

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4980417号
(P4980417)

(45) 発行日 平成24年7月18日 (2012. 7. 18)

(24) 登録日 平成24年4月27日 (2012. 4. 27)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 498/04 1 1 2 Q

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

C O 7 D 498/04 C S P

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

C O 7 D 513/04 3 7 5

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

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 P 1/16 (2006. 01)

A 6 1 K 31/542

請求項の数 12 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-503598 (P2009-503598)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月12日 (2007. 4. 12)
 (65) 公表番号 特表2009-532442 (P2009-532442A)
 (43) 公表日 平成21年9月10日 (2009. 9. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/053583
 (87) 国際公開番号 W02007/116097
 (87) 国際公開日 平成19年10月18日 (2007. 10. 18)
 審査請求日 平成20年10月3日 (2008. 10. 3)
 (31) 優先権主張番号 617/06
 (32) 優先日 平成18年4月12日 (2006. 4. 12)
 (33) 優先権主張国 スイス (CH)

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

最終頁に続く

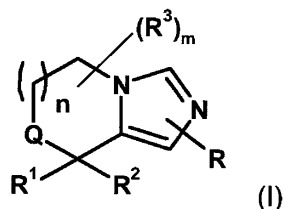
(54) 【発明の名称】 アルドステロン合成酵素インヒビターとしての縮合イミダゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



[式中、R は、重水素、ハロゲンまたは水素であり；

R¹ は、アリール - C₀ ~ C₄ アルキルまたはヘテロシクリル - C₀ ~ C₄ アルキル (これらの基は、1 ~ 4 個の、C₁ ~ C₈ アルコキシ、C₁ ~ C₈ アルコキシカルボニル、C₁ ~ C₈ アルキル、C₀ ~ C₈ アルキルカルボニル、C₁ ~ C₈ アルキルスルホニル、場合により置換されたアリール、アリール - C₀ ~ C₄ アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、オキシド、オキソ、トリ - C₁ ~ C₄ アルキルシリル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで置換されていてよい) であり；

R² は、(a) 重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノもしくは水素、または

(b) $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_0 \sim C_4$ アルキルカルボニル、アリール - $C_0 \sim C_4$ アルキル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたはヘテロシクリル - $C_0 \sim C_4$ アルキル（これらの基は、1～4個の、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_0 \sim C_8$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、場合により置換されたアリール、アリール - $C_0 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、オキシド、オキソ、トリ - $C_1 \sim C_4$ アルキルシリル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい）であり；

R^3 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

Qは、酸素または硫黄であり；

mは、数0、1または2であり；

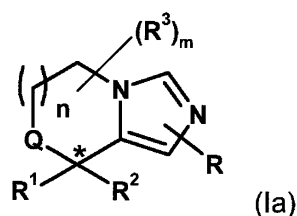
nは、数0、1または2であるが、

R^2 が水素ならば、 R^1 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル置換アリールではなく、
ここで、用語「ヘテロシクリル」は、飽和、部分飽和または不飽和の4～8員の単環系を、飽和、部分飽和または不飽和の7～12員の二環系を、および部分飽和または不飽和の9～12員の三環系を意味し、少なくとも環の一つにN、OまたはS原子を含む]
で示される化合物または薬学的に許容され得るその塩。

【請求項2】

一般式(Ia)：

【化2】



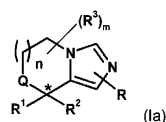
[式中、置換基 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Q、m及びnの意味は、請求項1記載の式(I)の化合物について示されたとおりであり、*は、不斉炭素原子を意味する]

に相当する請求項1記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩であって、「*」と標識付けられた不斉炭素原子の周囲の立体配置が反対である式(Ia)の化合物より少なくとも10倍高いアルドステロン合成酵素および/または11- β -ヒドロキシラーゼの阻害活性を示す化合物。

【請求項3】

一般式(Ia)：

【化2】



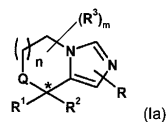
[式中、置換基 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Q、m及びnの意味は、請求項1記載の式(I)の化合物について示されたとおりであり、*は、不斉炭素原子を意味する]

に相当する請求項1記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩であって、「*」と標識付けられた不斉炭素原子の周囲の立体配置が反対である式(Ia)の化合物より少なくとも20倍高いアルドステロン合成酵素および/または11- β -ヒドロキシラーゼの阻害活性を示す化合物。

【請求項4】

一般式(Ia)：

【化 2】



[式中、置換基 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 m 及び n の意味は、請求項 1 記載の式 (I) の化合物について示されたとおりであり、 $*$ は、不斉炭素原子を意味する]

に相当する請求項 1 記載の化合物または薬学的に許容され得るその塩であって、「 $*$ 」と標識付けられた不斉炭素原子の周囲の立体配置が反対である式 (I a) の化合物より少なくとも 40 倍高いアルドステロン合成酵素および / または 11 - β - ヒドロキシラーゼの阻害活性を示す化合物。

10

【請求項 5】

R が重水素または水素である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたナフチル、ベンゾフラニル、ベンゾ [b] チオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ [d] イソチアゾリル、ベンゾ [d] イソオキサゾリル、ベンゾ [b] チオフェニル、イミダゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピロリル、チアゾリルまたはチオフェニルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 7】

R^2 が、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、場合により置換されたアリール - $C_0 \sim C_4$ アルキル、重水素、ハロゲン、シアノまたは水素である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の一般式 (I) もしくは (I a) の化合物または薬学的に許容され得るその塩の使用であって、医薬を製造するための使用。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の一般式 (I) もしくは (I a) の化合物または薬学的に許容され得るその塩の使用であって、高アルドステロン症によって生起または部分的に生起される病状を予防するか、進行を遅延させるか、または治療するためのヒト用医薬を製造するための使用。

30

【請求項 10】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の一般式 (I) もしくは (I a) の化合物または薬学的に許容され得るその塩の使用であって、過剰なコルチゾール放出によって生起または部分的に生起される病状を予防するか、進行を遅延させるか、または治療するためのヒト用医薬を製造するための使用。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の一般式 (I) もしくは (I a) の化合物または薬学的に許容され得るその塩と、慣用の賦形剤とを含む薬学的製品。

【請求項 12】

40

(a) 請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の一般式 (I) もしくは (I a) の化合物または薬学的に許容され得るその塩、および (b) その活性成分が血圧降下、変力、代謝または脂質低下の効果を有する少なくとも 1 種類の薬剤からなる、製品または個々の成分で構成されるキットの形態をなす薬学的な組合せ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規複素環化合物、該化合物を製造する方法、それを含有する薬学的製品、および活性を有する薬学的成分としての、特にアルドステロン合成酵素インヒビターとしてのその使用に関するものである。

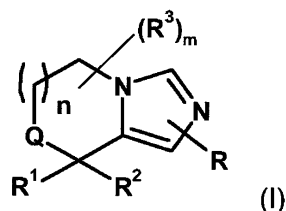
50

【 0 0 0 2 】

本発明は、第一に、一般式 (I) :

【 0 0 0 3 】

【 化 3 】



10

【 0 0 0 4 】

[式中、R は、重水素、ハロゲンまたは水素であり ;

R¹ は、アリール - C₀ ~ C₄ アルキルまたはヘテロシクリル - C₀ ~ C₄ アルキル (これらの基は、1 ~ 4 個の、C₁ ~ C₈ アルコキシ、C₁ ~ C₈ アルコキシカルボニル、C₁ ~ C₈ アルキル、C₀ ~ C₈ アルキルカルボニル、C₁ ~ C₈ アルキルスルホニル、場合により置換されたアリール、アリール - C₀ ~ C₄ アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、オキシド、オキソ、トリ - C₁ ~ C₄ アルキルシリル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで置換されていてよい) であり ;

20

R² は、(a) 重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノもしくは水素、または (b) C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₁ ~ C₈ アルコキシ、C₁ ~ C₄ アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₈ アルキル、C₀ ~ C₄ アルキルカルボニル、アリール - C₀ ~ C₄ アルキル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキルまたはヘテロシクリル - C₀ ~ C₄ アルキル (これらの基は、1 ~ 4 個の、C₁ ~ C₈ アルコキシ、C₁ ~ C₈ アルコキシカルボニル、C₁ ~ C₈ アルキル、C₀ ~ C₈ アルキルカルボニル、C₁ ~ C₈ アルキルスルホニル、場合により置換されたアリール、アリール - C₀ ~ C₄ アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、オキシド、オキソ、トリ C₁ ~ C₄ アルキルシリル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで置換されていてよい) であり ;

30

R³ は、C₁ ~ C₈ アルキルであり ;

Q は、酸素または硫黄であり ;

m は、数 0、1 または 2 であり ;

n は、数 0、1 または 2 であるが、

R² が水素ならば、R¹ は、C₁ ~ C₈ アルキル置換アリールではない]

で示される化合物およびその塩、好ましくは薬学的に許容され得るその塩に関するものである。

【 0 0 0 5 】

用語「アリール」は、6 ~ 14 個、好ましくは 6 ~ 10 個の炭素原子を概して含む、ヒュッケル則に従う単環、二環または三環の芳香族炭化水素を意味し、たとえば、フェニル、ナフチル、たとえば 1 - または 2 - ナフチル、またはアントラセニルである。6 ~ 10 個の炭素原子を有するアリール、特にフェニルまたは 1 - もしくは 2 - ナフチルが好ましい。記載の基は、非置換であるか、または 1 回もしくはそれ以上、たとえば 1 回または 2 回置換されていてよい (その場合、置換基は、いかなる位置、たとえばフェニル基の o、m もしくは p 位に、または 1 - もしくは 2 - ナフチル基の 3 もしくは 4 位にあってもよく、また複数の同じかまたは異なる置換基が存在してもよい)。アリール基、または好適なフェニルもしくはナフチル基における置換基の例は、C₁ ~ C₈ アルコキシ、C₁ ~ C₈ アルコキシカルボニル、C₁ ~ C₈ アルキル、C₀ ~ C₈ アルキルカルボニル、C₁ ~ C₈ アルキルスルホニル、場合により置換されたアリール、アリール - C₀ ~ C₄ アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、トリ

40

50

- $C_1 \sim C_4$ アルキルシリル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルである。

【0006】

アリール - $C_0 \sim C_4$ アルキルは、たとえばフェニル、ナフチルまたはベンジルである。

【0007】

用語「ヘテロシクリル」は、飽和、部分飽和または不飽和の4～8員、特に好ましくは5員の単環系を、飽和、部分飽和または不飽和の7～12員、特に好ましくは9～10員の二環系を、および部分飽和または不飽和の9～12員の三環系を意味し、少なくとも環の一つにN、OまたはS原子を含み、一つの環に更なるN、OまたはS原子が存在することとできる。該基は、非置換であるか、または1回もしくはそれ以上、たとえば1回もしくは2回置換されていてよく、また複数の同じか、または異なる置換基が存在してもよい。

ヘテロシクリル基における置換基の例は、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_0 \sim C_8$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、場合により置換されたアリール、アリール - $C_0 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、オキシド、オキソ、トリ - $C_1 \sim C_4$ アルキルシリル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルである。

10

【0008】

飽和ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_4$ アルキルは、たとえば、アゼパニル、アゼチジニル、アジリジニル、3,4 - ジヒドロキシピロリジニル、2,6 - ジメチルモルホリニル、3,5 - ジメチルモルホリニル、ジオキサニル、[1,4]ジオキセパニル、ジオキサラニル、4,4 - ジオキソチオモルホリニル、ジチアニル、ジチオラニル、2 - ヒドロキシメチルピロリジニル、4 - ヒドロキシピペリジニル、3 - ヒドロキシピロリジニル、4 - メチルピペラジニル、1 - メチルピペリジニル、1 - メチルピロリジニル、モルホリニル、オキサチアニル、オキセパニル、2 - オキソアゼパニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2 - オキソオキサゾリジニル、2 - オキソピペリジニル、4 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、2 - オキソテトラヒドロピリミジニル、4 - オキソチオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニルまたはチオモルホリニルである。

20

【0009】

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

30

【0010】

不飽和二環ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_4$ アルキルは、たとえば、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[d]イソチアゾリル、ベンゾ[d]イソオキサゾリル、ベンゾ[d]チオフェニル、キノリニル、イミダゾ[1,5-a]ピリジニル、インダゾリル、インドリルまたはイソキノリニルである。

【0011】

不飽和単環ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_4$ アルキルは、たとえば、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピロリル、テトラゾリル、チアゾリルまたはチオフェニルである。

40

【0012】

$C_2 \sim C_8$ アルケニルは、たとえば、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec - ブテニル、tert - ブテニル、またはペンテニル、ヘキセニルもしくはヘプテニル基である。

【0013】

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

【0014】

$C_1 \sim C_8$ アルコキシは、たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ

50

、ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシまたはペントキシなどの $C_1 \sim C_5$ アルコキシであるが、ヘキソキシまたはヘプトキシ基であってもよい。

【 0 0 1 5 】

$C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニルは、好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec - ブトキシカルボニルまたは tert - ブトキシカルボニルなどの $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニルである。

【 0 0 1 6 】

$C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ アルキルは、たとえば、メトキシカルボニルメチルもしくはエトキシカルボニルメチル、2 - メトキシカルボニルエチルもしくは2 - エトキシカルボニルエチル、3 - メトキシカルボニルプロピルもしくは3 - エトキシカルボニルプロピル、または4 - エトキシカルボニルブチルである。

10

【 0 0 1 7 】

$C_1 \sim C_8$ アルキルは、直鎖もしくは分枝鎖状および/または架橋構造のものであってよく、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、またはペンチル、ヘキシルもしくはヘプチル基である。

【 0 0 1 8 】

$C_0 \sim C_8$ アルキルカルボニルまたは好ましくは $C_0 \sim C_4$ アルキルカルボニルは、たとえば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec - ブチルカルボニルまたは tert - ブチルカルボニルである。

20

【 0 0 1 9 】

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

【 0 0 2 0 】

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、好ましくは、3、5または6員のシクロアルキル、たとえばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。

【 0 0 2 1 】

ハロゲンとは、たとえば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。

30

【 0 0 2 2 】

下記に列挙される化合物の基は、閉鎖的であるとは見なされず、反対に、これらの化合物の基の一部は、相互にかもしくは上記の定義に置き換え得るか、または有意の方法で、たとえば、一般則をより具体的な定義に置き換えるようにして除外し得る。列挙された定義は、たとえば原子の通常の原子価のような一般的な化学的原理の範囲内で該当する。

【 0 0 2 3 】

R は、好ましくは、重水素または水素である。

【 0 0 2 4 】

R^1 は、好ましくは、アリール、非常に特に好ましくは、1、2もしくは3置換フェニル、または1、2もしくは3置換ナフチル、あるいはヘテロシクリル、非常に特に好ましくは、場合により1、2または3置換された、ベンゾフラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[d]イソチアゾリル、ベンゾ[d]イソオキサゾリル、ベンゾ[b]チオフェニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、オキサゾリル、ピリジル、ピロリル、チアゾリルもしくはチオフェニルである。

40

【 0 0 2 5 】

R^2 は、好ましくは、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、場合により置換されたアリール - $C_0 \sim C_4$ アルキル、重水素、ハロゲン、シアノまたは水素である。

【 0 0 2 6 】

50

R^3 は、好ましくは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0027】

n は、好ましくは、数0または1である。 n は、特に好ましくは、数1である。

【0028】

アリールまたはヘテロシクリルに好ましい置換基は、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、場合により置換されたアリール、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたヘテロシクリル、ニトロ、オキシド、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはトリメチルシラニルである。アリールまたはヘテロシクリルに非常に特に好ましい置換基は、アセチル、臭素、塩素、シアノ、フッ素、メタンスルホニル、メトキシ、ニトロ、オキサゾリル、オキシド、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたテトラゾリル、場合により置換されたチアゾリル、または場合により置換されたチオフェニルである。

10

【0029】

R^1 が、1、2または3置換された不飽和ヘテロシクリル置換基であるのも、同様に好ましく、該置換基は、好ましくは、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニル、 $C_0 \sim C_8$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、場合により置換されたアリール、アリール- $C_0 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたヘテロシクリル、ヒドロキシ、ニトロ、オキシド、オキソ、トリ- $C_1 \sim C_4$ アルキルシリル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルからなる群より選択される。

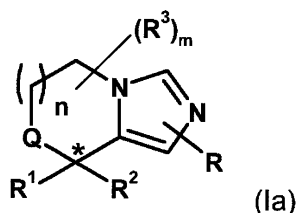
20

【0030】

式(I)の特に好適な化合物は、一般式(Ia)：

【0031】

【化4】



(Ia)

30

【0032】

[式中、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 m 及び n は、式(I)の化合物について上に示されたとおりの意味を有し(上記の好ましが同様に該当する)、*は、不斉炭素原子を意味する]

で示されるもの、およびその塩、好ましくは薬学的に許容され得る塩である。

【0033】

少なくとも1個の不斉炭素原子を有する式(I)または(Ia)の化合物は、光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態で存在することができる。第二の不斉炭素原子を有する化合物は、光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ化合物、ジアステレオマーラセミ化合物の混合物、またはメソ化合物の形態で存在することができる。本発明は、これらの形態のすべてを包含する。鏡像異性体の混合物、ラセミ化合物、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ化合物、またはジアステレオマーラセミ化合物の混合物は、慣用的方法、たとえばラセミ化合物分割、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLCなどによって分画することができる。

40

【0034】

式(Ia)の化合物は、「*」と標識付けられた少なくとも1個の不斉炭素原子を有する。式(Ia)の化合物は、指定された不斉炭素原子の周囲に特有の配置を有する化合物として理解しなければならない。ラセミ化合物へと導く合成法を用いるならば、例えば、

50

キラル HPLC カラムによるなどの慣用の方法に従って、ラセミ化合物分割を実施する。本発明に記載されたような式 (I a) の化合物は、傑出したアルドステロン合成酵素および/または 11- β -ヒドロキシラーゼの阻害活性、ならびに低いアロマトラーゼ阻害活性を示す。前記アロマトラーゼ阻害活性は、当業者には周知のとおりかつ下記のとおり、商業的な Cyp19 酵素阻害キット、好ましくは後述される Cyp19/メトキシ-4-トリフルオロメチルクマリリン (MFC) 高処理量阻害キット (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA、米国) を用いて安楽に決定することができる。上記の阻害キットでは、式 (I a) の化合物は、「*」と標識付けられた不斉炭素原子の周囲の立体配置が反対である式 (I a) の化合物より少なくとも 10 倍も低い、好ましくは 20 倍も低い、より好ましくは 40 倍も低い活性を有する。より低い阻害活性は、より高い IC₅₀ 値に対応する。

10

【0035】

【表 1】

CYP19の阻害:

実施例番号	IC ₅₀ 値 [nM]
24	2769.0
24の対掌体	7.1

【0036】

表現「薬学的に許容され得る塩」は、有機または無機酸、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩を包含する。塩形成基を有する化合物の塩は、特に、酸付加塩、塩基との塩などであり、さもなければ、適切ならば、二つまたはそれ以上の塩形成基が存在するならば、混合塩または内部塩である。

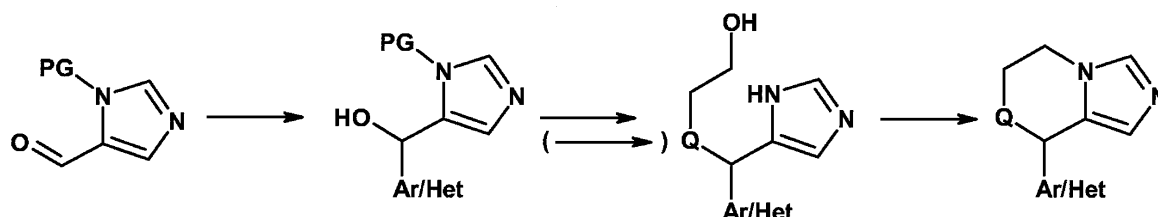
20

【0037】

式 (I) または (I a) の化合物は、特開昭 63-145, 286 号公報によってそれ自体は文献中に開示されている製造法 (スキーム) と同様に製造することができる。

【0038】

【化 5】



30

【0039】

具体的な製造の変化形の詳細は、実施例中に見出すことができる。

【0040】

式 (I) または (I a) の化合物は、光学的に純粋な形態で製造することもできる。対掌体への分離は、それ自体は公知の方法によって、好ましくは合成の早期段階で、たとえば (+) - または (-) - マンデル酸などの光学活性を有する酸との塩形成、および分別晶出によるジアステレオマー塩の分離によってか、あるいは好ましくはかなり後期の段階で、たとえば (+) - または (-) - カンファニル = クロリドなどのキラルな補助的構成要素による誘導体化、ならびにクロマトグラフィーおよび/または晶出によるジアステレオマー生成物の分離、次いでキラルな補助的構成要素との結合の切断によってのいずれでも可能である。純粋なジアステレオマー塩および誘導体は、一つの特に適切な方法を代表する単結晶 X 線分光学による慣用の分光学的方法を用いて、存在する化合物の絶対的立体配置を決定するよう分析することができる。

40

【0041】

50

塩は、専ら、式 (I) または (I a) の化合物の薬学的に許容され得るか、または無害の塩である。そのような塩は、たとえば、酸性の基、たとえばカルボキシルまたはスルホ基を有する式 (I) または (I a) の化合物によって形成され、たとえば、適切な塩基、たとえば、元素の周期律表の第 I a、I b、II a および II b 族の金属から誘導される無害の金属塩、たとえばアルカリ金属塩、特にリチウム、ナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、たとえばマグネシウムまたはカルシウム塩、および亜鉛塩またはアンモニウム塩とのその塩であり、更には有機アミン、たとえば非置換またはヒドロキシル置換モノ -、ジ - もしくはトリ - アルキルアミン、特にモノ -、ジ - もしくはトリ - 低級アルキルアミンによってか、あるいは第四級アンモニウム塩基によってか、たとえばメチル -、エチル -、ジエチル - またはトリエチル - アミン、モノ -、ビス - もしくはトリス - (2 - ヒドロキシ低級アルキル) アミン、たとえばエタノールアミン、ジエタノールアミン、またはトリエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミンもしくは 2 - ヒドロキシ - tert - ブチルアミン、N, N - ジ低級アルキル - N - (ヒドロキシ低級アルキル) アミン、たとえば N, N - ジ - N - ジメチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、または N - メチル - D - グルカミン、あるいは第四級アンモニウム水酸化物、たとえば水酸化テトラブチルアンモニウムによって形成される塩である。塩基性の基、たとえばアミノ基を有する式 (I) または (I a) の化合物は、たとえば、適切な無機酸、たとえばハロゲン化水素酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、または一方もしくは双方のプロトンが置き換えられた硫酸、一つもしくはそれ以上のプロトンが置き換えられたリン酸、たとえばオルトリン酸またはメタリン酸、または一つもしくはそれ以上のプロトンが置き換えられたピロリン酸とか、あるいは有機カルボン酸、スルホン酸もしくはホスホン酸、または N - 置換スルファミン酸、たとえば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシルマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、グルコン酸、グルカル酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、2 - フェノキシ安息香酸、2 - アセトキシ安息香酸、エンボン酸 (embonic acid)、ニコチン酸、イソニコチン酸およびアミノ酸、たとえばこれまでに指定された α - アミノ酸、およびメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、2 - もしくは 3 - ホスホグリセリン酸、グルコース - 6 - リン酸、N - シクロヘキシルスルファミン酸 (シクラメートを形成するため) とか、あるいはその他の酸性有機化合物、たとえばアスコルビン酸との酸付加塩を形成することができる。酸性および塩基性の基を有する式 (I) または (I a) の化合物は、内部塩を形成することもできる。

【0042】

単離および精製は、薬学的に不適切な塩を用いて実施することもできる。

【0043】

式 (I) または (I a) の化合物は、一つまたはそれ以上の原子がその安定的な非放射性同位元素で、たとえば水素が重水素で置き換えられたような化合物も包含する。

【0044】

本明細書に記載の化合物のプロドラッグ誘導体は、in vivo で用いられたときに、化学的または生理学的過程の結果として原化合物を放出する、その誘導体である。プロドラッグは、たとえば、生理学的 pH に達したときか、または酵素による転換の結果として、原化合物に転換し得る。可能なプロドラッグ誘導体の例は、遊離形態で利用できるカルボン酸のエステル、チオール、アルコールまたはフェノールの S - および O - アシル誘導体を包含する (アシル基は、上記のとおり定義される)。好ましいのは、生理学的媒体中で原カルボン酸へと加溶媒分解によって転換される、薬学的に有用なエステル誘導体、たとえば低級アルキルエステル、シクロアルキルエステル、低級アルケニルエステル、ベンジルエステル、モノ - またはジ - 置換低級アルキルエステル、たとえば低級 ω - (アミノ、モノ - またはジ - アルキルアミノ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル) アルキルエステル、またはたとえば低級 α - (アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニルまたはジア

ルキルアミノカルボニル)アルキルエステルであり、ピバロイルオキシメチルエステルおよび類似のエステルが、この種のエステル誘導体として慣用的に用いられる。

【0045】

遊離化合物、プロドラッグ誘導体および塩化合物の間の密接な関係のため、本発明に定義された化合物は、それが可能かつ適切な限り、そのプロドラッグ誘導体および塩形態も包含する。

【0046】

アルドステロンは、副腎皮質球状帯の細胞内でアルドステロン合成酵素(CYP11B2)なる酵素によって合成される、ステロイドホルモンである。アルドステロンの産生および分泌は、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、アンジオテンシンII、カリウムおよびナトリウムイオンによって調節される。アルドステロンの第一義的な生物学的機能は、塩類均衡であって、アルドステロンは、腎濾液からのナトリウムイオンの再吸収、および腎濾液へのカリウムイオンの分泌を制御する。過剰なアルドステロン分泌の状態は、高アルドステロン症とも呼ばれ、高血圧、低カリウム血症、アルカローシス、筋脱力、多尿症、多渴症、浮腫、脈管炎、コラーゲン形成過多、繊維症および内皮機能不全へと導きかねない。

【0047】

本発明に記載の化学化合物は、シトクロムP450酵素アルドステロン合成酵素(CYP11B2)を阻害し、そのため、アルドステロンによって誘導される状態を処置するのに用いることができる。記載の化合物は、低カリウム血症、高血圧、うっ血性心不全、急性および特に慢性の腎不全、心血管再狭窄、アテローム性動脈硬化症、代謝症候群(X症候群)、脂肪過多症(肥満症)、脈管炎、原発性および続発性高アルドステロン症、腎症、心筋梗塞、冠動脈性心疾患、コラーゲン形成過多、繊維症、高血圧に続発する血管および冠組織の変化(再構築)、内皮機能不全、ならびに肝硬変、腎炎およびうっ血性心不全に続発する浮腫などの状態を予防するか、進行を遅延させるか、または治療するのに用いることができる。

【0048】

コルチゾールは、副腎皮質束状帯の細胞内でシトクロムP450酵素11-β-ヒドロキシラーゼ(CYP11B1)によってほとんど独占的に合成される、ステロイドホルモンである。コルチゾール産生は、ACTHによって調節される。コルチゾールの第一義的な生物学的機能は、炭水化物の産生、および脳その他の代謝的に活性に富む組織への供給を調節することである。コルチゾール産生および分泌の増加は、ストレスに対する正常な生理学的応答であり、脂肪、タンパク質および炭水化物の必須動員へと導いて、身体的エネルギー要求の増大を賄う。慢性的に過剰なコルチゾール放出は、クッシング症候群の状態の説明となる。クッシング症候群は、一方ではコルチゾールの合成過多(副腎皮質腫瘍によって生じ得る)の結果としてか、または他方ではACTHによる副腎皮質の過剰な刺激の結果として発生し得る。第一の形態は、原発性高コルチゾール症、第二の形態は、続発性高コルチゾール症と呼ばれる。過剰かつ持続的なコルチゾール分泌は、ストレス応答を伴うこともあって、免疫系の抑制および抑圧へと導きかねない。

【0049】

本発明に記載の化学化合物は、11-β-ヒドロキシラーゼなる酵素(CYP11B1)を阻害し、そのため、コルチゾール合成の阻害のために、クッシング症候群、およびストレス状態における過剰かつ持続的なコルチゾール分泌の身体的かつ精神的な結果を予防するか、進行を遅延させるか、または治療するのに用い得る。

【0050】

本明細書に記載の化合物によるアルドステロン合成酵素(CYP11B2)、ならびに11-β-ヒドロキシラーゼ(Cyp11B1)およびアロマトラーゼ(Cyp19)の阻害は、下記のin vitroアッセイによって測定し得る。

【0051】

NCI-H295Rなる細胞系は、起源としては副腎の癌腫に由来し、次いで、ステロ

10

20

30

40

50

イドホルモンの誘導可能な分泌、およびステロイド合成に必要なキーとなる酵素の存在に関する文献中に特性記述された。これらは、Cyp 11A (コレステロール側鎖切断)、Cyp 11B1 (ステロイド11β-ヒドロキシラーゼ)、Cyp 11B2 (アルドステロン合成酵素)、Cyp 17 (ステロイド17α-ヒドロキシラーゼおよび17,20リアーゼ)、Cyp 19 (アロマターゼ)、Cyp 21B2 (ステロイド21-ヒドロキシラーゼ) および3β-HSD (ヒドロキシステロイド脱水素酵素) を包含する。この細胞は、帯域的に未分化のヒト胎児副腎細胞の生理学的特徴があつて、成人の副腎皮質に見出される表現型上明確な3帯域のそれぞれのステロイドホルモンを産生することができる。

【0052】

NCI-H295Rなる細胞(アメリカンタイプカルチャーコレクションATCC、Rockville, MD、米国)を、75cm²細胞培養フラスコ内のUltraser SF血清(Soprachem, Cergy-Saint-Christophe、フランス国)ならびにインスリン、トランスフェリン、セレナイト(I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin Lakes, NJ、米国)および抗生物質を補充したダルベッコ修正イーグル・ハムF-12培地(DME/F12)中、37℃の温度および95%空気/5%CO₂の保湿雰囲気にて培養する。次いで、細胞を24穴プレートに移し、Ultraser SF血清に代えて0.1%ウシ血清アルブミンを補充したDME/F12培地の存在下で接種する。実験は、0.1%ウシ血清アルブミンを補充したDME/F12培地および試験化合物中、かつ細胞刺激剤の存在下で、細胞を72時間インキュベーションすることによって開始する。試験化合物は、0.2ナノモル濃度~20マイクロモル濃度の濃度範囲内で加える。アンギオテンシン-II(たとえば10または100ナノモル濃度で)、カリウムイオン(たとえば16ミリモル濃度で)、フォルスコリン(たとえば10マイクロモル濃度で)または2剤の組合せが、細胞刺激剤として役立ち得る。細胞培養用培地へのアルドステロン、コルチゾール、コルコステロンおよびエストラジオール/エストロンの細胞による分泌は、商業的に入手可能なラジオイムノアッセイおよび特異抗体(たとえばDiagnostics Products Corporation, Los Angeles, CA、米国)により、製造者の使用説明書に従って定量的に査定することができる。

【0053】

選択的なステロイドの分泌の程度を、試験化合物の存在または不在下での酵素活性および酵素阻害のそれぞれの尺度として用いる。ある化合物の用量依存性の酵素阻害活性は、IC₅₀値によって特徴付けられる阻害曲線に反映される。活性試験化合物についてのIC₅₀値は、簡単な線形回帰分析によって作成して、データの重み付けなしの阻害曲線を確立する。阻害曲線は、最小二乗の手法を用い、サンプルの未処理データに四パラメーターロジスティック関数を当てはめることによって作成される。この関数は、下記のように記載される：

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

ここで、

a = 最小値

b = 勾配

c = IC₅₀

d = 最大値

x = インヒビター濃度

である。

【0054】

本発明の化合物は、本明細書に記載したin vitro試験系では、アルドステロン合成阻害のIC₅₀値が10⁻⁴~10⁻¹⁰mol/Lの範囲にわたり、コルチゾール合成阻害のIC₅₀値が10⁻⁴~10⁻¹⁰mol/Lの範囲にわたる阻害活性を示す。

【0055】

加えて、本発明の化合物によるアロマターゼ活性のin vitro阻害は、商業的なCyp 19酵素阻害キットを用いることによって立証することができる。たとえば、Cyp 19 /

メトキシ - 4 - トリフルオロメチルクマリン (MFC) 高処理量阻害キット (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA、米国) は、Cyp19 触媒活性の潜在的インヒビターについて 96 穴プレート内でふるい分けよう設計されている。このキットは、スーパーソーム (supersome) の形態での組換えヒト Cyp19 酵素、蛍光性 P450 基質、NADPH 再生系、反応緩衝液、および終止試薬を包含する。MFC は、蛍光発生基質であって、Cyp19 スーパーソームによって高蛍光性生成物である 7 - ヒドロキシ - 4 - トリフルオロメチルクマリン (7 - HFC) に急速に転換される。0.2 ナノモル濃度 ~ 20 ミリモル濃度の範囲にわたる様々な濃度のインヒビター化合物の存在下でのアッセイの実施は、製造者の使用説明書に従って行う。

【0056】

阻害曲線は、最小二乗の手法を用い、サンプルの未処理データに四パラメーターロジスティック関数を当てはめることによって作成される。この関数は、下記のように記載される：

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

ここで、

a = 最小データ値

b = 勾配

c = IC₅₀

d = 最大データ値

x = インヒビター濃度

である。

【0057】

本明細書に記載の化合物のアルドステロン - およびコルチコステロン - 抑制活性は、下記の *in vivo* プロトコールにより査定し得る。

【0058】

体重 250 ~ 350 g のウィスター系ラットの雄の成体を、通常の 12 時間 - 12 時間の明暗条件下、 23 ± 2 の温度で飼育する。実験の初日、試験化合物投与の 16 時間前に、蓄積 ACTH 生成物の皮下注射を 1.0 mg / 体重 kg の用量で動物に与える (SYNACTHE N-Depot, Novartis, Basel、スイス国)。予備研究では、この ACTH の用量は、血漿アルドステロンおよびコルチコステロンレベルを、少なくとも 18 時間以上 5 ~ 20 倍も有意に上昇させることが示された。アルドステロン分泌を刺激する代替的な方法は、ラットを 48 時間低塩類食に付すこと、および実験開始のそれぞれ 16 時間または 2 時間前に、1.0 mg/kg の利尿剤フロセミドを皮下または腹腔内投与によって適用することからなる。実験の第 2 日に、動物を、5 匹の試験群に分割し、試験化合物投与の 1 時間前に第 1 回の採血に付す。次いで、ACTH 生成物注射の 16 時間後に、動物に、賦形剤、または 0.02 ~ 2.0 mg/kg の範囲の様々な用量で賦形剤に溶解した試験化合物のいずれかを強制的に経口投与する。更に 2 回、投与の 2 および 6 時間後に、動物をイソフラン麻酔下で鎖骨下静脈から採血する。血液は、ヘパリン処理した管内に採集する。血漿サンプルを、遠心分離によって得、 -20°C で貯蔵する。動物から時間依存的に採血する代替的な方法は、慢性的に頸動脈にカテーテル挿管した動物を用いるものがあり、AccuSampler (DiLab Europe, Lund、スウェーデン国) を用いて 0.2 ml までの血液の周期的なサンプル採取が可能である。AccuSampler による血液のサンプル採取は、試験化合物投与の 1 時間前、ならびにその後 2、4、6、8、12、16 および 24 時間後に実施し得る。血液サンプルは、ヘパリンで抗凝固処理し、遠心分離に付す。血漿サンプルのアルドステロンおよびコルチコステロン濃度は、*in vitro* 試験系について上記したようなラジオイムノアッセイで決定することができる。

【0059】

たとえばコルチコステロンと対比してのアルドステロンのような、血漿ステロイドレベルの選択的抑制は、本明細書に記載の化合物の *in vivo* の生物学的利用能および薬力学的酵素阻害活性についての尺度として役立ち得る。データの評価は、賦形剤の適用と関連

10

20

30

40

50

付けてか、または定量的には曲線下面積（AUC）の決定によって実施し得る。

【0060】

【表2】

アルドステロンおよびコルチコステロンレベルの抑制の例：

実施例の 化合物	用量 (mg/kg、経口)	アルドステロンレベル (2時間での変化 ⁺ の%)	コルチコステロンレベル (2時間での変化 ⁺ の%)
2	4	-56	-22
4	4	-19	-10
18	4	-33	4
19	4	-65	1.7

10

⁺ 試験化合物の経口投与の際に得られた血漿アルドステロンおよびコルチコステロンのそれぞれのレベルの変化は、[（化合物投与2時間後の血漿ステロイドレベル）-（化合物投与1時間前の血漿ステロイドレベル）]を（化合物投与1時間前の血漿ステロイドレベル）で除した比によって定義される、変化の百分率（%）として表される。

【0061】

処置しようとする患者で望ましい効果を達成するには、本発明の化合物を、経口的または経腸的に、たとえば静脈内、腹腔内、筋内、直腸、皮下に投与するか、さもなければ活性物質の直接注射によって組織または腫瘍内に局所的に投与することができる。用語「患者」は、たとえばヒト、霊長類、ウシ、イヌ、ネコ、ウマ、ヒツジ、マウス、ラットおよびブタのような、温血の種および哺乳動物を包含する。該化合物は、薬学的製品として投与するか、または該化合物の持続的放出を確保する投与装置に組み込むことができる。投与しようとする物質の量は、広範囲にわたって変化し、あらゆる有効量を意味することができる。処置しようとする患者または処置しようとする状態、および投与の様式に応じて、毎日の有効物質の用量は、体重1kgあたり約0.005～50ミリグラムであることができるが、好ましくは、体重1kgあたり毎日約0.05～5ミリグラムである。

20

【0062】

経口投与のためには、該化合物は、たとえばカプセル剤、丸剤、錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤として、固体または液体の薬学的形態内に処方することができる。固体の薬学的形態の用量は、1個の常用される硬ゼラチンカプセル剤であることができる。これは活性成分および潤滑剤のような賦形剤、ならびにたとえば乳糖、ショ糖およびトウモロコシ澱粉のような充填剤を充填し得る。投与のもう一つの形態は、本発明の活性物質の打錠によって表し得る。打錠は、たとえば乳糖、ショ糖、トウモロコシ澱粉（アラビアゴム、トウモロコシ澱粉もしくはゼラチンからの結合剤と組み合わせる）、バレイショ澱粉もしくは架橋ポリビニルピロリドン（PVP）などの崩壊剤、およびステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤などの、慣用の打錠賦形剤を用いて実施することができる。

30

【0063】

軟ゼラチンカプセル剤に適切な賦形剤の例は、植物油、蠟、脂肪、半固体および液体ポリオール等である。

40

【0064】

液剤およびシロップ剤を製造するのに適切な賦形剤の例は、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース等である。

【0065】

直腸投与のためには、該化合物は、たとえば坐薬などの、固体または液体の薬学的形態内に処方することができる。坐薬に適切な賦形剤の例は、天然または硬化油、蠟、脂肪、半液体または液体ポリオール等である。

【0066】

非経口投与のためには、該化合物は、液体または懸濁液中の活性成分の注射可能投与分

50

として処方することができる。調製品は、通常、界面活性剤を伴うかまたは伴わない油中水乳濁液、および他の薬学的に許容され得る賦形剤を含み得る、生理学的に認容される無菌溶媒を含む。そのような調製品に用いることができる油は、パラフィン、および植物、動物もしくは合成起源のトリグリセリド、たとえばラッカセイ油、ダイズ油、および鉱油などである。注射可能液剤は、一般的には、好ましくは水、生理食塩水、デキストロースまたは関連する糖溶液、エタノール、およびプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコールなどの液体担体を含む。

【 0 0 6 7 】

該物質は、配合物が活性成分の持続的送達を可能にするならば、経皮貼布系として、蓄積注射またはインプラントとして投与し得る。活性物質は、顆粒としてかまたは狭い円筒へと圧縮し、蓄積注射またはインプラントとして皮下または筋肉内に投与することができる。

10

【 0 0 6 8 】

その上、該薬学的製品は、防腐剤、可溶化剤、増粘性物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、芳香剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝液、被覆剤または抗酸化剤も含み得る。その他の治療上有用な物質も含み得る。

【 0 0 6 9 】

本明細書に記載の発明の化合物は、下記の使用方法を許す：

- 製品もしくはキットの形態での治療向けの組合せであって、遊離形態でかまたは薬学的に許容され得る塩としての本明細書に記載の化合物、および活性成分が血圧降下、変力、抗糖尿病、肥満軽減または脂質低下の効果を有する少なくとも一つの薬学的形態からなる、同時または連続のいずれにでも用いることができる、個々の構成要素で構成される組合せとしての使用。該製品およびキットは、使用のための説明書を含んでもよい。

20

- たとえば同時または順次的な連続などの併用のための方法であって、遊離形態でかまたは薬学的に許容され得る塩形態での治療有効量の本明細書に記載の化合物と、血圧降下、変力、抗糖尿病、肥満軽減または脂質低下の効果を有する第二の活性成分との併用の方法としての使用。

【 0 0 7 0 】

本明細書に記載の化合物および薬学的に許容され得るその塩は、下記のものとは併用することができる：

30

(i) 1 種類またはそれ以上の血圧降下活性を有する成分、たとえば

- レニンインヒビター、たとえばアリスキレン (aliskiren) ；
- アンギオテンシンIIレセプター遮断薬、たとえばカンデサルタン、イルベサルタン (irbesartan)、オルメサルタン、ロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン等；

- ACEインヒビター、たとえばキナプリル、ラミプリル (ramipril)、トランドラプリル、リシノプリル、カプトプリル、エナラプリル等；

- カルシウムアンタゴニスト、たとえばニフェジピン、ニカルジピン、ベラパミル、イスラジピン (isradipine)、ニモジピン (nimodipine)、アムロジピン、フェロジピン、ニソルジピン、ジルチアゼム、フェンジリン (fendiline)、フルナリジン (flunarizine)、ペルヘキシリン (perhexiline)、ガロパミル (gallopamil) 等；

40

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

- アルドステロンレセプター遮断薬、たとえばスピロノラクトン、エブレレノン (eplerenone) ；

- エンドセリンレセプター遮断薬、たとえばボセンタン；

- ホスホジエステラーゼインヒビター、たとえばアムリノン、シルデナフィル；

- 直接血管拡張剤、たとえばジヒドララジン (dihydralazine)、ミノキシジル (minoxidil)、ピナシジル (pinacidil)、ジアゾキシド、ニトロプルシド、フロセキナン (flose

50

quinan) 等 ;

- α - および β - レセプター遮断薬、たとえばフェントラミン、フェノキシベンズアミン、プラゾシン、ドキサゾシン、テラゾシン、カルベジロール、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、チモロール、カルテオロール等 ;

- 中性エンドペプチダーゼ (NEP) インヒビター ;

- 交感神経遮断薬、たとえばメチルドパ、クロニジン、グアナベンズ、レセルピン、

(ii) 変力活性を有する 1 種類またはそれ以上の薬剤、たとえば

- 強心配糖体、たとえばジゴキシン ;

- β - レセプター刺激剤、たとえばドブタミン ;

- 甲状腺ホルモン、たとえばチロキシン、

10

(iii) 抗糖尿病活性を有する 1 種類またはそれ以上の薬剤、たとえば

- インスリン、たとえばインスリンアスパルト、ヒトインスリン、インスリンリスプロ、インスリングルルギン、ならびに更なる速効型、中期および長期作用性インスリン誘導体、およびその併用 ;

- インスリン増感剤、たとえばロシグリタゾン (rosiglitazone)、ピオグリタゾン ;

- スルホニル尿素、たとえばグリメピリド、クロルプロパミド、グリピジド (glipizide)、グリブリド (glyburide) 等 ;

- ビグアナイド、たとえばメトホルミン ;

- グルコシダーゼインヒビター、たとえばアカルボース、ミグリトール ;

- メグリチナイド、たとえばレパグリニド (repaglinide)、ナテグリニド、

20

(iv) 1 種類またはそれ以上の肥満軽減成分、たとえば

- リパーゼインヒビター、たとえばオルリスタット (orlistat) ;

- 食欲抑制剤、たとえばシブトラミン (sibutramine)、フェンテルミン (phentermine)

、

(v) 1 種類またはそれ以上の脂質低下成分、たとえば

- HMG - CoA 還元酵素インヒビター、たとえばロバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等々 ;

- フィブラート誘導体、たとえばフェノフィブラート、ゲムフィブロジル (gemfibrozil) 等 ;

- 胆汁酸結合活性を有する成分、たとえばコレステポール (colestipol)、コレステラミン、コレセベラム (coleseveram) ;

30

- コレステロール吸収インヒビター、たとえばエゼチミベ (ezetimibe) ;

- ニコチン酸、たとえばナイアシン、

ならびにヒトおよび動物における、高血圧 ; 心不全 ; または糖尿病および腎障害、たとえば急性もしくは慢性腎不全に付随する血管障害の処置に適切なその他の薬剤。そのような併用は、独立してか、または複数の構成要素を含む製品中に用いることができる。

【 0 0 7 1 】

本明細書に記載の化合物および薬学的に許容され得るその塩は、更に、下記のものと同併用することができる :

(i) 血漿アルドステロンレベル (PAC、血漿アルドステロン濃度) の定量的決定を可能にする診断試験系、

40

(ii) 血漿レニンレベル (PRC、血漿レニン濃度) の定量的決定を可能にする診断試験系、

(iii) 血漿レニン活性 (PRA、血漿レニン活性) の定量的決定を可能にする診断試験系、

(iv) 血漿アルドステロン / レニンレベル (ARC、アルドステロンレニン濃度) の定量的決定を可能にする診断試験系、

(v) 血漿アルドステロン / レニン活性 (ARR、レニン対アルドステロン活性比) の定量的決定を可能にする診断試験系、

(vi) 血漿コルチゾールレベル (PCC、血漿コルチゾール濃度) の定量的決定を可能に

50

する診断試験系。

【0072】

そのような診断 - 治療の組合せは、独立してか、または複数の構成要素を含む製品中に用いることができる。

【0073】

実施例

下記の実施例は、本発明を例示する。すべての温度は摂氏で、圧力はミリバールで記載される。別途述べない限り、反応は、室温で実施される。略語「 $R_f = x \times (A)$ 」は、たとえば、 R_f が溶媒系 A 中で値 $x \times$ を有するのが見出されることを意味する。溶媒の相互に対する比率は、常に、体積部として記載される。最終生成物および中間体の化学名は、AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature) なるプログラムを援用して作成された。

10

【0074】

Hypersil BDS C-18 (5 μ m) 上の HPLC 勾配 (カラム: 4 x 125 mm): 5 $\pm$ 2.5 分間に水*90% / アセトニトリル*10% から水*0% / アセトニトリル*100% まで (1.5 ml / 分)

【0075】

用いた略語は、下記のとおりである：

R_f : 薄層クロマトグラフィーにおける出発点からの溶離剤の距離に対する物質が移動した距離の比

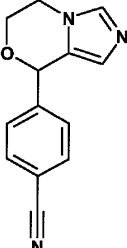
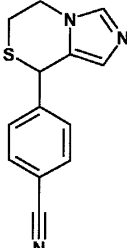
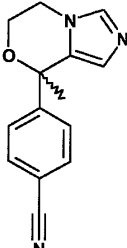
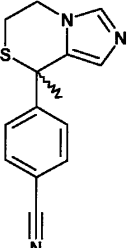
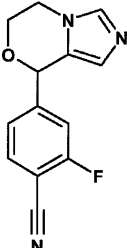
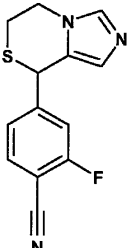
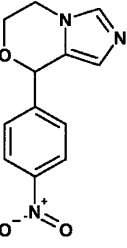
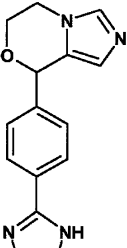
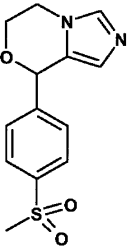
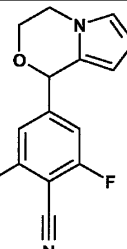
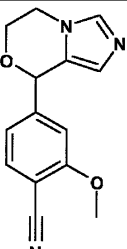
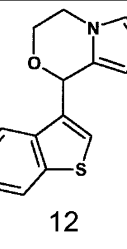
20

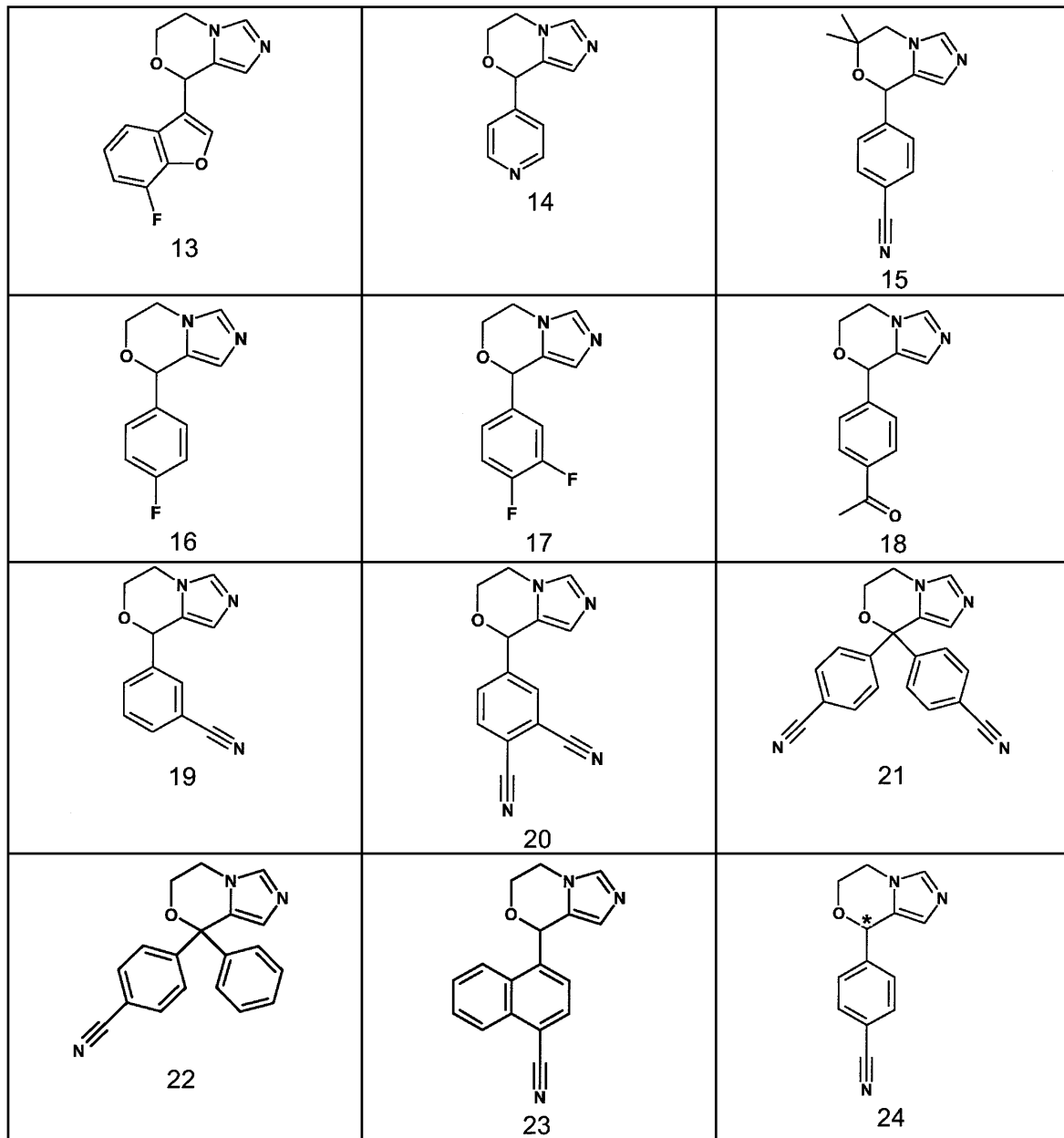
R_t : HPLC 内の物質の保持時間 (分)

m.p. : 融点 (温度)

【0076】

【表 3】

 1	 2	 3	10
 4	 5	 6	
 7	 8	 9	20
 10	 11	 12	30



【 0 0 7 7 】

[実施例 1]

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

アセトニトリル 1 0 ml 中 1 . 2 0 mmol のメタンスルホン酸 2 - [(4 - シアノフェニル) - (3 H - イミダゾール - 4 - イル) メトキシ] エチルの溶液を、還流まで 2 4 時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、6 0 F) によって、残渣から表記化合物を白色固体として得た。 $R_f = 0 . 1$ 4 (ジクロロメタン : エタノール中 2 M のアンモニア = 9 5 : 5) ; $R_t = 4 . 2 9$ 。

【 0 0 7 8 】

出発材料は、下記のとおり製造した :

(a) メタンスルホン酸 2 - [(4 - シアノフェニル) - (3 H - イミダゾール - 4 - イル) メトキシ] エチル

1 . 4 4 mmol のジイソプロピルエチルアミンおよび 1 . 2 0 mmol のメタンスルホンル = クロリドを、ジクロロメタン 1 0 ml 中 1 . 2 0 mmol の 4 - [(2 - ヒドロキシエトキシ) - (3 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] ベンゾニトリルの溶液に 0 で加えた。反

40

50

応混合物を、0 で3時間攪拌し、水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。併せた有機相を、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させた。未精製の表記化合物を、それ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0079】

(b) 4 - [(2 - ヒドロキシエトキシ) - (3 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] ベンゾニトリル

2 . 4 5 mmol のホウ水素化ナトリウムを、エタノール 1 0 ml 中 1 . 6 3 mmol の [(4 - シアノフェニル) - 1 - (トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メトキシ] 酢酸エチルの溶液に室温で加えた。反応混合物を、室温で 1 6 時間攪拌し、次いで蒸発させた。残渣を、ジクロロメタン、および重炭酸ナトリウム飽和水溶液に溶解し、相を分離し、水相をジクロロメタンで逆抽出した。併せた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (Si O₂、6 0 F) によって、残渣から表記化合物を白色固体として得た。R f = 0 . 1 0 (酢酸エチル : ヘプタン = 1 : 2) ; R t = 7 . 3 9 。

10

【0080】

(c) [(4 - シアノフェニル) - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メトキシ] 酢酸エチル

5 . 0 0 mmol の 4 - [ヒドロキシ - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] ベンゾニトリルを、N , N - ジメチルホルムアミド 2 0 ml 中 6 . 5 0 mmol の水素化ナトリウム (パラフィン中 6 0 % の分散) の混合物に 0 で加えた。反応混合物を、0 で 1 時間攪拌し、次いでプロモ酢酸を滴加した。反応混合物を、室温で 1 6 時間攪拌し、水中に注ぎ、tert - ブチルメチルエーテルで抽出した。併せた有機相を、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (Si O₂、6 0 F) によって、残渣から表記化合物をコハク色の油として得た。R f = 0 . 4 2 (酢酸エチル : ヘプタン = 1 : 2) ; R t = 8 . 0 0

20

【0081】

(d) 4 - [ヒドロキシ - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] ベンゾニトリル

テトラヒドロフラン 2 0 ml 中 1 4 . 8 0 mmol の 4 - ヨードベンゾニトリル [3 0 5 8 - 3 9 - 7] の溶液を、- 3 0 に冷却し、1 4 . 8 0 mmol のイソプロピルマグネシウム = クロリド (テトラヒドロフラン中 2 M) を加えた。混合物を、- 3 0 で 6 0 分間攪拌し、テトラヒドロフラン 3 0 ml 中 1 1 . 8 4 mmol の 1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボアルデヒド [3 3 0 1 6 - 4 7 - 6] の予め - 3 0 に冷却した溶液を加えた。混合物を、- 3 0 で 3 0 分間攪拌し、次いで、反応混合物を、室温まで暖め、塩化アンモニウム飽和水溶液で反応停止させた。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した (3 回) 。併せた有機相を、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。酢酸エチルからの再結晶によって、残渣から表記化合物を白色固体として得た。R f = 0 . 2 3 (C H₂Cl₂ : Et OH 中 2 M の NH₃ = 9 7 : 3) ; R t = 7 . 3 2 。

30

【0082】

実施例 1 に記載の方法と同様にして、下記の化合物を製造した：

40

3 4 - (8 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) ベンゾニトリル

4 - [1 - ヒドロキシ - 1 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) エチル] ベンゾニトリルから出発した。ベージュ色の固体 ; R f = 0 . 2 6 (ジクロロメタン : エタノール中の 2 M のアンモニア = 9 7 : 3) ; R t = 4 . 5 4 。

【0083】

出発材料は、下記のとおり製造した：

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

1 2 . 9 8 mmol のメチルマグネシウム = プロミド (ジエチルエーテル中 3 M) 溶液を、

50

テトラヒドロフラン 50 ml 中 11.80 mmol の 4 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニル) ベンゾニトリルの溶液に - 30 で滴加した。冷却槽を取り外し、混合物を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン 100 ml で希釈し、塩化アンモニウム飽和水溶液 100 ml を加えた。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した (1 回)。併せた有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させた。残渣から表記化合物を、それ以上精製せずに白色の泡として得た。R_f = 0.15 (ヘプタン : 酢酸エチル = 1 : 1)、R_t = 7.40。

【 0084 】

(b) 4 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニル) ベンゾニトリル
ジクロロメタン 100 ml 中 27.20 mmol の 4 - [ヒドロキシ - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] ベンゾニトリル (実施例 1 d) の溶液を、272.00 mmol の酸化マンガ (IV) と混合し、還流まで 2 時間加熱した。混合物を、冷却させ、キーゼルグール越しに濾過した。キーゼルグールをジクロロメタン 100 ml で洗浄し、併せた有機相を、蒸発させた。残渣から表記化合物を、それ以上精製せずに白色固体として得た。R_f = 0.13 (ヘプタン : 酢酸エチル = 4 : 1) ; R_t = 8.39

10

【 0085 】

5 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) - 2 - フルオロベンゾニトリル
2 - フルオロ - 4 - ヨードベンゾニトリル [137553 - 42 - 5] から出発した。

【 0086 】

7 8 - (4 - ニトロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン
1 - ヨード - 4 - ニトロベンゼン [636 - 98 - 6] から出発した。段階 C の溶媒として、N , N - ジメチルホルムアミドに代えてテトラヒドロフランを用いた。

20

【 0087 】

9 8 - (4 - メタンスルホニルフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン
1 - ヨード - 4 - メタンスルホニルベンゼン [64984 - 08 - 3] から出発した。

【 0088 】

10 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンゾニトリル
2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ヨードベンゾニトリル [14743 - 50 - 3] から出発した。

30

【 0089 】

11 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) - 2 - メトキシベンゾニトリル
4 - ヨード - 2 - メトキシベンゾニトリル [677777 - 44 - 5] から出発した。

【 0090 】

12 8 - ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン
3 - ヨードベンゾ [b] チオフェン [36748 - 88 - 6] から出発した。

40

【 0091 】

13 8 - (7 - フルオロベンゾフラン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン
3 - ブロモ - 7 - フルオロベンゾフラン [1288851 - 92 - 3] から出発した。

【 0092 】

14 8 - ピリジン - 4 - イル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン
4 - ヨードピリジン [15854 - 87 - 2] から出発した。

【 0093 】

50

15 4 - (6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) ベンゾニトリル

2 - [(4 - シアノフェニル) - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メトキシ] - 2 - メチルプロピオン酸エチルから出発した。

【 0 0 9 4 】

出発材料は、下記のとおり製造した：

(a) 2 - [(4 - シアノフェニル) (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メトキシ] - 2 - メチルプロピオン酸エチル

4 . 0 0 mmol のリチウム = ジイソプロピルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M) を、テトラヒドロフラン 4 0 ml 中 4 . 0 0 mmol の 2 - [(4 - シアノフェニル) (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メトキシ] プロピオン酸エチル、およびヘキサメチルリン酸トリアミド (H M P A) 5 ml の溶液に - 7 8 で加えた。混合物を、- 7 8 で 1 5 分間撹拌し、4 . 0 0 mmol のヨウ化メチルを加えた。反応混合物を、- 7 8 で 3 0 分間撹拌し、2 時間にわたり室温に暖め、反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、塩化アンモニウム飽和水溶液を加えた。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した (1 回) 。併せた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂、6 0 F) による R f を根拠に、残渣から表記化合物を特定した。

【 0 0 9 5 】

(b) 2 - [(4 - シアノフェニル) (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メトキシ] プロピオン酸エチル

2 - プロモプロピオン酸エチル [5 3 5 - 1 1 - 5] および 4 - [ヒドロキシ - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] ベンゾニトリル (実施例 1 d) から出発して、実施例 1 c と同様にして、表記化合物を製造した。

【 0 0 9 6 】

1 7 8 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

3 , 4 - ジフルオロ - 1 - ヨードベンゼン [6 4 2 4 8 - 5 8 - 4] から出発した。白色の蠟。

【 0 0 9 7 】

1 9 3 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) ベンゾニトリル

3 - ヨードベンゾニトリル [6 9 1 1 3 - 5 9 - 3] から出発した。褐色の油。R f = 0 . 2 0 (ジクロロメタン : エタノール中 2 M のアンモニア = 9 7 : 3) ; R t = 4 . 1 2 。

【 0 0 9 8 】

2 0 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) フタロニトリル

4 - ヨードフタロニトリル [6 9 5 1 8 - 1 7 - 8] から出発した。

【 0 0 9 9 】

2 1 4 - (8 - (4 - シアノフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) ベンゾニトリル

4 - [ヒドロキシ - (4 - シアノフェニル) (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] ベンゾニトリルから出発した。帯白色固体。R f = 0 . 1 4 (ジクロロメタン : エタノール中 2 M のアンモニア = 9 7 : 3) ; R t = 5 . 6 6 。

【 0 1 0 0 】

出発材料は、下記のとおり製造した：

(a) 4 - [ヒドロキシ - (4 - シアノフェニル) (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] ベンゾニトリル

4 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニル) ベンゾニトリル (実施例 3 b) を、実施例 1 d と同様にして 4 - ヨードベンゾニトリル [3 0 5 8 - 3 9 - 7] と

10

20

30

40

50

反応させた。表記化合物を、白色固体として得た。R_t = 7.9。

【0101】

23 4 - (5, 6 - ジヒドロ - 8H - イミダゾ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 8 - イル)ナフタレン - 1 - カルボニトリル

4 - ヨードナフタレン - 1 - カルボニトリル[140456 - 96 - 8]から出発した。帯黄色固体。R_f = 0.13 (ジクロロメタン:エタノール中2Mのアンモニア = 95 : 5); R_t = 5.49。

【0102】

実施例1および3に記載の方法と同様にして、下記の化合物を製造した:

22 4 - (8 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロ - 8H - イミダゾ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 8 - イル)ベンゾニトリル

4 - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボニル)ベンゾニトリル(実施例3b)およびフェニルマグネシウム = プロミド[100 - 58 - 3]から出発した。帯白色固体。R_f = 0.23 (ジクロロメタン:エタノール中2Mのアンモニア = 97 : 3); R_t = 5.84。

【0103】

[実施例2]

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

実施例1と同様にして、[(4 - シアノフェニル)(1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチルスルファニル]酢酸エチルから、表記化合物を白色固体として得た。R_f = 0.19 (ジクロロメタン:エタノール中2Mのアンモニア = 97 : 3); R_t = 4.74。

【0104】

出発材料は、下記のとおり製造した:

(a) [(4 - シアノフェニル)(1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチルスルファニル]酢酸エチル

1.80 mmolのトリフェニルメチル = クロリド[76 - 83 - 5]および1.92 mmolのジイソプロピルエチルアミンを、N, N - ジメチルホルムアミド20 ml中1.46 mmolの[(4 - シアノフェニル)(1H - イミダゾール - 4 - イル)メチルスルファニル]酢酸エチルの溶液に室温で加えた。反応混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、氷冷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。併せた有機相を、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 60 F)によって、残渣から表記化合物を白色固体として得た。R_f = 0.36 (酢酸エチル:ヘプタン = 1 : 1); R_t = 8.13。

【0105】

(b) [(4 - シアノフェニル)(1H - イミダゾール - 4 - イル)メチルスルファニル]酢酸エチル

トリフルオロ酢酸10 ml中5.02 mmolの4 - [ヒドロキシ - (1H - イミダゾール - 4 - イル)メチル]ベンゾニトリルおよび50.2 mmolのメルカプト酢酸エチルの溶液を、70 °Cで24時間攪拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、氷冷水中に注ぎ、4Mの水酸化ナトリウム溶液で中和した。混合物を酢酸エチルで抽出し、併せた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 60 F)によって、残渣から表記化合物をコハク色の油として得た。R_f = 0.13 (ジクロロメタン:エタノール中2Mのアンモニア = 97 : 3); R_t = 5.10。

【0106】

(c) 4 - [ヒドロキシ - (1H - イミダゾール - 4 - イル)メチル]ベンゾニトリル

36.2 mmolの4 - [ヒドロキシ - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチル]ベンゾニトリル(実施例1d)を、テトラヒドロフラン100 mlに懸濁させた。6Mの塩酸7.2 mlを懸濁液に加え、反応混合物を還流まで16時間加熱した。反応混合

10

20

30

40

50

物を室温まで冷却し、固体を濾去した。母液を蒸発させ、残渣を、水に溶解し、4 M水酸化ナトリウム溶液で塩基性化し、tert - ブチルメチルエーテルで抽出した。水相を蒸発させ、完全に乾燥した。未精製生成物をベージュ色の泡として得、これを、それ以上精製せずに次の段階に用いた。R t = 3 . 3。

【 0 1 0 7 】

実施例 2 に記載の方法と同様にして、下記の化合物を製造した：

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

1 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) エタノン [1 1 6 7 9 5 - 5 5 - 2] から出発した。白色固体。R f = 0 . 2 9 (ジクロロメタン : エタノール中 2 M のアンモニア = 9 7 : 3) ; R t = 4 . 9 6。

10

【 0 1 0 8 】

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

2 - フルオロ - 4 - ヨードベンゾニトリル [1 3 7 5 5 3 - 4 2 - 5] から出発した。

【 0 1 0 9 】

[実施例 8]

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

3 . 3 4 mmol のトリメチルシリル = アジドを、トルエン 4 . 0 ml 中 0 . 1 7 mmol の 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) ベンゾニトリル (実施例 1) および 0 . 0 1 7 mmol の酸化ジブチルスズの溶液に加えた。反応混合物を 1 2 5 に一晩加熱した。室温まで冷却し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂、6 0 F) による R f を根拠に、残渣から表記化合物を特定した。

20

【 0 1 1 0 】

[実施例 1 6]

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

4 . 3 3 mmol の 8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - トリチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 2 - イウム = メシラートを氷酢酸 1 0 ml に溶解し、溶液を、1 0 0 に 1 6 時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却し、4 M の水酸化ナトリウム氷冷溶液中に注いだ。混合物をジクロロメタンで抽出した。併せた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂、6 0 F)、次いでジエチルエーテルによる消化によって、残渣から表記化合物を白色固体として得た。R f = 0 . 2 9 (ジクロロメタン : エタノール中 2 M のアンモニア = 9 5 : 5) ; R t = 4 . 4 2。

30

【 0 1 1 1 】

出発材料は、下記のとおり製造した。

(a) 8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - トリチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 2 - イウム = メシラート

40

4 - フルオロ - 1 - ヨードベンゼン [3 5 2 - 3 4 - 1] から実施例 1 と同様にして、表記化合物を得た。

【 0 1 1 2 】

[実施例 1 8]

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

3 mmol のメチルマグネシウム = プロミド溶液 (ジエチルエーテル中 3 M) を、無水テトラヒドロフラン 1 0 ml 中 0 . 9 7 mmol の 4 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) - N - メトキシ - N - メチルベンズアミドの

50

溶液にアルゴン下で加えた。反応溶液を、室温で4時間攪拌し、塩化アンモニウム飽和水溶液中に注ぎ、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。併せた有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、60F)によって、残渣から表記化合物をベージュ色の固体として得た。 $R_f = 0.19$ (ジクロロメタン:エタノール中2Mのアンモニア = 97:3); $R_t = 4.10$ 。

【0113】

出発材料は、下記のとおり製造した:

(a) 4-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

9.30 mmolの塩化チオニルを、クロロホルム5 ml中3.10 mmolの4-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)安息香酸の溶液に加えた。反応混合物を、還流まで3時間加熱し、次いで蒸発させた。残渣を、トルエンで揮散し、次いでジクロロメタン10 mlに溶解した。反応溶液を、0~5℃に冷却し、3.10 mmolの塩酸N,O-ジメチルヒドロキシアミン、次いで15.5 mmolのジイソプロピルエチルアミンを加えた。反応混合物を、室温で16時間攪拌し、Hyflo越しに濾過し、濾液を蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、60F)によって、残渣から表記化合物を帯黄色の油として得た。 $R_f = 0.13$ (ジクロロメタン:エタノール中2Mのアンモニア = 97:3); $R_t = 4.00$ 。

【0114】

(b) 4-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)安息香酸

エタノール5 ml中3.10 mmolの4-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)ベンゾニトリル(実施例1)の溶液を、2M水酸化ナトリウム溶液3.1 mlと混合した。反応溶液を、還流まで24時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、2M塩酸で中和し、蒸発させた。未精製生成物を、それ以上精製せずに次の段階で用いた。 $R_t = 3.79$ 。

【0115】

[実施例24]

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

ラセミ化合物である4-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)ベンゾニトリル(実施例1)を、キラル分取HPLCによって鏡像異性体に分画した。表記化合物を、二番目に溶出する鏡像異性体として単離した。 $R_t^* = 8.22$ 。

【0116】

*HPLCの方法:

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

移動相: CO_2 /メタノール80:20

流量: 240 ml/分

検出: UV 230 nm

温度: 25

圧力: 150 バール

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 5/28 (2006.01)	A 6 1 P 3/12	
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P 5/28	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

審査官 吉住 和之

- (56)参考文献 国際公開第 9 7 / 0 0 0 2 5 7 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 5 / 1 1 8 5 8 1 (WO, A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
CA/REGISTRY(STN)