジヒドロナフチルが挙げられる。

10

用語「ヘテロアリール」とは、芳香族の5～6員の単環式ヘテロアリール、または芳香族の7～11員のヘテロアリールの二環式環であって、環の少なくとも1つが芳香族である二環式環を意味し、ここで、ヘテロアリール環は、N、O、およびSなど、1～4個のヘテロ原子を含有する。5～6員の単環式ヘテロアリール環の非限定的な例としては、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、およびプリニルが挙げられる。7～11員のヘテロアリールの二環式ヘテロアリール環の非限定的な例としては、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、ジヒドロ-2H-キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、チエノ[2,3-d]ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサゾリル、およびベンゾチアゾリルが挙げられる。

20

【0030】

用語「ヘテロシクリル」とは、安定な非芳香族の4～8員の単環式複素環ラジカル、または安定な非芳香族の6～11員の融合型二環式、架橋型二環式もしくはスピロ環式の複素環ラジカルを意味する。5～11員の複素環は、炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄から選ばれる1つまたは複数の、好ましくは1個から4個までのヘテロ原子とからなる。複素環は、飽和であるかまたは部分的に不飽和であるかのどちらかであることがある。非芳香族の4～8員の単環の複素環ラジカル、または非芳香族の6～11員の融合型二環式ラジカル、または非芳香族の6～11員の架橋型二環式ラジカル、または非芳香族の6～11員のスピロ環式の複素環ラジカル、またはは、全てのあり得る異性体形態を含むことを意図されている。

30

40

【0031】

本願明細書に使用される際の用語「ハロゲン」とは、臭素、塩素、フッ素、またはヨウ素を意味するものと理解されるものとする。定義「ハロゲン化された」、「部分的または完全にハロゲン化された」；部分的または完全にフッ化された；「1つまたは複数のハロゲン原子によって置換されている」とは、例えば、1つまたは複数の炭素原子上でのモノハロ、ジハロ、またはトリハロ誘導体である。アルキルについては、非限定的な例は、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$ などとなる。

50

本明細書に記載されるそれぞれのアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、もしくはヘテロアリール、またはそれらの類似体は、部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいと理解されるものとする。

本明細書に使用される際に、「窒素」またはNおよび「硫黄」またはSは、窒素および硫黄の任意の酸化形態、ならびに任意の塩基性窒素の四級化形態を含む。例えば、 $-S-C_{1-6}$ アルキルラジカルについて、特段に指定のない限り、これは、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキルおよび $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルなどを含むものと理解されるものとし、同様に、 $-S-R_a$ は、 R_a がフェニルでありかつmが0、1、または2である際に、フェニル- $S(O)_m-$ と表されることがある。

【0032】

一般的な合成方法

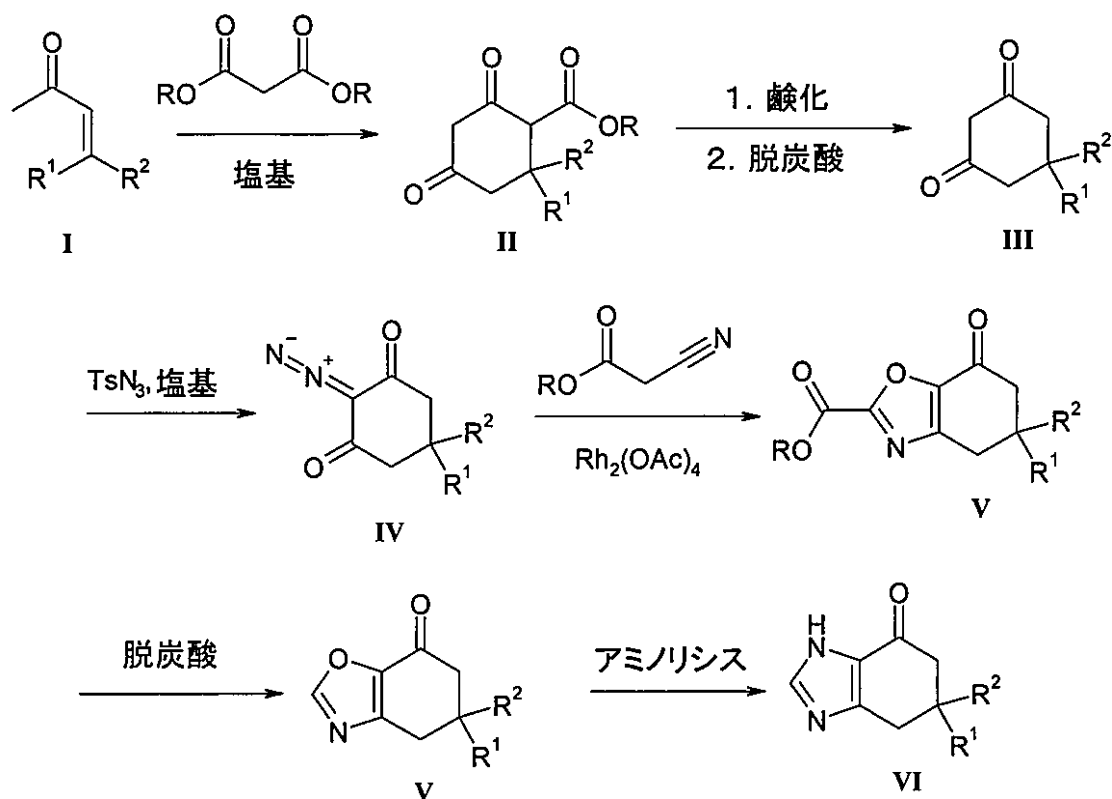
本発明の化合物は、下記に提示される方法および実施例、ならびに当業者に公知の方法によって調製されてもよい。ここに記載される方法は、説明として、ならびにその主題、特許請求の範囲に記載の化合物、および実施例の範囲を制限することなくこの発明の実施可能性のために、意図されるものである。最適な反応条件および反応時間は、使用される具体的な反応物に応じて変わることがある。特段に指定のない限り、溶媒、温度、圧力、および他の反応条件は、当業者によって容易に選択され得る。具体的な手順は、下記に示されている。下記の合成に使用される中間体は、商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法によって容易に調製されるかのどちらかである。反応の進行は、従来の方法、例えば薄層クロマトグラフィー(TLC)または高圧液体クロマトグラフィー-質量分析(HPLC-MS)によって、モニタリングされてもよい。中間体および生成物は、当技術分野において公知の方法によって精製されてもよく、そのような方法としては、カラムクロマトグラフィー、HPLC、分取用TLC、または再結晶化が挙げられる。

本発明の中間体および化合物は、下記に記載される一般方法によって調製されることがある。

【0033】

【化2】

スキーム1:



【 0 0 3 4 】

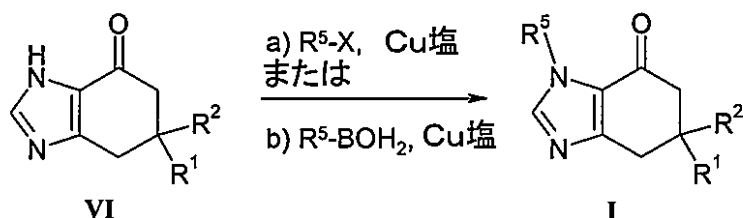
置換されていてもよい中間体 V I の調製物は、スキーム 1 に記載されるように調製される。中間体 I を、適した塩基の存在下でマロン酸ジアルキルと反応させて、中間体 I I を得る。I I の加水分解および脱炭酸によって、I I I を得る。適した塩基の存在下で I I I を TsN_3 と反応させることにより、I V を得る。 $Rh_2(OAc)_4$ などの適した触媒の存在下で、I V を 3 - オキソ - ブチロニトリルと反応させることにより、V を得る。加水分解および脱炭酸によって、V を得る。V をアミノリシスに供することによって、所望の中間体 V I を調製する。

【 0 0 3 5 】

【 化 3 】

10

スキーム2:



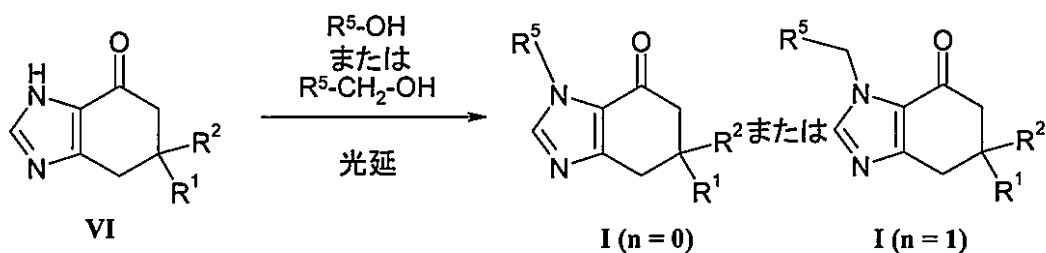
スキーム 2 は、どのようにして、 R^5 が置換されてもよいアリールまたはヘテロアリールであり n が 0 である式 I の化合物を、中間体 V I から調製し得るのかを説明する。Cu I などの適切な Cu 塩の存在下で、置換されてもよいアリールまたはヘテロアリールの臭化物またはヨウ化物に、V I を反応させることにより、I を得る。あるいは、置換されてもよいアリールまたはヘテロアリールのホウ酸を、 $Cu(OAc)_2$ または $Cu(MeCN)_4PF_6$ などの適切な Cu 塩の存在下、V I に反応させて、I を得てもよい。

20

【 0 0 3 6 】

【 化 4 】

スキーム3:



30

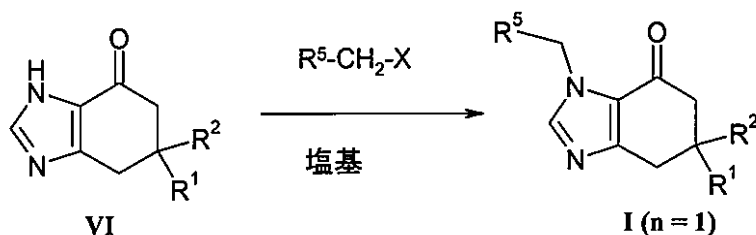
スキーム 3 は、どのようにして、 R^5 が置換されてもよい炭素環または複素環であり n が 0 または 1 である式 I の化合物を、中間体 V I から調製し得るのかを説明する。この化合物は、光延条件下、置換されてもよいヒドロキシ炭素環もしくは複素環式環 ($n = 0$) またはヒドロキシメチル炭素環もしくは複素環式環 ($n = 1$) に、V I を反応させることによって調製してもよい。 R^5 が置換されてもよいアリールまたはヘテロアリールであり n が 1 である式 I の化合物を、置換されてもよいヒドロキシメチルアリールまたはヘテロアリールの化合物を用いて、同じ方法によって調製してもよい。

40

【 0 0 3 7 】

【化5】

スキーム4:



スキーム4は、 $n = 1$ である化合物を調製するための代替の方法を説明する。置換されてもよいハロメチル炭素環、複素環、アリール、またはヘテロアリールを、適切な塩基の存在下、VIと反応させて、Iを得てもよい($n = 1$)。

10

【0038】

合成例

最終化合物を、表1の化合物ラベルに対応する化合物ラベルによって設計する。中間体のラベルは、「I-」または「N-」に始まり、例えばI-AAAまたはN-0001である。キラルHPLCによって分割される化合物は、下記の実施例に記載される条件によってそのようにする。最初の溶出を鏡像異性体Aと称し、2番目の溶出を鏡像異性体Bと称する。

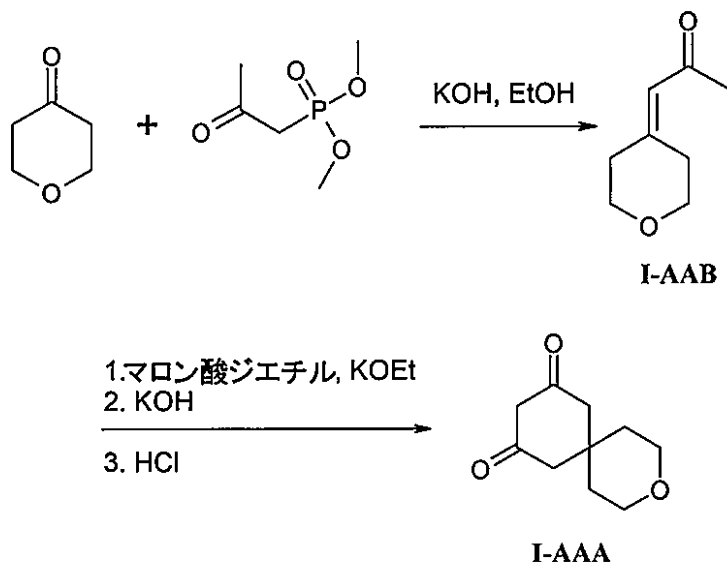
【0039】

20

中間体の合成

3-オキサスピロ[5.5]ウンデカン-8,10-ジオン(I-AAA)の合成

【化6】



30

【0040】

40

48 mLの H_2O および12 mLのEtOH中の1.4 g (25 mmol)のKOHの0 混合物に、4.2 g (25 mmol)の1-ジメトキシホスホリルプロパン-2-オンを添加した後、2 g (20 mmol)のテトラヒドロピラン-4-オンを滴下添加する。4時間の攪拌後、ブラインを添加し、混合物をMTBEで3回抽出する。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、3.1 gの1-テトラヒドロピラン-4-イリデンプロパン-2-オン(I-AAB; 90%、10% EtOHを含む)を得る。

【0041】

16 mLのEtOH中の2.1 g (14 mmol)の90% I-AABの混合物に、2.1 mL (14 mmol)のマロン酸ジエチルを添加した後、5.1 mL (14 mmol)

50

）のEtOH中21%NaOEtを滴下添加する。混合物を室温で2.5時間攪拌し、1時間加熱還流し、室温に冷却し、濃縮して、固体残渣を得、それを次いで20mLの10N NaOHと共に2日間攪拌する。pHを濃HClで2と3との間に調整し、混合物を70℃で3時間加熱し、次いで室温に冷却し、CH₂Cl₂で3回抽出する。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、1.3g(6.9mmol)のI-AAAを得る。

【0042】

I-AAAを調製するために使用される一般方法を使用して、以下のシクロヘキサン-1,3-ジオンも調製する。

I-AAC: 3-オキサスピロ[4.5]デカン-7,9-ジオンを、テトラヒドロフラン-3-オンから調製する。

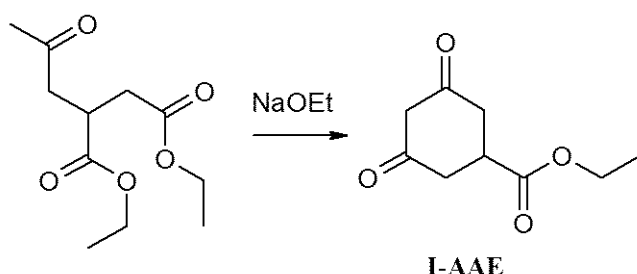
I-AAD: スピロ[3.5]ノナン-6,8-ジオンを、シクロブタノンから調製する。

5,5-ジメチルシクロヘキサン-1,3-ジオン(I-AAI)およびシクロヘキサン-1,3-ジオン(I-AAJ)を、商用供給業者から購入する。

【0043】

3,5-ジオキソシクロヘキサンカルボン酸エチル(I-AAE)の合成

【化7】



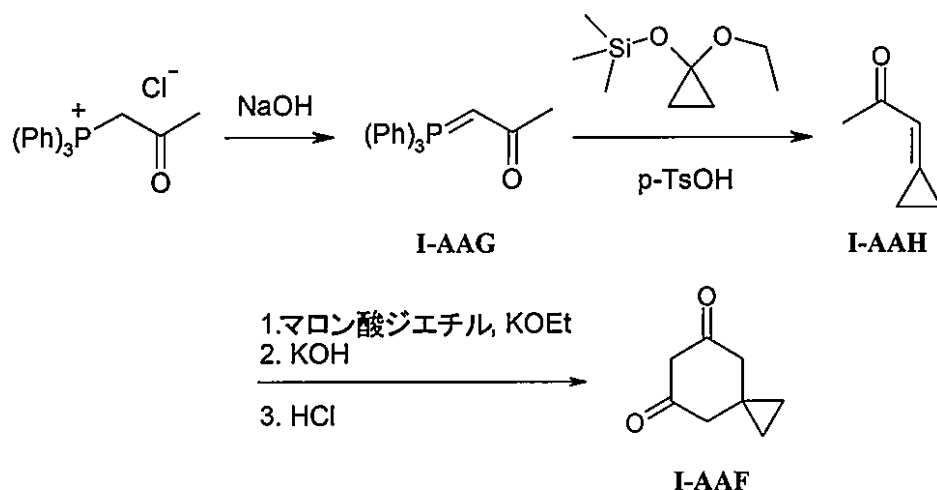
【0044】

5.4g(23mmol)のアセトニルコハク酸ジエチルエステル、80mLのEtOH、および7.6g(23mmol)のEtOH中21%NaOEtの混合物を、70℃で2時間攪拌する。反応混合物を濃縮して、4.3g(23mmol)のI-AAEを得、これをさらに操作せずに使用する。

【0045】

スピロ[2.5]オクタン-5,7-ジオン(I-AAF)の合成

【化8】



【0046】

2Lの水中の50g(150mmol)のアセトニルトリフェニルホスホニウムクロリ

ドに、10% NaOH 溶液を pH が 8 に達するまで添加する。混合物を濾過し、濾過ケーキを乾燥して、45 g (140 mmol) の 1 - (トリフェニル - λ^5 - ホスファニリデン) プロパン - 2 - オン (I - AAG) を得る。

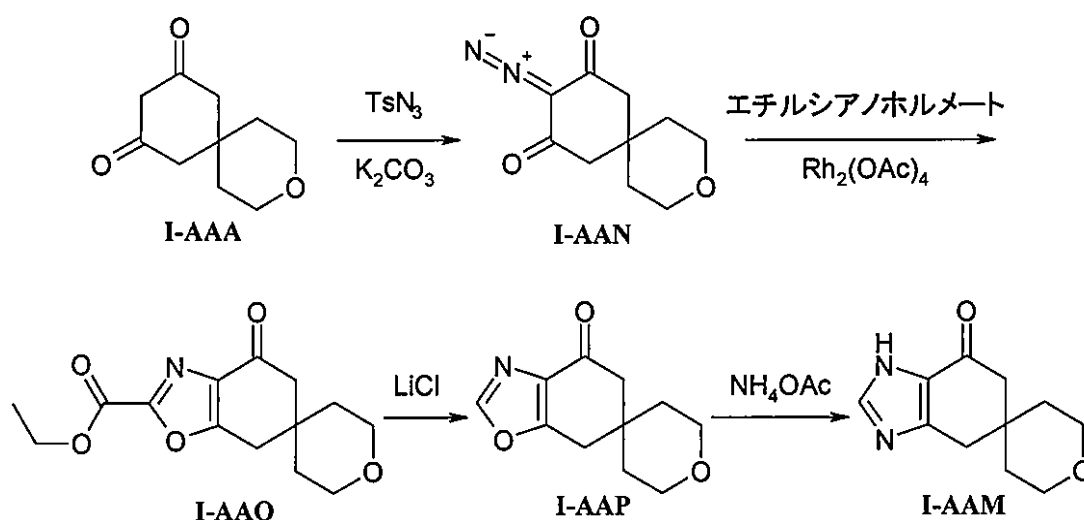
22 mL のトルエン中の 8.2 g (47 mmol) の (1 - エトキシ - シクロプロポキシ) - トリメチル - シランの混合物に、14 g (44 mmol) の I - AAG および 0.8 g (5 mmol) の p - TsOH を添加する。混合物を 100 で 12 時間加熱する。混合物を冷却し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 100 % CH_2Cl_2) により精製して、2.1 g (22 mmol) の 1 - シクロプロピリデンプロパン - 2 - オン (I - AAH) を得る。

I - AAA を調製するために使用される一般方法を使用して、I - AAH から、I - AF を調製する。

【0047】

スピロ [5, 7 - ジヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 6, 4' - テトラヒドロピラン] - 4 - オン (I - AAM) の合成

【化9】



【0048】

15 mL の MeCN 中の 2.7 g (14 mmol) のトルエンスルホニルアジドの混合物に、2.5 g (14 mmol) の I - AAA および 2.1 g (15 mmol) の K_2CO_3 を添加する。混合物を 12 時間撹拌する。混合物を希釈し、短いパッドのシリカゲルを通して濾過する。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 ~ 50 % EtOAc) により精製して、2.4 g (12 mmol) の 9 - ジアゾ - 3 - オキサスピロ [5.5] ウンデカン - 8, 10 - ジオン (I - AAN) を得る。

【0049】

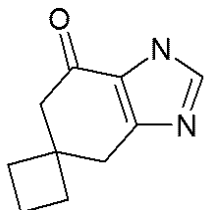
8.5 g のエチルシアノホルメート中の 2.2 g (11 mmol) の I - AAN および 0.20 g (0.46 mmol) の $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ の混合物を、60 で 12 時間加熱する。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 ~ 60 % EtOAc) により精製して、0.96 g (3.4 mmol) の 4 - オキソ - 4, 5, 7, 7a - テトラヒドロ - 3 aH - スピロ [1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6, 4' - オキサン] - 2 - カルボン酸エチル (I - AAO) を得る。この物質を、10 mL の DMF 中で、0.58 g (14 mmol) の LiCl と共に 130 で 12 時間撹拌する。次いで、混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 0 ~ 5 % MeOH) により精製して、0.60 g (2.9 mmol) の 4, 5, 7, 7a - テトラヒドロ - 3 aH - スピロ [1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6, 4' - オキサン] - 4 - オン (I - AAP) を得る。この物質と 0.89 g (12 mmol) の酢酸アンモニウムとの混合物を、マイクロ波リアクター内

で140 に15分間加熱する。フラッシュクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 中0～10% MeOH）によって0.23g（1.1mmol）のI-AAMを得る。

【0050】

I-AAMを調製するために使用される一般方法を使用して、以下の7-オキソ-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オンも調製する。

【化10】

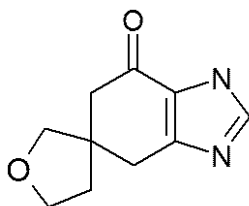


10

【0051】

I-AAQ：スピロ〔5,7-ジヒドロ-3H-ベンゾイミダゾール-6,1'-シクロブタン〕-4-オンを、I-AADから調製する。

【化11】

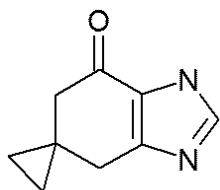


20

【0052】

I-AAR：スピロ〔5,7-ジヒドロ-3H-ベンゾイミダゾール-6,3'-テトラヒドロフラン〕-4-オンを、I-AACから調製する。

【化12】

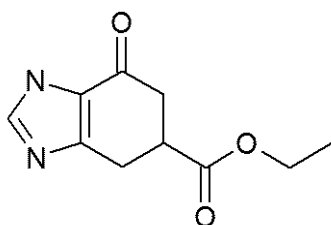


30

【0053】

I-AAS：スピロ〔5,7-ジヒドロ-3H-ベンゾイミダゾール-6,1'-シクロプロパン〕-4-オンを、I-AAFから調製する。

【化13】

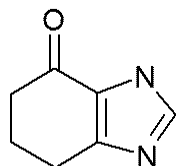


40

【0054】

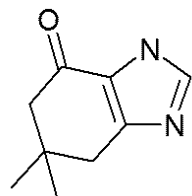
I-AAT：7-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロベンゾイミダゾール-5-カルボン酸エチルを、I-AAEから調製する。

【化 1 4】



3, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾイミダゾール - 4 - オン (I - A A K) および

【化 1 5】

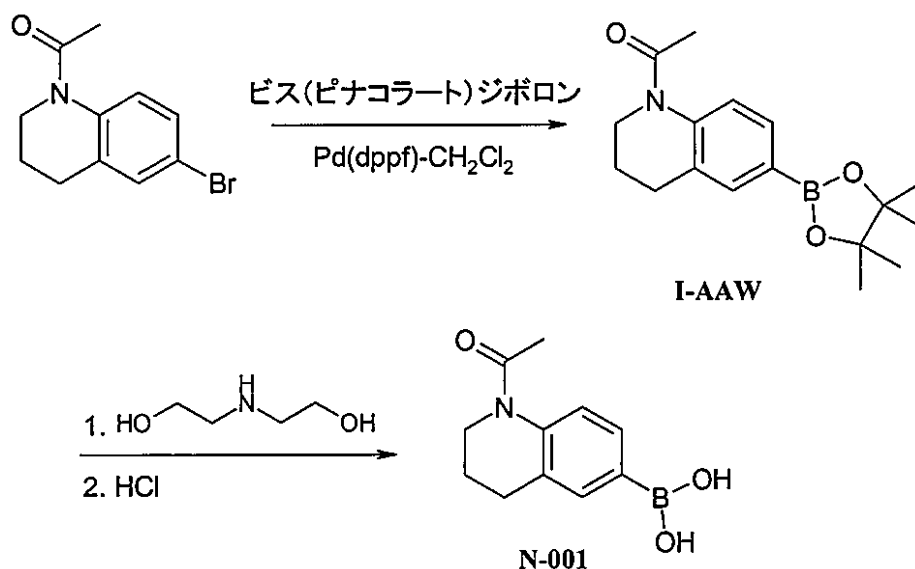


6, 6 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - オン (I - A A L) を、それぞれ I - A A J および I - A A I から、K r e b s および B o n d i (H e l v e t i c a C h i m i c a A c t a, 1979, 62, 497-506) によって記載されている方法を介して調製する。

【0055】

(1 - アセチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 6 - イル) ボロン酸 (N - 0 0 1) の合成

【化 1 6】



【0056】

8 mL の脱気 1, 4 - ジオキサン中の 1.5 g (5.9 mmol) の 1 - (6 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) エタノン、2.3 g (8.9 mmol) のビス (ピナコラート) ジボロン、1.7 g (1.9 mmol) の K O A c、および 0.49 g (0.59 mmol) の P d (d p p f) - C H ₂ C l ₂ の混合物を、マイクロ波照射を用いて 110 ° に 1 時間加熱する。混合物を濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ 中 0 ~ 7 % M e O H) により精製して、1.4 g (4.5 mmol) の 1 - [6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] エタノン (I - A A W) を得る。

【0057】

1.4 g (4.5 mmol) の I-AAW、2.4 g (23 mmol) のジエタノールアミン、および 10 mL の CH_2Cl_2 の混合物を、36 時間攪拌する。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 0 ~ 10 % MeOH) により精製して、0.46 g (1.5 mmol) の 1-[6-(1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]エタノン (I-AX) を得る。

【0058】

I-AX (0.22 g、0.75 mmol) を、1 mL の 1M HCl と共に 2 時間攪拌する。固体を生成し、濾過し、乾燥して、0.10 g (0.46 mmol) の N-001 を得る。

10

N-001 の合成に用いる一般方法を使用して、以下のボロン酸も調製する。

N-002: (1-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-6-イル) ボロン酸を、6-ブロモ-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2-オンから調製する。

N-003: (3-メチル-2-オキソ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル) ボロン酸を、6-ブロモ-3-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-オンから調製する。

N-004: (4-メチル-3-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル) ボロン酸を、7-ブロモ-4-メチル-1,4-ベンゾオキサジン-3-オンから調製する。

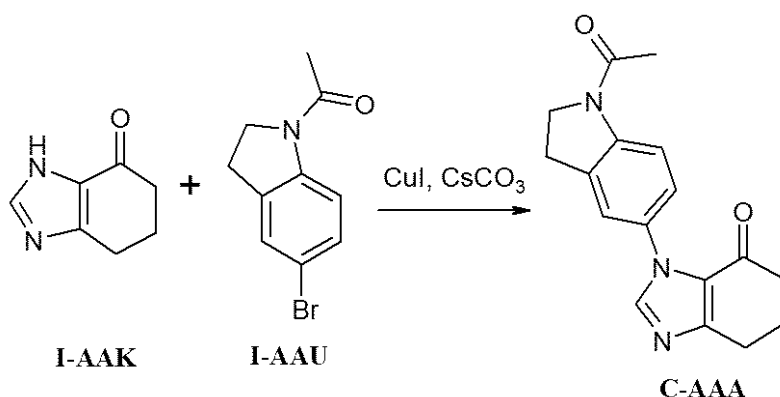
【0059】

最終化合物の合成

20

例 1: 3-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール (benzoimidazol)-4-オン (C-AA) の合成

【化 17】



30

【0060】

6 mL の DMSO 中の 0.10 g (0.75 mmol) の I-AAK、0.15 g (0.63 mmol) の 1-(5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタン-1-オン (I-AAU)、0.41 g (1.3 mmol) の CsCO_3 、および 24 mg (0.13 mmol) の CuI の混合物を、120 °C に 4 日間加熱する。反応混合物を濃縮し、EtOAc に溶解し、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 0 ~ 5 % MeOH) により精製する。2 つの異性体生成物を単離し、極性の低い方の異性体が C-AAA (7 mg、0.02 mmol) である。

40

【0061】

C-AAA を調製するのに使用される一般方法を使用して、適切なアリールハライドを用いて以下の化合物も調製する。

化合物 C-AB: 3-(1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オンを、I-AAK および 5-ブロモ-1,3-ジヒドロイソベンゾフランから調製する。

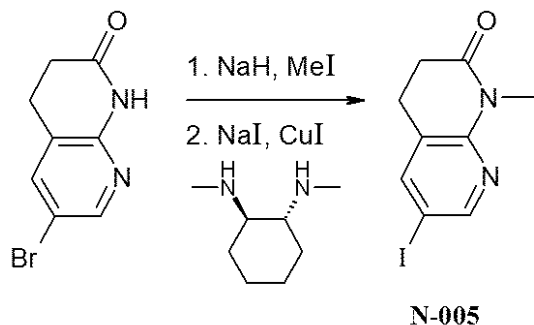
50

化合物 C - A A C : 2 - メチル - 7 - (7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 3 - オンを、I - A A K および 7 - ブロモ - 2 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 3 - オンから調製する。

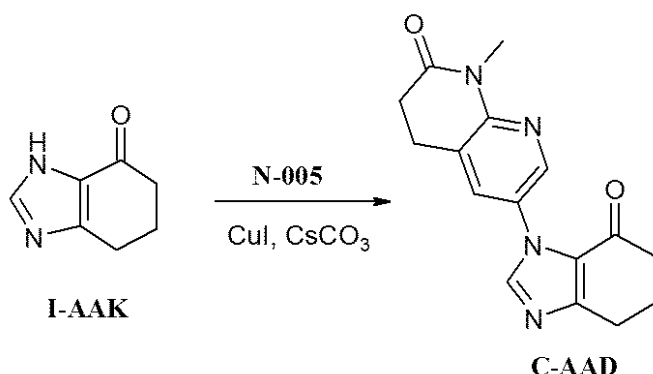
【 0 0 6 2 】

例 2 : 1 - メチル - 6 - (7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - オン (C - A A D) の合成

【 化 1 8 】



10



20

【 0 0 6 3 】

10 mL の DMF 中の 0.50 g (2.2 mmol) の 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - オンの混合物に、0.13 g (3.3 mmol) のミネラルオイル中 60 % NaH を添加する。30 分間の攪拌の後、0.62 g (4.4 mmol) の MeI を添加し、混合物を 18 時間攪拌し、濃縮し、EtOAc に溶解し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 ~ 50 % EtOAc) により精製して、0.50 g (2.1 mmol) の 6 - ブロモ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - オンを得る。この物質を、0.62 g (4.1 mmol) の NaI、40 mg (0.21 mmol) の CuI、5 mL の 1 , 4 - ジオキサン、および 30 mg (0.21 mmol) の trans - N , N ' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミンと合わせ、次いで、110 °C で 18 時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、EtOAc に溶解し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 ~ 50 % EtOAc) により精製して、0.57 g (2.0 mmol) の N - 0 0 5 を得る。

30

40

【 0 0 6 4 】

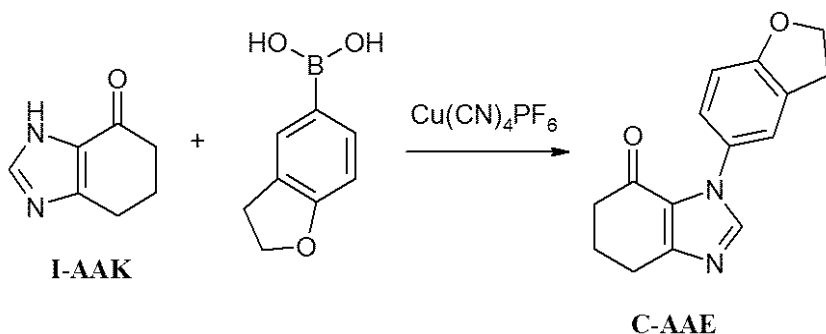
化合物 C - A A D を、次いで、I - A A A の合成のために記載されている一般方法を用いて、N - 0 0 5 および I - A A K から調製する。

【 0 0 6 5 】

例 3 : 3 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イル) - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オン (C - A A E) の合成

50

【化 19】



10

【0066】

0.10 g (0.73 mmol) の C-AAK、0.13 g (0.81 mmol) の 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルボロン酸、および 82 mg (0.22 mmol) の $\text{Cu(CN)}_4\text{PF}_6$ 、4 mL の MeOH の混合物を、2 日間撹拌する。混合物を、珪藻土を通して濾過し、濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより最初にシリカ上 (CH_2Cl_2 中 0 ~ 10 % MeOH) で、次いで KPNH-シリカカラム上 (0 ~ 100 % EtOAc / ヘプタン) で精製して、45 mg (0.18 mmol) の C-AAE を得る。

【0067】

C-AAE を調製するのに使用されている一般方法を使用して、適切なテトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オンおよびアリールボロン酸を用いて以下の化合物も調製する。

20

化合物 C-AAF: 3-(1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-6-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オンを、I-AAK および 3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オンから調製する。

化合物 C-AG: 3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オンを、I-AAK および 1-メチルインダゾール-5-ボロン酸から調製する。

化合物 C-AH: 3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オンを、I-AAK および 1-メチルインダゾール-6-ボロン酸から調製する。

30

化合物 C-AAI: 3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オンを、I-AAK および 1,4-ベンゾジオキサン-6-ボロン酸から調製する。

【0068】

化合物 C-AAJ: 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オンを、I-AAK および 3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-7-ボロン酸から調製する。

化合物 C-AAK: 3-シクロプロピル-4-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリルを、I-AAK および 2-シクロプロピル-4-シアノフェニルボロン酸から調製する。

40

化合物 C-AAL: 4-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリルを、I-AAK および 4-シアノフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C-AAM: 3-メチル-6-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンを、I-AAK および (3-メチル-2-オキソ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)ボロン酸から調製する。

化合物 C-AAN: 4-メチル-7-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-

50

ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オンを、I - A A K および (4 - メチル - 3 - オキソ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 7 - イル) ボロン酸から調製する。

化合物 C - A A O : 2 - メチル - 4 - (7 - オキソスピロ [4 , 6 - ジヒドロベンゾイミダゾール - 5 , 4 ' - テトラヒドロピラン] - 1 - イル) ベンゾニトリルを、I - A A M および 3 - メチル - 4 - シアノフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A A P : 3 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) スピロ [5 , 7 - ジヒドロベンゾイミダゾール - 6 , 4 ' - テトラヒドロピラン] - 4 - オンを、I - A A M および (1 - メチル - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) ボロン酸から調製する。

10

化合物 C - A A Q : 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 6 , 6 - 3 - o - テトラヒドロピラン - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A M および 3 - クロロ - 4 - シアノフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A A R : 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 6 , 6 - 3 - o - テトラヒドロピラン - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A M および 4 - クロロフェニルボロン酸から調製する。

【 0 0 6 9 】

化合物 C - A A S : 4 - (7 - オキソスピロ [4 , 6 - ジヒドロベンゾイミダゾール - 5 , 4 ' - テトラヒドロピラン] - 1 - イル) ベンゾニトリルを、I - A A M および 4 - シアノフェニルボロン酸から調製する。

20

化合物 C - A A T : 1 N - 4 - シアノフェニル - 5 - スピロシクロブチル (spirocycbutyl) - テトラヒドロベンゾイミダゾ (tetrahydrobenimidazo) - 7 - オンを、I - A A Q および 4 - シアノフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A A U : 2 - メチル - 4 - (7 - オキソスピロ [4 , 6 - ジヒドロベンゾイミダゾール - 5 , 1 ' - シクロブタン] - 1 - イル) ベンゾニトリルを、I - A A Q および 4 - シアノ - 3 - メチルフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A A V : 3 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) スピロ [5 , 7 - ジヒドロベンゾイミダゾール - 6 , 1 ' - シクロブタン] - 4 - オンを、I - A A Q および (1 - メチル - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) ボロン酸から調製する。

30

【 0 0 7 0 】

化合物 C - A A W : 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノ) - 6 , 6 - スピロシクロプロピル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A S および 4 - シアノ - 3 - メチルフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A A X : 3 - (4 - シアノフェニル) - 6 , 6 - スピロシクロプロピル (spirocyclopropyl) - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール (benzimidiazol) - 4 - オンを、I - A A S および 4 - シアノフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A A Y : 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルを、I - A A T および 4 - シアノ - 3 - クロロフェニルボロン酸から調製する。

40

化合物 C - A A Z : ラセミの 3 - (2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イル) - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A K および (2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) ボロン酸から調製する。キラル分割 [L U X 5 u C e l l u l o s e 3 A n a l y t i c a l 1 5 % (1 : 1 : 1 M e O H : E t O H : i P A) : C O 2 , 4 0 C , 2 0 0 b a r] によって、C - A A Z - A 鏡像異性体 A および C - A A Z - B 鏡像異性体 B を供給する。

【 0 0 7 1 】

化合物 C - A B A : ラセミの 3 - (4 - シアノフェニル) - 6 , 6 - (3 - テトラヒドロフラン) - 3 , 5 , 6 , 7 - ベンゾイミジアゾロ - 4 - オンを、I - A A R および 4 - シアノ - 3 - クロロフェニルボロン酸から調製する。キラル分割 [A D - R H 5 μ m

50

21 × 250 mm 35% (1 : 1 : 1 MeOH : EtOH : iPA) : CO₂ (塩基なし)、125 gr / 分、35°C、120 bar] によって、C - ABA - A の鏡像異性体 A および C - ABA - B の鏡像異性体 B を供給する。

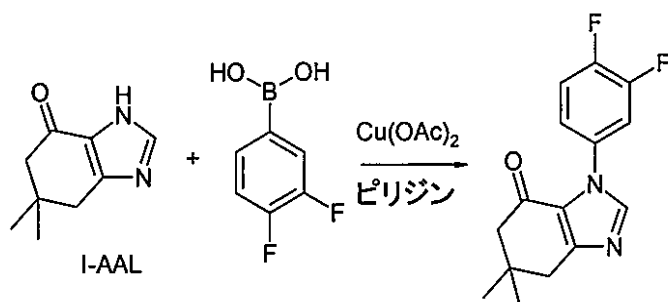
化合物 C - ABB : 6 - (7 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (I - AAV) を、I - AAK および (1 - tert - ブトキシカルボニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 6 - イル) ボロン酸から調製する。ジオキサン中の I - AAV (62 mg、0.17 mmol)、2 mL CH₂Cl₂ および 1 mL の 4 M HCl の混合物を、72 時間攪拌し、次いで、濃縮して、51 mg (0.17 mmol) を得る。

【0072】

10

例 4 : 3 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6, 6 - ジメチル - 3, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オン (C - ABC) の合成

【化 20】



20

【0073】

0.10 g (0.61 mmol) の I - AAL、96 mg (0.61 mmol) の 3, 4 - ジフルオロフェニルボロン酸、0.22 g (1.2 mmol) の Cu(OAc)₂、および 0.10 mL (1.2 mmol) のピリジンの混合物を、40 °C で 12 時間攪拌する。混合物を、珪藻土のパッドを通じて濾過し、濾液を濃縮し、Biotage KP - NH アミン官能基化シリカカラム上でヘプタン中 5 ~ 50 % EtOAc を用いて溶出して、15 mg (0.05 mmol) の C - ABC を得る。

【0074】

30

C - ABC を調製するのに使用される一般方法を使用して、適切なテトラヒドロベンゾイミダゾール - 4 - オンおよびアリールボロン酸を用いて以下の化合物も調製する。

化合物 C - ABD : 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6, 6 - ジメチル - 3, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - AAL および 3, 4 - ジクロロフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - ABE : 2 - クロロ - 4 - (5, 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - ベンズニトリルを I - AAL および 3 - クロロ - 4 - シアノフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - ABF : 3 - (2, 3 - ジクロロ - フェニル) - 6, 6 - ジメチル - 3, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - AAL および 2, 3 - ジクロロフェニルボロン酸から調製する。

40

化合物 C - ABG : 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6, 6 - ジメチル - 3, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - AAL および 2, 4 - ジクロロフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - ABH : 3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - 6, 6 - ジメチル - 3, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - AAL および 3, 5 - ジクロロフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - ABI : 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 6, 6 - ジメチル - 3, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - AAL および 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルボロン酸から調製する。

50

化合物 C - A B J : 3 - (3 - クロロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル) - 6 , 6 - ジメチル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L および 3 - クロロ - 4 - イソプロポキシフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A B K : 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 6 , 6 - ジメチル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L および 3 - クロロフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A B L : 3 - (4 - アセチル - フェニル) - 6 , 6 - ジメチル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L および 4 - アセチルフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A B M : 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 6 , 6 - ジメチル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L および 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニルボロン酸から調製する。

10

化合物 C - A B N : 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 6 , 6 - ジメチル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L および 4 - クロロフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A B O : 3 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 6 , 6 - ジメチル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L および 4 - ジメチルフェニルボロン酸から調製する。

【 0 0 7 5 】

化合物 C - A B P : 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 , 6 - ジメチル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L および 4 - フルオロフェニルボロン酸から調製する。

20

化合物 C - A B Q : 3 - (4 - イソプロポキシ - フェニル) - 6 , 6 - ジメチル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L および 4 - イソプロポキシフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A B R : 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 , 6 - ジメチル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L および 4 - メトキシフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A B S : 3 - (5 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - ベンゾニトリルを、I - A A L および 4 - シアノフェニルボロン酸から調製する。

30

【 0 0 7 6 】

化合物 C - A B T : 3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 , 6 - ジメチル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L および 4 - クロロ - ピリジン - 3 - イルボロン酸から調製する。

化合物 C - A B U : 3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 6 , 6 - ジメチル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L および 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルボロン酸から調製する。

化合物 C - A B V : 4 - (5 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - ベンゾニトリルを、I - A A L および 4 - シアノ - 3 - メチルフェニルボロン酸から調製する。

40

化合物 C - A B W : 4 - (5 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 安息香酸メチルエステルを、I - A A L および (4 - メトキシカルボニル - フェニル) ボロン酸から調製する。

化合物 C - A B X : 4 - (5 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - ベンゾニトリルを、I - A A L および 4 - シアノフェニルボロン酸から調製する。

【 0 0 7 7 】

化合物 C - A B Y : 5 - (5 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - ベンゾニトリルを、I - A A L および

50

よび 3 - シアノ - 4 - メチルフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A B Z : 6 , 6 - ジメチル - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L および 3 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A C A : 6 , 6 - ジメチル - 3 - フェニル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L およびフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A C B : 6 , 6 - ジメチル - 3 - p - t o l y l - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L および 4 - メチルフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A C C : 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A K および 3 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸から調製する。

10

化合物 C - A C D : 1 - メチル - 6 - (7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オンを、I - A A K および (1 - メチル - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) ボロン酸 (N - 0 0 2) から調製する。

化合物 C - A C E : 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 , 6 - スピロシクロプロピル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール (benzimidiazolo) - 4 - オンを、I - A A Q および 3 , 4 - ジフルオロフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A C F : 3 - (4 - クロロフェニル (4 - chlorophenyl)) - 6 , 6 - スピロシクロプロピル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール (benzimidiazolo) - 4 - オンを、I - A A Q および 4 - クロロフェニルボロン酸から調製する。

20

【 0 0 7 8 】

化合物 C - A C G : 3 - (4 - シアノ , 3 - クロロフェニル) - 6 , 6 - スピロシクロブチル - 3 , 5 , 6 , 7 - ベンゾイミダゾール (benzimidiazolo) - 4 - オンを、I - A A Q および 3 - クロロ - 4 - シアノフェニルボロン酸から調製する。

化合物 C - A C H : 3 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) スピロ [5 , 7 - ジヒドロベンゾイミダゾール - 6 , 1' - シクロプロパン] - 4 - オンを、I - A A S および (1 - メチル - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) ボロン酸 (N - 0 0 2) から調製する。

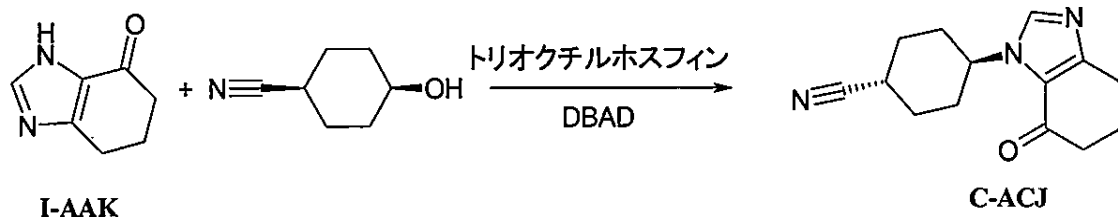
30

化合物 C - A C I : 6 , 6 - ジメチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンを、I - A A L および 4 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸から調製する。

【 0 0 7 9 】

例 5 : t r a n s - 4 - (7 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) シクロヘキサンカルボニトリル (C - A C J) の合成

【 化 2 1 】



40

【 0 0 8 0 】

5 mL の T H F 中の 0 . 2 7 g (2 . 0 m m o l) の I - A A K 、 0 . 6 9 g (3 . 0 m m o l) のアゾジカルボン酸ジ - t e r t - ブチル (D B A D) 、 および 0 . 3 5 g (2 . 8 m m o l) の c i s - 4 - シアノシクロヘキサノールの混合物に、 1 . 5 m L (3 . 0 m m o l) の 9 0 % トリオクチルホスフィンを追加する。混合物を 7 2 時間攪拌し、濃縮し、最初にフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 ~ 1 0 0 % E t O A c 、 次

50

いで CH_2Cl_2 中0～10%MeOH)により、次いで分取用TLC(100%EtOAc)により、再び分取用TLC(CH_2Cl_2 中2.5%MeOH)により精製して、0.11g(0.44mmol)のC-ACJを得る。

【0081】

下記の化合物を、C-ACJの合成のために記載されている一般方法を使用し、標示されているイミダゾール、ジアゾジカルボキシレート試薬、アルコール、およびホスフィンを用いて調製する。

【表 2】

化合物	イミダゾール	アゾジカルボン酸 ジエステル	アルコール	ホスフィン
C-ACK	I-AAL	ピペリジンジアゾ ジカルボキシレー ト	シクロヘキサノー ル	トリオクチル ホスフィン
C-ACL	I-AAL	DBAD	(1R,2R,4S)-ノルボ ルナン-2-オール	トリオクチル ホスフィン
C-ACM	I-AAL	DBAD	6-プロモテトラリ ン-2-オール	トリオクチル ホスフィン
C-CAN	I-AAL	DBAD	6-メトキシテトラ リン-2-オール	トリオクチル ホスフィン
C-ACO	I-AAL	DBAD	デカリン-2-オー ル	トリオクチル ホスフィン
C-ACP	I-AAL	DBAD	シクロヘキシルメ タノール	トリオクチル ホスフィン
C-ACQ	I-AAL	DBAD	インダン-1-オー ル	トリオクチル ホスフィン
C-ACR	I-AAL	DBAD	(5S)-5-ヒドロキシ -1-メチル-ピペリ ジン-2-オン	トリオクチル ホスフィン
C-ACS	I-AAL	DBAD	テトラリン-1オー ル	トリオクチル ホスフィン
C-ACT	I-AAL	DBAD	6-オキサスピロ[3. 3]ヘプタン-2-オー ル	トリオクチル ホスフィン
C-ACU	I-AAL	DBAD	3-フェニルシクロ ブタノール	トリオクチル ホスフィン
C-ACV	I-AAL	DBAD	5,6,7,8-テトラヒ ドロキナゾリン-6 -オール	トリオクチル ホスフィン
C-ACW	I-AAL	DBAD	6,7,8,9-テトラヒ ドロ-5H-ベンゾ[7]アンヌレン-5-オー ル	トリオクチル ホスフィン
C-ACX	I-AAL	DBAD	テトラヒドロフラ ン-3-イルメタノ ール	トリオクチル ホスフィン
C-ACY	I-AAL	DBAD	5-ヒドロキシメチ ル-1H-インダゾー ル	P(Ph) ₃

10

20

30

40

C-ACZ	I-AAL	DBAD	メチル4-(ヒドロキシメチル)ベンゾエート	P(Ph) ₃
C-ADA	I-AAL	DBAD	シクロプロピルメタノール	P(Ph) ₃
C-ADB	I-AAL	DBAD	[4-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]メタノール	P(Ph) ₃
C-ADC	I-AAL	DBAD	(4-メチルチアジアゾール-5-イル)メタノール	P(Ph) ₃
C-ADD	I-AAL	DBAD	(4-メチル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル)メタノール	P(Ph) ₃
C-ADE	I-AAL	DBAD	N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アセトアミド	P(Ph) ₃
C-ADF	I-AAL	ジベンジルジアゾジカルボキシレート	クロマン-2-オール	P(Ph) ₃
C-ADG	I-AAL	ジベンジルジアゾジカルボキシレート	インダン-2-オール	P(Ph) ₃
C-ADH	I-AAL	ジベンジルジアゾジカルボキシレート	テトラリン-2-オール	P(Ph) ₃
C-ADI	I-AAL	ジベンジルジアゾジカルボキシレート	テトラヒドロピラン-4-イルメタノール	P(Ph) ₃
C-ADJ	I-AAM	ジベンジルジアゾジカルボキシレート	テトラリン-2-オール	P(Ph) ₃
C-ADK	I-AAM	ジベンジルジアゾジカルボキシレート	インダン-2-オール	P(Ph) ₃

【 0 0 8 2 】

化合物 C - A D L : 4 - (5 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリルの *c i s / t r a n s* 混合物を、化合物 C - A C J の合成のために記載されている一般手順を用いて、I - A A L、D B A D、*c i s / t r a n s* - ヒドロキシシクロヘキサンカルボニトリル、およびトリオクチルホスフィンから調製する。*t r a n s* - 異性体 (C - A D L) を、次いで、クロマトグラフィー [超臨界 C O₂ 中 5 % ~ 1 0 % *i* P r O H (1 0 m M N H₃) 、 9 0 g / 分 で 7 分間、さらに 3 分間の洗浄、カラムは 4 0 、 A B P R は 1 2 0 b a r 、 M B P R は 4 0 p s i 、採集は分子量の検出のための質量スペクトル検出器を使用によって単離する。

化合物 C - ADM : 3 - (3 - エトキシ - スピロ [3 . 3] ヘプト - 1 - イル) - 6 , 6 - ジメチル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オンの *c i s* / *t r a n s* 混合物を、化合物 C - A C J の合成のために記載されている一般手順を用いて、I - A A L、DBAD、*c i s* / *t r a n s* - 7 - エトキシスピロ [3 . 3] ヘプタン - 5 - オール、およびトリオクチルホスフィンから調製する。*t r a n s* 異性体 (C - ADM) を、次いで、クロマトグラフィー (L U X 5 u C e l l u l o s e 2 調製 : 超臨界 C O ₂ 中 9 % M e O H、1 5 g / 分で 1 3 分間、カラムは 4 0 、A B P R は 1 2 0、採集は D A D 上) によって単離する。

10

例 6 : 6 - (5 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - カルボニトリル (C - A D N) の合成

Chemical reaction scheme showing the conversion of C-ACM to C-ADN:

Cc1c2c(c3c1nnc3N4CCCCC4Br)C(=O)C(C)(C)C2
 $\xrightarrow[\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{ZnCN}_2}$
Cc1c2c(c3c1nnc3N4CCCCC4C#N)C(=O)C(C)(C)C2

C-ACM **C-ADN**

20

脱気DMF (5 mL) 中のC-ACM (0.23 g; 0.62 mmol) およびZnCN₂ (72 mg; 0.62 mmol) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (50 mg; 0.062 mmol) を添加する。反応混合物を、マイクロ波リアクター内で160 °C に30分間加熱し、次いで、分取用HPLC (水中10~80% MeCN) により精製して、50 mg (0.16 mmol) のC-ADNを得る。

30

例 7 : 3 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 6 , 6 - ジメチル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒ
ドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オン (C - A D O) の合成

Chemical reaction scheme showing the synthesis of C-ADO from I-AAK. I-AAK (1,2,3,4,6,6-hexamethyl-1,2,3,4-tetrahydrophthalazine-5(1H)-one) reacts with 4-fluorobenzyl bromide in the presence of tetrabutylammonium bromide (Bu_4NBr) to form C-ADO (1,2,3,4,6,6-hexamethyl-1,2,3,4-tetrahydrophthalazine-5(1H)-one, 4-(4-fluorobenzyl)-).

40

0.10 g (0.61 mmol) の I-AAK、80 μ L (0.67 mmol) の 1-(プロモメチル)-4-フルオロ-ベンゼン、0.16 g (4.0 mmol) の NaOH、79 mg (0.24 mmol) の Bu₄NBr、1.2 mL の水、および 2 mL のトルエンの混合物を、2 時間攪拌する。飽和 NH₄Cl 溶液を添加し、混合物をトルエンで 2 回抽出する。合わせた抽出物を濃縮し、分取用 HPLC (水中 5% ~ 80% MeCN) を

50

介して精製して、0.13 g (0.46 mmol) の C-ADO を得る。

以下の化合物を、化合物 C-ADO の合成のために記載されている一般方法を用いて、調製する。

化合物 C-ADP: 3-(4-メタンスルホニル-ベンジル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オンを、I-AAK および 1-(プロモメチル)-4-メチルスルホニル-ベンゼンから調製する。

化合物 C-ADQ: 3-(4-メトキシ-ベンジル)-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オンを、I-AAK および 1-(プロモメチル)-4-メトキシ-ベンゼンから調製する。

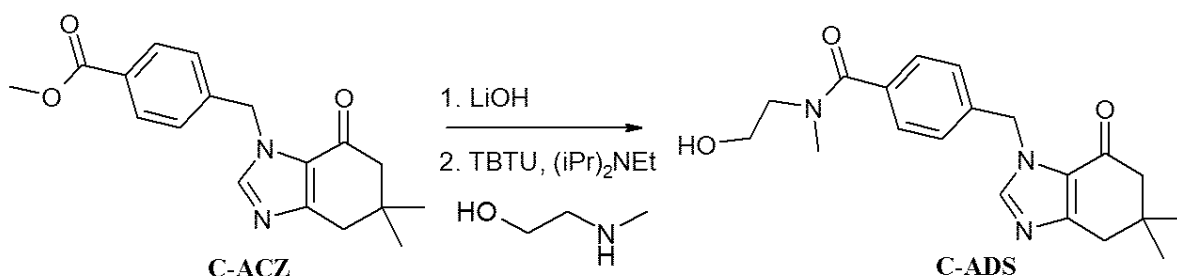
化合物 C-ADR: 3-ベンジル-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オンを、I-AAK および臭化ベンジルから調製する。

10

【0088】

例 8: 4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イルメチル)-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-N-メチル-ベンズアミド (C-ADS) の合成

【化 24】



20

【0089】

C-ACZ (0.46 g, 1.5 mmol)、15 mL の THF、5 mL の MeOH、および 4.4 mL の 1N LiOH の混合物を、1 時間攪拌し、次いで、5.5 mL の 1N HCl を添加する。混合物を、部分的に濃縮し、25 mL の EtOAc で 3 回抽出する。合わせた抽出物を、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、0.39 g (1.3 mmol) の 4-[(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,6-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル)メチル]安息香酸 (I-AAY) を得る。

30

0.20 mL (1.2 mmol) の $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$ 、0.12 g (0.39 mmol) の I-AAY、35 mg (0.46 mmol) の 2-(メチルアミノ)エタノール、および 2 mL の DMF の混合物を、0.15 g (0.46 mmol) の TBTU を用いて処理する。終夜の攪拌後、反応物を、分取用 HPLC (水中 5% ~ 80% MeCN) により精製して、64 mg (0.18 mmol) の C-ADS を得る。

【0090】

以下の化合物を、化合物 C-ADS の合成のために記載されている一般方法を用いて調製する。

化合物 C-ADT: 3-[4-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル)-ベンジル]-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オンを、I-AAY および (R)-3-ヒドロキシピロリジンから調製する。

40

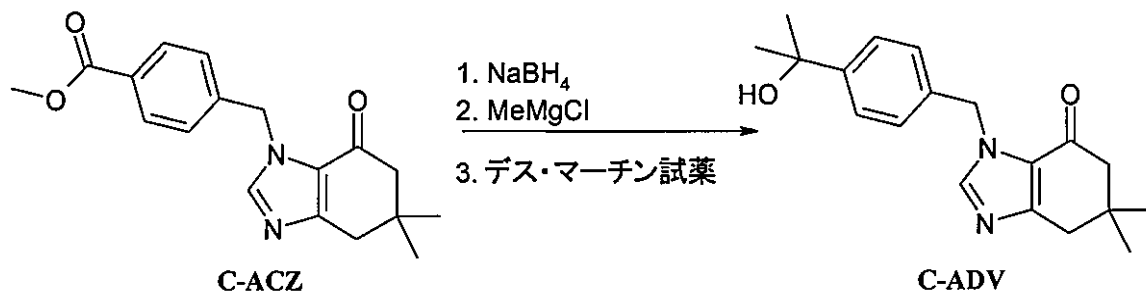
化合物 C-ADU: 4-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イルメチル)-N-(2-メタンスルホニル-エチル)-ベンズアミドを、I-AAY および 2-メチルスルホニルエタンアミン塩酸塩から調製する。

【0091】

例 9: 3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンジル]-6,6-ジメチル-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン (C-ADV) の合成

50

【化25】



10

【0092】

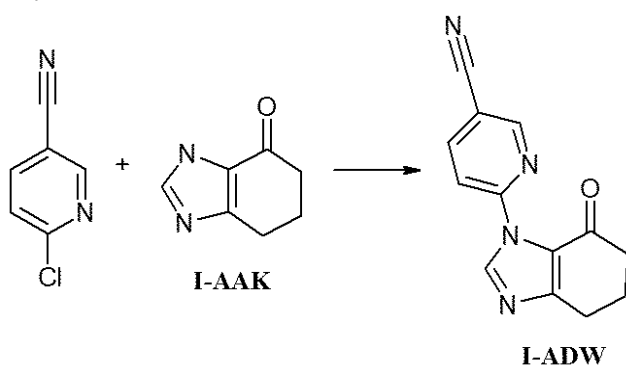
0.17 g (0.55 mmol) の C-ACZ、3 mL の THF、および 3 mL の MeOH の混合物を、63 mg (1.8 mmol) の NaBH_4 を用いて処理する。混合物を 12 時間攪拌し、次いで、63 mg (1.8 mmol) の NaBH_4 を添加する。混合物を 2 時間攪拌し、濃縮し、25 mL のアセトンと混合し、再度濃縮する。結果として得られた残渣を、1 mL の THF と合わせ、0 に冷却する。3 M 溶液の MeMgCl をゆっくり添加する (0.6 mL; 1.8 mmol)。30 分後、飽和 Na_2CO_3 および飽和 NH_4Cl (各 5 mL) を添加した後、5 mL の EtOAc を添加する。有機層を、飽和 NH_4Cl (5 mL) および水 (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮し、分取用 HPLC (水中 5% ~ 80% MeCN) により精製して、32 mg (mmol) の 3-[

20

【0093】

例 10: 6-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ニコチノニトリル (C-ADW) の合成

【化26】



30

【0094】

0.10 g (0.72 mmol) の 6-クロロ-3-ピリジン-カルボニトリル、0.15 g (1.0 mmol) の I-AAK、0.47 g (1.4 mmol) の CsCO_3 、および 4 mL の DMF の混合物を、100 で 18 時間攪拌する。混合物を濃縮し、 EtOAc に溶解し、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、最初にフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 5% MeOH / CH_2Cl_2) により、次いで分取用 TLC (CH_2Cl_2 中 5% MeOH) により精製して、14 mg (0.06 mmol) の C-ADW を提供する。

40

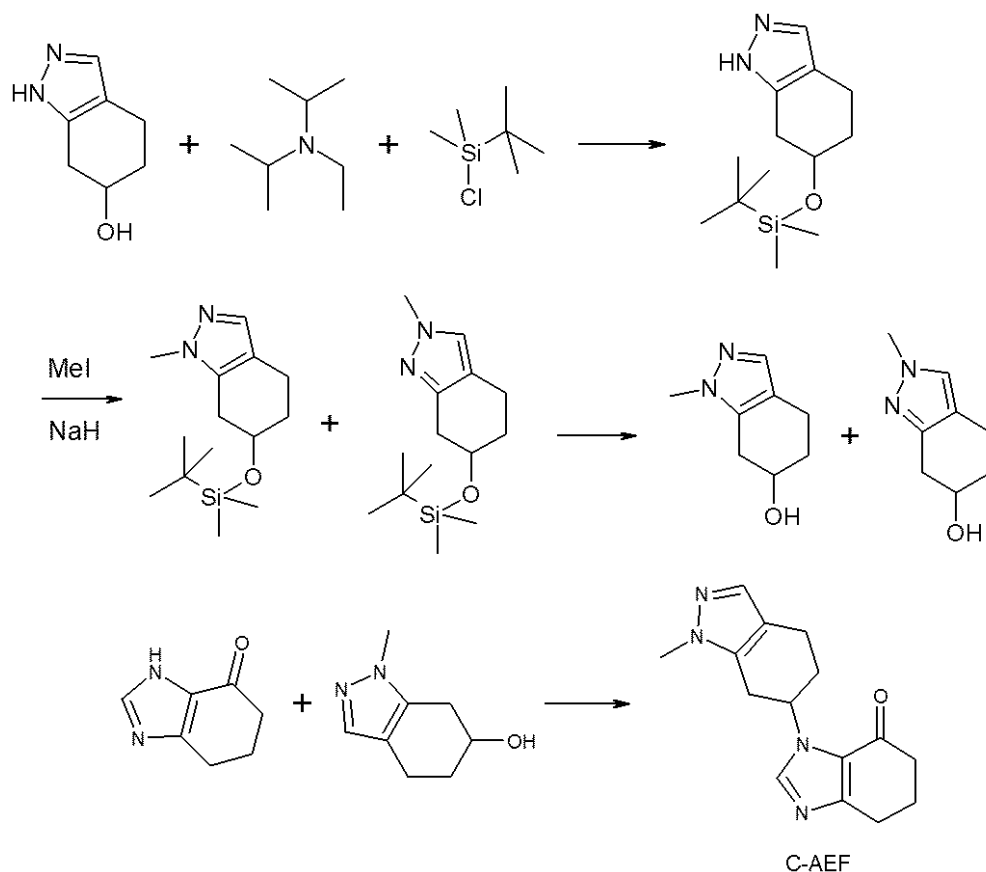
【0095】

例 11: 3-(1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-6-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オン (C-AEF)

50

の合成

【化 2 7】



【0096】

20 mL の DCM 中の 2.50 g (18.1 mmol) の 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾール - 6 - ol の混合物に、6.68 mL (36.2 mmol) のジ - イソプロピルエチルアミンおよび 3.55 g (23.5 mmol) の t - ブチルジメチルシリルクロリドを添加する。混合物は、終夜の撹拌により不均一となる。混合物を、150 mL の EtOAc に希釈し、2 × 20 mL の飽和 NH₄Cl でクエンチする。有機相を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮する。¹H NMR は、所望の物質を標示する。粗 6 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾールを、精製せずに先に進める。

【0097】

20 mL の DMF 中の 4.57 g (18.1 mmol) の 6 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾールの溶液に、1.30 g (32.5 mmol、60 質量%) の NaH を一度に添加する。混合物は 30 分間撹拌する。これに、1.34 mL (21.7 mmol) の MeI を一度に添加する。混合物を RT に温まるようにし、24 時間撹拌する。混合物を、20 mL の飽和 NH₄Cl でクエンチし、500 mL の EtOAc で希釈する。有機相を、4 × 100 mL の H₂O および 1 × 200 mL のブラインで洗浄する。有機相を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮する。6 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 1 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インダゾールおよび 6 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾールの粗混合物には、DMF が混入しているが、先に進める。水相の分析をメチル化かつ脱シリル化された物質で行う。この物質を濃縮し、確保しておく。

【0098】

20 mL の THF 中の 2.40 g (9.01 mmol) の混合物の 6 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 1 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H -

10

20

30

40

50

インダゾールおよび 6 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾールに、 9 . 0 0 m L (9 . 0 0 m m o l) の T H F 中 1 M T B A F を添加する。混合物を R T で 4 時間撹拌する。L C - M S 分析は、所望のアルコール (2 つの位置異性体) を標示した。混合物を濃縮し、 1 0 0 m L の H₂O を添加する。水相を 2 × 1 0 0 m L の E t₂O で抽出する。L C - M S 分析は、所望の物質が水相中に残存することを標示する。混合物を濃縮し、メチル化反応由来の水相画分と合わせる。この物質を、 3 0 0 g の C - 1 8 S i O₂ (0 ~ 1 0 0 % H₂O / M e O H) を通して濾過する。生成物を含む画分を、濃縮し、M S トリガー精製 [S u n f i r e C 1 8 5 μ M O B D 3 0 × 1 5 0 m m 、 1 ~ 1 0 % C A N / H₂O (0 . 1 % T F A) 、 6 5 m L / 分、ラン 9 分 + 洗浄 8 分] に供して、 0 . 5 6 g の位置異性体 1 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 6 - オールおよび 0 . 6 0 g の位置異性体 2 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 6 - オールを得る。

【 0 0 9 9 】

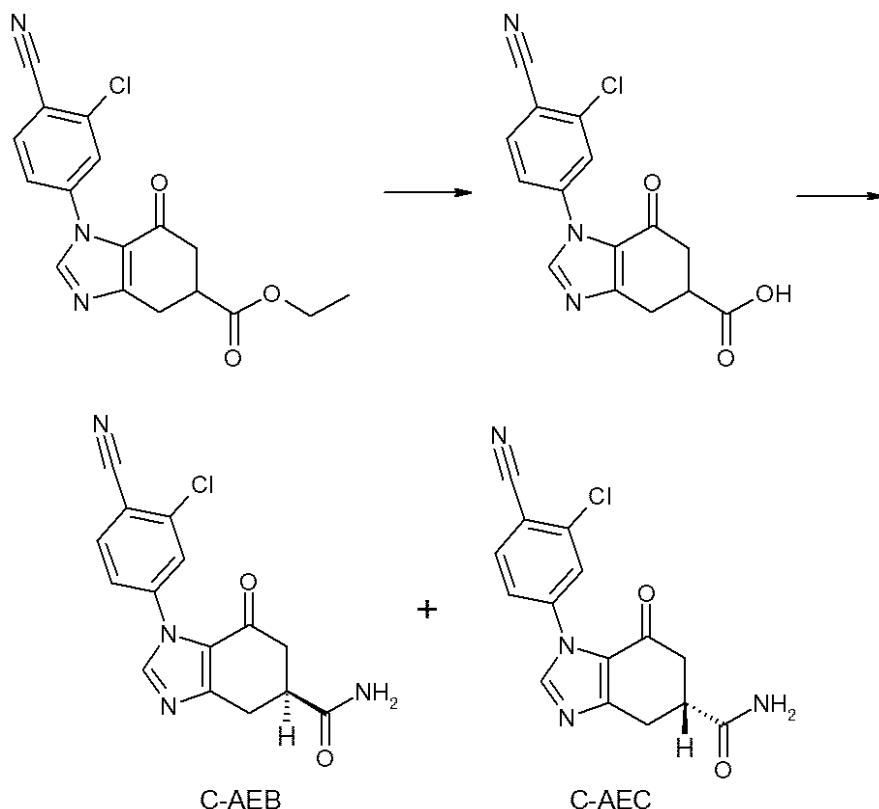
5 m L の T H F 中の 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾイミダゾール - 4 - オン、アゾジカルボン酸ジ - t - ブチル (D B A D) 、およびアルコールに、ホスフィンを添加した。混合物を R T で 3 6 時間撹拌した。L C - M S 分析は、変換が乏しいことを示した。混合物を 5 0 ° で 7 2 時間加熱した。L C - M S 分析は、少量の所望のカップリングを標示した。混合物を濃縮し、 2 0 m L のヘキサン / M e O H の間で分配した。1 × 2 0 m L の M e O H で抽出した。M e O H 抽出物を合わせ、濃縮した。物質を分取用プレート (2 m m) にアプライして、 1 × 5 % M e O H / C H₂C l₂ で溶出し U V 活性のバンドを掻き取って、純粋でないバンドを得た。

純粋でない混合物を、S i O₂ 分取用プレートクロマトグラフィーに再度アプライして、 1 1 . 2 m g の所望の生成物 (C - A E F) を得る。

【 0 1 0 0 】

例 1 2 : 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド (C - A E B - A および C - A E B - B) の合成

【 化 2 8 】



【 0 1 0 1 】

1 mL の T H F / 1 mL の M e O H / 0 . 5 mL の水中の 1 0 0 m g (0 . 2 9 m m o l) の C - A A Y を含有するバイアルに、 1 3 . 5 m g (0 . 3 3 m m o l) の L i O H を添加する。反応混合物を、室温で 2 時間撹拌する。反応混合物に、 1 N H C l を p H = 7 になるまで添加する。反応混合物を濃縮して、粗 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を提供し、精製せずに先に進める。

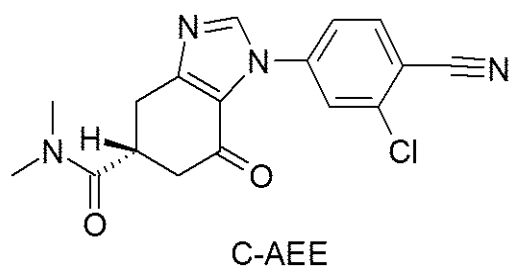
【 0 1 0 2 】

3 mL の D M F 中の 1 3 0 m g (0 . 4 1 m m o l) の上記カルボン酸、 2 8 5 m g (0 . 6 2 m m o l) の H A T U 、 1 0 6 m g (0 . 8 2 m m o l) のジ - イソプロピルエチルアミンの撹拌溶液に、 2 . 0 mL のヒドロキシアミンを添加する。反応混合物を、室温で 1 8 時間撹拌する。反応混合物を濃縮する。残渣を E t O A c で希釈し、水およびブラインで洗浄する。有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濃縮する。粗アミドを、カラムクロマトグラフィー (0 ~ 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) により精製して、 7 3 . 0 m g のラセミの 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミドを提供する。ラセミ体アミドを、 [L u x 5 u C e l l u l o s e 1 3 c m 、 3 5 % (1 : 1 : 1 M e O H : E t O H : i P A) : C O ₂ 、 1 2 0 g r / 分、 1 2 0 b a r 、 4 0] により分割して、 1 2 . 0 m g の最初に溶出する鏡像異性体 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アミド (C - A E B - A) 、 および 1 4 . 0 m g の 2 番目に溶出する鏡像異性体 (C - A E B - B) を得る。

【 0 1 0 3 】

例 1 3 : (R) - 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸ジメチルアミド (C - A E E)

【 化 2 9 】



【 0 1 0 4 】

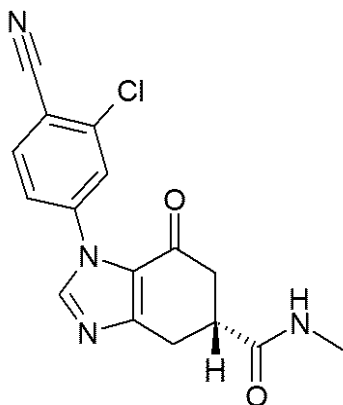
2 mL の D M F 中の 9 2 m g (0 . 3 m m o l) の 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸のバイアルに、 1 6 6 m g (0 . 4 m m o l) の H A T U 、 7 5 m g (0 . 6 m m o l) のジ - イソプロピルエチルアミン、および 0 . 4 4 mL (0 . 9 m m o l) の T H F 中 2 . 0 M ジメチルアミン溶液を添加する。反応混合物を、室温で 1 8 時間撹拌する。反応混合物を濃縮する。残渣を E t O A c で希釈し、水、ブラインで洗浄し、次いで、無水 N a ₂ S O ₄ 下で乾燥する。溶液を濾過し、濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィー (0 ~ 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) により精製して、 5 8 m g のラセミの 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸ジメチルアミドを薄茶色の固体として提供する。ラセミのアミドを (L U X A m y l o s e - 2 , 2 1 × 2 5 0 m m) 2 5 % (6 0 : 4 0 M e O H : i P A) : C O ₂ 、 8 0 g r / 分、 1 2 0 b a r 、 4 0) により分割して、 1 2 . 0 の最初に溶出する鏡像異性体の 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン

酸ジメチルアミド、および 14.0 mg の 2 番目に溶出する鏡像異性体 (C-AEE) を得る。

【0105】

例 14: (R) - 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルアミド (C-AEH)

【化30】



C-AEH

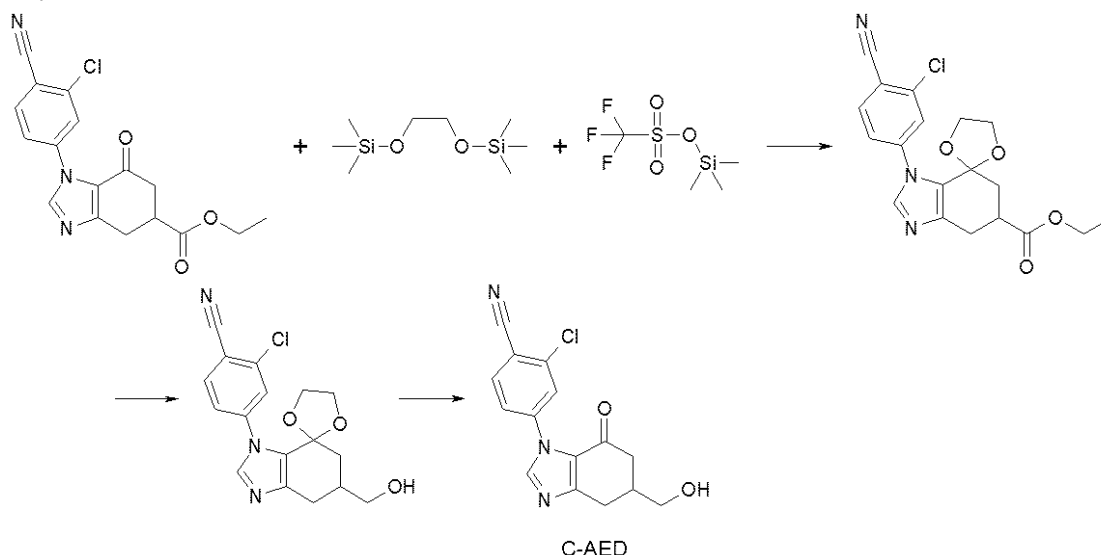
【0106】

10 mL の DMF 中の 126 mg (0.4 mmol) の 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸のバイアルに、212 mg (0.55 mmol) の HATU、0.37 mL (2.00 mmol) のジ - イソプロピルエチルアミンおよびメチルアミン塩酸塩を添加する。混合物を 16 時間攪拌する。LC-MS は、所望の生成物を標示する。混合物を濃縮し、100 mL の EtOAc で希釈し、50 mL の飽和 NH_4Cl でクエンチする。有機相を、4 × 80 mL の H_2O および 1 × 20 mL のブラインで洗浄する。有機相を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮する。粗物質を SiO_2 カラムにアプライし、精製して (125 g, 0 ~ 100% EtOAc / ヘプタン)、70 mg のラセミのアミドを得る。ラセミのアミドを、(LUX Amylose - 2, 21 × 250 mm) 40% (1 : 1 : 1 MeOH : EtOH : iPA) : CO_2 、60 gr / 分、130 bar、40 により分割して、26 mg のディストマーの 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルアミド (最初に溶出する鏡像異性体) および 28 mg のユートマー (C-AEH) (2 番目に溶出する鏡像異性体) を得る。

【0107】

例 15: 2 - クロロ - 4 - (5 - ヒドロキシメチル - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - ベンズニトリル (C-AED)

【化 3 1】



10

【 0 1 0 8 】

- 78 で、2 mL の CH_2Cl_2 中の 155 mg (0.45 mmol) の C - AAY に、800 mg (3.88 mmol) の 1, 2 - ビス(トリメチルシロキシ)エタンおよび 160 mg (0.72 mmol) のトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルを添加する。反応混合物を昇温させて、室温で 24 時間撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 で洗浄し、濃縮して、155 mg の粗 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 7 - スピロジオキソラン - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルを得る。

20

【 0 1 0 9 】

0.5 mL の MeOH および 0.5 mL の THF 中の 155 mg (0.4 mmol) の粗 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニル) - 7 - スピロジオキソラン - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルのバイアルに、 LiBH_4 を滴下添加する。反応混合物を、室温で 3 時間撹拌する。反応混合物を、EtOAc で希釈し、1N HCl / 水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 下で乾燥する。溶液を濾過し、濃縮して、100 mg の粗 2 - クロロ - 4 - (5 - ヒドロキシメチル - 7 - ジオキソラン - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - ベンズニトリルを提供する。

30

【 0 1 1 0 】

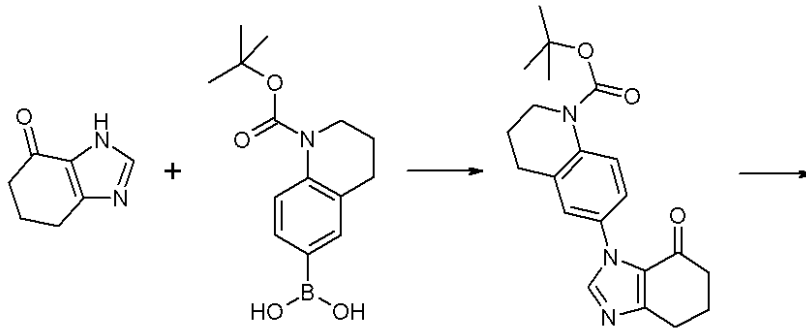
3 mL の THF / 1 mL の水中の 90 mg (0.23 mmol) の粗 2 - クロロ - 4 - (5 - ヒドロキシメチル - 7 - ジオキソラン - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - ベンズニトリルのバイアルに、1 mL の 1N HCl を添加した。反応混合物を、室温で 2 時間撹拌する。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 下で乾燥する。溶液を濾過し、濃縮する。残渣を、カラムクロマトグラフィー (0 ~ 5% MeOH / CH_2Cl_2) により精製して、15 mg の 2 - クロロ - 4 - (5 - ヒドロキシメチル - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - ベンズニトリル (C - AED) を灰白色の固体として提供する。

40

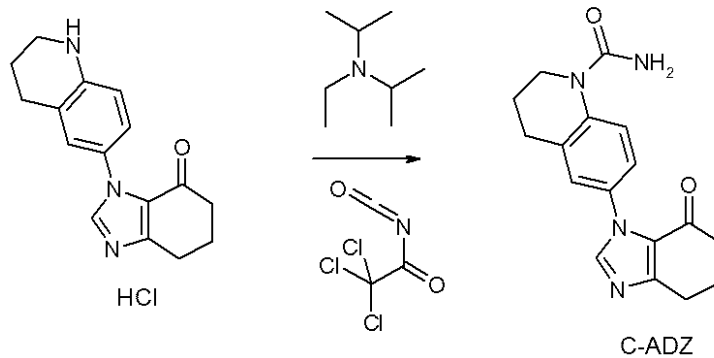
【 0 1 1 1 】

例 16 : 6 - (7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸アミド (C - ADZ)

【化 3 2】



10



20

ボロン酸、3, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-4-オン、およびC u塩を、バイアル中で合わせ、4 mLのMeOHに溶解した。混合物を空気に開放しながら72時間、激しく撹拌した。LC-MS分析は、所望の生成物を標示した。混合物を、珪藻土を通して濾過し、濃縮した。SiO₂カラムにアプライし、精製して(0~10% MeOH/CH₂Cl₂)、所望の質量を含有する不純物画分を得た。SiO₂精製を0~100% EtOAc/ヘプタンで繰り返す。濃縮した生成物をSiO₂分取用プレートにアプライして、63.3 mgの所望の中間体を得た。

【0112】

-

30

2 mLのCH₂Cl₂中の62 mg (0.17 mmol)の6-(7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルに、1.0 mL (1.00 mmol)のジオキサン中1 M HCl溶液を添加する。混合物を72時間撹拌すると、不均一にする。混合物を濃縮して、粗3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-6-イル)-3, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オンをHCl塩として得る。

【0113】

60 mg (0.20 mmol)の3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-6-イル)-3, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-4-オンHCl塩を、DCMに懸濁する。これに、0.07 mL (0.40 mmol)のジ-イソプロピルエチルアミンおよび0.04 mL (0.3 mmol)のイソシアン酸トリクロロアセチルを添加する。混合物を、RTで1時間撹拌する。1 mLのMeOH中1 N KOHを添加し、終夜撹拌する。混合物を、Gilson Prep HPLCシステム(5%~70% CH₃CN/H₂O)を介して直接的に精製する。純粋な画分の濃縮および塩基遊離によって、20.7 mgの6-(7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸アミド(C-ADZ)を得た。

40

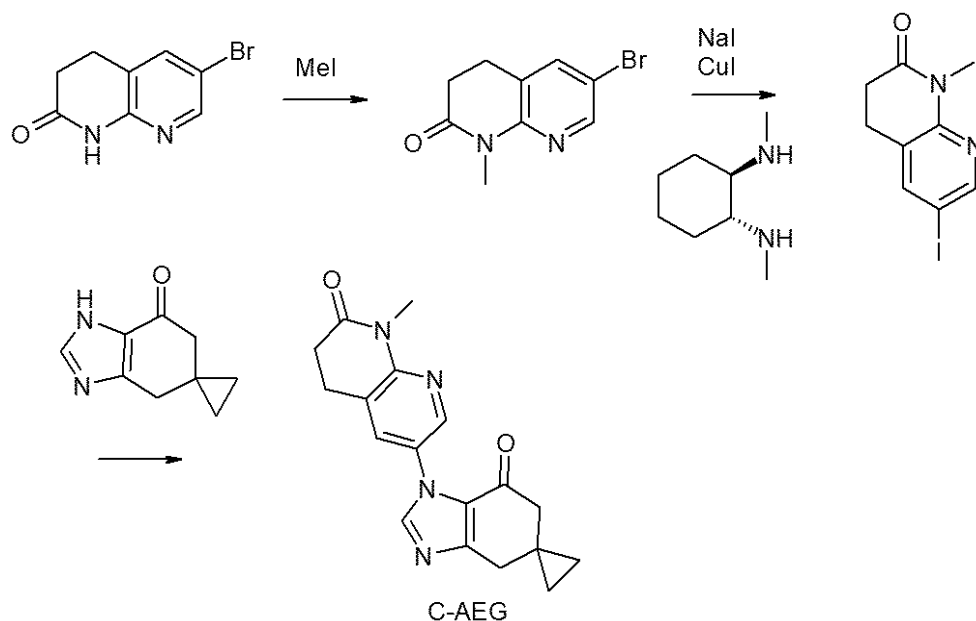
【0114】

例17: 6-(5, 5-ジメチル-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ

50

イミダゾール - 1 - イル) - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - オン (C - A E G)

【化 3 3】



10

【 0 1 1 5 】

20

丸底フラスコに、10 mL の DMF 中の 500 mg (2.20 mmol) の 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - オンを添加した後、132 mg (3.30 mmol 、 60 質量 %) の NaH を添加する。反応混合物を、室温で 30 分間攪拌した後、625 mg (4.40 mmol) の MeI を添加する。反応混合物を、室温で 18 時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣を EtOAc に溶解し、水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 下で乾燥する。溶液を濾過し、濃縮する。残渣を、カラムクロマトグラフィー (0 ~ 50 % EtOAc / ヘプタン) により精製して、503 mg の 6 - ブロモ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - オンを白色固体として提供する。

【 0 1 1 6 】

30

バイアルに、503 mg (2.09 mmol) の 6 - ブロモ - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - オン、625 mg (4.17 mmol) ヨウ化ナトリウム、および 39.7 mg (0.21 mmol) のヨウ化銅 (I) を添加する。これに、mL の 1 , 4 - ジオキサンを添加した後、29.7 mg (0.21 mmol) の trans - N , N ' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミンを添加する。反応混合物を、110 °C で 18 時間攪拌する。反応混合物を濃縮する。残渣を EtOAc に溶解し、水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 下で乾燥する。溶液を濾過し、濃縮する。残渣を、カラムクロマトグラフィー (0 ~ 50 % EtOAc / ヘプタン) により精製して、570 mg の 6 - ヨード - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - オンを灰白色の固体生成物として提供する。

40

【 0 1 1 7 】

369 mg (1.28 mmol) の 6 - ヨード - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - オン、208 mg (1.28 mmol) の 6 , 6 - スピロシクロプロピル - 3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 4 - オン、836 mg (2.57 mmol) の炭酸セシウム、49 mg (0.26 mmol) の CuI 、および 38 mg (0.26 mmol) の 8 - ヒドロキシキノリンのバイアルに、7 mL の DMSO を添加する。バイアルを密閉し、反応混合物を 130 °C で 18 時間攪拌する。追加の 20 mol % CuI および ヒドロキシキノリン を添加する。混合物を 150 °C で 8 時間加熱する。混合物を RT に冷却し、18 時間攪拌する。反応混合物を濾過し、50 mL の EtOAc と H₂O との間で分配する。有機相を 3 × 20 mL の水および 1 × 50 mL

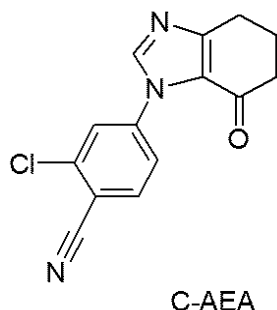
50

Lのブラインで洗浄する。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮する。残渣を SiO_2 分取用プレート(2mm)にアプライし、2.5% MeOH/ CH_2Cl_2 で溶出して、純粋ではなかった2つのバンドを得る。純粋でないバンドを合わせ、分取用プレートの SiO_2 精製(50%アセトン/ヘキサン)を介して精製して、19.7mgの6-(5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-[1,8]ナフチリジン-2-オン(C-AEG)を得る。

【0118】

例18: 2-クロロ-4-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル(C-AEA)

【化34】



【0119】

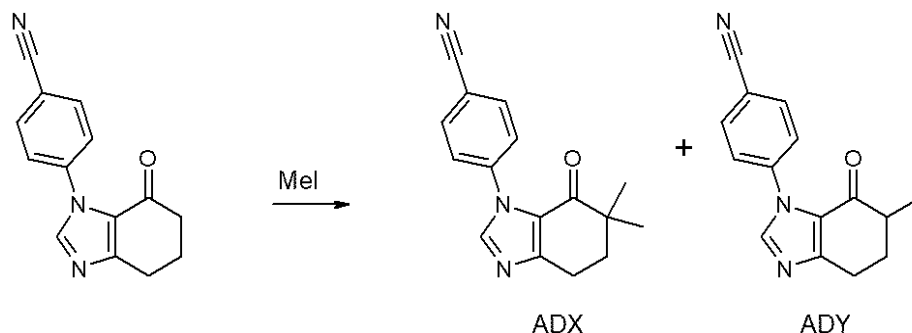
バイアルに、15mLのMeOH中のイミダゾール、3-クロロ-4-シアノフェニルボロン酸、およびテトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスファートを添加した。反応混合物を空気に開放しながら室温で80時間撹拌した。反応混合物を濾過した。溶媒を濃縮した。残渣をカラムにロードした。カラムに対し0~10% MeOH/ CH_2Cl_2 での溶出を行った。生成物の画分を採集して、位置異性体の混合物を得た。混合物を SiO_2 分取用プレート(1mm)にアプライし、100% EtOAc(2×)で溶出して、61.1mgのC-AEAおよび15.9mgのカップリング生成物を得た。

【0120】

例19: 4-(6,6-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル(C-ADX)および4-(6-メチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル(C-ADY)の合成

【0121】

【化35】



【0122】

- 78 で5mLの乾燥THF中の231mg(0.97mmol)の4-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ベンゾニトリル(C-AAL)を含有するフラスコに、2.42mL(2.42mmol)のLHMDSを滴下添加する。混合物を30分間撹拌する。これに、0.12mL(1.95mmol)

）のMeIを添加する。混合物を、2時間にわたって加温させる。LC-MSは複数のピークを標示し、そのピークでは、モノメチル化種およびジメチル化種が特定された。混合物を、20mLの飽和NH₄Clでクエンチし、50mLのEtOAcで希釈し、2×20mLのH₂Oおよび1×20mLのブラインで洗浄する。有機相を、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮する。粗混合物をSiO₂カラムにアプライし、精製（40g、0～100%EtOAc/ヘプタン）して、16.8mgの4-（6,6-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル）-ベンゾニトリル（C-ADX）および20mgの4-（6-メチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル）-ベンゾニトリル（C-ADY）を得た。

【0123】

表2に記載された方法を用いて、LCMSデータを測定する。表1の化合物についてのデータを、表3に示す。それらの鏡像異性体に分離された化合物を、鏡像異性体Aおよび鏡像異性体Bについての別々のエントリーで示す。最初の溶出を鏡像異性体A、例えばC-AAZ-Aと称し、2番目の溶出を鏡像異性体B、例えばC-AAZ-Bと称する。

【表3】

表2:LC/MSの方法

方法	移動相A	移動相B	勾配	流速 (mL/分)	カラム
A	95%水 5%MeCN + 0.05% ギ酸	MeCN + 0.05% ギ酸	1.19分で90%Aから100%Bに、1.70分まで100%Bで保持	0.8	BEH 2.1x50mm C18, 1.7 μm 粒子径
B	100%水 + 0.1% ギ酸	MeCN + 0.1% ギ酸	1.0分で95%Aから95%Bに、0.3分間95%Bで保持	0.8	BEH 2.5x50mm C18, 1.7 μm 粒子径
C	100%水 + 0.1% ギ酸	MeCN + 0.1% ギ酸	1.5分で90%Aから99%Bに、1分間99%Bで保持	0.5	Thermo Scientific, Aquasil C18, 50 x 2.1 mm, 5 μm
D	95%水 5%アセトニトリル 2.5mM 重炭酸アンモニウム	MeCN	1.19分で95%Aから95%Bに、1.70分まで95%Bで保持	0.8	BEH 2.1x50mm C18, 1.7 μm 粒子径

【0124】

【表 4】

表3:LC/MSのデータ

化合物番号	(M+H) ⁺	HPLC方法	HPLC 保持時間 (分)
C-AAA	296.0	A	0.51
C-AAB	255.0	A	0.51
C-AAC	296.1	A	0.45
C-AAD	297.0	A	0.7
C-AAE	255	B	0.56
C-AAF	310.0	A	0.55
C-AAG	267	B	0.52
C-AAH	267	B	0.54
C-AAI	271.3	A	0.58
C-AAJ	285	A	0.64
C-AAK	278.0	A	0.69
C-AAL	238.1	C	0.925
C-AAM	283.9	B	0.56
C-AAN	298.1	B	0.57
C-AAO	322.1	A	0.62
C-AAP	366.1	A	0.56
C-AAQ	343.2	A	0.67
C-AAR	317.6	A	0.7
C-AAS	308.1	A	0.54
C-AAT	278.2	A	0.76
C-AAU	292.1	A	0.79
C-AAV	336	A	0.72
C-AAW	298.5	A	0.78
C-AAX	264.2	A	0.62
C-AAY	345.2	A	0.77
C-AAZ-A en	269.0	A	0.64
C-AAZ-B en	269.0	A	0.64
C-ABA-A en	329.2	A	0.64
C-ABA-B en	329.2	A	0.64
C-ABB	268.1	A	0.51
C-ABC	277	C	2.87
C-ABD	309.6	C	3.06
C-ABE	300	C	2.98
C-ABF	311	C	2.99
C-ABG		C	3.01
C-ABH	311	C	3.09
C-ABI	292.8	C	2.96

10

20

30

40

C-ABJ	332.9	C	3.09
C-ABK	275.1	C	2.93
C-ABL	282.9	C	2.78
C-ABM	292.9	C	2.99
C-ABN	275.1	C	2.94
C-ABO	283.9	C	2.83
C-ABP	258.7	C	2.84
C-ABQ	299.9	C	2.98
C-ABR	270.9	C	2.8
C-ABS	265.7	C	2.89
C-ABT	275.9	C	2.81
C-ABU	285.4	C	2.82
C-ABV	279.8	C	2.89
C-ABW	298.8	C	2.86
C-ABX	265.7	C	2.83
C-ABY	279	C	2.84
C-ABZ	308.7	C	2.95
C-ACA	240.9	C	2.8
C-ACB	255.6	A	0.81
C-ACC	280	C	3.08
C-ACD	296.2	A	0.52
C-ACE	289	A	0.87
C-ACF	288.2	A	0.88
C-ACG	312.6	A	0.86
C-ACH	322.2	A	0.64
C-ACI	308.7	C	
C-ACJ	244.1	A	0.4
C-ACK	246.9	A	0.68
C-ACL	259.1	D	0.9
C-ACM	374.1	A	1
C-ACN	325.1	D	0.9
C-ACO	301.2	D	1.15
C-ACP	261.1	D	1
C-ACQ	281.1	D	0.9
C-ACR	276.1	D	0.5
C-ACS	295.1	D	1
C-ACT	261.1	D	0.6
C-ACU	295.7	D	0.99
C-ACV	297.4	C	1.35
C-ACW	309.1	D	1
C-ACX	249.4	A	0.54
C-ACY	295.2	D	0.7

10

20

30

40

C-ACZ	313.1	C	3.15
C-ADA	219.1	D	0.7
C-ADB	322.2	A	0.57
C-ADC	277.2	D	0.7
C-ADD	327.1	D	0.7
C-ADE	412.2	D	0.6
C-ADF	297.1	A	0.61
C-ADG	282.4	C	2.02
C-ADH	295.1	C	2.11
C-ADI	263.5	A	0.64
C-ADJ	267.2	C	2.06
C-ADK	253.2	A	0.77
C-ADL	272.4	A	0.57
C-ADM	303.7	D	0.95
C-ADN	320	A	0.78
C-ADO	273.2	C	2.94
C-ADP	333.2	C	2.72
C-ADQ	285.2	C	2.9
C-ADR	255	C	2.79
C-ADS	356.2	A	0.52
C-ADT	368.9	A	0.51
C-ADU	404.4	C	2.7
C-ADV	313.2	A	0.68
C-ADW	239.0	A	0.69
C-ADX	266.5	A	0.72
C-ADY	252.4	A	0.68
C-ADZ	311.2	A	0.46
C-AEA	272.5	A	0.59
C-AEB-A	315.5	A	0.58
C-AEB-B	315.5	A	0.58
C-AED	303.2	A	0.54
C-AEE	344.2	A	0.57
C-AEF	271.1	B	0.46
C-AEG	323.1	A	0.72
C-AEH	329.4	A	0.55

10

20

30

【 0 1 2 5 】

生物活性の評価

カニクイザル副腎のミトコンドリアの調製

アルドステロンシンターゼおよびコルチゾールシンターゼの阻害アッセイでは、カニクイザル副腎のミトコンドリアを、アルドステロンシンターゼ (CYP11B2) およびコルチゾールシンターゼ (CYP11B1) の供給源として採用する。ミトコンドリアを、J.D. McGarry et al. (Biochem. J., 1983, 214, 21-28) によって記載されている方法 A に従って、凍結カニクイザル副腎から調製して、最終的に R. Yamaguchi et al. (Cell Death and Differentiation, 2007, 14, 616-624) に記載されている A T 緩衝液中の再懸濁液とし、アリコートとして液体窒素中で凍結し、使用まで - 80 で保存する。これらの調製物中の 1 単位の CYP11B2 および CYP11B1 の活性を、記載される条件下で 1 時間に 1 p m o l の生成物を生成する酵素の量として定義する。

40

【 0 1 2 6 】

アルドステロンシンターゼの阻害

50

本発明の化合物を、以下のアッセイにより、アルドステロンシンターゼの阻害について検討してもよい。

96ウェルフォーマット中、100mMのリン酸カリウム、pH7.4、1%(v/v)DMSO、および追加で2μMのコルチコステロンと50単位のCYP11B2活性とを含有する最終体積60マイクロL/ウェルで、アッセイを実施する。反応を、NADPHを1mMまで添加することによって開始し、37℃で90分間続行させる。反応を、質量分析の内部標準を含有する60μLのMeCNを添加することによって終了させる。次いで、100マイクロリットルをガラスフィルタープレートに移し、570×gで5分間遠心分離し、濾液を採集する。反応生成物のアルドステロンを、質量分析によって定量する。アッセイのブランク値(0%活性)を決定するために、いくつかの反応からNADPHを省く。

10

【0127】

様々な濃度で化合物を含めることによって、用量依存的な阻害を定量する。最大活性(100%)を、NADPHを含有するが化合物を含まない反応によって規定する。各濃度での活性を、最大活性(y軸)のパーセンテージとして表現し、化合物(x軸)の濃度に対してプロットし、4パラメーターロジスティックモデルを用いたXLFitカーブフィッティングプログラムを使用して、50%活性(IC₅₀)に対応する濃度を決定する。

【0128】

コルチゾール合成の阻害

150単位のCYP11B1、基質として11-デオキシコルチゾール、生成物としてのコルチゾールの測定を使用することを除いて、アルドステロンシンターゼのように、アッセイを実施する。

20

本願発明の代表的な化合物を、上記のアッセイで活性について試験した。アルドステロンシンターゼ阻害アッセイにおいて、好適な化合物は、IC₅₀<1,000nMを有し、さらに好適な化合物は、IC₅₀<100nMを有する。好適な化合物は、コルチゾールシンターゼ(CYP11B1)の阻害を上回ってアルドステロンシンターゼの阻害に少なくとも100倍の選択性を有する。例として、表1由来の代表的な化合物のデータを、表4に示す。個々の鏡像異性体についてのデータを、鏡像異性体AおよびBについて別々のエントリーによって標示する。

【0129】

30

【表 5】

表4:アルドステロンシンターゼおよびコルチゾールシンターゼの阻害

化合物番号	アルドステロン 阻害IC ₅₀ (nM)	コルチゾール阻 害IC ₅₀ (μ M)	選択性
C-AAA	510	>30000	59
C-AAB	85	23000	270
C-AAC	720	>30000	42
C-AAD	150	>30000	200
C-AAE	11	9400	890
C-AAF	37	10000	270
C-AAG	100	>30000	300
C-AAH	48	>30000	630
C-AAI	160	>30000	180
C-AAJ	440	>30000	67
C-AAK	34	17000	500
C-AAL	19	4600	250
C-AAM	120	>30000	240
C-AAN	84	>30000	360
C-AAO	77	2300	30
C-AAP	460	>30000	65
C-AAQ	44	2900	66
C-AAR	69	5000	73
C-AAS	240	14000	61
C-AAT	3.8	480	130
C-AAU	10	51	5.0
C-AAV	47	14000	300
C-AAW	5.0	220	43
C-AAX	8.5	1900	230
C-AAY	7.3	5100	690
C-AAZ-A en	300	>30000	100
C-AAZ-B en	70	>30000	430
C-ABA-A en	16	1000	63
C-ABA-B en	16	850	53
C-ABB	250	>30000	120
C-ABC	10	650	63
C-ABD	3.1	370	120
C-ABE	1.3	110	79
C-ABF	3.8	610	160

10

20

30

40

C-ABG	4.2	500	120
C-ABH	22	5200	240
C-ABI	4.8	910	190
C-ABJ	75	95000	1300
C-ABK	19	7000	370
C-ABL	59	8800	150
C-ABM	4.7	770	160
C-ABN	15	1000	67
C-ABO	130	35000	270
C-ABP	21	1100	52
C-ABQ	280	>100000	360
C-ABR	130	21000	150
C-ABS	250	10000	39
C-ABT	230	6900	30
C-ABU	34	4200	120
C-ABV	6.6	130	20
C-ABW	310	7500	24
C-ABX	17	1300	80
C-ABY	130	7300	56
C-ABZ	73	27000	370
C-ACA	250	12000	46
C-ACB	22	4400	200
C-ACC	5.5	1000	190
C-ACD	60	55000	920
C-ACE	20	630	32
C-ACF	10	590	57
C-ACG	12	93	7.5
C-ACH	16	4900	300
C-ACI	62	18000	290
C-ACJ	30	13000	440
C-ACK	260	6100	24
C-ACL	180	16000	87
C-ACM	53	>30000	570
C-ACN	24	11000	460
C-ACO	420	14000	34
C-ACP	24	5900	240
C-ACQ	220	>30000	130
C-ACR	785	>30000	38
C-ACS	93	26000	280
C-ACT	780	>30000	38
C-ACU	110	9400	85
C-ACV	860	>30000	35
C-ACW	24	7200	300
C-ACX	870	>30000	35
C-ACY	110	1700	15

10

20

30

40

C-ACZ	34	1400	41
C-ADA	530	12000	23
C-ADB	540	7400	14
C-ADC	250	45000	180
C-ADD	540	11000	20
C-ADE	58	1900	33
C-ADF			
C-ADG	47	61000	1300
C-ADH	10	29000	2900
C-ADI	470	19000	41
C-ADJ	2.8	1200	420
C-ADK	21	8400	400
C-ADL	22	7900	360
C-ADM	72	>30000	420
C-ADN	190	>30000	160
C-ADO	56	5400	96
C-ADP	92	1600	17
C-ADQ	96	2100	22
C-ADR	97	9400	97
C-ADS	290	43000	150
C-ADT	290	29000	100
C-ADU	210	6200	30
C-ADV	25	35	1.4
C-ADW	290	25000	85
C-ADX	14	2140	153
C-ADY	24	3640	152
C-ADZ	99	>30000	300
C-AEA	8.7	1100	130
C-AEB-A	590	>30000	51
C-AEB-B	32	>30000	940
C-AED	18	8600	470
C-AEE	190	>30000	150
C-AEF	190	>30000	160
C-AEG	670	8900	13
C-AEH	57	>30000	526

10

20

30

【 0 1 3 0 】

治療用途の方法

本発明に従って、式 (I) の化合物を使用する新規の方法が提供される。本明細書に開示される化合物は、アルドステロンシンターゼを効率良く阻害する。アルドステロンシンターゼの阻害は、アルドステロンのレベルを低下させることによって軽減できる種々の疾患または状態を予防および治療するために、魅力のある手段である。そのため、本化合物は、以下の状態および疾患：

40

糖尿病性腎症を含む糖尿病性腎臓疾患；

糸球体硬化症、糸球体腎炎、 I G A 腎症、腎炎症候群、および巣状分節性糸球体硬化症 (F S G S) を含む非糖尿病性腎臓疾患；

高血圧症、肺動脈性高血圧症、コン症候群、収縮期心不全、弛緩期心不全、左心室機能不全、左心室の硬化および線維症、左心室の充満異常、動脈硬化、粥状動脈硬化、および原発性または二次性の高アルドステロン症に関連する心血管の病的状態を含む心血管疾患；

50

副腎の過形成、ならびに原発性および二次性の高アルドステロン症を含めて、背景技術の項に記載されるような疾患および状態の治療に有用である。

【 0 1 3 1 】

これらの障害は、人間でよく特徴が明らかにされているが、他の哺乳動物にも同様の病因が存在し、本願発明の医薬組成物によって治療することができる。

したがって、本明細書に記載される実施形態のいずれかによる式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩は、アルドステロンシンターゼによって媒介される疾患または障害を治療するための薬物の調製に使用されることがあり、そのような疾患または障害としては、糖尿病性腎症、糸球体硬化症、糸球体腎炎、I G A 腎症、腎炎症候群、巣状分節性糸球体硬化症 (F S G S)、高血圧症、肺動脈性高血圧症、コン症候群、収縮期心不全、弛緩期心不全、左心室機能不全、左心室の硬化および線維症、左心室の充満異常、動脈硬化、粥状動脈硬化ならびに原発性または二次性の高アルドステロン症、副腎過形成、ならびに原発性および二次性の高アルドステロン症に関連する心血管の病的状態が挙げられる。

【 0 1 3 2 】

治療用途のために、本発明の化合物は、任意の従来方式で、任意の従来医薬剤形の医薬組成物を介して投与されることがある。従来の剤形は、典型的には、選択される具体的な剤形に適した薬学的に許容される担体を含む。投与経路としては、以下に限定されないが、静脈内、筋肉内、皮下、滑膜内、輸液による、舌下、経皮、経口、局所、または吸入によるものが挙げられる。好適な投与様式は、経口および静脈内である。

【 0 1 3 3 】

この発明の化合物は、単独で、または阻害剤の安定性を増強し、ある種の実施形態では、それらを含有する医薬組成物の投与を容易にし、溶解または分散の増加をもたらす、阻害活性を増加させ、補助療法をもたらすアジュバント、および他の活性成分を含めた成分との組合せで投与されることがある。一実施形態では、例えば、本願発明の複数の化合物を、投与することができる。好都合には、そのような組合せ療法は、より低い投薬量の従来の治療薬を利用し、それゆえ、それらの剤が単独療法として使用される際に被る可能性のある毒性および有害な副作用が回避される。本発明の化合物は、従来の治療薬または他のアジュバントと物理的に組み合わせられて単一の医薬組成物とされることがある。好都合には、次いで、化合物は、単一の剤形で共に投与されることがある。一部の実施形態では、化合物のそのような組合せを含む医薬組成物は、少なくとも約 5 % の、しかしさらに好ましくは少なくとも約 20 % の式 (I) の化合物またはその組合せ (w / w) を含有する。本発明の化合物の最適なパーセンテージ (w / w) は、様々であり得、当業者の認識範囲の内にある。あるいは、本願発明の化合物と従来の治療薬または他のアジュバントは、別々に (逐次的にまたは併行でのどちらかで) 投与されてもよい。別々の用量投与によって、用量投与レジメンにさらに融通を利かせることが可能になる。

【 0 1 3 4 】

上記に述べたように、この発明の化合物の剤形は、当業者に公知でありかつその剤形に適した薬学的に許容される担体およびアジュバントを含むことがある。これらの担体およびアジュバントとしては、例えば、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、緩衝基質、水、塩、または電解質、およびセルロースベース基質が挙げられる。好適な剤形としては、錠剤、カプセル、カプレット、液体、溶液、懸濁液、エマルジョン、菱形剤、シロップ、復元可能な粉末、顆粒、坐剤、および経皮パッチが挙げられる。そのような剤形を調製するための方法は、公知である [例えば、H.C. Ansel and N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger (1990) を参照]。本願発明の化合物の投薬のレベルおよび要件は、特定の患者に適した利用可能な方法および手法から、当業者が選択することができる。一部の実施形態では、投薬レベルは、70 kg の患者について約 1 ~ 1000 mg / 用量からに及ぶ。1日当たり1用量が十分であることがあるものの、1日当たり5用量まで与えられることがある。経口用量には、2000 mg / 日までが必要であることがある。当業者が認識するはずであるように、特定の要因に応じて、さらに低いまたは高い用量

が必要であることがある。例として、具体的な投薬および治療レジメンは、患者の全般的な健康のプロファイル、患者の障害またはそこへの傾向の重症度および経過、ならびに治療する医師の判断などの要因に依存するものとなる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 491/107	(2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 403/10	(2006.01)	C 0 7 D 403/10	
C 0 7 D 417/06	(2006.01)	C 0 7 D 417/06	
C 0 7 D 498/04	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 2 T
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/4375	(2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/4188	(2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5383	(2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 5/38	(2006.01)	A 6 1 P 5/38	

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(72)発明者 マッキベン ブライアン ピー

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コー
ポレイション ヴイビー アイビー リーガル内

(72)発明者 マイヤーズ ケネス マイケル

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コー
ポレイション ヴイビー アイビー リーガル内

(72)発明者 ジャン ユンロン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コー

- ポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 マーシャル ダニエル リチャード
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 コーガン デレク
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 ロード ジョン
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 チェン ジードン
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 パーク ジェニファー
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内
- (72)発明者 バレストラ マイケル
 アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴイピー アイピー リーガル内

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 Sonogawa, Motoharu et al, Regioselective alkylation of 2-alkyl-5,6,7,8-tetrahydro-3H-cycloheptimidazol-4-ones and 2-alkyl-3H-cycloheptimidazol-4-ones, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2006年, 54(5), 706-710
 Mityanov, Vitaly S. et al, Regioselective synthesis of 2-unsubstituted 1-aryl-4- and 1-aryl-5-acylimidazoles, Tetrahedron, 2014年, 70(22), 3545-3552
 REGISTRY (STN) [online], 2014年, CAS登録番号 1554536-77-4

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 235/04
 C07D 401/04
 C07D 403/04~10
 C07D 405/04~06
 C07D 413/04
 C07D 417/06
 C07D 471/04
 C07D 491/107
 C07D 498/04
 A61K 31/4184~5383
 A61P 3/10
 A61P 5/38
 A61P 9/00~12
 A61P 13/12

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)