

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-508970

(P2006-508970A)

(43) 公表日 平成18年3月16日(2006.3.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 5 E	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 8 A	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 8 Q	4 C O 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	C O 7 D 471/04 C S P	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 35 頁) 最終頁に続く		

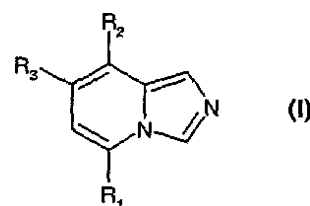
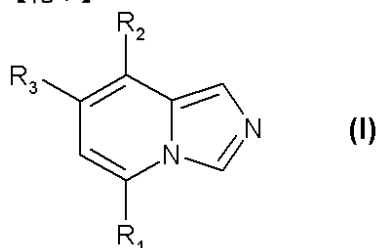
(21) 出願番号	特願2004-552632 (P2004-552632)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成15年11月17日 (2003.11.17)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成17年6月9日 (2005.6.9)		スイス国、4 O 5 6 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/012851		ユトラーセ 35
(87) 国際公開番号	W02004/046145	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成16年6月3日 (2004.6.3)		弁理士 青山 稔
(31) 優先権主張番号	60/427, 325	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成14年11月18日 (2002.11.18)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100064610
			弁理士 中嶋 正二
		(72) 発明者	ファリボーズ・フィールズニア
			アメリカ合衆国07940ニュージャージ
			ー州マディソン、アパートメント45、マ
			ディソン・アベニュー17番
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 イミダゾ [1, 5 A] ピリジン誘導体およびアルデステロンにより仲介される疾患の処置方法

(57) 【要約】

式 (I)

【化1】



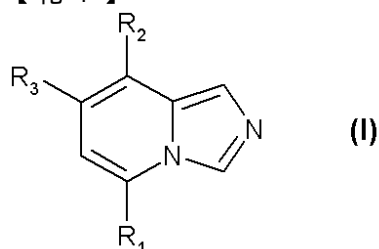
で示される化合物は、酵素 P 4 5 0、すなわちアルドステロン合成酵素の阻害剤である薬剤を提供し、したがって、アルドステロン合成酵素が仲介する症状の処置に使用しうる。従って、式 (I) で示される化合物は、低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、腎不全、とりわけ慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、X 症候群、肥満症、腎障害、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、膠原形成の増加、線維症並びに高血圧および内皮の機能障害に続くリモデリングの予防、進行の遅延、または処置に

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】

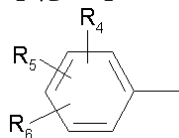


10

〔式中

R₁ はシクロアルキル、ヘテロシクリルまたは式

【化 2】



(式中

R₄ はシクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであるか；またはR₄ は、R₅ および R₆ のいずれもが水素でない場合には、所望により置換されたアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルであり；R₅ は水素、ハロゲン、シアノ、アルコキシまたはリフルオロメチルであるか；またはR₄ および R₅ が互いに隣り合った炭素原子と結合している場合には、R₄ および R₅ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成するか；またはR₄ および R₅ が互いに隣り合った炭素原子と結合している場合には、R₄ および R₅ は一緒に、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成するか；またはR₆ は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、所望により置換された低級アルキル、所望により置換されたアミノ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルホニルまたはカルバモイルである）

のアリール基であり；

R₂ および R₃ は、独立して水素、トリフルオロメチルまたはアルコキシであるか；またはR₂ および R₃ はそれらが結合している炭素原子と一緒に、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成するか；またはR₂ および R₃ は一緒に、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成するか；または

で示される化合物もしくはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R₁ がヘテロシクリルであり；R₂ および R₃ が水素である；

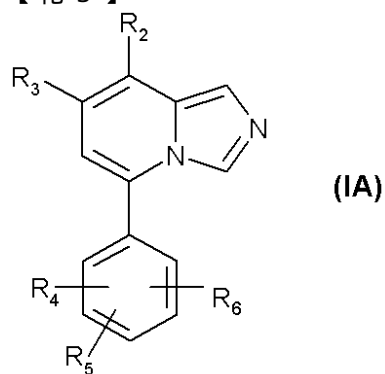
請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 (IA)

40

【化 3】



10

〔式中

R_2 および R_3 は、独立して水素、トリフルオロメチルまたはアルコキシであるか；または

R_2 および R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成するか；または

R_2 および R_3 は、一緒にあってアルキレンとなり、それらが結合している炭素原子と一緒にあって 4 ~ 7 - 員環を形成し；

R_4 は、シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであるか；または

R_4 は、 R_5 および R_6 のいずれもが水素でない場合には、所望により置換されたアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルであり；

20

R_5 は、水素、ハロゲン、シアノ、アルコキシまたはトリフルオロメチルであるか；または

R_4 および R_5 が互いに隣り合った炭素原子と結合している場合には、 R_4 および R_5 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成し；

R_6 は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、所望により置換された低級アルキル、所望により置換されたアミノ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルホニルまたはカルバモイルである。〕

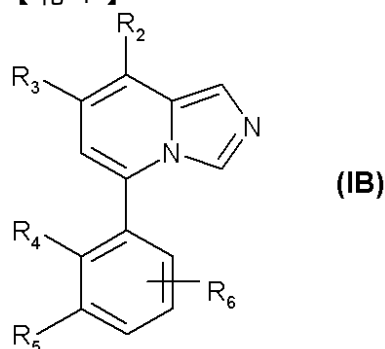
の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 4】

式 (I B)

【化 4】



40

〔式中

R_2 および R_3 は、独立して水素、トリフルオロメチルまたはアルコキシであるか；または

R_2 および R_3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 ~ 6 - 員環を形成し；

R_4 はシクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであるか；または

R_4 は、 R_5 および R_6 のいずれもが水素でない場合には、ヒドロキシ、ハロゲンまたは

50

トリフルオロメチルであり；

R₅ は水素、ハロゲン、シアノ、アルコキシまたはトリフルオロメチルであるか；または R₄ および R₅ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成し；

R₆ は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、所望により置換された低級アルキル、所望により置換されたアミノ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルホニルまたはカルバモイルである。]

の請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R₂ および R₃ が水素である；

10

請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R₄ が単環式アリールまたはヘテロアリールであり；

R₅ が水素であり；

R₆ が水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチルまたはアルコキシである；

請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R₄ および R₅ が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成し；

R₆ は水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチルまたはアルコキシである；

20

請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

5 - ナフタレン - 1 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン；

5 - ビフェニル - 4 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン；

5 - ビフェニル - 2 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン；

5 - ベンゾフラン - 3 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン；および

4 - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル；

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

30

哺乳類のアルドステロン合成酵素活性の阻害方法であって、それを必要とする哺乳類に治療上有効量の請求項 1 の化合物を投与することを含んでなる方法。

【請求項 10】

哺乳類のアルドステロン合成酵素活性に関連した症状の予防および / または処置の方法であって、それを必要とする哺乳類に治療上有効量の請求項 1 の化合物を投与することを含んでなる方法。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の方法であって、治療上有効量の抗 - 肥満剤、抗 - 高血圧剤、強心剤または脂質低下剤との組み合わせで該化合物を投与することを含んでなる方法。

【請求項 12】

40

哺乳類のアルドステロン合成酵素活性に関連した症状の予防および / または処置の方法であって、それを必要とする哺乳類に治療上有効量の請求項 4 の化合物を投与することを含んでなる方法。

【請求項 13】

低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、腎不全、とりわけ慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、X 症候群、肥満症、腎障害、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、膠原形成の増加、線維症並びに高血圧および内皮の機能障害に続くリモデリングの処置方法であって、それを必要とする哺乳類に治療上有効量の請求項 1 の化合物を投与することを含んでなる方法。

【請求項 14】

50

1 またはそれ以上の薬学的に許容される担体との組み合わせで、治療上有効量の請求項 1 の化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 15】

治療上有効量の抗 - 肥満剤、抗 - 高血圧剤、強心剤または脂質低下剤との組み合わせで治療上有効量の請求項 1 の化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 16】

低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、心筋梗塞後、再狭窄、膠原形成の増加、線維症、高血圧に続くリモデリング、内皮の機能障害、腎不全、腎障害、X 症候群および肥満症の処置のための請求項 14 または 15 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 17】

請求項 1 の化合物および抗 - 肥満剤、抗 - 高血圧剤、強心剤または脂質低下剤からなる群から選択される他の治療剤を含んでなる、各々組み合わせ剤または医薬組成物のような、組み合わせ。

【請求項 18】

医薬としての使用のための、請求項 1 ~ 8 のいずれかひとつに記載の化合物。

【請求項 19】

医薬としての使用のための、請求項 17 に記載の組み合わせ。

【請求項 20】

アルドステロン合成酵素活性に関連した症状の予防および / または処置のための医薬組成物の製造のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物または請求項 17 に記載の組み合わせの使用。

20

【請求項 21】

アルドステロン合成酵素活性に関連した症状が、低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、腎不全、とりわけ慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、X 症候群、肥満症、腎障害、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、膠原形成の増加、線維症並びに高血圧および内皮の機能障害に続くリモデリングからなる群から選択される、請求項 20 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

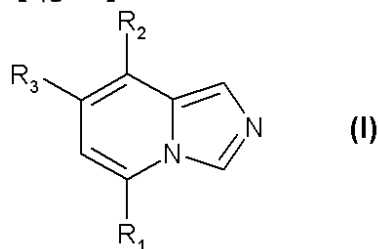
【発明の詳細な説明】

30

【0001】

本発明は、式 (I)

【化 1】

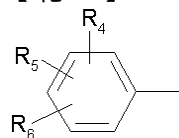


40

〔式中

R₁ はシクロアルキル、ヘテロシクリルまたは式

【化 2】



(式中

R₄ はシクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであるか ; または

R₄ は、R₅ および R₆ のいずれもが水素でない場合には、所望により置換されたアルキ

50

ル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルであり；

R₅ は水素、ハロゲン、シアノ、アルコキシまたはトリフルオロメチルであるか；または R₄ および R₅ が互いに隣り合った炭素原子と結合している場合には、R₄ および R₅ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成するか；または

R₄ および R₅ が互いに隣り合った炭素原子と結合している場合には、R₄ および R₅ は一緒にあってアルキレンとなり、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、4 ~ 7 - 員環を形成し；

R₆ は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、所望により置換された低級アルキル、所望により置換されたアミノ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルホニルまたはカルバモイルである）

のアリール基であり；

R₂ および R₃ は、独立して水素、トリフルオロメチルまたはアルコキシであるか；または

R₂ および R₃ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成するか；または

R₂ および R₃ は、一緒にあってアルキレンとなり、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、4 ~ 7 - 員環を形成する。）

で示される化合物もしくはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0002】

本発明の化合物は P 4 5 0 酵素、すなわちアルドステロン合成酵素の阻害剤であり、それゆえアルドステロンが仲介する症状の処置のために使用しうる。従って、式 (I) で示される該化合物は、低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、腎不全、とりわけ慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、X 症候群、肥満症、腎障害、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、膠原形成の増加、線維症並びに高血圧および内皮の機能障害に続くリモデリングの予防、進行の遅延、または処置に使用しうる。好ましいのは、アルドステロン合成酵素の選択的阻害剤であって、シトクローム P 4 5 0 酵素群の全体的な阻害による望まない副作用が全くない式 (I) で示される化合物である。

【0003】

以下の一覧は、本発明の化合物を記載するために使用した様々な用語の定義である。これらの定義は、それらが個々に、またはより大きな群の一部としての特定の例示に限定されない限り、本明細書の全体を通して使用される用語に適用される。

【0004】

“ 所望により置換されたアルキル ” との用語は、1 ~ 20 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 7 個の炭素原子を有する置換または非置換の直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。具体的な非置換アルキル基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、t - ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4, 4 - ジメチルペンチル、オクチルなどを含む。置換アルキル基は、限定するものではないが、1 以上の以下の基：ハロ、ヒドロキシ、シクロアルキル、アシル、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、スルホンアミド、スルファモイル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、アリールオキシ、アラルコキシ、グアニジノ、並びにインドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジル、ピペリジル、モルホリニルを含むヘテロシクリルなどにより置換されたアルキル基を含む。

【0005】

“ 低級アルキル ” との用語は、1 ~ 7 個、好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有する、所望により置換された上記のアルキル基を指す。

“ ハロゲン ” または “ ハロ ” との用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。

“ アルケニル ” との用語は、上記のアルキル基のいずれかであって、少なくとも 2 つの

10

20

30

40

50

炭素原子を有しており、さらに炭素と炭素の二重結合を結合部位に有するものを指す。2～4個の炭素原子を有する基が好ましい。

“アルキニル”との用語は、上記のアルキル基のいずれかであって、少なくとも2つの炭素原子を有しており、さらに炭素と炭素の三重結合を結合部位に有するものを指す。2～4個の炭素原子を有する基が好ましい。

【0006】

“アルキレン”との用語は、O、S、S(O)、S(O)₂ またはNR（ここで、Rは水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アシル、カルバモイル、スルホニル、スルファモイル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルまたはアラルコキシカルボニルでありうる）から選択されるヘテロ原子の1つ以上に割り込まれていてもよい、2～5個の炭素原子が単結合で結合した直鎖架橋、たとえば-(CH₂)_x-(ここで、xは2～5である)を指し、該アルキレンはアルキル、シクロアルキル、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニルなどから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されうる。

10

【0007】

“シクロアルキル”との用語は、3～12個の炭素原子を有する所望により置換された単環式、二環式または三環式炭化水素基であって、それぞれが1以上の置換基、たとえばアルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルホニル、スルホンアミド、スルファモイル、ヘテロシクリルなどによって置換されうるものを指す。

20

【0008】

具体例として、単環式炭化水素基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルなどを含むが、これに限定されるものではない。

具体例として、二環式炭化水素基は、ボロニル、インジル、ヘキサヒドロインジル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチルなどを含む。

30

具体例として、三環式炭化水素基は、アダマンチルなどを含む。

【0009】

“アルコキシ”との用語はアルキル-O-を指す。

“アルカノイル”との用語は、アルキル-C(O)-を指す。

“アルカノイルオキシ”との用語は、アルキル-C(O)-O-を指す。

“アルキルアミノ”および“ジアルキルアミノ”との用語は、それぞれアルキル-NH-および(アルキル)₂N-を指す。

“アルカノイルアミノ”との用語は、アルキル-C(O)-NH-を指す。

【0010】

“アルキルチオ”との用語は、アルキル-S-を指す。

40

“アルキルチオノ”との用語は、アルキル-S(O)-を指す。

“アルキルスルホニル”との用語は、アルキル-S(O)₂-を指す。

“アルコキシカルボニル”との用語は、アルキル-O-C(O)-を指す。

“アルコキシカルボニルオキシ”との用語は、アルキル-O-C(O)O-を指す。

“カルバモイル”との用語は、H₂NC(O)-、アルキル-NHC(O)-、(アルキル)₂NC(O)-、アリール-NHC(O)-、アルキル(アリール)-NC(O)-、ヘテロアリール-NHC(O)-、アルキル(ヘテロアリール)-NC(O)-、アラルキルNHC(O)-、アルキル(アラルキル)-NC(O)-などを指す。

【0011】

“スルファモイル”との用語は、H₂NS(O)₂-、アルキル-NHS(O)₂-、

50

(アルキル)₂NS(O)₂-、アリール-NHS(O)₂-、アルキル(アリール)-NS(O)₂-、(アリール)₂NS(O)₂-、ヘテロアリール-NHS(O)₂-、アラルキルNHS(O)₂-、ヘテロアラルキルNHS(O)₂-などを指す。

“スルホンアミド”との用語は、アルキル-S(O)₂-NH-、アリール-S(O)₂-NH-、アラルキルS(O)₂-NH-、ヘテロアリール-S(O)₂-NH-、ヘテロアラルキルS(O)₂-NH-、アルキル-S(O)₂-N(アルキル)-、アリール-S(O)₂-N(アルキル)-、アラルキルS(O)₂-N(アルキル)-、ヘテロアリール-S(O)₂-N(アルキル)-、ヘテロアラルキルS(O)₂-N(アルキル)-などを指す。

【0012】

“スルホニル”との用語は、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アラルキルスルホニル、ヘテロアラルキルスルホニルなどを指す。

“所望により置換されたアミノ”との用語は、一級または二級のアミノ基であって、所望により、置換基、たとえばアシル、スルホニル、アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、ヘテロアラルコキシカルボニル、カルバモイルなどにより置換されるものを指す。

【0013】

“アリール”との用語は、環状部に6～12個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族性炭化水素基、たとえばフェニル、ビフェニル、ナフチルまたはテトラヒドロナフチルであって、それぞれが所望により1～4個の置換基、たとえば所望により置換されたアルキル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アルカノイルオキシ、アリールオキシ、所望により置換されたアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオノ、スルホニル、スルホンアミド、ヘテロシクリルなどにより置換されるものを指す。

【0014】

“単環式アリール”との用語は、アリールについての記載と同様に、所望により置換されたフェニルを指す。

“アラルキル”との用語は、アルキル基、たとえばベンジルおよびフェネチルと直接結合したアリール基を指す。

“アラルカノイル”との用語は、アラルキル-C(O)-を指す。

“アラルキルチオ”との用語は、アラルキル-S-を指す。

“アラルコキシ”との用語は、アルコキシ基を介して直接結合したアリール基を指す。

“アリールスルホニル”との用語は、アリール-S(O)₂-を指す。

“アリールチオ”との用語は、アリール-S-を指す。

“アロイル”との用語は、アリール-C(O)-を指す。

“アロイルオキシ”との用語は、アリール-C(O)-O-を指す。

“アロイルアミノ”との用語は、アリール-C(O)-NH-を指す。

“アリールオキシカルボニル”との用語は、アリール-O-C(O)-を指す。

【0015】

“ヘテロシクリル”または“ヘテロシクロ”との用語は、所望により置換された、完全飽和または不飽和の、芳香族性または非芳香族性環状基であって、たとえば、少なくとも1つのヘテロ原子を少なくとも1つの炭素原子含有環に有する、4～7員の単環式、7～12員の二環式または10～15員の三環式環状系を指す。ヘテロ原子を含むヘテロ環基のそれぞれの環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子(窒素および硫黄ヘテロ原子はまた、所望により酸化される)からなる群から選択される、1、2または3個のヘテロ原子を有しうる。ヘテロ環基は炭素原子において結合し、または適切に混在した窒素原子が構造の一部を構成する場合には、窒素原子を介して結合する。二環式ベンゼン化ヘテロ環基の場合には、結合部位は常に少なくとも1つの上記に定義のヘテロ原子を有する環であ

10

20

30

40

50

る。

【0016】

具体例として、単環式ヘテロ環基は、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピベリジニル、ピペラジニル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピベリジニル、2 - オキソピロロジニル、2 - オキソアゼピニル、アゼピニル、4 - ピペリドニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1, 3 - ジオキソランおよびテトラヒドロ - 1, 1 - ジオキソチエニル、1, 1, 4 - トリオキソ - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イルなどを含む。

10

【0017】

具体例として、二環式ヘテロ環基は、インドリル、ジヒドロインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベチアジニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、たとえば、フロ[2, 3 - c]ピリジニル、フロ[3, 2 - b] - ピリジニルおよびフロ[2, 3 - b]ピリジニル、ジヒドロイソインドリル、1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル、ジヒドロキナゾリニル、たとえば、3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キナゾリニル、フタラジニルなどを含む。

20

【0018】

具体例として、三環式ヘテロ環基は、カルバゾリル、ジベンゾアゼピニル、ジチエノアゼピニル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、キサンテニル、カルボリニルなどを含む。

【0019】

“ヘテロシクリル”との用語は、置換されたヘテロ環基を含む。置換されたヘテロ環基は以下からなる群：

30

- (a) アルキル；
- (b) ヒドロキシ（または保護されたヒドロキシ）；
- (c) ハロ；
- (d) オキソ、すなわち = O；
- (e) 所望により置換されたアミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ；
- (f) アルコキシ；
- (g) シクロアルキル；
- (h) カルボキシ；
- (i) ヘテロシクロオキシ；
- (j) アルコキシカルボニル、たとえば非置換低級アルコキシカルボニル；
- (k) メルカプト；
- (l) ニトロ；
- (m) シアノ；
- (n) スルファモイルまたはスルホンアミド；
- (o) アリール；
- (p) アルカノイルオキシ；
- (q) アロイルオキシ；
- (r) アリールチオ；
- (s) アリールオキシ；

40

50

(t) アルキルチオ ;

(u) ホルミル ;

(v) カルバモイル ;

(w) アラルキル ; または

(x) アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはハロにより置換されたアリール

からなる群から選択される 1、2 または 3 つの置換基により置換されたヘテロ環基を指す。

【 0 0 2 0 】

“ ヘテロシクロオキシ ” との用語は、酸素架橋を介して結合したヘテロ環基を指す。

10

“ ヘテロアリール ” との用語は、芳香族性ヘテロ環、たとえば、単環式または二環式アリール、たとえばピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリルなどであって、所望によりたとえば低級アルキル、低級アルコキシまたはハロにより置換されたものを指す。

【 0 0 2 1 】

“ ヘテロアリールスルホニル ” との用語は、ヘテロアリール - S (O)₂ - を指す。

“ ヘテロアロイル ” との用語は、ヘテロアリール - C (O) - を指す。

20

“ ヘテロアロイルアミノ ” との用語は、ヘテロアリール - C (O) N H - を指す。

“ ヘテロアラルキル ” との用語は、アルキル基を介して結合したヘテロアリール基を指す。

“ ヘテロアラルカノイル ” との用語は、ヘテロアラルキル - C (O) - を指す。

“ ヘテロアラルカノイルアミノ ” との用語は、ヘテロアラルキル - C (O) N H - を指す。

“ アシル ” との用語は、アルカノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイルなどを指す。

“ アシルアミノ ” との用語は、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、ヘテロアロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、ヘテロアラルカノイルアミノなどを指す。

30

【 0 0 2 2 】

本発明の任意の化合物の薬学的に許容される塩は、とりわけ酸とともに形成する塩、すなわち構造のイミダゾリル部分との酸付加塩を指す。該酸付加塩は、無機酸、有機カルボン酸または有機スルホン酸、たとえばそれぞれ、塩酸、マレイン酸およびメタンスルホン酸とともに形成されうる。

【 0 0 2 3 】

同様に、塩基とともに形成する塩、たとえばカチオン塩、たとえばアルカリおよびアルカリ土類金属塩、たとえばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、同様にアンモニウム塩、たとえばアンモニウム、トリメチルアンモニウム、ジエチルアンモニウムおよびトリス (ヒドロキシメチル) メチルアンモニウムの塩並びにアミノ酸付加塩が、酸性基が構造の一部を構成する場合には可能である。

40

【 0 0 2 4 】

本発明は、式 (I) で示される二環式イミダゾール誘導体、それらを含む医薬組成物、該化合物を製造する方法、およびアルドステロンが仲介する症状を、治療上有効量の本発明化合物またはその医薬組成物を投与することによって処置する方法を提供する。

【 0 0 2 5 】

式 (I) 中、

R₁ がヘテロシクリルであり ;

R₂ および R₃ が水素である ;

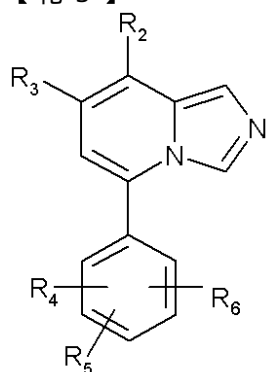
化合物、またはその薬学的に許容される塩が好ましい。

50

【 0 0 2 6 】

式 (I A)

【 化 3 】



(IA)

10

〔 式中 〕

R₂ および R₃ は、独立して水素、トリフルオロメチルまたはアルコキシであるか；または

R₂ および R₃ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成するか；または

R₂ および R₃ は、一緒になってアルキレンとなり、それらが結合している炭素原子と一緒にあって 4 ~ 7 - 員環を形成し；

20

R₄ は、シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであるか；または

R₄ は、R₅ および R₆ のいずれもが水素でない場合には、所望により置換されたアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルであり；

R₅ は、水素、ハロゲン、シアノ、アルコキシまたはトリフルオロメチルであるか；または

R₄ および R₅ が、互いに隣り合った炭素原子と結合している場合には、R₄ および R₅ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成し；

R₆ は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、所望により置換された低級アルキル、所望により置換されたアミノ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルホニルまたはカルバモイルである。〕

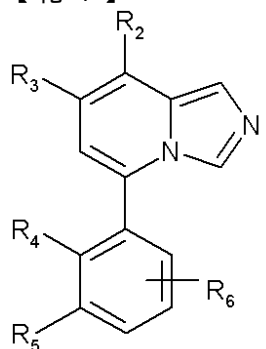
30

を有する式 (I) で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩はまた好ましい。

【 0 0 2 7 】

式 (I B)

【 化 4 】



(IB)

40

〔 式中 〕

R₂ および R₃ は、独立して水素、トリフルオロメチルまたはアルコキシであるか；または

R₂ および R₃ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 ~ 6 - 員環を形成し；

50

R₄ はシクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであるか；または
 R₄ は、R₅ および R₆ のいずれもが水素でない場合には、ヒドロキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルであり；
 R₅ は水素、ハロゲン、シアノ、アルコキシまたはトリフルオロメチルであるか；または R₄ および R₅ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成し；
 R₆ は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、所望により置換された低級アルキル、所望により置換されたアミノ、アルコキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、スルホニルまたはカルバモイルである。]

を有する式 (I A) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩が好ましい。

10

【0028】

式 (I B) 中

R₂ および R₃ が水素である；

化合物またはその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0029】

式 (I B) 中

R₄ が単環式アリールまたはヘテロアリールであり；

R₅ が水素であり；

R₆ が水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチルまたはアルコキシである；

化合物またはその薬学的に許容される塩が好ましい。

20

【0030】

式 (I B) 中

R₄ または R₅ が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成し；

R₆ が水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチルまたはアルコキシである；

化合物またはその薬学的に許容される塩が好ましい。

【0031】

本発明における特定の実施態様は：

5 - ナフタレン - 1 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン；

5 - ビフェニル - 4 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン；

5 - ビフェニル - 2 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン；

5 - ベンゾフラン - 3 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン；および

4 - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル；

またはその薬学的に許容される塩である。

30

【0032】

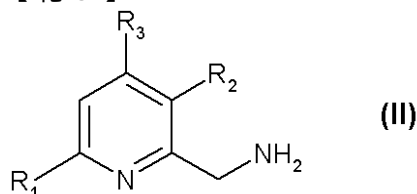
本発明化合物は、置換基の性質に依存して、1 以上の不斉中心を有しうる。その結果としてジアステレオマー、エナンチオマーおよび幾何異性体、並びにそれらの混合物は、本発明に包含される。

【0033】

式 (I) で示される化合物 (ここで、R₁、R₂ および R₃ は上記に定義の意味を有する) は、式 (I I)

40

【化 5】



(式中、R₁、R₂ および R₃ は式 (I) にて定義の意味を有する) で示されるアミンか

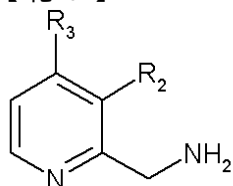
50

ら、当該分野でよく知られた方法を用いて、たとえば Browne et al. J. Med. Chem. Vol. 34 pp. 725-736 (1991) および、Ahmad et al. International PCT Patent Application No. WO 01/27107 に記載された方法、またはそれらの変法に従って製造されうる。

【0034】

他方、式 (I) で示される化合物 (ここで R_1 は炭素原子を介して結合する) は、式 (III)

【化6】

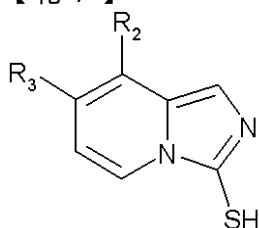


(III)

10

(式中、 R_2 および R_3 は上記に定義の意味を有する) で示されるアミンを、イソチオシアネート、たとえばフェニルイソチオシアネートと、有機溶媒、たとえばトルエンまたはキシレン中で縮合することによって、式 (IV)

【化7】



(IV)

20

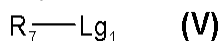
(式中、 R_2 および R_3 は式 (III) にて定義の意味を有する) で示されるチオールを生成することにより製造する。式 (III) で示されるアミンは公知であるか、または新規である場合には、当該分野においてよく知られた方法、たとえば、上記の Browne et al. および上記の Ahmad et al. またはそれらの変法により製造されうる。

【0035】

式 (IV) で示されるチオール (ここで、 R_2 および R_3 は上記の意味を有する) を、塩基、たとえば炭酸カリウムまたは炭酸セシウムおよび有機溶媒、たとえばアセトンまたはアセトニトリルのそれぞれの存在下で、式 (V)

30

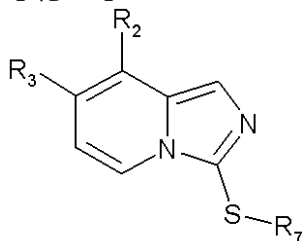
【化8】



(V)

(式中、 R_7 はアルキル基、好ましくはエチルを表し；そして Lg_1 は脱離基、たとえば塩素、臭素またはヨウ素、好ましくはヨウ素である) で示されるアルキル化剤で処理し、式 (VI)

【化9】



(VI)

40

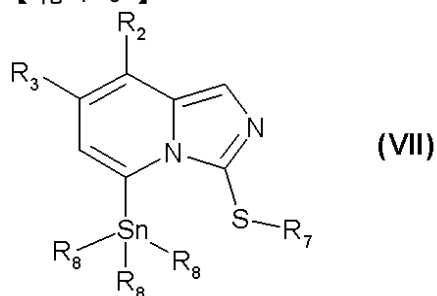
(式中、 R_2 および R_3 は式 (IV) にて定義の意味を有し；そして R_7 は式 (V) にて定義の意味を有する) で示されるチオエーテルを生成しうる。アルキル化反応は室温 (RT) から溶媒の沸点温度付近までの範囲でおこないうる。

【0036】

50

式(VI)で示されるチオエーテル(ここで、 R_2 、 R_3 および R_7 は上記に定義の意味を有する)を、式(VII)

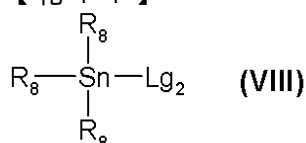
【化10】



10

(式中、 R_2 、 R_3 および R_7 は式(VI)にて定義の意味を有し；そして R_8 は低級アルキル、たとえばメチル、エチルまたは n -ブチル、好ましくは n -ブチルを表す)で示されるスズ誘導体に、式(VI)で示されるチオエーテルを、塩基、たとえば n -ブチルリチウムで処理してアニオンを形成し、次いで、得られたアニオンを式(VIII)

【化11】



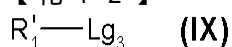
20

(式中、 R_8 は式(VII)にて定義の意味を有し；そして Lg_2 は脱離基、たとえば塩素または臭素、好ましくは塩素を表す)で示されるスズ試薬と反応させることにより変換する。反応は、不活性有機溶媒、たとえばペンタン、ヘキサン、テトラヒドロフラン(THF)またはエチルエーテル、もしくはそれらの溶媒の混合物中で、約-45 から約-100 の温度範囲にておこなわれる。好ましくは、該反応はTHF中約-78 の温度にておこなう。

【0037】

式(VII)で示される化合物(ここで、 R_2 、 R_3 、 R_7 および R_8 は上記に定義の意味を有する)を、式(IX)

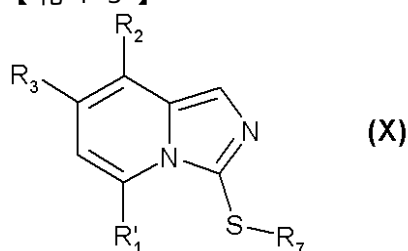
【化12】



30

(式中、 R_1' は上記に定義の R_1 を表すか；または R_1' は R_1 に変換可能な基であり； Lg_3 は脱離基、たとえば塩素、臭素、ヨウ素またはトリフルオロメタンスルホン酸であり；そして R_1' は炭素原子を介して Lg_3 と結合している)で示される化合物と、Stilleカップリングの条件下でカップリングし、式(X)

【化13】



40

(式中、 R_2 、 R_3 および R_7 は式(VII)にて定義の意味を有し；そして R_1' は式(IX)にて定義の通りである)で示される化合物を産生し得る。たとえば、式(X)で示される化合物は、式(VII)で示される化合物と式(IX)で示される化合物を、パラジウム(0)触媒、たとえばトリス(ジベンジリジンアセトン)ジパラジウム(0)および配位子、たとえばトリ- t -ブチルホスフィンまたはトリフェニルアルシンの存在下、有機溶媒、たとえばTHF、1,4-ジオキサン、 N,N -ジメチルホルムアミド(D

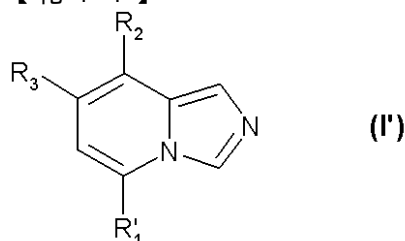
50

MF) または N - メチルピロリジン (NMP) 中にて反応することにより得られうる。カップリング反応は、添加剤、たとえば塩化リチウムまたはフッ化セシウムの存在下、室温から溶媒の沸点温度付近までの温度範囲にておこなわれうる。

【0038】

式 (X) で示される化合物 (ここで、 R_1' 、 R_2 、 R_3 および R_7 は上記に定義の意味を有する) を、式 (I')

【化14】



10

(式中、 R_1' 、 R_2 および R_3 は式 (X) にて定義の意味を有する) で示される化合物へと脱硫により、たとえば、ラネーニッケルの存在下、極性有機溶媒、たとえば低級アルコール中にて変換しうる。好ましくは、低級アルコールはエタノールであり、そして反応は溶媒の沸点付近の温度にておこなう。

【0039】

上記の工程は、不活性雰囲気下にて、好ましくは窒素雰囲気下にておこないうる。

20

【0040】

本明細書中に記載の方法にて本発明化合物へと変換される出発物質および中間体において、存在する官能基、たとえばアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基は、所望により、調製有機化学で一般的な慣用的な保護基によって保護される。保護されたアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基は穏和な条件下で遊離のアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基に分子構造を破壊することなく、または他の望まない副反応がおこることなく変換できる。

【0041】

保護基を導入する目的は、望む化学反応をおこなうために用いた条件下で、反応成分との望まない反応から官能基を保護することにある。特定の反応における保護基の必要性和選択は、当業者に公知であり、保護される官能基(ヒドロキシ基、アミノ基など)の性質、置換基が一部となる分子の構造および安定性、並びに反応条件に依存する。

30

【0042】

これらの条件に合うよく知られた保護基、並びにその導入および除去は、たとえば、McOmie "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press, London, NY (1973); および Greene and Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley and Sons, Inc., NY (1999)に記載されている。

【0043】

上記の反応は、標準的な方法に従って、希釈剤(好ましくは、試薬に対して不活性であり、それらの溶媒となる)、触媒、縮合剤または他の試薬のそれぞれの存在下または非存在下でおよび/もしくは不活性雰囲気下、低温、室温または高温で、好ましくは使用する溶媒の沸点付近で、および大気圧でまたは高圧でおこなう。好ましい溶媒、触媒および反応条件は付記された説明的実施例に記載されている。

40

【0044】

本発明はさらに、本工程の任意の変法、すなわちその任意の段階で得られる中間生成物を出発物質として用い、残りの段階をおこなうか、もしくは該出発物質を反応条件下、インサイチュで形成するか、もしくは反応成分をそれらの塩または光学的に純粋な対掌体の形で用いる変法を含む。

【0045】

本発明の化合物および中間体はまた、一般に自体公知の方法に従って、互いに変換可能

50

である。

本発明はまた、それらの製造における任意の新しい出発物質、中間体および工程に関する。

【0046】

出発物質および方法の選択に依存して、該新規化合物は可能な異性体の1つ、またはそれらの混合物の形で、たとえば、事実上純粋な幾何異性体（シスまたはトランス）、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ体またはその混合物として存在しうる。前記の可能な異性体またはその混合物はこの発明の範囲に含まれる。

【0047】

任意の異性体混合産物は、該組成物の物理化学的な違いに基づいて、純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体として、たとえばクロマトグラフィーおよび/または分画結晶化により分離しうる。

【0048】

任意の最終産物または中間体のラセミ体産物は光学対掌体へと、既知の方法により、たとえば、光学的に活性な酸または塩基により得たそのジアステレオマー塩を分離し、そして該光学的に活性の酸性または塩基性化合物を遊離させることにより、分割しうる。とりわけ、イミダゾリル部分はしたがって本発明化合物をその光学対掌体へと、たとえば、光学的に活性な酸、たとえば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O, O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはカンファー-10-スルホン酸により形成された塩による、分画結晶化により分離するために使用されうる。ラセミ体産物はまた、キラルクロマトグラフィー、たとえばキラル吸着剤を用いた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により、分離しうる。

【0049】

最終的に、本発明化合物は遊離形で、その塩形として、またはそのプロドラッグ誘導体としてのいずれかで得られる。

【0050】

本発明化合物は、その酸付加塩、とりわけ、構造のイミダゾリル部分との酸付加塩、好ましくはその薬学的に許容される塩へと変換しうる。これらは、たとえば無機酸と、たとえば鉱酸、たとえば硫酸、リン酸またはヒドロハロゲン酸、もしくは有機カルボン酸と、たとえば、たとえばハロゲンにより置換または非置換の(C₁-C₄)アルカンカルボン酸、たとえば酢酸、たとえば、飽和または不飽和ジカルボン酸、たとえばシュウ酸、コハク酸、マレイン酸またはフマル酸、たとえば、ヒドロキシカルボン酸、たとえばグリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸、たとえば、アミノ酸、たとえばアスパラギン酸またはグルタミン酸、または有機スルホン酸と、たとえば、(C₁-C₄)アルキルスルホン酸、たとえばメタンスルホン酸と；またはたとえばハロゲンにより置換または非置換のアリールスルホン酸と形成する。塩酸、メタンスルホン酸およびマレイン酸と形成される塩が好ましい。

【0051】

酸性基が構造の一部を形成するならば、本発明化合物は、薬学的に許容される塩基との塩に変換しうる。かかる塩はアルカリ金属塩、たとえばナトリウム、リチウムおよびカリウム塩；アルカリ土類金属塩、たとえばカルシウムおよびマグネシウム塩；有機塩基を有するアンモニウム塩、たとえばトリメチルアミン塩、ジエチルアミン塩、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩およびN-メチル-D-グルコアミン塩；アミノ酸、たとえばアルギニン、リシンなどを有する塩を含む。塩は、慣習的な方法を用いて、有利にはエーテルまたはアルコール溶媒、たとえば低級アルカノールの存在下で、形成しうる。後者の溶液からは、塩がエーテル、たとえばジエチルエーテルと沈殿しうる。得られた塩は、遊離化合物へと酸で処理することにより変換しうる。これらのまたはその他の塩はまた、得た化合物の精製に用いうる。

【0052】

本発明の任意の化合物のプロドラッグ誘導体は、投与後、生体内でいくつかの化学的ま

10

20

30

40

50

たは生理的な過程を経て、たとえば、プロドラッグを生理的 pH にさらし、または酵素作用を介して親化合物へと変換されて、該親化合物を放出する当該化合物の誘導体である。具体例として、プロドラッグ誘導体は、たとえば遊離カルボン酸のエステル並びにチオール、アルコールまたはフェノールの S - アシルおよび O - アシル誘導体であり、アシルは本明細書中に定義の意味を有する。生理的条件下での加溶媒分解により親カルボン酸に変換可能である薬学的に許容されるエステル誘導体、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 - (アミノ、モノ - またはジ - 低級アルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル) - 低級アルキルエステル、 - (低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニルまたはジ - 低級アルキルアミノカルボニル) - 低級アルキルエステル、たとえばピパロイルオキシメチルエステル、その他当該技術分野で慣習的に使われるものが好ましい。

10

【0053】

遊離化合物、プロドラッグ誘導体およびその塩形化合物の間の密接な関係を考えると、ある化合物がこの文脈中に言及されているときはいつでも、かかることが該状況において可能であるか、または適当である限り、プロドラッグ誘導体および対応する塩も意図される。

【0054】

その塩を含む該化合物はまた、その水和物、またはその結晶化のために用いる他の溶媒を含んだ形態で得られうる。

20

【0055】

本発明に関する医薬組成物は、経腸、たとえば経口または直腸、経皮および非経腸的に、ヒトを含む哺乳類に、アルドステロン合成酵素を阻害するための投与に、並びにアルドステロン合成酵素活性に関連した症状の処置に適している。かかる症状には低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、腎不全、とりわけ慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、X 症候群、肥満症、腎障害、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、膠原形成の増加、線維症並びに高血圧および内皮の機能障害に続くリモデリングを含む。当該医薬組成物は、治療上有効量の本発明の薬理学的に活性な化合物を単独で、または 1 またはそれ以上の薬学的に許容される担体との組み合わせで、含んでなる。

【0056】

本発明の薬理学的に活性な化合物は、経腸または非経腸のいずれかの使用に適した賦形剤または担体と併用しまたは混合して、その治療上有効量を含んでなる医薬組成物の製造に有用である。活性成分と希釈剤、たとえばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび / またはグリシン；滑沢剤、たとえばシリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および / またはポリエチレングリコール；錠剤にはまた結合剤、たとえばケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび / またはポリビニルピロリドン；所望により崩壊剤、たとえばデンプン、カンテン、アルギニン酸またはそのナトリウム塩、または発泡剤混合物；および / または吸収剤、着色剤、芳香剤および甘味剤を含んでなる錠剤およびゼラチンカプセルが好ましい。

30

40

【0057】

注射用組成物は、好ましくは水性等張溶液または懸濁液であり、そして座薬は有利には脂肪乳濁液または懸濁液から製造される。該化合物は殺菌されおよび / またはアジュバント、たとえば保存剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を制御するための塩および / または緩衝液を含みうる。さらに、それらはまた他の治療上有効な物質を含みうる。該化合物はそれぞれ慣習的な混合、顆粒化または被覆方法にしたがって製造され、活性成分を約 0.1 ~ 75 %、好ましくは約 1 ~ 50 % 含む。

【0058】

経皮使用に好適な組成物は、治療上有効量の本発明化合物と担体を含んでなる。有利な

50

担体は患者の皮膚を通過するのを助ける、吸収可能な薬理学的に許容される溶媒を含む。特徴的に、経皮送達デバイスは、裏打ち部材、該化合物を、所望により担体と共に含む貯蔵部、所望により該化合物を患者の皮膚に、制御されかつ予定された速度で長期にわたって送達する速度調節バリア、および、デバイスを皮膚に固定させる手段を含むバンデージの形である。

【0059】

該医薬組成物は、治療上有効量の上記の本発明化合物を、単独でまたは他の治療剤、たとえば各々当該技術分野で報告のあった有効量の治療剤との組み合わせで含む。かかる治療剤は、抗 - 肥満剤、たとえばオーリスタット、抗 - 高血圧剤、強心剤および脂質低下剤、たとえばループ利尿剤、たとえばエタクリン酸、フロセミドおよびトルセミド；アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、たとえばベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリノドプリル、キナプリル、ラミプリルおよびトランドラプリル；Na - K - ATPアーゼ膜ポンプの阻害剤、たとえばジゴキシン；中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害剤；ACE / NEP阻害剤、たとえばオマパトリラート、サムパトリラートおよびファシドトリル；アンギオテンシンIIアンタゴニスト、たとえばカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタン、特にバルサルタン； α - アドレナリン受容体遮断剤、たとえばアセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロールおよびチモロール；強心剤、たとえばジゴキシン、ドブタミンおよびミルリノン；カルシウムチャンネル遮断剤、たとえばアムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニフェジピン、ニソルジピンおよびベラパミル；および3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - グルタリール補酵素A還元酵素（HMG - CoA）阻害剤、たとえばロバスタチン、ピタバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ペロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンおよびリバスタチンを含む。本発明化合物は、他の活性成分と同時、前または後のいずれかに、同じまたは異なるいずれかの投与経路で分割して、もしくは同じ医薬組成物として一緒に投与しうる。

【0060】

コード番号、一般名または商品名により同定される活性剤の構造は、現行版の標準的要約書「The Merck Index」から、またはデータベース、例えば、Patents International（例えば、IMS World Publications）から得られうる。その対応する内容を、参照により本明細書の一部とする。

したがって、さらなる態様において本発明は、治療上有効量の本発明化合物を1またはそれ以上の薬学的に許容される担体との組み合わせで含んでなる医薬組成物に関する。

【0061】

さらなる態様において、本発明は組み合わせ、たとえばそれぞれ組み合わせ剤または医薬組成物であって、本発明化合物および上記の他の治療剤、好ましくは抗 - 肥満剤、抗 - 高血圧剤、強心剤または脂質低下剤を含む、組み合わせに関する。

【0062】

たとえば、本発明は、治療上有効量の本発明化合物を治療上有効量の上記の他の治療剤、好ましくは抗 - 肥満剤、抗 - 高血圧剤、強心剤または脂質低下剤との組み合わせで含んでなる医薬組成物に関する。

【0063】

本発明はさらに以下のものに関する；

- 医薬として使用するための上記の医薬組成物または組み合わせ。
- アルドステロン合成酵素活性に関連した症状、好ましくは低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、腎不全、とりわけ慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、X症候群、肥満症、腎障害、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、膠原形成の増加、線維症並びに高血圧および内皮の機能障害に続くリモデリングの処置のための医薬の製造のための、上記の医薬

10

20

30

40

50

組成物または組み合わせの使用。

- 本発明化合物を遊離形または薬学的に許容される塩形で、その薬学的に許容される希釈剤または担体とともに含んでなる、たとえば上記の症状のいずれかにおける使用のための医薬組成物。

- アルドステロン合成酵素活性に関連した症状、好ましくは低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、腎不全、とりわけ慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、X症候群、肥満症、腎障害、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、膠原形成の増加、線維症並びに高血圧および内皮の機能障害に続くリモデリングの処置のための上記の医薬組成物。

【0064】

約50～70kgの哺乳類への単位投与量は約1～1000mgの間、有利には5～500mgの間で活性成分を含みうる。式(I)で示される化合物の治療上有効投与量は、温血動物(哺乳類)の種類、体重、年齢および個々の状態、投与形態並びに含まれている化合物に依存する。

【0065】

本発明化合物は、アルドステロン合成酵素の阻害剤であり、本明細書記載のアルドステロン合成酵素活性に関連した症状、たとえば低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、腎不全、とりわけ慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、X症候群、肥満症、腎障害、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、膠原形成の増加、線維症並びに高血圧および内皮の機能障害に続くリモデリングの処置のために使用されうる。

【0066】

したがって、さらなる実施態様において、本発明は以下のものに関する；

- 医薬としての使用のための本発明化合物。
- アルドステロン合成酵素活性に関連した症状の予防および/または処置のための医薬組成物の製造のための本発明化合物の使用。
- アルドステロン合成酵素活性に関連した症状の予防および/または処置のための方法であって、治療上有効量の本発明化合物を投与することを含んでなる方法。

【0067】

上述をふまえて、本発明はさらにさらなる態様を提供する：

- たとえば上記の任意の方法に用いるための、遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明化合物と、それと同時に、または連続して使用すべき、少なくとも上記の他の治療剤、好ましくは抗-肥満剤、抗-高血圧剤、強心剤または脂質低下剤を含んでなる少なくとも1つの医薬組成物を含んでなる、治療的組み合わせ、たとえばキット、すなわち、複数部分のキット。キットにはその投与のための指示書を含んでなりうる。
- (i)本発明医薬組成物、(ii)上記の他の治療剤、好ましくは抗-肥満剤、抗-高血圧剤、強心剤または脂質低下剤、もしくはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物を含む医薬組成物を含んでなる、構成成分(i)と(ii)の2つの別々のユニットの形をした複数部分のキット。
- 遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明化合物と、上記の他の治療剤、好ましくは抗-肥満剤、抗-高血圧剤、強心剤または脂質低下剤からなる群から選択される第二の治療剤の治療上有効量を、たとえば同時にまたは連続して共投与することを含んでなる上記に定義の方法。

【0068】

好ましくは、本発明化合物はそれを必要とする哺乳類に投与される。

好ましくは、本発明化合物は、アルドステロン合成酵素活性に関連した症状の活性化に応答する疾患の処置に使用する。

【0069】

好ましくはアルドステロン合成酵素活性に関連した症状は、低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、腎不全、とりわけ慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、X症候群、肥満症、腎障害、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、膠原形成の増加、線維症並びに高血圧および内皮の機能障害に続くリモデリングからなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0070】

本発明の方法または使用は、治療上有効量の上記の他の治療剤、好ましくは抗 - 肥満剤、抗 - 高血圧剤、強心剤または脂質低下剤との組み合わせで該化合物を投与することを含んでなる。

【0071】

好ましくは、本発明は； i) 低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患および心筋梗塞後を処置するための使用または方法であって、それを必要とする哺乳類に治療上有効量の本発明化合物を投与することを含んでなる方法； i i) 再狭窄、膠原形成の増加、線維症並びに高血圧および内皮の機能障害に続くリモデリングを処置するための使用または方法であって、それを必要とする哺乳類に治療上有効量の本発明化合物を投与することを含んでなる方法； i i i) 腎不全および腎障害を処置するための使用または方法であって、それを必要とする哺乳類に治療上有効量の本発明化合物を投与することを含んでなる方法； i v) X 症候群および肥満症を処置するための使用または方法であって、それを必要とする哺乳類に治療上有効量の本発明化合物を投与することを含んでなる方法に関する。

10

【0072】

本発明の方法または使用は、該化合物を上記の医薬製剤または組み合わせの形態で投与することを含んでなる。

本明細書中および特許請求の範囲中において、“処置”との用語は、その関連する技術分野で公知のあらゆる異なった処置の形態または様態を包含し、そしてとりわけ予防的、治療的、進行遅延的および緩和的処置を含む。

20

【0073】

上記の特性は、生体内および生体外試験において、有利には哺乳類、たとえばマウス、ラット、イヌ、サルまたはその単離された臓器、組織および組織標本を使用して示される。該化合物は生体外において溶液、たとえば好ましくは水溶液の形態で、および生体内において経腸的に、非経腸的に、有利には静脈注射で、たとえば、懸濁液としてまたは水溶液で、投与しうる。生体外での該投与は、 10^{-3} モルから 10^{-9} モルの間の濃度の範囲でありうる。生体内での治療上有効量は、その投与経路に依存して、 $0.1 \sim 500$ mg / kg、好ましくは $1 \sim 100$ mg / kg の範囲でありうる。

【0074】

本発明の化合物の活性は、以下の方法または当該技術分野で公知の方法により測定されうる：

30

生体外のアルドステロン合成酵素阻害剤活性を以下により測定しうる：

体重 $125 \sim 150$ g の成熟雄 Sprague-Dawley ラットを Harlan Farm から得る。すべての動物は 2 匹ずつかごに入れ、そして標準条件の光と温度下に維持する。該動物は Harlan d Teklad, Madison WI (Cat. No. TD90228) のナトリウム欠乏食 ($0.01 \sim 0.02\%$) を与えられ、ふつうの飲料水を自由に飲ませる。該動物をこの食事で、副腎系球体細胞を取り出すまでの 2 ~ 4 週間維持する。ラットを CO_2 吸入で殺し、そして副腎を速やかに取り出し、そして均質化と酵素の製造を測定する間に使用したのと同じ氷冷緩衝液中に置く。該副腎は系球体組織を得るために被膜を取る。該組織をトリス測定用緩衝液 ($MgCl_2$ 8.5 mM、 $CaCl_2$ 2.7 mM、 KCl 3.13 mM、 $NaCl$ 7.5 mM、 TEA 0.1% およびトリス 50 mM、 HCl にて $pH 7.4$ に調整) を含むガラス製ホモジェナイザーで均質化する。 37.5 mg の系球体組織が緩衝液 1 mL ごとにあるように、均質液を希釈する。均質液を 4 、 $900 \times g$ にて 10 分間遠心分離する。測定を開始するために、副腎の細胞基質調製物の $200 \mu L$ アリコート ($450 \sim 550 \mu$ のタンパク質) を、 2.5×10^{-4} M の $NADPH$ 、 4×10^{-6} M のコルチコステロンを含む各ガラス管に加える。最終コルチコステロン濃度は 4×10^{-6} M のコルチコステロン (C-2505、Sigma Chemical Co、St. Louis、MO) および 1×10^{-8} M の [1 , 2 , 6 , $7 - ^3H$] コルチコステロン (70 Ci/mM ; NET 399 ; NENTM Life Sciences Product, Inc. , Boston , MA)、並びに様々な濃度の示された推定されるアルドステロン合成

40

50

酵素阻害剤からなる。インキュベーション混合物の最終体積は 0.5 mL である。該混合物を 1 時間、25℃ で、Dubnoff 攪拌インキュベーターにて 1 atm、O₂ 95% / CO₂ 5% でインキュベートする。反応を EtOAc 7 mL を加えて止め、ステロイドをボルトックス処理の後抽出する。水相を再び EtOAc 3 mL にて抽出する。合一した抽出物を窒素下で乾燥し、EtOAc 中で再構成し、そしてシリカゲル TLC プレート (LK6F; Cat. No. 4866-820; Whatman, Inc. Clifton, NJ) 上にスポットする。クロマトグラムはトルエン：アセトン：水 (120 : 80 : 0.8 v/v) の溶媒系にて 60 分で展開する。プレートは Bioscan System 200 Imaging Scanner (Bioscan, Ish. DC) を用いて放射活性を測定する。2 つのアルドステロン合成酵素産物、18-OH-コルチコステロンおよびアルドステロンを集め、液体シンチレーション計測器 (Beckman LS6000TA, Beckman Instruments, Palo Alto, CA) でカウントする。

10

【0075】

IC₅₀ 値を、式 (Pratt および Taylor, Eds, "Principles of Drug Action", Churchill Livingstone Inc, NY (1990) 参照) :

$$\log P/(100-P) = n \log[I] + n \log IC_{50}$$

(式中、P は所与の濃度の阻害剤 (I) の存在下の競合率である) に従った逆対数プロット (pseudo-Hill plot) により決定する。傾き (Hill Coefficient) および x 切片 (IC₅₀) を実験データの平行回帰により決定する。K_m (app) を、Hanes 式 (Cornish-Bowden, Ed., "Principles of Enzyme Kinetics", Butterworth & Co., Boston, MA (1976) 参照) :

$$s/v = K_m/V + s/V$$

20

(式中、K_m = ミカエリス定数、V = 最大速度、s = 基質濃度、v = 速度である) に従ったコンピュータプログラムにより計算する。

【0076】

生体外でのアロマターゼ阻害剤活性は以下のように測定しうる :

ヒトの胎盤ミクロソーム分画を、以前に記載されたもの (Steele et al., Steroids, Vol. 50, pp. 147-161 (1987) 参照) をわずかに変更して、新鮮な出産ヒト末端胎盤から製造する。該組織を、膜および大きな血管を除去し、0.15 M の KCl (4℃) で繰り返し洗浄する。その後 0.25 M ショ糖中で細分化し、均質化する。該均質液を、20000 × g にて 30 分、遠心分離する。その後、上清を 148000 × g にて 60 分、遠心分離する。得られたミクロソームペレットを、pH 7.4 の 0.05 M リン酸カリウム緩衝液中に再懸濁し、再び 148000 × g にて 60 分、遠心分離する。最終ペレットをリン酸緩衝液で再懸濁し、アリコートに分割し、-40℃ にて保管する。

30

【0077】

ヒト胎盤アロマターゼ測定は、12.5 mM リン酸緩衝液 (KH₂PO₄ 12.5 mM、EDTA 1 mM、ジチオトレイトール 1.6 mM および 1.0 g/L のアルブミン; pH 7.5)、NADPH (2.4 × 10⁻⁴ M)、1-³H アンドロステネジオン (1 × 10⁻⁷ M) および適当な濃度の所望の阻害剤からなるインキュベーション混合物中で行う。該アッセイは、適当量である 50 ~ 500 μg のヒト胎盤ミクロソーム調製物を、インキュベーション混合物中にピペットで移すことから始まる。混合物を 37℃ にて 20 分間インキュベートし、6 当量のクロロホルムを加えることで止める。該試料をすぐに攪拌し、遠心分離する。水層を注意深く取り除き、クロロホルムによる汚染を避ける。水分画を等量の 5% 炭の水懸濁液で処理し、クロロホルムによって抽出されなかった任意の基質を取り除く。遠心分離の後、水相のアリコート液体シンチレーション計測器にてカウントする。各濃度の阻害剤の酵素活性を、任意に 100% と設定したピークル対照の割合として計算する。したがって、関連酵素阻害剤は割合、すなわち 100% 引く阻害剤存在下での酵素活性 % として表される。

40

【0078】

生体外での心臓障害の減少におけるアルドステロン合成酵素阻害剤活性を、以下のように評価しうる :

手順は、以前に記載されたもの (Rocha et al., Endocrinology, Vol. 141, pp. 3871-

50

3878 (2000)参照) とほぼ同じであり、わずかに変更する。ラットを個々にかごに入れ、0.9%のNaCl溶液を自由に飲める飲用水として実験中に与える。3日後、ラットを3つの投与手順の1つに定める。グループ1(対照)にはL-NAMEを14日投与し、L-NAME処置の11日目に、生理食塩水のみを含む浸透圧ミニポンプを各動物の皮下に(s.c.)埋め込む。グループ2(/L-NAME/AngII)にはL-NAMEを14日投与し、L-NAME処置の11日目に、AngIIを含む浸透圧ミニポンプを各動物の皮下に埋め込む。グループ3(L-NAME/AngII/試験化合物)はグループ2と同様に処置するが、試験化合物(4mg/kg/日)を1日1回経口投与する。試験化合物を蒸留水に溶解し、胃管栄養法にて投与する;一方グループ1および2はピークルを投与する。実験を、L-NAME処置の14日目に終了する。L-NAME(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)は、0.9%NaCl飲料水として60mg/100mLの濃度で投与し、日摂取量がおおよそ60mg/kgとなる。AngIIは、Alzet浸透圧ミニポンプ(Model 2001; Alza Corp, Palo Alto, CA)を経由して投与する。該ミニポンプは上頸部の皮下に埋め込む。AngII(ヒト、ペプチド純度99%)をSigma Chemical Co., St. Louis, MOから購入し、生理食塩水中225µg/kg/日の投与量にて投与する。ポンプの充填に用いるAngIIの濃度は:(a)製造者により提供される平均ポンプ速度;(b)ポンプを埋め込む前日の該動物の体重;および(c)投与計画に基づいて計算する。

【0079】

ラットを14日目に殺す。それらの心臓を取り出し、“Bread-loaf”法にて心室/心房を経て薄切りし、以下の大まかな心臓領域:上部、中央部および下部から3つの標本を得る。該標本を10%緩衝化ホルマリン中で固定する。パラフィン部分を切り、ヘマトキシリン/エオシンにて染色する。実験グループを知らない、1人の研究者が切片を観察する。3つの大まかな心臓試料領域の各々に由来する1つの切片をラットごとに分析する。心臓の部位(左および右心室並びにその隔壁)を独立して評価する。全ての部分を、心筋壊死、炎症細胞、出血および組織崩壊の存在により証明されるような、心筋の損傷の存在(その重症度に関わりなく)を組織学的に評価する。組織学的データの評価は、グループ2と3、すなわち試験化合物または試験化合物なしのANGIIの比較によっておこなう。

【0080】

本発明の実例として、実施例1の化合物はアルドステロン合成酵素活性を約50nMのIC₅₀値で阻害する。

本発明化合物は高い親和性、選択性、改善された有効性並びにすぐれた経口生物利用能、薬物動態プロファイルおよび安全性を示す。さらに、それらは長期の活性、長期間の耐容性を示す。

【0081】

以下の実施例は本発明の実例を示すことを意図し、それらに限定して解釈されるものではない。別記されていない限り、すべての蒸発は減圧条件で、好ましくは約5~50mmHgの間でおこなう。最終産物、中間体および出発物質の構造は、標準的な分析方法、たとえば微量分析、沸点(b.p.)、融点(m.p.)および分光学的特徴、たとえばMS、IRおよびNMRにより確認する。使われる略語は当該技術分野において慣習的なものである。

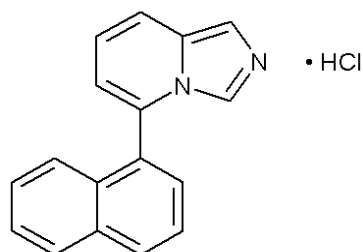
【実施例】

【0082】

実施例1

5-ナフタレン-1-イル-イミダゾ[1,5-a]ピリジンヒドロクロライド

【化 15】



A. イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-チオール

10

フェニルイソチオシアネート (22 mL、0.184 mol) を、氷冷キシレン (180 mL) 中の 2-(アミノメチル)-ピリジン (19 mL、0.184 mol) 溶液にゆっくりと加える。生成溶液を環流温度にて 3 時間加熱し、次いで一晩で RT まで冷却する。生成懸濁液を 0 まで冷やし、そして固体を濾過により集める。該固体はトルエンおよびエーテルにて洗浄し、真空中で乾燥してイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-チオールの緑色固体を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 12.9 (br s, 1H)、8.25 (dd, $J = 7.5, 0.9, 1\text{H}$)、7.21 (d, $J = 9.3, 1\text{H}$)、7.06 (s, 1H)、6.75 (dd, $J = 9.3, 6.3, 1\text{H}$)、6.59 (dt, $J = 7.5, 0.9$); MS ($M+1$) $^+$ 151

【0083】

20

B. 3-エチルスルファニル-イミダゾ[1,5-a]ピリジン

250 mL の丸底フラスコにアセトン (92 mL)、表題 A の化合物、イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-チオール (21.26 g、0.141 mol)、炭酸カリウム (39.14 g、0.283 mol) およびエチルアイオダイド (12.4 mL、0.155 mol) を入れる。生成懸濁液を 45 にて 12 時間加熱する。反応液を RT まで冷却し、濾過する。固体をアセトンで洗浄し、濾液を減圧濃縮する。残渣を塩化メチレン中で溶解し、濾過する。濾液を減圧濃縮し、残渣を真空下で 6 cm の Vigreux カラムを通して蒸留し、3-エチルスルファニル-イミダゾ[1,5-a]ピリジン (2.1 mmHg にて b.p. 168 ~ 172) の黄色油状物を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.18 (dd, $J = 6.6, 0.6, 1\text{H}$)、7.52 (s, 1H)、7.43 (d, $J = 9.0, 1\text{H}$)、6.76 (dd, $J = 9.0, 6.3, 1\text{H}$)、6.64 (app. t, $J = 6.3, 1\text{H}$)、2.95 (q, $J = 7.2, 2\text{H}$)、1.25 (t, $J = 7.2, 3\text{H}$); MS ($M+1$) $^+$ 179

30

【0084】

C. 3-エチルスルファニル-5-トリブチルスタニル-イミダゾ[1,5-a]ピリジン

n-ブチルリチウム (1.6 M、4.2 mL、6.7 mmol) を、無水 THF (7 mL) 中の表題 B の化合物、3-エチルスルファニル-5-メチル-イミダゾ[1,5-a]ピリジン (1.14 g、6.4 mmol) 溶液に -78 にてゆっくりと加える。生成溶液を -78 にて 1 時間攪拌し、トリブチル塩化スズ (2.0 mL、7.4 mmol) を加える。反応物を -78 にてさらに 1 時間攪拌し、次いで一晩でゆっくりと RT まであたためる。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) を加えて止め、混合物を酢酸エチルで 2 回抽出する。有機抽出液を合一し、フッ化カリウム水溶液 (3 M、20 mL) にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過し、そして濃縮する。残渣をヘキサン中 10% 酢酸エチルを溶離剤として用い、シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-エチルスルファニル-5-トリブチルスタニル-イミダゾ[1,5-a]ピリジンを黒色油状物として得る。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.51 (s, 1H)、7.38 (dd, $J = 8.7, 1.2, 1\text{H}$)、6.71 (dd, $J = 6.3, 1.5, 1\text{H}$)、6.63 (dd, $J = 8.7, 6.3, 1\text{H}$)、2.98 (q, $J = 7.4, 2\text{H}$)、1.58-1.48 (m, 6H)、1.40-1.17 (m, 15H)、0.88 (t, $J = 7.5, 9\text{H}$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 140.27、133.53、132.20、124.88、124.76、124.63、121.89、118

50

.77、118.65、118.56、32.22、29.66、29.37、29.30、29.22、27.94、27.79、27.68、27.42、15.59、15.52、14.83、14.12、14.03、12.71、12.65； MS (M+1)⁺ 465、466、467、468、469 (スズ同位体パターン)

【 0 0 8 5 】

D . 3 - エチルスルファニル - 5 - ナフタレン - 1 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン

1 , 4 - ジオキサン (8 m L) 中の表題 C の化合物、3 - エチルスルファニル - 5 - トリブチルスタニル - イミダゾ - [1 , 5 - a] ピリジン (5 5 0 m g 、 1 . 1 8 m m o l) 溶液に、1 - ブロモナフタレン (0 . 1 8 m L 、 1 . 2 9 m m o l) を加え、続いてトリス (ジベンジリジンアセトン) ジパラジウム (0) (3 8 m g 、 0 . 0 4 1 m m o l) 、トリ - t - ブチルホスフィン (8 0 μ L 、 0 . 3 2 9 m m o l) およびフッ化セシウム (3 9 6 m g 、 2 . 6 m m o l) を加える。懸濁液を窒素下で密封試験管中にて2日間100 に加熱する。混合物を冷却し、エチルエーテルで希釈し、そして短いシリカプラグを通じて濾過する。該溶媒を減圧濃縮し、そして残渣をヘキサン中10%酢酸エチルを用い、シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、3 - エチルスルファニル - 5 - ナフタレン - 1 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジンを琥珀色の油状物として得る。

¹H-NMR (CDCl₃) 8.01 (dd、J = 7.5、1.8、1H)、7.93 (d、J = 8.1、1H)、7.61 (s、1H)、7.58-7.47 (m、4H)、7.41-7.32 (m、2H)、6.78 (dd、J = 9.0、6.6、1H)、6.51 (dd、J = 6.6、1.2、1H)、2.66 (q、J = 7.2、2H)、0.86 (t、J = 7.2、3H)； MS (M+1)⁺ 305

【 0 0 8 6 】

E . 5 - ナフタレン - 1 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジンヒドロクロライド

ラネーニッケル懸濁液 (1 m L 、 Fluka Cat. No. 83440) を表題 D の化合物の溶液、エタノール (1 5 m L) 中の3 - エチルスルファニル - 5 - ナフタレン - 1 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン (2 6 8 m g 、 0 . 8 8 m m o l) に加え、環流温度にて一晩加熱する。さらにラネーニッケル (1 m L) を加え、そして反応混合物をさらに3日間、出発物質が完全に消えるのをMSが示すまで、環流温度にて加熱する。触媒を濾過で取り除き、エタノールにて洗浄する。合一した濾液を減圧濃縮する。残渣を、エチルエーテルを溶離剤として用い、シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製して、5 - ナフタレン - 1 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジンを琥珀色の膜として得る。塩酸塩をアセトン中でHClのエーテル化溶液 (1 . 2 e q .) を加えることで製造する。生成沈殿物をアセトニトリルにより再結晶化し、5 - ナフタレン - 1 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジンヒドロクロライド (m . p . 222 ~ 223) を得る。

¹H-NMR、(MeOH-d₄) 8.71 (s、1H)、8.21 (d、J = 8.1、1H)、8.16 (s、1H)、8.13 (d、J = 16.3、1H)、8.04 (d、J = 17、1H)、7.98-7.70 (m、2H)、7.61 (dt、J = 5.6、1.2、1H)； 7.53-7.40、m、(3H)； 7.28 (d、J = 7.7、1H)；

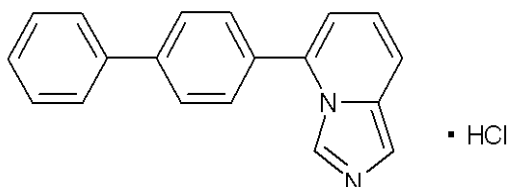
¹³C-NMR (MeOH-d₄) 135.8、135.53、132.84、132.68、131.96、130.34、130.13、129.81、129.11、128.15、127.04、126.18、125.60、124.79、120.93、119.43、116.50、112.96； MS (M+1)⁺ 245

【 0 0 8 7 】

実施例 2

5 - ビフェニル - 4 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジンヒドロクロライド

【 化 1 6 】



10

20

30

40

50

表題化合物を実施例 1 と同じように製造する。(m.p.240~242)

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4) 9.43 (s, 1H)、8.14 (d, J = 1.5, 1H)、7.93-7.82 (m, 5H)、7.74 - 7.71 (m, 2H)、7.53-7.47 (m, 2H)、7.44-7.37 (m, 2H)、7.19 (dd, J = 6.0, 0.9, 1H)

$^{13}\text{C} - \text{NMR}$ (MeOH- d_4) 145.11、141.09、137.29、132.94、131.80、130.29、130.19、129.32、128.16、126.36、125.42、119.26、118.84、112.72 ; MS (M+1) $^+$ 271

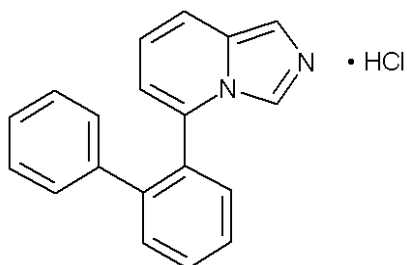
【 0 0 8 8 】

実施例 3

5 - ビフェニル - 2 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジンヒドロクロライド

【 化 1 7 】

10



表題化合物を実施例 1 と同じように製造する。(m.p.200~201)

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4) 8.75 (s, 1H)、7.86 (d, J = 1.3, 1H)、7.79-7.35 (m, 2H)、7.69 - 7.62 (m, 3H)、7.33 (dd, J = 6.8, 2.4, 1H)、7.26-7.21 (m, 3H) ; 7.17-7.12 (m, 3 H) 20

$^{13}\text{C} - \text{NMR}$ (MeOH- d_4) 142.64、140.92、137.14、132.71、132.32、132.23、131.95、131.18、129.94、129.58、129.26、129.14、129.04、125.91、125.70、121.22、118.73、112.49 ; MS (M+1) $^+$ 271

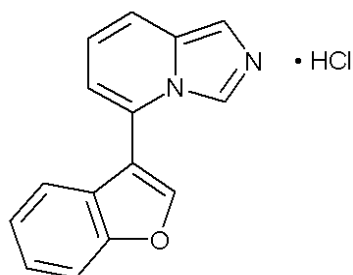
【 0 0 8 9 】

実施例 4

5 - ベンゾフラン - 3 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジンヒドロクロライド

【 化 1 8 】

30



表題化合物を実施例 1 と同じように製造する。(m.p.96~98)

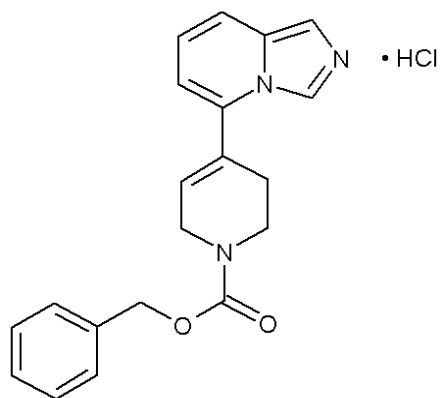
$^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4) 9.40 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.93 (dd, J = 9.0、1H)、7.72 (d, J = 6.0, 1H)、7.58 (d, J = 9.0, 1H)、7.50 (t, J = 6.0, 1H)、7.41 (m, 3H) ; MS (M+1) $^+$ 234 40

【 0 0 9 0 】

実施例 5

4 - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルヒドロクロライド

【化 19】



10

表題化合物を実施例 1 と同じように製造する。(m.p.149 ~ 152)

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4) 8.08 (s, 1H)、7.80 (d, $J = 7.3$, 1H)、7.39-7.29 (m, 5H)、7.05 (d, $J = 5.8$, 1H)、6.41 (s, 1H)、5.19 (s, 2H)、4.28 (s, 2H)、3.83 (s, 2H)、2.60 (s, 2H); MS (M+1) $^+$ 333

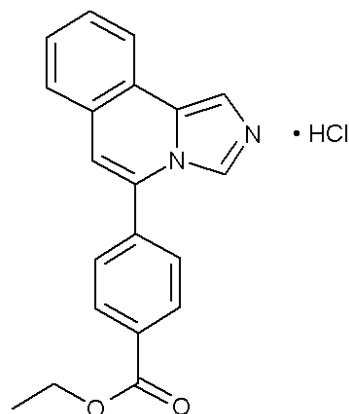
【0091】

実施例 6

4 - イミダゾ [5 , 1 - a] イソキノリン - 5 - イル - 安息香酸エチルエステルヒドロクロライド

20

【化 20】



30

表題化合物を実施例 1 と同じように製造する。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) 8.24 (d, $J = 8.1$, 2H)、8.07 (d, $J = 6.4$, 2H)、7.93 (s, 1H)、7.77 (d, $J = 8.1$, 2H)、7.63 (d, $J = 7.7$, 1H)、7.56 (t, $J = 7.4$, 1H)、7.46 (t, $J = 7.3$, 1H)、6.8 (s, 1H)、4.45 (q, $J = 7.1$, 2H)、1.45 (t, $J = 7.1$, 3H); MS (M+1) $^+$ 316

【手続補正書】

【提出日】平成16年11月26日(2004.11.26)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

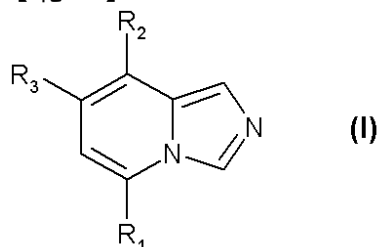
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

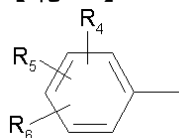
【化 1】



〔式中〕

R₁ はシクロアルキル、ヘテロシクリルまたは式

【化 2】



〔式中〕

R₄ はシクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであるか；または

R₄ は、R₅ および R₆ のいずれもが水素でない場合には、所望により置換されたアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルであり；

R₅ は水素、ハロゲン、シアノ、アルコキシまたはリフルオロメチルであるか；または

R₄ および R₅ が互いに隣り合った炭素原子と結合している場合には、R₄ および R₅ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成するか；または

R₄ および R₅ が互いに隣り合った炭素原子と結合している場合には、R₄ および R₅ は一緒に、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成し；

R₆ は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、所望により置換された低級アルキル、所望により置換されたアミノ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルホニルまたはカルバモイルである）

のアリール基であり；

R₂ および R₃ は、独立して水素、トリフルオロメチルまたはアルコキシであるか；または

R₂ および R₃ はそれらが結合している炭素原子と一緒に、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成するか；または

R₂ および R₃ は一緒に、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成する。）

で示される化合物もしくはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R₁ がヘテロシクリルであり；

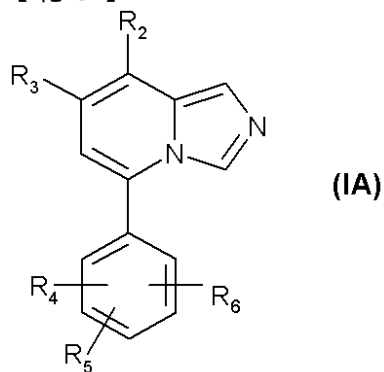
R₂ および R₃ が水素である；

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 (I A)

【化 3】



〔式中

R₂ および R₃ は、独立して水素、トリフルオロメチルまたはアルコキシであるか；または

R₂ および R₃ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成するか；または

R₂ および R₃ は、一緒にあってアルキレンとなり、それらが結合している炭素原子と一緒にあって 4 ~ 7 - 員環を形成し；

R₄ は、シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであるか；または

R₄ は、R₅ および R₆ のいずれもが水素でない場合には、所望により置換されたアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルであり；

R₅ は、水素、ハロゲン、シアノ、アルコキシまたはトリフルオロメチルであるか；または

R₄ および R₅ が互いに隣り合った炭素原子と結合している場合には、R₄ および R₅ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成し；

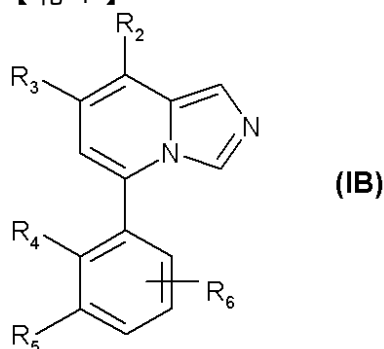
R₆ は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、所望により置換された低級アルキル、所望により置換されたアミノ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルホニルまたはカルバモイルである。〕

の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

式 (I B)

【化 4】



〔式中

R₂ および R₃ は、独立して水素、トリフルオロメチルまたはアルコキシであるか；または

R₂ および R₃ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 ~ 6 - 員環を形成し；

R₄ はシクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであるか；または

R₄ は、R₅ および R₆ のいずれもが水素でない場合には、ヒドロキシ、ハロゲンまたは

トリフルオロメチルであり；

R₅ は水素、ハロゲン、シアノ、アルコキシまたはトリフルオロメチルであるか；または R₄ および R₅ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成し；

R₆ は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、所望により置換された低級アルキル、所望により置換されたアミノ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルホニルまたはカルバモイルである。]

の請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R₂ および R₃ が水素である；

請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R₄ が単環式アリールまたはヘテロアリールであり；

R₅ が水素であり；

R₆ が水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチルまたはアルコキシである；

請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R₄ および R₅ が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、所望により置換された芳香族性またはヘテロ芳香族性 5 - または 6 - 員環を形成し；

R₆ は水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチルまたはアルコキシである；

請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

5 - ナフタレン - 1 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン；

5 - ビフェニル - 4 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン；

5 - ビフェニル - 2 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン；

5 - ベンゾフラン - 3 - イル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン；および

4 - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル；

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

哺乳類のアルドステロン合成酵素活性の阻害方法であって、それを必要とする哺乳類に治療上有効量の請求項 1 の化合物を投与することを含んでなる方法。

【請求項 10】

哺乳類のアルドステロン合成酵素活性に関連した症状の予防および / または処置の方法であって、それを必要とする哺乳類に治療上有効量の請求項 1 の化合物を投与することを含んでなる方法。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の方法であって、治療上有効量の抗 - 肥満剤、抗 - 高血圧剤、強心剤または脂質低下剤との組み合わせで該化合物を投与することを含んでなる方法。

【請求項 12】

哺乳類のアルドステロン合成酵素活性に関連した症状の予防および / または処置の方法であって、それを必要とする哺乳類に治療上有効量の請求項 4 の化合物を投与することを含んでなる方法。

【請求項 13】

低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、腎不全、とりわけ慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、X 症候群、肥満症、腎障害、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、膠原形成の増加、線維症並びに高血圧および内皮の機能障害に続くリモデリングの処置方法であって、それを必要とする哺乳類に治療上有効量の請求項 1 の化合物を投与することを含んでなる方法。

【請求項 14】

1 またはそれ以上の薬学的に許容される担体との組み合わせで、治療上有効量の請求項 1 の化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 15】

治療上有効量の抗 - 肥満剤、抗 - 高血圧剤、強心剤または脂質低下剤との組み合わせで治療上有効量の請求項 1 の化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 16】

低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、心筋梗塞後、再狭窄、膠原形成の増加、線維症、高血圧に続くリモデリング、内皮の機能障害、腎不全、腎障害、X 症候群および肥満症の処置のための請求項 14 または 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 1 の化合物および抗 - 肥満剤、抗 - 高血圧剤、強心剤または脂質低下剤から選択される他の治療剤を含んでなる、組み合わせ。

【請求項 18】

医薬としての使用のための、請求項 1 ~ 8 のいずれかひとつに記載の化合物。

【請求項 19】

医薬としての使用のための、請求項 17 に記載の組み合わせ。

【請求項 20】

アルドステロン合成酵素活性に関連した症状の予防および / または処置のための医薬組成物の製造のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物または請求項 17 に記載の組み合わせの使用。

【請求項 21】

アルドステロン合成酵素活性に関連した症状が、低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、腎不全、とりわけ慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、X 症候群、肥満症、腎障害、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、膠原形成の増加、線維症並びに高血圧および内皮の機能障害に続くリモデリングからなる群から選択される、請求項 20 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

構造上関連する化合物は、それぞれトロンボキサン合成酵素阻害剤およびアロマターゼ阻害剤として米国特許 4,588,732 および 4,617,307 に記載されている。イミダゾピリジンが記載されている米国特許 6,037,349 は、アンギオテンシン II に対するアンタゴニスト能を有する本発明化合物とは、その基本的な構造において異なる。

本発明の化合物は P450 酵素、すなわちアルドステロン合成酵素の阻害剤であり、それゆえアルドステロンが仲介する症状の処置のために使用しうる。従って、式 (I) で示される該化合物は、低カリウム血症、高血圧、鬱血性心不全、腎不全、とりわけ慢性腎不全、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、X 症候群、肥満症、腎障害、心筋梗塞後、冠動脈心疾患、膠原形成の増加、線維症並びに高血圧および内皮の機能障害に続くリモデリングの予防、進行の遅延、または処置に使用しうる。好ましいのは、アルドステロン合成酵素の選択的阻害剤であって、シトクローム P450 酵素群の全体的な阻害による望まない副作用が全くない式 (I) で示される化合物である。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 03/12851
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 A61P9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) PAJ, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 588 732 A (BROWNE LESLIE J) 13 May 1986 (1986-05-13) claim 18; examples 3,4,7-10	1-5, 14-16
X	US 4 617 307 A (BROWNE LESLIE J) 14 October 1986 (1986-10-14) examples 3, 3d, 3e,3f,5 claims	1-5, 14-16
A	US 6 037 349 A (SOMBROEK JOHANNES ET AL) 14 March 2000 (2000-03-14) column 2, line 37 -column 2, line 41; claims 1-13; examples 1-17	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 March 2004		22/03/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/12851

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 9-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12851

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4588732	A	13-05-1986	AT 33651 T 15-05-1988
			AU 576484 B2 01-09-1988
			AU 2270383 A 28-06-1984
			CA 1250845 A1 07-03-1989
			DE 3376324 D1 26-05-1988
			DK 586483 A ,B, 22-06-1984
			EP 0114573 A1 01-08-1984
			ES 8609318 A1 16-12-1986
			FI 834665 A ,B, 22-06-1984
			GR 81356 A1 11-12-1984
			IE 56422 B1 31-07-1991
			IL 70485 A 27-02-1987
			JP 1723293 C 24-12-1992
			JP 4007348 B 10-02-1992
			JP 59118785 A 09-07-1984
			KR 9100440 B1 25-01-1991
			NO 834711 A ,B, 22-06-1984
			NZ 206652 A 12-11-1986
			PH 23147 A 11-05-1989
			PT 77858 A ,B 01-01-1984
			US 4889861 A 26-12-1989
			US 5428160 A 27-06-1995
			US 4728645 A 01-03-1988
			ZA 8309439 A 25-07-1984
US 4617307	A	14-10-1986	AT 62415 T 15-04-1991
			AU 589565 B2 19-10-1989
			AU 4385785 A 02-01-1986
			BG 60262 B2 31-03-1994
			BG 60305 B2 27-05-1994
			BG 60306 B2 27-05-1994
			BG 60307 B2 27-05-1994
			BG 60352 B2 15-08-1994
			BG 60353 B2 15-08-1994
			BG 60402 B2 28-02-1995
			CA 1276633 C 20-11-1990
			CS 8504449 A2 12-07-1989
			CS 8608018 A2 12-07-1989
			CS 8608019 A2 12-07-1989
			CS 8608021 A2 12-07-1989
			CY 1750 A 03-06-1994
			DD 237510 A5 16-07-1986
			DE 3582452 D1 16-05-1991
			DK 170302 B1 31-07-1995
			EP 0165904 A2 27-12-1985
			ES 8702406 A1 16-03-1987
			ES 8802048 A1 01-06-1988
			ES 8802155 A1 16-06-1988
			ES 8801262 A1 01-03-1988
			ES 8800681 A1 01-02-1988
			ES 8802049 A1 01-06-1988
			FI 852399 A ,B, 21-12-1985
			FI 882863 A ,B, 15-06-1988
			GR 851487 A1 25-11-1985
			HK 23494 A 25-03-1994
			HU 37936 A2 28-03-1986
			IE 58070 B1 30-06-1993
			IL 75546 A 18-01-1990

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/12851

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4617307 A		JP 1724559 C	24-12-1992
		JP 4007746 B	12-02-1992
		JP 61012688 A	21-01-1986
		KR 9008566 B1	24-11-1990
		MX 9203369 A1	01-09-1992
		NO 852474 A ,B,	23-12-1985
		NZ 212483 A	28-10-1988
		PH 23390 A	26-07-1989
		PL 254099 A1	09-09-1986
		PL 145103 B1	31-08-1988
		PL 145348 B1	30-09-1988
		PL 145814 B1	30-11-1988
		PL 145104 B1	31-08-1988
		PL 145105 B1	31-08-1988
		PT 80661 A ,B	01-07-1985
		RO 92583 A1	30-11-1987
		SG 142193 G	31-03-1994
US 6037349 A	14-03-2000	DE 4110019 A1	01-10-1992
		US 5798364 A	25-08-1998
		AT 194005 T	15-07-2000
		AU 655458 B2	22-12-1994
		AU 1314192 A	01-10-1992
		CA 2063926 A1	28-09-1992
		CZ 9200782 A3	14-04-1993
		DE 59209843 D1	27-07-2000
		DK 505893 T3	02-10-2000
		EP 0505893 A1	30-09-1992
		ES 2148156 T3	16-10-2000
		GR 3034230 T3	29-12-2000
		HU 63165 A2	28-07-1993
		IE 920968 A1	18-11-1992
		JP 3382963 R2	04-03-2003
		JP 5125077 A	21-05-1993
		KR 253772 B1	01-09-2000
		MX 9201317 A1	01-10-1992
		PT 505893 T	29-12-2000

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
			A 6 1 P	9/12	
			A 6 1 P	13/12	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(81) 指定国 EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, I
E, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, D
M, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI
, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

F ターム(参考) 4C065 BB06 CC01 CC09 DD02 EE02 HH02 JJ01 KK01 LL01 PP03
PP12 PP18
4C084 AA19 ZA361 ZA362 ZA421 ZA422 ZA451 ZA452 ZA541 ZA542 ZA701
ZA702 ZA811 ZA812 ZC202 ZC211 ZC212
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA02 MA04 ZA36 ZA37 ZA42
ZA45 ZA54 ZA70 ZA81 ZC20 ZC21

【要約の続き】

使用しうる。好ましいのは、アルドステロン合成酵素の選択的阻害剤であって、シトクローム P 4 5 0 酵素群の全体的な阻害による望まない副作用が全くない式 (I) で示される化合物である。