

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5944010号
(P5944010)

(45) 発行日 平成28年7月5日(2016.7.5)

(24) 登録日 平成28年6月3日(2016.6.3)

(51) Int. Cl.		F I	
C07C 233/47	(2006.01)	C07C 233/47	CSP
C07D 317/34	(2006.01)	C07D 317/34	
C07C 271/22	(2006.01)	C07C 271/22	
C07C 243/28	(2006.01)	C07C 243/28	
A61K 31/197	(2006.01)	A61K 31/197	

請求項の数 33 (全 181 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-540076 (P2014-540076)
 (86) (22) 出願日 平成24年11月1日 (2012.11.1)
 (65) 公表番号 特表2015-505298 (P2015-505298A)
 (43) 公表日 平成27年2月19日 (2015.2.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/063036
 (87) 国際公開番号 W02013/067163
 (87) 国際公開日 平成25年5月10日 (2013.5.10)
 審査請求日 平成27年9月25日 (2015.9.25)
 (31) 優先権主張番号 61/554,625
 (32) 優先日 平成23年11月2日 (2011.11.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 514190040
 セラヴァンス バイオファーマ アール&
 ディー アイピー, エルエルシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サンフランシスコ, ゲ
 ートウェイ ブールバード 901
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

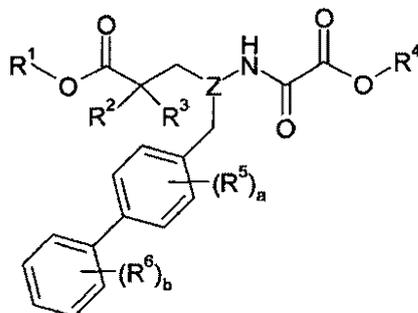
(54) 【発明の名称】 ネブリライシン阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物：

【化238】

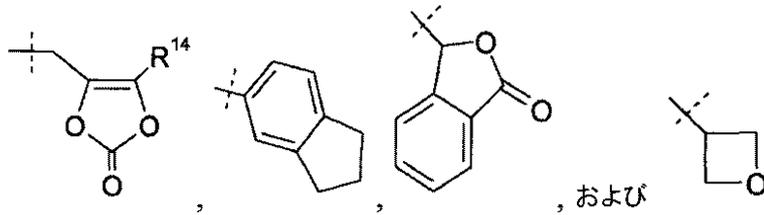


(I)

(式中、

R¹ は、H、-C₁₋₈アルキル、-C₁₋₃アルキレン-C₆₋₁₀アリール、-C₁₋₃アルキレン-C₁₋₉ヘテロアリール、-C₃₋₇シクロアルキル、-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃、-C₁₋₆アルキレン-OC(O)R¹⁰、-C₁₋₆アルキレン-NR¹¹R¹²、-C₁₋₆アルキレン-C(O)R¹³、-C₀₋₆アルキレンモルホリニル、-C₁₋₆アルキレン-SO₂-C₁₋₆アルキル、

【化239】



から選択され、

R^{10} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、
 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH$
 $(R^{15})-NH_2$ 、 $-CH(R^{15})-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および
 $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ から選択され、 R^{11} および R^{12} は、独立して、 H
 $-C_{1-6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^{11} および R^{12} は
 $-(CH_2)_{3-6}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-$ 、もしくは $-(CH_2)_2O(C$
 $H_2)_2-$ として一緒になり、 R^{13} は、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ベンジル、お
 よび $-NR^{11}R^{12}$ から選択され、 R^{14} は、 $-C_{1-6}$ アルキルまたは $-C_{0-6}$ ア
 ルキレン- C_{6-10} アリールであり、 R^{15} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、
 フェニル、またはベンジルであり、

R^2 は、 $-OR^{21}$ もしくは $-CH_2OR^{21}$ であり、 R^3 は、 H もしくは $-CH_3$ であ
 り、 R^{21} は、 H 、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-CH(R^{22})-NH$
 $_2$ 、 $-C(O)-CH(R^{22})-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、もしくは $-P$
 $(O)(OR^{23})_2$ であり、 R^{22} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、
 もしくはベンジルであり、 R^{23} は、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、もしくはフェニルである
 か、または

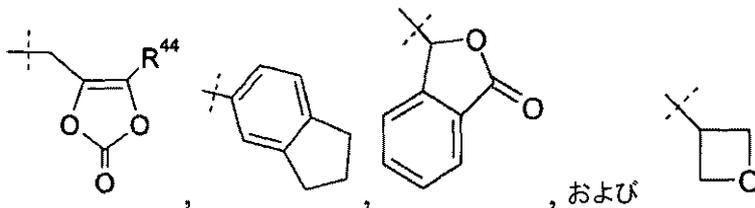
R^2 は、 R^1 と一緒になって、 $-OCR^{15}R^{16}$ もしくは $-CH_2O-CR^{15}R^{16}$
 $-$ を形成し、 R^3 は、 H および $-CH_3$ から選択され、 R^{15} および R^{16} は、独立し
 て、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、および $-O-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択されるか、
 もしくは R^{15} および R^{16} は、一緒になって、 $=O$ を形成するか、または

R^2 は、 R^3 と一緒になって、 $-CH_2-O-CH_2-$ もしくは $-CH_2-CH_2-$ を形
 成するか、または R^2 および R^3 は両方とも $-CH_3$ であり、

Z は、 $-CH-$ および $-N-$ から選択され、

R^4 は、 H 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{1-8}$ アルキル、 $-C$
 $_1-3$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{6-10}$ アリ
 ール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[$
 $(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{40}$ 、 $-C_{1-6}$
 アルキレン- $NR^{41}R^{42}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{43}$ 、 $-C_{0-6}$ アル
 キレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2-C_{1-6} アルキル、

【化240】



から選択され、

R^{40} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、
 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、 $-NR^{41}R^{42}$ 、 $-CH$
 $(R^{45})-NH_2$ 、 $-CH(R^{45})-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および - 50

$\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ から選択され、 R^{41} および R^{42} は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^{41} および R^{42} は、 $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3-$ 、もしくは $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ として一緒になり、 R^{43} は、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-$ ベンジル、および $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ から選択され、 R^{44} は、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルまたは $-\text{C}_{0-6}$ アルキレン- C_{6-10} アリールであり、 R^{45} は、 H 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、

a は、 0 または 1 であり、 R^5 は、 H 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、および $-\text{CN}$ から選択され、

b は、 0 または $1-3$ の整数であり、各 R^6 は、独立して、 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{CF}_3$ から選択され、

R^1 および R^4 における各アルキル基は、 $1-8$ 個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

前記ビフェニル上のメチレンリンカーは、 1 または 2 つの $-\text{C}_{1-6}$ アルキル基またはシクロプロピルで場合によって置換されている)

または薬学的に許容されるその塩。

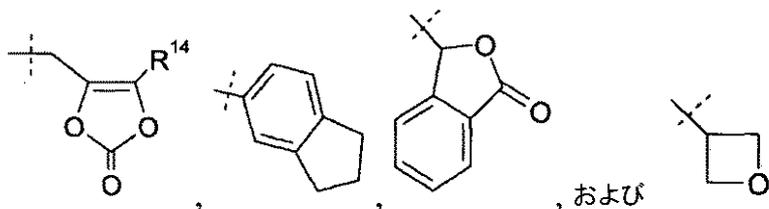
【請求項 2】

R^1 が H である、請求項 1 に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

R^1 が、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $-\text{[(CH}_2)_2\text{O}]_{1-3}\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- $\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

【化 2 4 1】



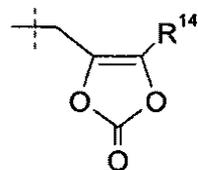
から選択されるか、

または R^1 が、 R^2 と一緒になって、 $-\text{OCR}^{15}\text{R}^{16}-$ もしくは $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$ を形成する、請求項 1 に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

R^1 が、 H 、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン- $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、および

【化 2 4 2】



から選択され、

R^{10} が、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、または $-\text{CH}[\text{R}^{15}]-\text{NHCOO}-\text{C}_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} が $-\text{C}_{1-6}$ アルキルであり、 R^{15} が $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり、 R^1 における各アルキル基が、 $1-8$ 個のフルオロ原子で場合によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

10

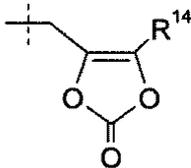
20

30

40

50

R^1 が、 H 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_6CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-CH_3$ 、および
 【化 2 4 3】



10

から選択され、

R^{14} が $-CH_3$ である、請求項 4 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

R^2 が $-OR^{21}$ であり、 R^3 が H であり、 R^{21} が H である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

R^2 が $-OR^{21}$ であり、 R^3 が $-CH_3$ であり、 R^{21} が H である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 8】

R^2 が $-CH_2OR^{21}$ であり、 R^3 が H であり、 R^{21} が H である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

R^2 が $-CH_2OR^{21}$ であり、 R^3 が $-CH_3$ であり、 R^{21} が H である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

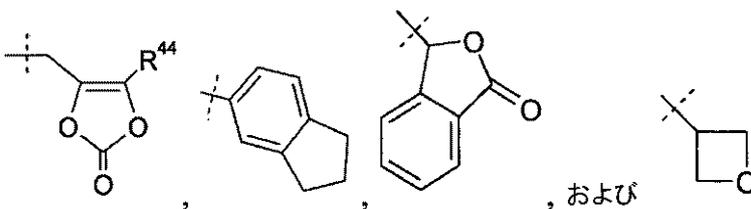
R^4 が H である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 11】

R^4 が、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- O - C_{1-8} アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- O - C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{40}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{41}R^{42}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{43}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2 - C_{1-6} アルキル、

【化 2 4 4】



40

から選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

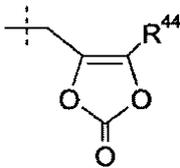
【請求項 12】

R^4 が、 H 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- O - C_{1-8} アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- O - C_{6-10} アリール、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、お

50

よび

【化245】



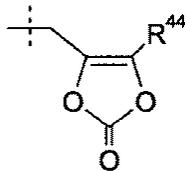
から選択され、 R^{44} が $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^4 における各アルキル基が、1～8個のフルオロ原子で場合によって置換されている、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項13】

R^4 が、 H 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3-O-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-O$ -フェニル、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、および

【化246】



20

から選択され、 R^{44} が $-CH_3$ である、請求項12に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項14】

a が0であるか、または a が1であり、かつ R^5 がハロゲンである、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項15】

b が0であるか、または b が1であり、かつ R^6 がハロゲンであるか、または b が2であり、かつ各 R^6 が、独立して、ハロゲンおよび $-CH_3$ から選択される、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項16】

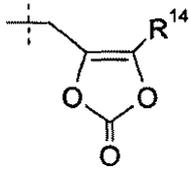
a が0であり、かつ b が0であるか、または
 a が0であり、 b が1であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは4'-フルオロであるか、または
 a が0であり、 b が2であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、5'-クロロもしくは2'-メチル、5'-クロロもしくは2',5'-ジクロロであるか、または
 a が1であり、 R^5 が3'-クロロであり、かつ b が0であるか、または a が1であり、 R^5 が3'-クロロであり、 b が1であり、かつ R^6 が3'-クロロであるか、または
 a が1であり、 R^5 が3'-クロロであり、 b が2であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、5'-クロロである、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項17】

R^1 が、 H 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、および

【化247】



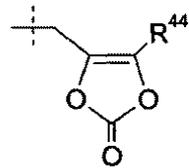
から選択され、 R^{10} が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、または $-CH$
 $[R^{15}] - NHC(O)O - C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} が $-C_{1-6}$ アルキルで
 あり、 R^{15} が $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^1 における各アルキル基が、1~8個のフ
 ルオロ原子で場合によって置換されており、

10

Zが、 $-CH-$ および $-N-$ から選択され、

R^4 が、 H 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン $-O-C_{1-8}$ アルキル、 $-C$
 $_{1-3}$ アルキレン $-O-C_{6-10}$ アリール、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、およ
 び

【化248】



から選択され、 R^{44} が $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^4 における各アルキル基が、1~
 8個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

20

aが0であり、かつbが0であるか、またはaが0であり、bが1であり、かつ R^6 がハ
 口であるか、またはaが0であり、bが2であり、かつ一方の R^6 がハ口であり、他方の
 R^6 が、ハ口もしくは $-CH_3$ であるか、またはaが1であり、 R^5 がハ口であり、かつ
 bが0であるか、またはaが1であり、 R^5 がハ口であり、bが1であり、かつ R^6 がハ
 口であるか、またはaが1であり、 R^5 がハ口であり、bが2であり、かつ各 R^6 がハ口
 であり、

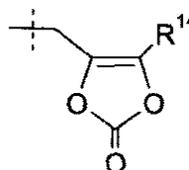
前記ビフェニル上のメチレンリンカーが、2つの $-CH_3$ 基で場合によって置換されてい
 る、請求項6に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項18】

R^1 が、 H 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-($
 $CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_6CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-$
 $CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC$
 $(O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OC$
 H_2CH_3 、 $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-CH_3$
 、および

【化249】



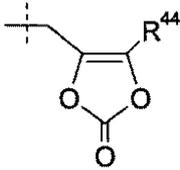
から選択され、 R^{14} が $-CH_3$ であり、

R^4 が、 H 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-($
 $CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-$
 $(CH_2)_3-O-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ フェニル、 $-(CH_2)_2OC$
 H_3 、および

40

50

【化250】



から選択され、R⁴⁴が -CH₃ であり、

aが0であり、かつbが0であるか、またはaが0であり、bが1であり、かつR⁶が、
2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは4'-フルオロであるか、
またはaが0であり、bが2であり、かつR⁶が、2'-フルオロ、5'-クロロもしくは
2'-メチル、5'-クロロもしくは2', 5'-ジクロロであるか、またはaが1であ
り、R⁵が3'-クロロであり、かつbが0であるか、またはaが1であり、R⁵が3'-ク
ロロであり、bが1であり、かつR⁶が3'-クロロであるか、またはaが1であり、R
⁵が3'-クロロであり、bが2であり、かつR⁶が2'-フルオロ、5'-クロロである
、請求項17に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項19】

R¹が、Hまたは -C₁₋₈ アルキルであり、Zが -N- であり、R⁴が、Hまたは -
C₁₋₈ アルキルであり、aおよびbが0である、請求項7に記載の化合物または薬学的
に許容されるその塩。

20

【請求項20】

R¹およびR⁴がHである、請求項19に記載の化合物または薬学的に許容されるその
塩。

【請求項21】

R¹が、Hまたは -C₁₋₈ アルキルであり、Zが -CH- であり、R⁴が、Hまたは
-C₁₋₈ アルキルであり、aが0であるか、またはaが1であり、かつR⁵が八口であ
り、bが0であるか、またはbが1もしくは2であり、かつR⁶が八口であり、前記ピフ
エニル上のメチレンリンカーが、2つの -CH₃ 基で場合によって置換されている、請求
項8に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項22】

R¹が、H、-CH₂CH₃、または -(CH₂)₃CH₃ であり、R⁴がHであり、
aが0であるか、またはaが1であり、かつR⁵が3'-クロロであり、bが0であるか、
またはbが1であり、かつR⁶が、2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、も
しくは4'-フルオロである、請求項21に記載の化合物または薬学的に許容されるその
塩。

30

【請求項23】

R¹が、Hまたは -C₁₋₈ アルキルであり、Zが -CH- であり、R⁴が、Hまたは
-C₁₋₈ アルキルであり、aが0であり、かつbが0であるか、またはbが1であり、
かつR⁶が八口である、請求項9に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項24】

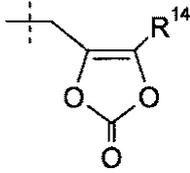
R¹が、Hまたは -CH₂CH₃ であり、R⁴が、Hまたは -CH₂CH(CH₃)₂
であり、bが0であるか、またはbが1であり、かつR⁶が、2'-フルオロ、3'-フ
ルオロ、3'-クロロ、もしくは4'-フルオロである、請求項23に記載の化合物また
は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項25】

R¹が、H、-C₁₋₈ アルキル、-C₁₋₆ アルキレン -OC(O)R¹⁰、および

【化251】

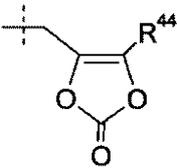


から選択され、 R^{10} が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、または $-CH$
 $[R^{15}] - NHC(O)O - C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} が $-C_{1-6}$ アルキルで
 あり、 R^{15} が $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^1 における各アルキル基が、1~8個のフル
 オロ原子で場合によって置換されており、

10

R^4 が、 H 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン $-O-C_{1-8}$ アルキル、 $-C$
 $_{1-3}$ アルキレン $-O-C_{6-10}$ アリール、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、およ
 び

【化252】



から選択され、 R^{44} が $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^4 における各アルキル基が、1~
 8個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

20

a が0であり、かつ b が0であるか、または a が0であり、 b が1であり、かつ R^6 が、
 2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは4'-フルオロであるか、ま
 たは a が0であり、 b が2であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、5'-クロロもしくは
 2'-メチル、5'-クロロもしくは2', 5'-ジクロロであるか、または a が1であ
 り、 R^5 が3'-クロロであり、かつ b が0であるか、または a が1であり、 R^5 が3'-ク
 ロロであり、 b が1であり、かつ R^6 が3'-クロロであるか、または a が1であり、 R
 5 が3'-クロロであり、 b が2であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、5'-クロロであ
 り、

30

前記ビフェニル上のメチレンリンカーが、2つの $-CH_3$ 基で場合によって置換されてい
 る、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

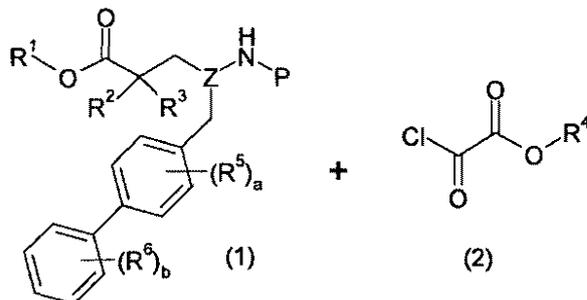
【請求項26】

R^2 が、 $-OR^{21}$ または $-CH_2OR^{21}$ であり、 R^3 が、 H または $-CH_3$ であり
 、 R^{21} が H である、請求項25に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項27】

式1の化合物を、式2の化合物とカップリングすることによって、式Iの化合物を生成
 するステップ

【化253】



40

(式中、 $R^1 \sim R^6$ 、 a 、および b は請求項1で定義された通りであり、 P は、 H および
 アミノ保護基から選択され、前記アミノ保護基は、 t -ブトキシカルボニル、トリチル、

50

ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、およびt-ブチルジメチルシリルから選択される)を含み、Pがアミノ保護基である場合、前記式1の化合物を脱保護するステップをさらに含む、請求項1から26のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を調製するためのプロセス。

【請求項28】

請求項1から26のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物。

【請求項29】

アデノシン受容体アンタゴニスト、 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 β_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、二重作用性 β_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ β_2 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、進行糖化終末産物ブレイカー、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシターゼ阻害剤、アミノペプチダーゼN阻害剤、アンドロゲン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および二重作用性アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシン阻害剤、アンジオテンシン変換酵素2アクチベーターおよび刺激物質、アンジオテンシン-IIIワクチン、抗凝血剤、抗糖尿病剤、下痢止剤、抗緑内障剤、抗脂質剤、抗侵害受容性剤、抗血栓剤、AT₁受容体アンタゴニストおよび二重作用性AT₁受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤および多官能性アンジオテンシン受容体遮断剤、ブラジキニン受容体アンタゴニスト、カルシウムチャネル遮断剤、チマーゼ阻害剤、ジゴキシン、利尿剤、ドーパミンアゴニスト、エンドセリン変換酵素阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、HMG-CoA還元酵素阻害剤、エストロゲン、エストロゲン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤、筋弛緩剤、ナトリウム利尿ペプチドおよびこれらの類似体、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体アンタゴニスト、ネプリライシン阻害剤、一酸化窒素ドナー、非ステロイド性抗炎症剤、N-メチルD-アスパラギン酸受容体アンタゴニスト、オピオイド受容体アゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン類似体、プロスタグランジン受容体アゴニスト、レニン阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ナトリウムチャネル遮断剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質およびアクチベーター、三環式抗うつ剤、バソプレッシン受容体アンタゴニストならびにこれらの組合せから選択される治療剤をさらに含む、請求項28に記載の薬学的組成物。

【請求項30】

前記治療剤がAT₁受容体アンタゴニストである、請求項29に記載の薬学的組成物。

【請求項31】

療法で使用するための組成物であって、請求項1から26のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、組成物。

【請求項32】

高血圧、心不全、または腎疾患の処置において使用するための組成物であって、請求項31に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、組成物。

【請求項33】

高血圧、心不全、または腎疾患を処置するための医薬の製造のための、請求項1から26のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

発明の分野

本発明は、ネプリライシン阻害活性を有する新規化合物に関する。本発明はまた、このような化合物を含む薬学的組成物、このような化合物を調製するためのプロセスおよび中

10

20

30

40

50

間体、ならびに高血圧、心不全、肺高血圧、および腎疾患などの疾患を処置するためにこのような化合物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

技術水準

ネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ、EC 3.4.24.11）（NEP）、は、脳、腎臓、肺、消化管、心臓、および末梢血管系を含めた多くの器官および組織に見出される内皮細胞膜結合 Zn^{2+} メタロペプチダーゼである。NEPは、いくつかの内因性ペプチド、例えばエンケファリン、循環ブラジキニン、アンジオテンシンペプチド、およびナトリウム利尿ペプチドなどを分解および不活化する（このうち後者は、例えば、血管拡張およびナトリウム排泄増加/利尿、ならびに心肥大および心室性線維症の阻害などを含めたいくつかの作用を有する）。したがって、NEPは、血圧ホメオスタシスおよび循環器系の健康に対して重要な役割を果たす。

10

【0003】

NEP阻害剤、例えばチオルファン、カンドキサトリル、およびカンドキサトリラトなどが見込みのある治療剤として研究されてきた。NEPとアンジオテンシン-I変換酵素（ACE）の両方を阻害する化合物もまた公知であり、オマパトリラト、ジェムパトリラト、およびサムパトリラトが挙げられる。バソペプチダーゼ阻害剤と呼ばれる、この後者のクラスの化合物は、Roblら、（1999年）Exp. Opin. Ther. Patents、9巻（12号）：1665～1677頁に記載されている。

20

【0004】

Ksanderら、（1995年）、J. Med. Chem. 38巻：1689～1700頁は、以下の式のジカルボン酸ジペプチドNEP阻害剤について記載している。

【0005】

【化1】



30

化合物	R	IC ₅₀ (nM)
21g	-C(O)-CH ₂ -COOH	92
21a (R,S)	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	5
21b (S,R)	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	190
21c (R,R)	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	700
21d (S,S)	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	27
21e	-C(O)-(CH ₂) ₃ -COOH	90
21f	-C(O)-(CH ₂) ₄ -COOH	324

40

化合物21aは、コハク酸置換基を有し、5 nMのIC₅₀を有する、最も活性のある化合物である。著者らは、「1つ（21e）および2つ（21f）のメチレン単位分のカルボン酸鎖の延長が、活性を18分の1および65分の1に低減したので、P₂'位のコハク酸（succinic acid）が最適であるように見える。」ことを観察した。著者らは、「1つのメチレン（21g）分の鎖長の減少はまた、活性を18分の1に低減させることを示した。」とさらに述べた（1692頁、第2欄）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

50

【非特許文献1】Roblら、(1999年)Exp. Opin. Ther. Patents、9巻(12号):1665~1677頁

【非特許文献2】Ksanderら、(1995年)、J. Med. Chem. 38巻:1689~1700頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の要旨

本発明は、ネプリライシン(NEP)酵素阻害活性を保有することが判明した新規化合物を提供する。したがって、本発明の化合物は、高血圧および心不全などの状態を処置するための治療剤として有用および有利であると期待されている。

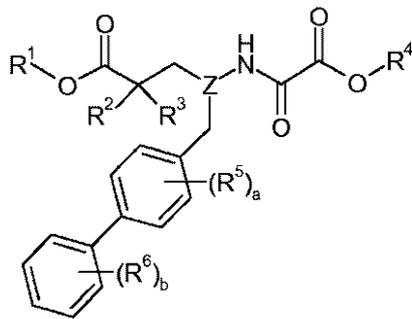
10

【0008】

本発明の一態様は、式Iの化合物:

【0009】

【化2】



(I)

20

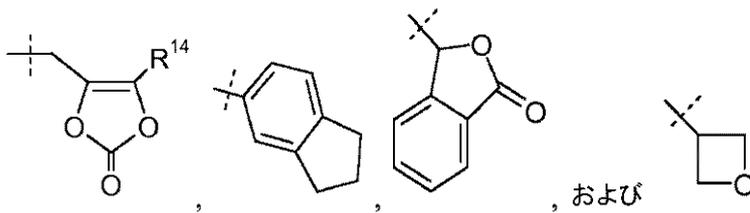
(式中、

R^1 は、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン $-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン $-C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-C(O)R^{13}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、

30

【0010】

【化3】



から選択され、

R^{10} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH(R^{15})-NH_2$ 、 $-CH(R^{15})-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ から選択され、 R^{11} および R^{12} は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^{11} および R^{12} は、 $-(CH_2)_{3-6}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-$ 、もしくは $-(CH_2)_2O(C_2H_5)_2-$ として一緒になり、 R^{13} は、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ベンジル、および $-NR^{11}R^{12}$ から選択され、 R^{14} は、 $-C_{1-6}$ アルキルまたは $-C_{0-6}$ アルキレン $-C_{6-10}$ アリールであり、 R^{15} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、

40

R^2 は、 $-OR^{21}$ もしくは $-CH_2OR^{21}$ であり、 R^3 は、H もしくは $-CH_3$ であ

50

り、 R^{21} は、 H 、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-CH(R^{22})-NH_2$ 、 $-C(O)-CH(R^{22})-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、もしくは $-P(O)(OR^{23})_2$ であり、 R^{22} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、もしくはベンジルであり、 R^{23} は、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、もしくはフェニルであるか、または

R^2 は、 R^1 と一緒にあって、 $-OCR^{15}R^{16}$ - もしくは $-CH_2O-CR^{15}R^{16}$ - を形成し、 R^3 は、 H および $-CH_3$ から選択され、 R^{15} および R^{16} は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、および $-O-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択されるか、もしくは R^{15} および R^{16} は、一緒にあって、 $=O$ を形成するか、または

R^2 は、 R^3 と一緒にあって、 $-CH_2-O-CH_2-$ - もしくは $-CH_2-CH_2-$ - を形成するか、または

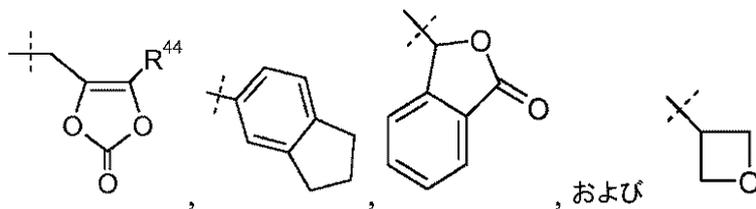
R^2 および R^3 は両方とも $-CH_3$ であり、

Z は、 $-CH-$ および $-N-$ から選択され、

R^4 は、 H 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{40}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{41}R^{42}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{43}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2-C_{1-6} アルキル、

【0011】

【化4】



から選択され、

R^{40} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、 $-NR^{41}R^{42}$ 、 $-CH(R^{45})-NH_2$ 、 $-CH(R^{45})-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ から選択され、 R^{41} および R^{42} は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^{41} および R^{42} は、 $-(CH_2)_{3-6}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-$ 、もしくは $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ として一緒になり、 R^{43} は、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ベンジル、および $-NR^{41}R^{42}$ から選択され、 R^{44} は、 $-C_{1-6}$ アルキルまたは $-C_{0-6}$ アルキレン- C_{6-10} アリールであり、 R^{45} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、

a は、 0 または 1 であり、 R^5 は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-CN$ から選択され、

b は、 0 または $1 \sim 3$ の整数であり、各 R^6 は、独立して、 H 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、および $-CF_3$ から選択され、

R^1 および R^4 における各アルキル基は、 $1 \sim 8$ 個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

上記ピフェニル上のメチレンリンカーは、 1 または 2 つの $-C_{1-6}$ アルキル基またはシクロプロピルで場合によって置換されている)

または薬学的に許容されるその塩に関する。

【0012】

本発明の別の態様は、薬学的に許容される担体と、本発明の化合物とを含む薬学的組成物に関する。このような組成物は、他の治療剤を必要に応じて含有してもよい。したがっ

10

20

30

40

50

て、本発明のさらに別の態様では、薬学的組成物は、第1の治療剤としての本発明の化合物と、1つまたは複数の第2の治療剤と、薬学的に許容される担体とを含む。本発明の別の態様は、本発明の化合物と、第2の治療剤とを含む活性剤の組合せに関する。本発明の化合物は、追加の剤（複数可）と一緒にまたは別々に製剤化することができる。別々に製剤化する場合、薬学的に許容される担体を、追加の剤（複数可）とともに含めることができる。したがって、本発明のさらに別の態様は、薬学的組成物の組合せであって、本発明の化合物および第1の薬学的に許容される担体を含む第1の薬学的組成物と、第2の治療剤および第2の薬学的に許容される担体を含む第2の薬学的組成物とを含む組合せに関する。別の態様では、本発明は、このような薬学的組成物を含むキット、例えば第1および第2の薬学的組成物が別々の薬学的組成物であるようなキットに関する。

10

【0013】

本発明の化合物は、NEP酵素阻害活性を保有するので、NEP酵素を阻害することによって、またはそのペプチド基質のレベルを増加させることによって処置される疾患または障害に罹患している患者を処置するための治療剤として有用であることが予想されている。したがって、本発明の一態様は、NEP酵素を阻害することによって処置される疾患または障害に罹患している患者を処置する方法であって、患者に本発明の化合物の治療有効量を投与するステップを含む方法に関する。本発明の別の態様は、高血圧、心不全、または腎疾患を処置する方法であって、患者に本発明の化合物の治療有効量を投与するステップを含む方法に関する。本発明のさらなる別の態様は、哺乳動物におけるNEP酵素を阻害するための方法であって、本発明の化合物のNEP酵素阻害量を前記哺乳動物に投与するステップを含む方法に関する。

20

【0014】

本発明の化合物は、NEP阻害活性を保有するので、これらはリサーチツールとしても有用である。したがって、本発明の一態様は、リサーチツールとして本発明の化合物を使用する方法であって、本発明の化合物を使用して生物学的アッセイを行うステップを含む方法に関する。本発明の化合物はまた新規化学物質を評価するために使用され得る。したがって、本発明の別の態様は、生物学的アッセイにおいて試験化合物を評価する方法であって、(a)試験化合物を用いて生物学的アッセイを行うことによって、第1のアッセイ値を得るステップと、(b)本発明の化合物を用いて生物学的アッセイを行うことによって、第2のアッセイ値を得るステップと、(c)ステップ(a)で得た第1のアッセイ値を、ステップ(b)で得た第2のアッセイ値と比較するステップとを含み、ステップ(a)が、ステップ(b)の前もしくは後、またはそれと同時に進行される方法に関する。典型的な生物学的アッセイは、NEP酵素阻害アッセイを含む。本発明のさらなる別の態様は、NEP酵素を含む生物学的系または試料を研究する方法であって、(a)前記生物学的系または試料を本発明の化合物に接触させるステップと、(b)生物学的系または試料に対する、前記化合物により引き起こされた作用を決定するステップとを含む方法に関する。

30

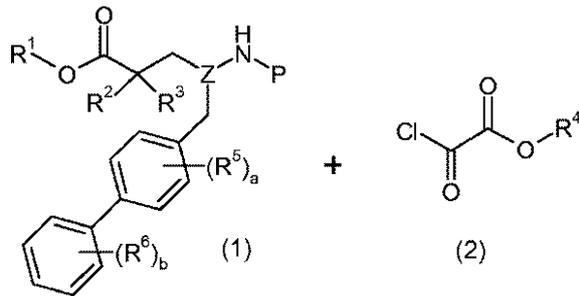
【0015】

本発明のさらに別の態様は、本発明の化合物を調製するのに有用なプロセスおよび中間体に関する。したがって、本発明の別の態様は、式Iの化合物を調製するためのプロセスであって、式1の化合物を、式2の化合物とカップリングして、式Iの化合物を生成するステップ：

40

【0016】

【化5】



(式中、PはHであるか、またはt-ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、およびt-ブチルジメチルシリルから選択されるアミノ保護基である)を含み、Pがアミノ保護基である場合、前記式1の化合物を脱保護するステップをさらに含み、 $R^1 \sim R^6$ 、a、b、およびZは式Iに対して定義された通りであるプロセスに関する。本発明の別の態様は、式Iの化合物の薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、式Iの化合物を遊離酸または塩基形態で、薬学的に許容される塩基または酸と接触させるステップを含むプロセスに関する。他の態様では、本発明は、本明細書中に記載されているプロセスのいずれかで調製される生成物、ならびにこのようなプロセスで使用される新規の中間体に関する。本発明の一態様では、新規中間体は、本明細書中で定義された通りの式1を有するものであるかまたはその塩である。

【0017】

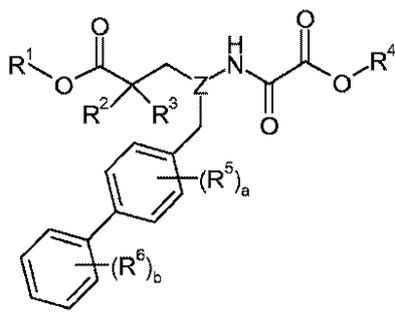
本発明のさらに別の態様は、医薬の製造のための、特に高血圧、心不全、または腎疾患を処置するのに有用な医薬の製造のための、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩の使用に関する。本発明の別の態様は、哺乳動物におけるNEP酵素を阻害するための本発明の化合物の使用に関する。本発明のさらに別の態様は、リサーチツールとしての本発明の化合物の使用に関する。本発明の他の態様および実施形態は、本明細書中に開示されている。

【0018】

ある特定の群の式Iの化合物は、2011年11月2日に提出した米国仮出願第61/554,625号に開示されているものである。この群は、式I'の化合物

【0019】

【化6】



(式中、

R^1 は、H、 $-C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 3}$ アルキレン- $C_{6 \sim 10}$ アリアル、 $-C_{1 \sim 3}$ アルキレン- $C_{1 \sim 9}$ ヘテロアリアル、 $-C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1 \sim 3}CH_3$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキレン- $NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキレン- $C(O)R^{13}$ 、 $-C_{0 \sim 6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキレン- $SO_2-C_{1 \sim 6}$ アルキル、

【0020】

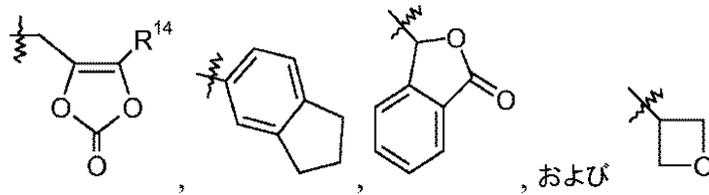
10

20

30

40

【化7】

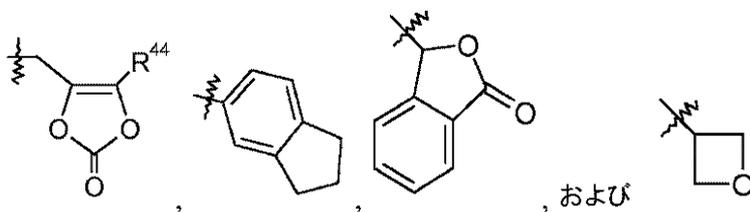


から選択され、

R^{10} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、
 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH$ 10
 $[CH(CH_3)_2]-NH_2$ 、 $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}$
 アルキル、および $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ から選択され、 R^{11} および R^{12}
 R^{11} および R^{12} は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル および ベンジル から選択されるか、または R^{11}
 R^{11} および R^{12} は、 $-(CH_2)_{3-6}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3$ 、もしくは $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$
 として一緒になり、 R^{13} は、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 $-O$ -ベンジル、および $-NR^{11}R^{12}$ から選択され、 R^{14} は、 $-C_{1-6}$ アルキル
 または $-C_{0-6}$ アルキレン- C_{6-10} アリール であり、 R^2 は、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、
 $-OP(O)(OH)_2$ 、および $-CH_2OP(O)(OH)_2$ から選択され、 R^3
 R^3 は、 H および $-CH_3$ から選択されるか、あるいは R^2 は、 R^1 と一緒になって、 $-OCR^{15}R^{16}$
 $R^{15}R^{16}$ - もしくは $-CH_2O-CR^{15}R^{16}$ - を形成し、 R^3 は、 H および $-C$ 20
 H_3 から選択され、 R^{15} および R^{16} は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、および
 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル から選択されるか、または R^{15} および R^{16} は、一緒になっ
 て、 $=O$ を形成するか、あるいは R^2 は、 R^3 と一緒になって、 $-CH_2-O-CH_2$
 $-$ もしくは $-CH_2-CH_2-$ を形成するか、あるいは R^2 および R^3 は両方とも $-C$
 H_3 であり、 Z は、 $-CH-$ および $-N-$ から選択され、 R^4 は、 H 、 $-C_{1-8}$ アルキ
 ル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテ
 ロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$
 アルキレン- $OC(O)R^{40}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{41}R^{42}$ 、 $-C_{1-6}$
 アルキレン- $C(O)R^{43}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン
 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 30

【0021】

【化8】



から選択され、

R^{40} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、
 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、 $-NR^{41}R^{42}$ 、 $-CH$ 40
 $[CH(CH_3)_2]-NH_2$ 、 $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}$
 アルキル、および $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ から選択され、 R^{41} および R^{42}
 R^{41} および R^{42} は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、および ベンジル から選択されるか、または
 R^{41} および R^{42} は、 $-(CH_2)_{3-6}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3$ 、もしくは $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$
 として一緒になり、 R^{43} は、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 $-O$ -ベンジル、および $-NR^{41}R^{42}$ から選択され、 R^{44} は、 $-C_{1-6}$ アルキ
 ル または $-C_{0-6}$ アルキレン- C_{6-10} アリール であり、 a は、 0 または 1 であり、
 R^5 は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-CN$ から選択され、 b は、 0 または $1-3$
 の整数であり、各 R^6 は、独立して、 H 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、および $-C$ 50

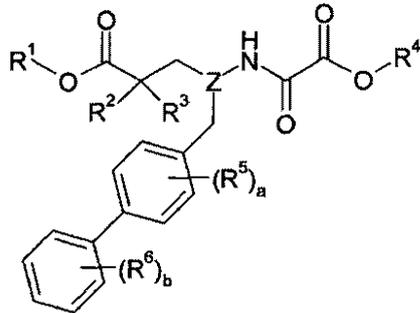
F₃ から選択され、R¹ および R⁴ における各アルキル基は、1 ~ 8 個のフルオロ原子で場合によって置換されており、上記ピフェニル上のメチレンリンカーは、1 または 2 つの -C₁₋₆ アルキル基またはシクロプロピルで場合によって置換されている)、または薬学的に許容されるその塩を含む。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I の化合物:

【化 238】

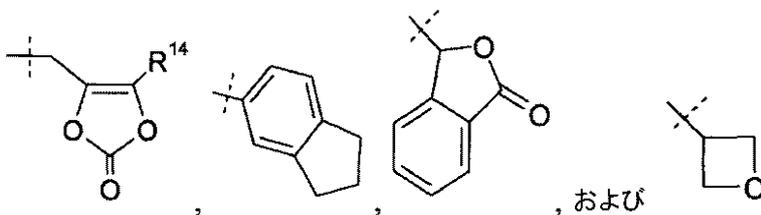


(I)

(式中、

R¹ は、H、-C₁₋₈ アルキル、-C₁₋₃ アルキレン-C₆₋₁₀ アリール、-C₁₋₃ アルキレン-C₁₋₉ ヘテロアリール、-C₃₋₇ シクロアルキル、-[(CH₂)₂ O]₁₋₃ CH₃、-C₁₋₆ アルキレン-OC(O)R¹⁰、-C₁₋₆ アルキレン-NR¹¹R¹²、-C₁₋₆ アルキレン-C(O)R¹³、-C₀₋₆ アルキレンモルホリニル、-C₁₋₆ アルキレン-SO₂-C₁₋₆ アルキル、

【化 239】



から選択され、

R¹⁰ は、-C₁₋₆ アルキル、-O-C₁₋₆ アルキル、-C₃₋₇ シクロアルキル、-O-C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、-O-フェニル、-NR¹¹R¹²、-CH(R¹⁵)-NH₂、-CH(R¹⁵)-NHC(O)O-C₁₋₆ アルキル、および -CH(NH₂)CH₂COOCH₃ から選択され、R¹¹ および R¹² は、独立して、H、-C₁₋₆ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R¹¹ および R¹² は、-(CH₂)₃₋₆、-C(O)-(CH₂)₃、もしくは -(CH₂)₂O(C₁₋₆ アルキル) として一緒になり、R¹³ は、-O-C₁₋₆ アルキル、-O-ベンジル、および -NR¹¹R¹² から選択され、R¹⁴ は、-C₁₋₆ アルキルまたは -C₀₋₆ アルキレン-C₆₋₁₀ アリールであり、R¹⁵ は、H、-CH₃、-CH(CH₃)₂、フェニル、またはベンジルであり、

R² は、-OR²¹ もしくは -CH₂OR²¹ であり、R³ は、H もしくは -CH₃ であり、R²¹ は、H、-C(O)-C₁₋₆ アルキル、-C(O)-CH(R²²)-NH₂、-C(O)-CH(R²²)-NHC(O)O-C₁₋₆ アルキル、もしくは -P(O)(OR²³)₂ であり、R²² は、H、-CH₃、-CH(CH₃)₂、フェニル、もしくはベンジルであり、R²³ は、H、-C₁₋₆ アルキル、もしくはフェニルである

か、または

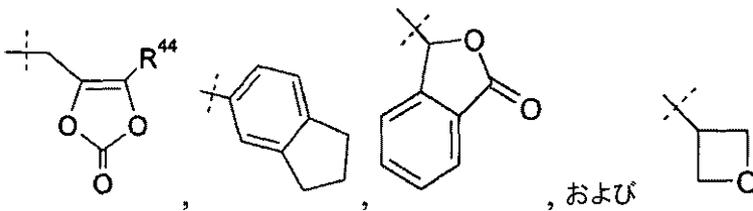
R^2 は、 R^1 と一緒になって、 $-OCR^{15}R^{16}$ - もしくは $-CH_2O-CR^{15}R^{16}$ - を形成し、 R^3 は、H および $-CH_3$ から選択され、 R^{15} および R^{16} は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、および $-O-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択されるか、

もしくは R^{15} および R^{16} は、一緒になって、 $=O$ を形成するか、または R^2 は、 R^3 と一緒になって、 $-CH_2-O-CH_2-$ もしくは $-CH_2-CH_2-$ を形成するか、または R^2 および R^3 は両方とも $-CH_3$ であり、

Z は、 $-CH-$ および $-N-$ から選択され、

R^4 は、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{40}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{41}R^{42}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{43}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2-C_{1-6} アルキル、

【化240】



から選択され、

R^{40} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、 $-NR^{41}R^{42}$ 、 $-CH(R^{45})-NH_2$ 、 $-CH(R^{45})-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ から選択され、 R^{41} および R^{42} は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^{41} および R^{42} は、 $-(CH_2)_{3-6}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-$ 、もしくは $-(CH_2)_2O(C(CH_2)_2-$ として一緒になり、 R^{43} は、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ベンジル、および $-NR^{41}R^{42}$ から選択され、 R^{44} は、 $-C_{1-6}$ アルキルまたは $-C_{0-6}$ アルキレン- C_{6-10} アリールであり、 R^{45} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、

a は、0 または 1 であり、 R^5 は、ハロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-CN$ から選択され、

b は、0 または 1~3 の整数であり、各 R^6 は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、および $-CF_3$ から選択され、

R^1 および R^4 における各アルキル基は、1~8 個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

前記ビフェニル上のメチレンリンカーは、1 または 2 つの $-C_{1-6}$ アルキル基またはシクロプロピルで場合によって置換されている)

または薬学的に許容されるその塩。

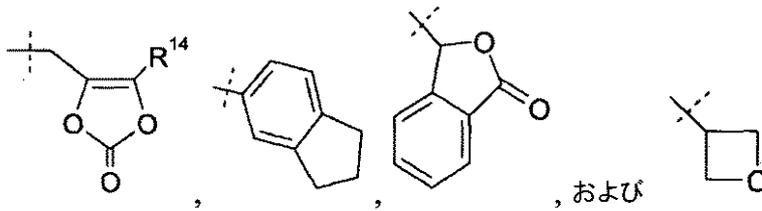
(項目2)

R^1 が H である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R^1 が、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{13}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホ

リニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、
【化241】



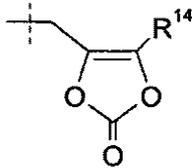
から選択されるか、

または R^1 が、 R^2 と一緒に、 $-OCR^{15}R^{16}$ - もしくは $-CH_2O-CR^{15}R^{16}$ - を形成する、項目1に記載の化合物。

(項目4)

R^1 が、 H 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OC(O)R^{10}$ 、および

【化242】



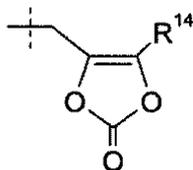
から選択され、

R^{10} が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、または $-CH[R^{15}]-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} が $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{15} が $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^1 における各アルキル基が、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換されている、項目1に記載の化合物。

(項目5)

R^1 が、 H 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_6CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-CH_3$ 、および

【化243】



から選択され、

R^{14} が $-CH_3$ である、項目4に記載の化合物。

(項目6)

R^2 が $-OR^{21}$ であり、 R^3 が H であり、 R^{21} が H である、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目7)

R^2 が $-OR^{21}$ であり、 R^3 が $-CH_3$ であり、 R^{21} が H である、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項目 8)

R^2 が $-CH_2OR^{21}$ であり、 R^3 が H であり、 R^{21} が H である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

R^2 が $-CH_2OR^{21}$ であり、 R^3 が $-CH_3$ であり、 R^{21} が H である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

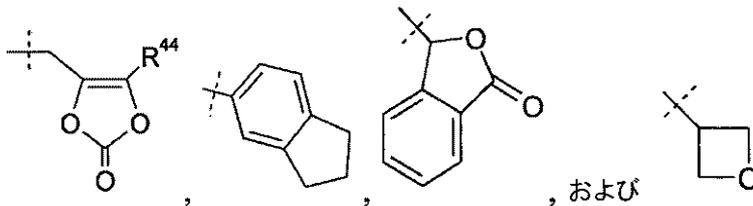
(項目 10)

R^4 が H である、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 11)

R^4 が、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン - O - C_{1-8} アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン - C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン - O - C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン - C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン - OC(O) R^{40} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン - NR⁴¹R⁴²、 $-C_{1-6}$ アルキレン - C(O) R^{43} 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン - SO₂ - C_{1-6} アルキル、

【化 2 4 4】

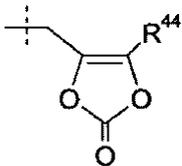


から選択される、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 12)

R^4 が、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン - O - C_{1-8} アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン - O - C_{6-10} アリール、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、および

【化 2 4 5】

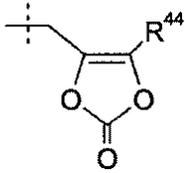


から選択され、 R^{44} が $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^4 における各アルキル基が、1 ~ 8 個のフルオロ原子で場合によって置換されている、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 13)

R^4 が、H、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3-O-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ フェニル、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、および

【化 2 4 6】



から選択され、 R^{44} が $-CH_3$ である、項目 1 2 に記載の化合物。

(項目 1 4)

a が 0 であるか、または a が 1 であり、かつ R^5 がハロである、項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 5)

b が 0 であるか、または b が 1 であり、かつ R^6 がハロであるか、または b が 2 であり、かつ各 R^6 が、独立して、ハロおよび $-CH_3$ から選択される、項目 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

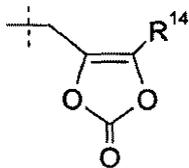
(項目 1 6)

a が 0 であり、かつ b が 0 であるか、または a が 0 であり、b が 1 であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは 4'-フルオロであるか、または a が 0 であり、b が 2 であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、5'-クロロもしくは 2'-メチル、5'-クロロもしくは 2', 5'-ジクロロであるか、または a が 1 であり、 R^5 が 3'-クロロであり、かつ b が 0 であるか、または a が 1 であり、 R^5 が 3'-クロロであり、b が 1 であり、かつ R^6 が 3'-クロロであるか、または a が 1 であり、 R^5 が 3'-クロロであり、b が 2 であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、5'-クロロである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 7)

R^1 が、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C(O)R^{10}$ 、および

【化 2 4 7】

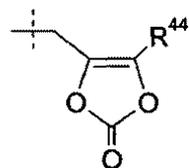


から選択され、 R^{10} が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、または $-CH[R^{15}] - NHC(O)O - C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} が $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{15} が $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^1 における各アルキル基が、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

Z が、 $-CH-$ および $-N-$ から選択され、

R^4 が、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{6-10}$ アリール、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、および

【化 2 4 8】



10

20

30

40

50

から選択され、 R^{44} が $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^4 における各アルキル基が、1～8個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

aが0であり、かつbが0であるか、またはaが0であり、bが1であり、かつ R^6 が八口であるか、またはaが0であり、bが2であり、かつ一方の R^6 が八口であり、他方の R^6 が、八口もしくは $-CH_3$ であるか、またはaが1であり、 R^5 が八口であり、かつbが0であるか、またはaが1であり、 R^5 が八口であり、bが1であり、かつ R^6 が八口であるか、またはaが1であり、 R^5 が八口であり、bが2であり、かつ各 R^6 が八口であり、

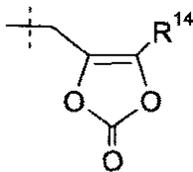
前記ビフェニル上のメチレンリンカーが、2つの $-CH_3$ 基で場合によって置換されている、項目6に記載の化合物。

10

(項目18)

R^1 が、 H 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_6CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-CH_3$ 、および

【化249】



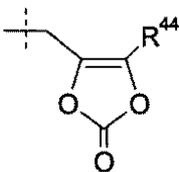
20

から選択され、 R^{14} が $-CH_3$ であり、

R^4 が、 H 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3-O-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ フェニル、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、および

30

【化250】



から選択され、 R^{44} が $-CH_3$ であり、

aが0であり、かつbが0であるか、またはaが0であり、bが1であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは4'-フルオロであるか、またはaが0であり、bが2であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、5'-クロロもしくは2'-メチル、5'-クロロもしくは2', 5'-ジクロロであるか、またはaが1であり、 R^5 が3'-クロロであり、かつbが0であるか、またはaが1であり、 R^5 が3'-クロロであり、bが1であり、かつ R^6 が3'-クロロであるか、またはaが1であり、 R^5 が3'-クロロであり、bが2であり、かつ R^6 が2'-フルオロ、5'-クロロである、項目17に記載の化合物。

40

(項目19)

R^1 が、 H または $-C_{1-8}$ アルキルであり、Zが $-N-$ であり、 R^4 が、 H または $-C_{1-8}$ アルキルであり、aおよびbが0である、項目7に記載の化合物。

50

(項目20)

R¹ および R⁴ が H である、項目 19 に記載の化合物。

(項目21)

R¹ が、H または -C₁₋₈ アルキルであり、Z が -CH- であり、R⁴ が、H または -C₁₋₈ アルキルであり、a が 0 であるか、または a が 1 であり、かつ R⁵ が 8 口であり、b が 0 であるか、または b が 1 もしくは 2 であり、かつ R⁶ が 8 口であり、前記ピフェニル上のメチレンリンカーが、2 つの -CH₃ 基で場合によって置換されている、項目 8 に記載の化合物。

(項目22)

R¹ が、H、-CH₂CH₃、または -(CH₂)₃CH₃ であり、R⁴ が H であり、a が 0 であるか、または a が 1 であり、かつ R⁵ が 3-クロロであり、b が 0 であるか、または b が 1 であり、かつ R⁶ が、2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは 4'-フルオロである、項目 21 に記載の化合物。

10

(項目23)

R¹ が、H または -C₁₋₈ アルキルであり、Z が -CH- であり、R⁴ が、H または -C₁₋₈ アルキルであり、a が 0 であり、かつ b が 0 であるか、または b が 1 であり、かつ R⁶ が 8 口である、項目 9 に記載の化合物。

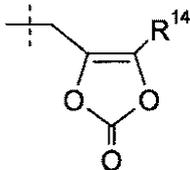
(項目24)

R¹ が、H または -CH₂CH₃ であり、R⁴ が、H または -CH₂CH(CH₃)₂ であり、b が 0 であるか、または b が 1 であり、かつ R⁶ が、2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは 4'-フルオロである、項目 23 に記載の化合物。

20

(項目25)

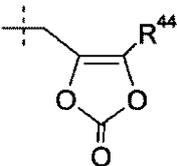
R¹ が、H、-C₁₋₈ アルキル、-C₁₋₆ アルキレン-O-C(O)R¹⁰、および
【化251】



30

から選択され、R¹⁰ が、-C₁₋₆ アルキル、-O-C₁₋₆ アルキル、または -CH
[R¹⁵] -NHC(O)O-C₁₋₆ アルキルであり、R¹⁴ が -C₁₋₆ アルキルで
あり、R¹⁵ が -CH(CH₃)₂ であり、R¹ における各アルキル基が、1~8 個のフ
ルオロ原子で場合によって置換されており、

R⁴ が、H、-C₁₋₈ アルキル、-C₁₋₃ アルキレン-O-C₁₋₈ アルキル、-C
₁₋₃ アルキレン-O-C₆₋₁₀ アリール、-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃、および
【化252】



40

から選択され、R⁴⁴ が -C₁₋₆ アルキルであり、R⁴ における各アルキル基が、1~
8 個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

a が 0 であり、かつ b が 0 であるか、または a が 0 であり、b が 1 であり、かつ R⁶ が、
2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは 4'-フルオロであるか、ま
たは a が 0 であり、b が 2 であり、かつ R⁶ が、2'-フルオロ、5'-クロロもしくは

50

2'-メチル、5'-クロロもしくは2',5'-ジクロロであるか、またはaが1であり、R⁵が3-クロロであり、かつbが0であるか、またはaが1であり、R⁵が3-クロロであり、bが1であり、かつR⁶が3'-クロロであるか、またはaが1であり、R⁵が3-クロロであり、bが2であり、かつR⁶が、2'-フルオロ、5'-クロロであり、

前記ビフェニル上のメチレンリンカーが、2つの-CH₃基で場合によって置換されている、項目1に記載の化合物。

(項目26)

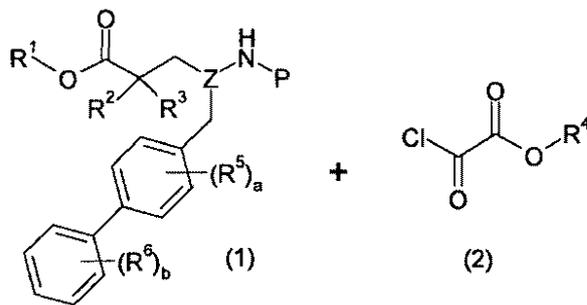
R²が、-OR^{2'1}または-CH₂OR^{2'1}であり、R³が、Hまたは-CH₃であり、R^{2'1}がHである、項目25に記載の化合物。

10

(項目27)

式1の化合物を、式2の化合物とカップリングすることによって、式Iの化合物を生成するステップ

【化253】



20

(式中、R¹ ~ R⁶、a、およびbは項目1で定義された通りであり、Pは、Hおよびアミノ保護基から選択され、前記アミノ保護基は、t-ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、およびt-ブチルジメチルシリルから選択される)を含み、Pがアミノ保護基である場合、前記式1の化合物を脱保護するステップをさらに含む、項目1から26のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセス。

30

(項目28)

項目1から26のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物。

(項目29)

アデノシン受容体アンタゴニスト、 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、二重作用性 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ α_1 -受容体アンタゴニスト、進行糖化終末産物ブレイカー、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害剤、アミノペプチダーゼN阻害剤、アンドロゲン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および二重作用性アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシン阻害剤、アンジオテンシン変換酵素2アクチベーターおよび刺激物質、アンジオテンシン-IEIワクチン、抗凝血剤、抗糖尿病剤、下痢止剤、抗緑内障剤、抗脂質剤、抗侵害受容性剤、抗血栓剤、AT₁受容体アンタゴニストおよび二重作用性AT₁受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤および多官能性アンジオテンシン受容体遮断剤、ブラジキニン受容体アンタゴニスト、カルシウムチャネル遮断剤、チマーゼ阻害剤、ジゴキシン、利尿剤、ドーパミンアゴニスト、エンドセリン変換酵素阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、HMG-CoA還元酵素阻害剤、エストロゲン、エストロゲン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤、筋弛緩剤、ナトリウム利尿ペプチドおよびこれらの類似体、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体アンタゴニスト、ネプリライシン阻害剤、一酸化窒素ドナー、非ステロイド性抗炎症剤、N-メチルD-アスパラギン酸受容体アンタゴニ

40

50

スト、オピオイド受容体アゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン類似体、プロスタグランジン受容体アゴニスト、レニン阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ナトリウムチャンネル遮断剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質およびアクチベーター、三環式抗うつ剤、バソプレッシン受容体アンタゴニストならびにこれらの組合せから選択される治療剤をさらに含む、項目 2 8 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 0)

前記治療剤が A T₁ 受容体アンタゴニストである、項目 2 9 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 1)

療法で使用するための、項目 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 2)

高血圧、心不全、または腎疾患の処置において使用するための、項目 3 1 に記載の化合物。

(項目 3 3)

高血圧、心不全、または腎疾患を処置するための医薬の製造のための、項目 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

10

【発明を実施するための形態】

【0022】

(発明の詳細な説明)

定義

本発明の化合物、組成物、方法およびプロセスを記載する場合、他に指摘されない限り以下の用語は、以下の意味を有する。さらに、本明細書で使用する場合、単数の形態「a」、「an」および「the」は、使用されている文脈が明らかに他を指示していない限り、対応する複数の形態を含む。「含む (comprising)」、「含む (including)」および「有する」という用語は、包括的であることが意図され、列挙した要素以外のさらなる要素も存在し得ることを意味する。本明細書中で使用された成分の量、特性、例えば分子量、反応条件などを表現するすべての数は、他に指摘されない限り、すべての場合において、「約」という用語で修飾されているものと理解されたい。したがって、本明細書中に記述された数は、本発明により得ようとされている所望の特性に応じて異なり得る近似値である。少なくとも、しかも特許請求の範囲の同等物の原理の適用を限定しようと試みることなく、各数は、少なくとも、報告された有効数字を考慮して、かつ普通の丸め技法を適用することによって解釈すべきである。

20

30

【0023】

「アルキル」という用語は、直鎖または分枝鎖状であってよい一価の飽和炭化水素基を意味する。他に定義されない限り、このようなアルキル基は通常、1 ~ 10 個の炭素原子を含有し、また例えば、-C₁₋₄ アルキル、-C₁₋₅ アルキル、-C₂₋₅ アルキル、-C₁₋₆ アルキル、-C₁₋₈ アルキルおよび -C₁₋₁₀ アルキルなどが挙げられる。代表的なアルキル基は、例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、および n-デシルなどが挙げられる。

40

【0024】

特定の炭素原子数が、本明細書中で使用されるある特定の用語を目的とする場合、炭素原子の数は、下付き文字として用語に先行して示されている。例えば、「-C₁₋₆ アルキル」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、また「-C₃₋₇ シクロアルキル」という用語は、3 ~ 7 個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味し、それぞれ、炭素原子は、任意の許容される構成である。

【0025】

「アルキレン」という用語は、直鎖または分枝鎖状であってよい二価の飽和炭化水素基を意味する。他に定義されない限り、このようなアルキレン基は通常、0 ~ 10 個の炭素

50

原子を含有し、例えば、 $-C_{0-1}$ アルキレン -、 $-C_{0-6}$ アルキレン -、 $-C_{1-3}$ アルキレン -、および $-C_{1-6}$ アルキレン - などが挙げられる。代表的なアルキレン基は、例として、メチレン、エタン - 1, 2 - ジイル (「エチレン」)、プロパン - 1, 2 - ジイル、プロパン - 1, 3 - ジイル、ブタン - 1, 4 - ジイル、およびペンタン - 1, 5 - ジイルなどが挙げられる。アルキレンという用語が $-C_{0-1}$ アルキレン - などゼロ個の炭素を含む場合、このような用語は、炭素原子が存在しないこと、すなわち、アルキレン基は、アルキレンという用語で分離された基を結合させる共有結合以外に存在しないことが意図されることを理解されたい。

【 0 0 2 6 】

「アリール」という用語は、単環 (すなわち、フェニル) または 1 つもしくは複数の縮合環を有する一価の芳香族炭化水素を意味する。縮合環系は、完全に不飽和なもの (例えば、ナフタレン)、ならびに部分的に不飽和なもの (例えば、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン) が挙げられる。他に定義されない限り、このようなアリール基は通常、6 ~ 10 個の炭素環原子を含有し、例えば、 $-C_{6-10}$ アリールなどが挙げられる。代表的なアリール基は、例として、フェニルおよびナフタレン - 1 - イル、およびナフタレン - 2 - イルなどが挙げられる。

10

【 0 0 2 7 】

「シクロアルキル」という用語は、一価の飽和炭素環式炭化水素基を意味する。他に定義されない限り、このようなシクロアルキル基は通常、3 ~ 10 個の炭素原子を含有し、例えば、 $-C_{3-5}$ シクロアルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルおよび $-C_{3-7}$ シクロアルキルが挙げられる。代表的なシクロアルキル基は、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルなどが挙げられる。

20

【 0 0 2 8 】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを意味する。

【 0 0 2 9 】

「ヘテロアリール」という用語は、単環または縮合した 2 つの環を有する、一価の不飽和 (芳香族) ヘテロ環を意味することを意図する。一価の不飽和のヘテロ環はまた、一般的に「ヘテロアリール」基とも呼ばれる。他に定義されない限り、ヘテロアリール基は通常、合計 5 ~ 10 個の環原子を含有し、これらのうち 1 ~ 9 個は環炭素原子であり、1 ~ 4 個は環ヘテロ原子であり、例えば、 $-C_{1-9}$ ヘテロアリールおよび $-C_{5-9}$ ヘテロアリールが挙げられる。代表的なヘテロアリール基は、例として、ピロール (例えば、3 - ピロリルおよび 2 H - ピロール - 3 - イル)、イミダゾール (例えば、2 - イミダゾリル)、フラン (例えば、2 - フリルおよび 3 - フリル)、チオフェン (例えば、2 - チエニル)、トリアゾール (例えば、1, 2, 3 - トリアゾリルおよび 1, 2, 4 - トリアゾリル)、ピラゾール (例えば、1 H - ピラゾール - 3 - イル)、オキサゾール (例えば、2 - オキサゾリル)、イソオキサゾール (例えば、3 - イソオキサゾリル)、チアゾール (例えば、2 - チアゾリルおよび 4 - チアゾリル)、およびイソチアゾール (例えば、3 - イソチアゾリル)、ピリジン (例えば、2 - ピリジル、3 - ピリジル、および 4 - ピリジル)、ピリジルイミダゾール、ピリジルトリアゾール、ピラジン、ピリダジン (例えば、3 - ピリダジニル)、ピリミジン (例えば、2 - ピリミジニル)、テトラゾール、トリアジン (例えば、1, 3, 5 - トリアジニル)、インドリル (例えば、1 H - インドール - 2 - イル、1 H - インドール - 4 - イルおよび 1 H - インドール - 5 - イル)、ベンゾフラン (例えば、ベンゾフラン - 5 - イル)、ベンゾチオフェン (例えば、ベンゾ [b] チエン - 2 - イルおよびベンゾ [b] チエン - 5 - イル)、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾトリアゾール、キノリン (例えば、2 - キノリル)、イソキノリン、キナゾリン、およびキノキサリンなどが挙げられる。

30

40

【 0 0 3 0 】

「必要に応じて置換されている」という用語は、対象の基は、非置換であり得るか、または 1 回もしくは数回、例えば 1 ~ 3 回、もしくは 1 ~ 5 回、もしくは 1 ~ 8 回置換され得ることを意味する。例えば、フルオロ原子で「必要に応じて置換されている」アルキル

50

基は、非置換であり得るか、または1、2、3、4、5、6、7、もしくは8個のフルオロ原子を含有し得る。同様に、1または2つの $-C_{1-6}$ アルキル基で「必要に応じて置換されている」基は、非置換であり得るか、または1もしくは2つの $-C_{1-6}$ アルキル基を含有し得る。

【0031】

本明細書で使用する場合、「式を有する」または「構造を有する」という語句は、限定的であることは意図されておらず、「含む」という用語が一般的に使用されるのと同じように使用される。例えば、1つの構造が描写されている場合、別途述べられていない限り、すべての立体異性体および互変異性体の形態が包含されることを理解されたい。

【0032】

「薬学的に許容される」という用語は、本発明で使用する場合、生物学的に、または別の点で、許容不可能ではない物質を指す。例えば「薬学的に許容される担体」という用語は、組成物に組み込むことができ、許容できない生物学的作用を引き起こすことなく、または組成物の他の構成成分と許容できない形で相互作用することなく、患者に投与される物質を指す。このような薬学的に許容される物質は通常、毒物学的試験および製造試験の必要とされる基準を満たし、米国食品医薬品局によって適切な不活性成分として特定される物質を含む。

【0033】

「薬学的に許容される塩」という用語は、患者、例えば哺乳動物などへの投与が許容される塩基または酸から調製した塩を意味する（例えば塩は、所与の投与計画に対して許容される哺乳動物の安全性を有する）。しかし、本発明に包含される塩は、薬学的に許容される塩である必要はないこと、例えば患者への投与を目的としない中間体化合物の塩などであることを理解されたい。薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される無機塩基または有機塩基から、および薬学的に許容される無機酸または有機酸から誘導することができる。さらに、式Iの化合物が塩基性部分、例えばアミン、ピリジンまたはイミダゾールなどと、酸性部分、例えばカルボン酸またはテトラゾールなどの両方を含有する場合、双性イオンを形成することができ、これは本明細書で使用する「塩」という用語に含まれる。薬学的に許容される無機塩基から誘導される塩として、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、第二鉄塩、第一鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩、第一マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、および亜鉛塩などが挙げられる。薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩として、置換アミン、環式アミン、および天然由来のアミンなどを含めた第一級、第二級および第三級アミン、例えばアルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン (p i p e r a z i n e)、ピペラジン (p i p e r a d i n e)、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、およびトロメタミンなどの塩が挙げられる。薬学的に許容される無機酸から誘導される塩として、ホウ酸、炭酸、ハロゲン化水素酸（臭化水素酸、塩化水素酸、フッ化水素酸またはヨウ化水素酸）、硝酸、リン酸、スルファミン酸および硫酸の塩が挙げられる。薬学的に許容される有機酸から誘導される塩として、脂肪族ヒドロキシル酸（例えば、クエン酸、グルコン酸、グリコール酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸、および酒石酸）、脂肪族モノカルボン酸（例えば、酢酸、酪酸、ギ酸、プロピオン酸およびトリフルオロ酢酸）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸およびグルタミン酸）、芳香族カルボン酸（例えば安息香酸、p - クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸、ゲンチシン酸、馬尿酸、およびトリフェニル酢酸）、芳香族ヒドロキシル酸（例えば、o - ヒドロキシ安息香酸、p - ヒドロキシ安息香酸、1 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボン酸および3 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボン酸）、アスコルビン酸、ジカルボン酸（例えば、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸およびコハク酸）、グルクロン (g l u c o r o n i c) 酸、マン

10

20

30

40

50

デル酸、ムチン酸、ニコチン酸、オロト酸、パモン酸、パントテン酸、スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、エジシル酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、ナフタレン - 2, 6 - ジスルホン酸および p - トルエンスルホン酸）、およびキシナホ酸などの塩が挙げられる。

【0034】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」という用語は、一般的に、生理的条件下、例えば、正常な代謝プロセスにより、体内でその活性形態に変換される不活性な薬物前駆体を意味することを意図する。このような化合物は、NEPで薬理的活性を保有しないこともあるが、経口または非経口的に投与することができ、その後体内で代謝されることによって、NEPで薬理的活性のある化合物を形成することができる。経口的に投与された場合、このような化合物はまた、活性形態の経口投与と比較して、腎臓の送達に対してより良好な吸収画分（すなわち、より良好なpK特性）を提供することができる。典型的なプロドラッグとして、エステル、例えばC₁ - C₆アルキルエステルおよびアリール - C₁ - C₆アルキルエステルなどが挙げられる。一実施形態では、活性化合物は、遊離カルボキシルを有し、プロドラッグは、そのエステル誘導体であり、すなわち、プロドラッグは、-C(O)OCH₂CH₃などのエステルである。次いでこのようなエステルプロドラッグを、加溶媒分解により、または生理的条件下で遊離カルボキシル化合物へと変換する。「プロドラッグ」という用語はまた、体内でさらに活性のある形態へと変換される、薬物の活性がより低い前駆体を含むことを意図する。例えば、特定のプロドラッグは、NEPにおいて、必ずしも所望のレベルではないが、薬理的活性を保有することができ、このような化合物は、体内で所望のレベルの活性を有する形態へと変換される。この用語はまた、最終の脱保護段階前に作製することができる、式Iの化合物の特定の保護された誘導体を含むことを意図する。したがって、式Iの化合物のすべての保護された誘導体およびプロドラッグは本発明の範囲内に含まれる。

【0035】

「治療有効量」という用語は、処置を必要とする患者に投与した場合、処置を実行するのに十分な量、すなわち所望の治療効果を得るのに必要とされる薬物の量を意味する。例えば高血圧を処置するための治療有効量は、例えば、高血圧の症状を減少させる、抑制する、排除する、もしくは予防する、または根底にある高血圧の原因を処置するのに必要とされる化合物の量である。一実施形態では、治療有効量は、血圧を減少させるのに必要とされる薬物の量、または正常な血圧を維持するために必要とされる薬物の量である。他方では、「有効量」という用語は、所望の結果を得るのに十分な量を意味するが、この所望の結果とは、必ずしも治療的結果でなくてもよい。例えば、NEP酵素を含む系を研究する場合、「有効量」は、酵素を阻害するために必要とされる量であってよい。

【0036】

「処置する」または「処置」という用語は、本明細書で使用する場合、哺乳動物（特にヒト）などの患者における疾患または医学的状態（例えば高血圧）を処置すること、または処置を意味し、以下のうちの1つまたは複数を含む：（a）疾患または医学的状態が生じるのを予防する、すなわち、疾患もしくは医学的状態の再発を予防すること、または疾患もしくは医学的状態になる傾向がある患者の予防的処置；（b）疾患または医学的状態を改善する、すなわち、患者における疾患または医学的状態を排除することまたは退化を引き起こすこと；（c）疾患または医学的状態を抑制すること、すなわち患者における疾患または医学的状態の進行を遅延させるまたは止めること；あるいは（d）患者における疾患または医学的状態の症状を軽減すること。例えば、「高血圧を処置する」という用語では、高血圧が生じるのを予防する、高血圧を改善する、高血圧を抑制する、および高血圧の症状を軽減する（例えば、血圧を低下させる）ことを含むことになる。「患者」という用語は、処置もしくは疾患予防を必要とする、または特定の疾患もしくは医学的状態の疾患の予防もしくは処置のために現在処置を受けている、ならびにアッセイにおいて本発明の化合物が評価されている、または使用されている試験対象、例えば動物モデルなどで

10

20

30

40

50

ある、ヒトなどの哺乳動物を含むことが意図される。

【0037】

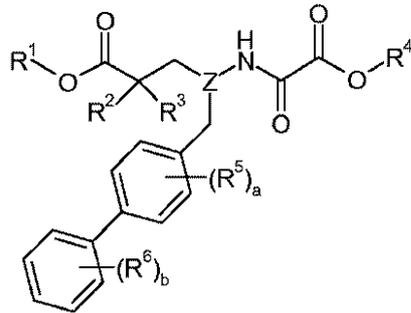
本明細書中で使用される他のすべての用語は、これらが関連する技術分野の当業者であれば理解されるようなこれらの普通の意味を有することが意図される。

【0038】

一態様では、本発明は、式 I の化合物

【0039】

【化9】



(I)

または薬学的に許容されるその塩に関する。

【0040】

本明細書で使用する場合、「本発明の化合物」という用語は、式 I に包含されるすべての化合物、例えば式 I a および I b で具体化された種、ならびに式 I I a ~ I I k、I I I a ~ I I I b、および I V a ~ I V d に包含される化合物を含む。さらに、本発明の化合物はまた、数種の塩基性基または酸性基（例えば、アミノまたはカルボキシル基）も含有することもでき、したがって、このような化合物は、遊離塩基もしくは遊離酸として、または様々な塩形態で存在することができる。すべてのこのような塩の形態は、本発明の範囲内に含まれる。さらに、本発明の化合物はまたプロドラッグとして存在し得る。したがって、当業者であれば、本明細書中の化合物への言及、例えば、「本発明の化合物」または「式 I の化合物」への言及は、他に指摘されない限り、式 I の化合物ならびにその化合物の薬学的に許容される塩およびプロドラッグを含むことを認識されよう。さらに、「またはその薬学的に許容される塩および/もしくはプロドラッグ」という用語は、塩およびプロドラッグのすべての順列、例えばプロドラッグの薬学的に許容される塩などを含むことが意図される。さらに、式 I の化合物の溶媒和物が、本発明の範囲内に含まれる。

【0041】

式 I の化合物は、1つまたは複数のキラル中心を含有することができ、したがって、これら化合物は、様々な立体異性形態で調製および使用することができる。したがって、本発明はまた、他に指摘されない限り、ラセミ混合物、純粋な立体異性体（例えば、鏡像異性体およびジアステレオ異性体）、立体異性体を豊富に含む混合物などに関する。化学構造が任意の立体化学なしに本明細書中で描写されている場合、すべての可能な立体異性体はそのような構造に包含されることを理解されたい。したがって、例えば「式 I の化合物」、「式 I I の化合物」などの用語は、化合物のすべての可能な立体異性体を含むことが意図される。同様に、ある特定の立体異性体が本明細書中で示されたかまたは名付けられた場合、他に指摘されない限り、より少ない量の他の立体異性体が本発明の組成物中に存在し得るが、ただし、全体としての組成物の有用性はこのような他の異性体の存在により排除されないものとするを当業者であれば理解されよう。個々の立体異性体は、当技術分野で周知の多くの方法により得ることができるが、これらの方法には、適切なキラルな固定相もしくは担体を使用するキラルクロマトグラフィー、またはこれらをジアステレオ異性体へと化学的に変換し、これらのジアステレオ異性体を従来手段、例えばクロマトグラフィーもしくは再結晶などで分離し、次いで元の立体異性体を再生することが含まれる。

10

20

30

40

50

【0042】

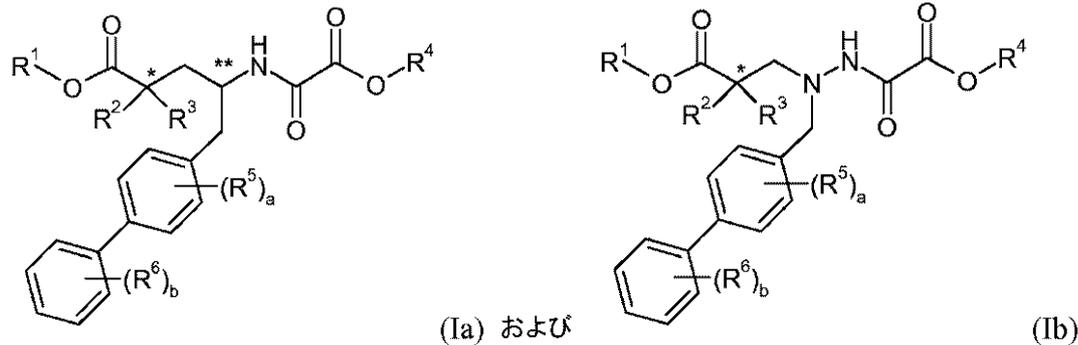
さらに、適用できる場合、本発明の化合物のすべてのシス-トランスまたはE/Z異性体（幾何異性体）、互変異性体形態およびトポ異性体形態が、特に明記しない限り本発明の範囲内に含まれる。

【0043】

さらに具体的には、式Iの化合物は、「Z」部分が -CH- である場合、少なくとも2つのキラル中心を含有することができ、「Z」部分が -N- である場合、少なくとも1つのキラル中心を含有することができる。これらのキラル中心は、以下の式IaおよびIb

【0044】

【化10】



(Ia) および

(Ib)

において記号*および**で示される。

しかし、R²が、R³と一緒に、-CH₂-O-CH₂-もしくは-CH₂-CH₂-を形成するか、またはR²およびR³が両方とも-CH₃である場合、*キラル中心は存在しないことに注意されたい。

【0045】

式Iaの化合物の1つの立体異性体では、*および**の記号で特定された両炭素原子は、(R)配置を有する。本実施形態では、化合物は、*および**の炭素原子の位置で(R,R)配置を有するか、またはこれら炭素原子の位置で(R,R)配置を有する立体異性形態が富化されている。式Iaの化合物の別の立体異性体では、*および**記号で特定された両炭素原子は、(S)配置を有する。本実施形態では、化合物は、*および**炭素原子の位置で(S,S)配置を有するか、またはこれら炭素原子の位置で(S,S)配置を有する立体異性形態が富化されている。式Iaの化合物のさらに別の立体異性体では、記号*で特定された炭素原子は(S)配置を有し、記号**で特定された炭素原子は(R)配置を有する。本実施形態では、化合物は、*および**炭素原子の位置で(S,R)配置を有するか、またはこれら炭素原子の位置で(S,R)配置を有する立体異性形態が富化されている。式Iaの化合物のさらなる別の立体異性体では、記号*で特定された炭素原子は(R)配置を有し、記号**で特定された炭素原子は(S)配置を有する。本実施形態では、化合物は、*および**炭素原子の位置で(R,S)配置を有するか、またはこれら炭素原子の位置で(R,S)配置を有する立体異性形態が富化されている。

【0046】

式Ibの化合物の1つの立体異性体では、*の記号で特定された炭素原子は、(R)配置を有する。本実施形態では、化合物は、*の炭素原子の位置で(R)配置を有するか、またはこの炭素原子の位置で(R)配置を有する立体異性形態が富化されている。式Ibの化合物の別の立体異性体では、*の記号で特定された炭素原子は、(S)配置を有する。本実施形態では、化合物は、*の炭素原子の位置で(S)配置を有するか、またはこの炭素原子の位置で(S)配置を有する立体異性形態が富化されている。

【0047】

これらの様々な実施形態は、以下の

【0048】

10

20

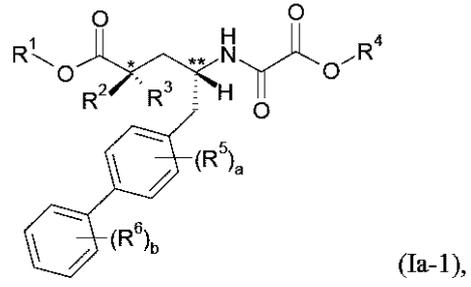
30

40

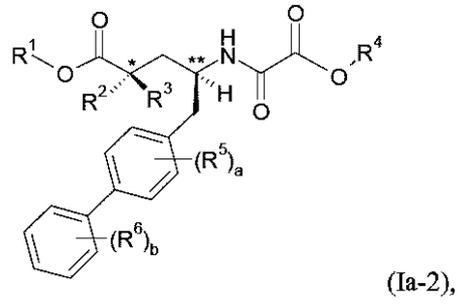
50

【化 1 1 - 1】

式 Ia-1:



式 Ia-2:



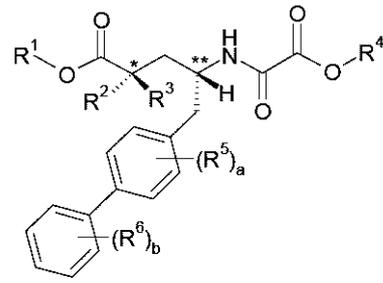
10

【 0 0 4 9 】

20

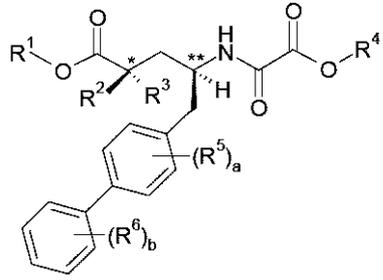
【化 1 1 - 2】

式 Ia-3:



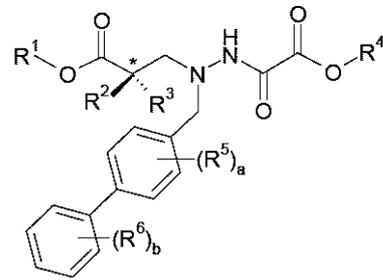
(Ia-3),

式 Ia-4:



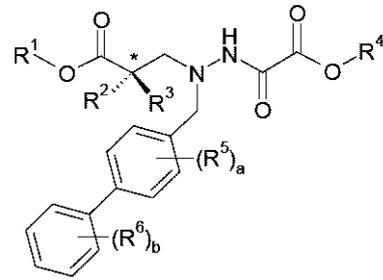
(Ia-4),

式 Ib-1:



(Ib-1),

および 式 Ib-2:



(Ib-2)

【 0 0 5 0 】

10

20

30

【化 1 1 - 3】

式	R ²	R ³	*	**
Ia-1	-OR ²¹	H	(R)	(R)
Ia-1	-OR ²¹	-CH ₃	(R)	(R)
Ia-1	-CH ₂ OR ²¹	H	(S)	(S)
Ia-1	-CH ₂ OR ²¹	-CH ₃	(S)	(R)
Ia-1	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	H	(R)	(R)
Ia-1	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	-CH ₃	(R)	(R)
Ia-1	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	H	(S)	(S)
Ia-1	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	-CH ₃	(R)	(S)
Ia-2	-OR ²¹	H	(S)	(S)
Ia-2	-OR ²¹	-CH ₃	(S)	(S)
Ia-2	-CH ₂ OR ²¹	H	(R)	(R)
Ia-2	-CH ₂ OR ²¹	-CH ₃	(R)	(S)
Ia-2	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	H	(S)	(S)
Ia-2	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	-CH ₃	(S)	(S)
Ia-2	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	H	(R)	(R)
Ia-2	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	-CH ₃	(S)	(R)
Ia-3	-OR ²¹	H	(S)	(R)
Ia-3	-OR ²¹	-CH ₃	(S)	(R)
Ia-3	-CH ₂ OR ²¹	H	(R)	(S)
Ia-3	-CH ₂ OR ²¹	-CH ₃	(R)	(R)
Ia-3	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	H	(R)	(S)
Ia-3	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	-CH ₃	(R)	(S)
Ia-3	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	H	(S)	(R)
Ia-3	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	-CH ₃	(R)	(R)
Ia-4	-OR ²¹	H	(R)	(S)
Ia-4	-OR ²¹	-CH ₃	(R)	(S)
Ia-4	-CH ₂ OR ²¹	H	(S)	(R)
Ia-4	-CH ₂ OR ²¹	-CH ₃	(S)	(S)
Ia-4	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	H	(S)	(R)
Ia-4	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	-CH ₃	(S)	(R)

【 0 0 5 1】

【化 1 1 - 4】

式	R ²	R ³	*	**
Ia-4	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	H	(R)	(S)
Ia-4	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	-CH ₃	(S)	(S)
Ib-1	-OR ²¹	H	(R)	NA
Ib-1	-OR ²¹	-CH ₃	(R)	NA
Ib-1	-CH ₂ OR ²¹	H	(S)	NA
Ib-1	-CH ₂ OR ²¹	-CH ₃	(S)	NA
Ib-1	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	H	(R)	NA
Ib-1	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	-CH ₃	(R)	NA
Ib-1	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	H	(S)	NA
Ib-1	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	-CH ₃	(S)	NA
Ib-2	-OR ²¹	H	(S)	NA
Ib-2	-OR ²¹	-CH ₃	(S)	NA
Ib-2	-CH ₂ OR ²¹	H	(R)	NA
Ib-2	-CH ₂ OR ²¹	-CH ₃	(R)	NA
Ib-2	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	H	(S)	NA
Ib-2	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -OCR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	-CH ₃	(S)	NA
Ib-2	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	H	(R)	NA
Ib-2	R ² は、R ¹ と一緒にあって、 -CH ₂ O-CR ¹⁵ R ¹⁶ -を形成する	-CH ₃	(R)	NA

として示すことができる。

【0052】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物の治療的活性を最適化するために、例えば、高血圧を処置するために、* および ** 記号で特定された炭素原子が、ある特定の配置を有するか、またはこのような配置を有する立体異性形態が富化されていることが望ましいこともある。したがって、特定の態様では、本発明は、それぞれ個々のエナンチオマー、または一方のエナンチオマーもしくは他方のエナンチオマーを主に含む、エナンチオマーが富化されているエナンチオマー混合物に関する。他の実施形態では、本発明の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物として存在する。

【0053】

本発明の化合物、ならびにこれらの合成に使用される化合物は、同位体標識された化合物、すなわち、1つまたは複数の原子が、主に自然界に見られる原子質量とは異なる原子質量を有する原子を豊富に含む化合物もまた含む。式 I の化合物に組み込むことができるアイソトープの例は、例えば、これらに限定されないが、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、³⁶Cl、および¹⁸Fなどである。特に興味深いのは、トリチウムまたは炭素-14を豊富に含む式 I の化合物（これらは、例えば、組織分布研究に使用することができる）、特に代謝の部位において重水素を豊富に含む式 I の化合物（例えば、より高い代謝安定性を有する化合物をもたらす）、および陽電子を放射す

るアイソトープ、例えば¹¹C、¹⁸F、¹⁵Oおよび¹³Nなどを豊富に含む式Iの化合物（これらは、例えば、陽電子放射断層撮影法（PET）研究において使用することができる）などである。

【0054】

本発明の化合物を命名するために本明細書中で使用された命名法は、本明細書中の実施例において例示されている。この命名法は、市販のAutoNomソフトウェア（MDL、San Leandro, California）を使用して導かれた。

【0055】

代表的な実施形態

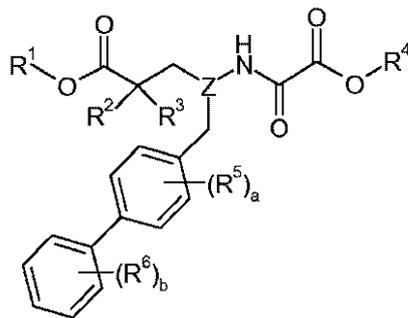
以下の置換基および値は、本発明の様々な態様および実施形態の代表的な例を提供することが意図される。これらの代表的な値は、このような態様および実施形態をさらに規定および例示することが意図され、他の実施形態を排除することも、本発明の範囲を限定することも意図されない。この点について、ある特定の値または置換基が好ましいという提示は、具体的に指摘されていない限り、本発明から他の値または置換基を排除することを決して意図しない。

【0056】

一態様では、本発明は、式Iの化合物に関する。

【0057】

【化12】



(I)

R¹ 部分は、

H ;

- C₁ - 8 アルキル、例えば、- CH₃、- CH₂CH₃、- (CH₂)₂CH₃、- CH(CH₃)₂、- C(CH₃)₃、- CH₂CH(CH₃)₂、- (CH₂)₃CH₃、- (CH₂)₄CH₃、- (CH₂)₂CH(CH₃)₂、- (CH₂)₅CH₃、および - (CH₂)₆CH₃ ;

- C₁ - 3 アルキレン - C₆ - 10 アリール、例えば、ベンジル ;

- C₁ - 3 アルキレン - C₁ - 9 ヘテロアリール、例えば、- CH₂ - ピリジニルおよび - (CH₂)₂ - ピリジニル ;

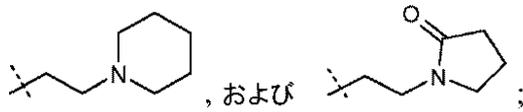
- C₃ - 7 シクロアルキル、例えば、シクロペンチル ;

- [(CH₂)₂O]₁ - 3 CH₃、例えば、- (CH₂)₂OCH₃ および - [(CH₂)₂O]₂CH₃ ;

- C₁ - 6 アルキレン - OC(O)R¹⁰、例えば、- CH₂OC(O)CH₃、- CH₂OC(O)CH₂CH₃、- CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃、- CH₂CH(CH₃)OC(O)CH₂CH₃、- CH₂OC(O)OCH₃、- CH₂OC(O)OCH₂CH₃、- CH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃、- CH(CH₃)OC(O)O - CH(CH₃)₂、- CH₂CH(CH₃)OC(O) - シクロペンチル、- CH₂OC(O)O - シクロプロピル、- CH(CH₃) - OC(O) - O - シクロヘキシル、- CH₂OC(O)O - シクロペンチル、- CH₂CH(CH₃)OC(O) - フェニル、- CH₂OC(O)O - フェニル、- CH₂OC(O) - CH[CH(CH₃)₂] - NH₂、- CH₂OC(O) - CH[CH(CH₃)₂] - NHC(O)OCH₃、および - CH(CH₃)OC(O) - CH(NH₂)CH₂COOCH₃ ;

- C₁ ~ 6 アルキレン - NR¹₁ R¹₂、例えば、- (CH₂)₂ - N(CH₃)₂、
【0058】

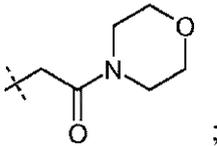
【化13】



- C₁ ~ 6 アルキレン - C(O)R¹₃、例えば、- CH₂ C(O)OCH₃、- CH₂ C(O)O - ベンジル、- CH₂ C(O) - N(CH₃)₂、および

【0059】

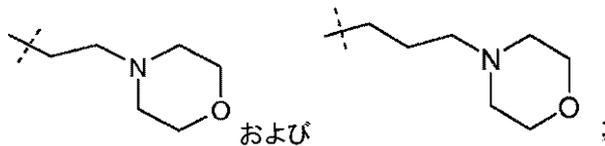
【化14】



- C₀ ~ 6 アルキレンモルホリン、例えば、- (CH₂)₂ - モルホリンおよび - (CH₂)₃ - モルホリン：

【0060】

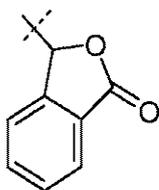
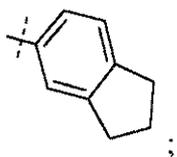
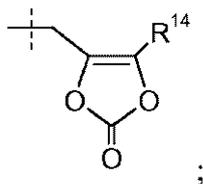
【化15】



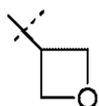
- C₁ ~ 6 アルキレン - SO₂ - C₁ ~ 6 アルキル、例えば、- (CH₂)₂ SO₂ CH₃；

【0061】

【化16】



；ならびに



から選択される。

10

20

30

40

50

【0062】

R¹⁰部分は、

- C₁₋₆ アルキル、例えば、- CH₃ および - CH₂CH₃ ;
- O - C₁₋₆ アルキル、例えば、- OCH₃、- O - CH₂CH₃、および - O - C
H(CH₃)₂ ;
- C₃₋₇ シクロアルキル、例えば、シクロペンチル) ;
- O - C₃₋₇ シクロアルキル、例えば、- O - シクロプロピル、- O - シクロヘキシ
ル、および - O - シクロペンチル ;

フェニル ;

- O - フェニル ;
- NR¹¹R¹² ;
- CH(R¹⁵) - NH₂、例えば、- CH[CH(CH₃)₂] - NH₂ ;
- CH(R¹⁵) - NHC(O)O - C₁₋₆ アルキル、例えば、- CH[CH(CH₃)₂] - NHC(O)OCH₃ ; ならびに
- CH(NH₂)CH₂COOCH₃

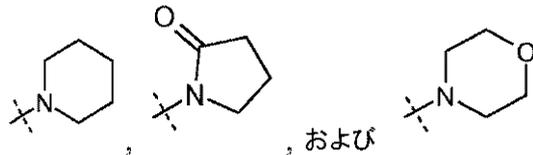
から選択される。

【0063】

R¹¹およびR¹²部分は、独立して、H、- C₁₋₆ アルキル (例えば、CH₃)、
およびベンジルから選択される。あるいは、R¹¹およびR¹²部分は、- (CH₂)₃
-₆ -、- C(O) - (CH₂)₃ -、または - (CH₂)₂O(CH₂)₂ - として一
緒になることによって、例えば、

【0064】

【化17】



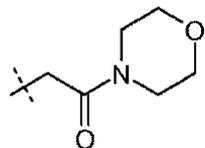
などの基を形成することもできる。

【0065】

R¹³部分は、- O - C₁₋₆ アルキル、例えば、- OCH₃、- O - ベンジル、およ
び - NR¹¹R¹²、例えば、- N(CH₃)₂ ならびに

【0066】

【化18】



から選択される。

【0067】

R¹⁴部分は、- C₁₋₆ アルキル (例えば、- CH₃ および - C(CH₃)₃) また
は - C₀₋₆ アルキレン - C₆₋₁₀ アリールである。R¹⁵部分は、H、- CH₃、-
CH(CH₃)₂、フェニル、またはベンジルである。

【0068】

さらに、R¹における各アルキル基は、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換さ
れている。例えば、R¹が - C₁₋₈ アルキルである場合、R¹はまた、- CH₂CF₃
、- CH(CH₃)CF₃、- (CH₂)₂CF₃、- CH₂CF₂CH₃、- CH₂C
F₂CF₃、- CH(CF₃)₂、- CH(CH₂F)₂、- C(CF₃)₂CH₃、お
よび - CH(CH₃)CF₂CF₃ などの基であってもよい。

10

20

30

40

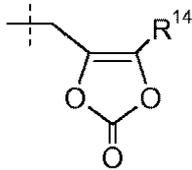
50

【0069】

一実施形態では、 R^1 は、 H 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、および

【0070】

【化19】



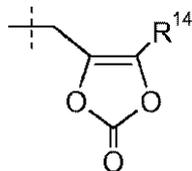
10

から選択され、 R^{10} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、または $-CH[R^{15}] - NHC(O)O - C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} は $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{15} は $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^1 における各アルキル基は、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換されている。1つの特定の実施形態では、 R^1 は、 H 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_6CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-CH_3$ 、および

20

【0071】

【化20】



(式中、 R^{14} は $-CH_3$ である) から選択される。他の実施形態では、これらの化合物は、式IIa~II d、II i~II k、III a~III b、およびIV a~IV dを有する。

30

【0072】

一実施形態では、 R^1 は H である。他の実施形態では、これらの化合物は、式II a~II d、II i~II k、III a~III b、およびIV a~IV dを有する。

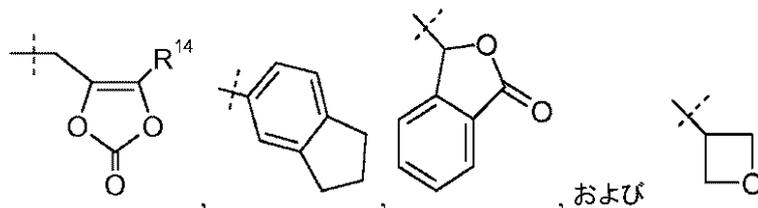
【0073】

別の実施形態では、 R^1 は、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{13}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2-C_{1-6} アルキル、

40

【0074】

【化21】



から選択される。

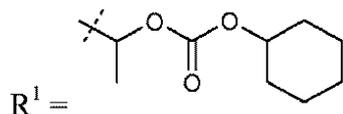
【0075】

50

他の実施形態では、これらの化合物は、式 I I a ~ I I d、I I i ~ I I k、I I I a ~ I I I b、および I V a ~ I V d を有する。本発明の一態様では、これらの化合物は、プロドラッグとして、または本明細書中に記載されている合成手順の中間体として、特定の有用性を見出すことができる。このようなプロドラッグ部分の具体例として、 R^1 が $-C_{1-6}$ アルキレン $-OC(O)R^{10}$ 、例えば、 $-CH(CH_3)OC(O)-O$ -シクロヘキシル：

【0076】

【化22】

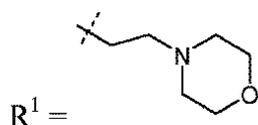


10

(これにより化合物は、シレキセチルエステルにされる) などである場合、または R^1 が $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリン、例えば、 $-(CH_2)_2$ -モルホリン：

【0077】

【化23】

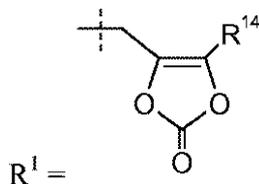


20

(これにより化合物は、2-モルホリノエチルエステルすなわちモフェチルエステルにされる) などである場合、または、

【0078】

【化24】

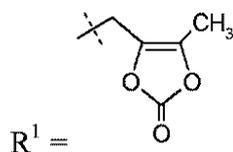


30

例えば、 $-CH_2-5$ -メチル-[1,3]ジオキサール-2-オン：

【0079】

【化25】



(これにより化合物は、メドキシミルエステルにされる) などである場合が挙げられる。

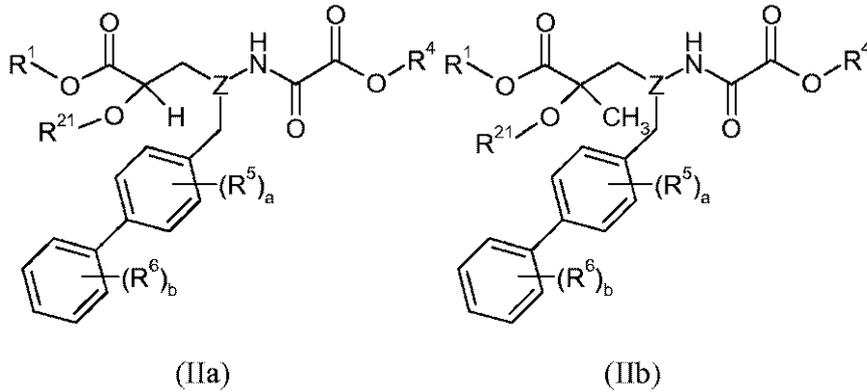
40

【0080】

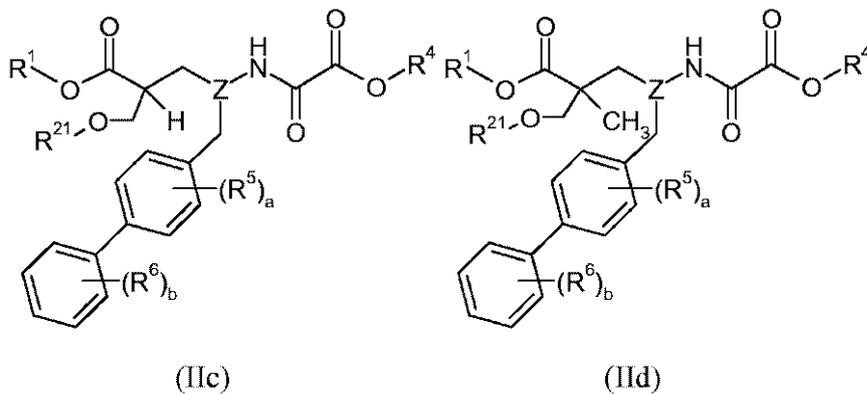
一実施形態では、 R^2 は、 $-OR^{21}$ または $-CH_2OR^{21}$ であり、 R^3 は、H または $-CH_3$ である。これらの実施形態は、式 I I a ~ I I d

【0081】

【化26】



10



20

と描写することができる。R^{2 1}部分は、H、-C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)-CH(R^{2 2})-NH₂、-C(O)-CH(R^{2 2})-NHC(O)O-C₁₋₆アルキル、または-P(O)(OR^{2 3})₂であり、1つの特定の実施形態では、R^{2 1}部分はHである。R^{2 2}部分は、H、-CH₃、-CH(CH₃)₂、フェニル、またはベンジルである。R^{2 3}部分は、H、-C₁₋₆アルキル、またはフェニルである。

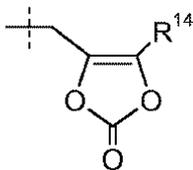
【0082】

一実施形態では、本発明の化合物は、式IIaを有し、1つの典型的な実施形態では、R¹は、H、-C₁₋₈アルキル、-C₁₋₆アルキレン-OC(O)R^{1 0}、および

30

【0083】

【化27】

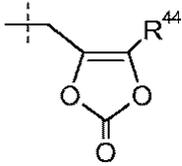


から選択され、R^{1 0}は、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、または-CH[R^{1 5}]-NHC(O)O-C₁₋₆アルキルであり、R^{1 4}は-C₁₋₆アルキルであり、R^{1 5}は-CH(CH₃)₂であり、R¹における各アルキル基は、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換されており、Zは、-CH-および-N-から選択され、R⁴は、H、-C₁₋₈アルキル、-C₁₋₃アルキレン-O-C₁₋₈アルキル、-C₁₋₃アルキレン-O-C₆₋₁₀アリール、-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃、および

40

【0084】

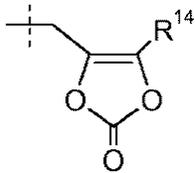
【化28】



から選択され、 R^{44} は $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^4 における各アルキル基は、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換されており、 a は0であり、かつ b は0であるか、または a は0であり、 b は1であり、かつ R^6 はハロであるか、または a は0であり、 b は2であり、かつ一方の R^6 はハロであり、他方の R^6 は、ハロもしくは $-CH_3$ であるか、または a は1であり、 R^5 はハロであり、かつ b は0であるか、または a は1であり、 R^5 はハロであり、 b は1であり、かつ R^6 はハロであるか、または a は1であり、 R^5 はハロであり、 b は2であり、かつ各 R^6 はハロであり、上記ビフェニル上のメチレンリンカーは、2つの $-CH_3$ 基で場合によって置換されており、別の典型的な実施形態では、 R^1 は、 H 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_6CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-CH_3$ 、および

【0085】

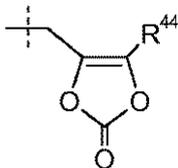
【化29】



(式中、 R^{14} は $-CH_3$ である) から選択され、 R^4 は、 H 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3-O-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ フェニル、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、および

【0086】

【化30】



(式中、 R^{44} は $-CH_3$ である) から選択され、 a は0であり、かつ b は0であるか、または a は0であり、 b は1であり、かつ R^6 は、2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは4'-フルオロ(fluoro)であるか、または a は0であり、 b は2であり、かつ R^6 は、2'-フルオロ、5'-クロロもしくは2'-メチル、5'-クロロもしくは2',5'-ジクロロであるか、または a は1であり、 R^5 は3'-クロロであり、かつ b は0であるか、または a は1であり、 R^5 は3'-クロロであり、 b は1であり、かつ R^6 は3'-クロロであるか、または a は1であり、 R^5 は3'-クロロであり、 b は2であり、かつ R^6 は2'-フルオロ、5'-クロロである。

【0087】

一実施形態では、本発明の化合物は、式 I I b を有し、1つの典型的な実施形態では、

10

20

30

40

50

Hまたは - C₁ ~ 8 アルキルであり、Zは - N - であり、R⁴は、Hまたは - C₁ ~ 8 アルキルであり、aおよびbは0であり、別の典型的な実施形態では、R¹およびR⁴はHである。

【0088】

一実施形態では、本発明の化合物は、式 I I c を有し、1つの典型的な実施形態では、R¹は、Hまたは - C₁ ~ 8 アルキルであり、Zは - CH - であり、R⁴は、Hまたは - C₁ ~ 8 アルキルであり、aは0であるか、またはaは1であり、かつR⁵は八口であり、bは0であるか、またはbは1もしくは2であり、かつR⁶は八口であり、上記ビフェニル上のメチレンリンカーは、2つの - CH₃ 基で場合によって置換されており、別の典型的な実施形態では、R¹は、H、- CH₂CH₃、または - (CH₂)₃CH₃ であり、R⁴はHであり、aは0であるか、またはaは1であり、かつR⁵は3 - クロロ口であり、bは0であるか、またはbは1であり、かつR⁶は、2' - フルオロ口、3' - フルオロ口、3' - クロロ口、もしくは4' - フルオロ口である。

10

【0089】

一実施形態では、本発明の化合物は、式 I I d を有し、1つの典型的な実施形態では、R¹は、Hまたは - C₁ ~ 8 アルキルであり、Zは - CH - であり、R⁴は、Hまたは - C₁ ~ 8 アルキルであり、aは0であり、bは0であるか、またはbは1であり、かつR⁶は八口であり、別の典型的な実施形態では、R¹は、Hまたは - CH₂CH₃ であり、R⁴は、Hまたは - CH₂CH(CH₃)₂ であり、bは0であるか、またはbは1であり、かつR⁶は、2' - フルオロ口、3' - フルオロ口、3' - クロロ口、もしくは4' - フルオロ口である。

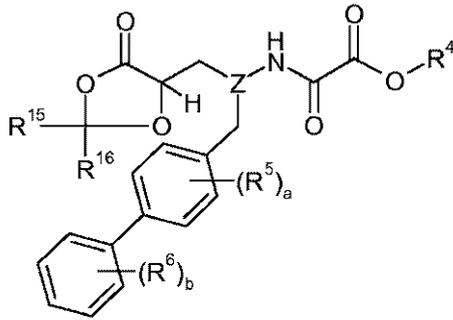
20

【0090】

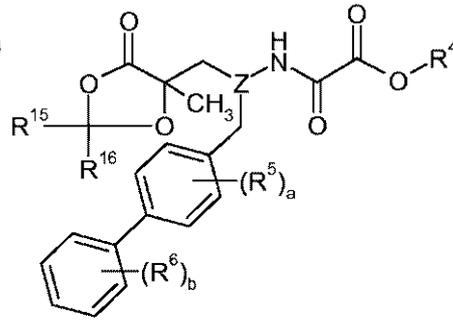
別の実施形態では、R²は、R¹と一緒にあって、- OCR¹⁵R¹⁶ - または - CH₂O - CR¹⁵R¹⁶ - を形成し、R³は、Hおよび - CH₃ から選択される。R¹⁵およびR¹⁶部分は、独立して、H、- C₁ ~ 6 アルキル、および - O - C₃ ~ 7 シクロアルキルから選択されるか、またはR¹⁵およびR¹⁶は、一緒にあって、= Oを形成する。これらは、式 I I e ~ I I h

【0091】

【化31】

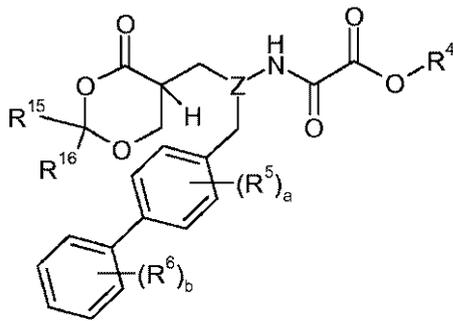


(IIe)

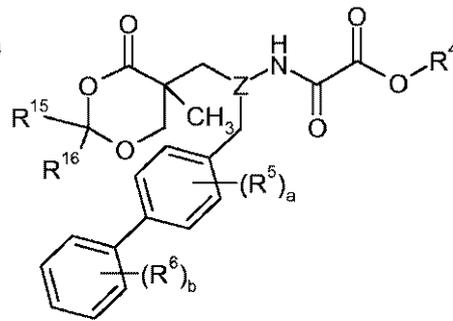


(IIf)

10



(IIg)



(IIh)

20

と描写することができる。

【0092】

本発明の一態様では、これらの化合物は、プロドラッグとして、または本明細書中に記載されている合成手順の中間体として、特定の有用性を見出すことができる。R²が -CH₂OP(O)(OH)₂ である化合物もまた、プロドラッグとしての有用性を見出すことができる。式IIe、II f、II g、およびII hの化合物の一実施形態では、Zは -CH- であり、R⁴はHであり、aは0であり、bは1であり、R⁶は3'Cl、であり、R¹⁵およびR¹⁶はHである。

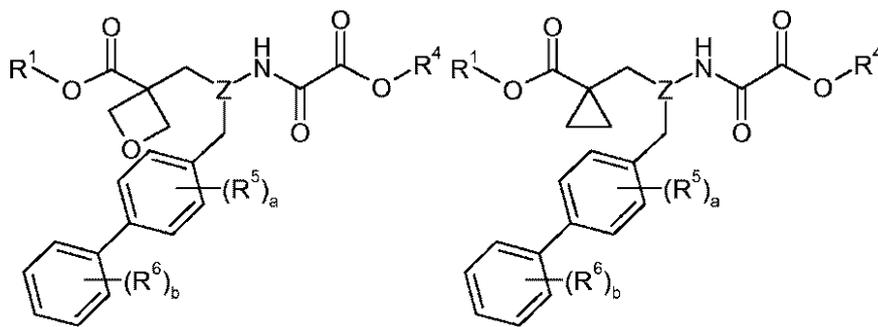
30

【0093】

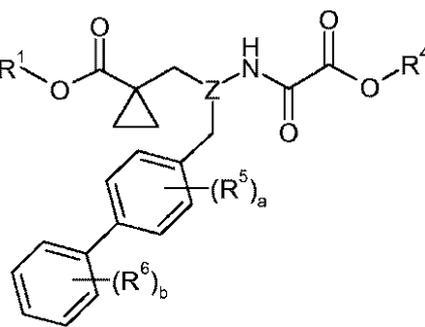
別の実施形態では、R²は、R³と一緒に、-CH₂-O-CH₂-または-CH₂-CH₂-を形成し、これらは、それぞれ式II iおよびII j

【0094】

【化32】



(IIi)



(IIj)

40

と描写することができる。

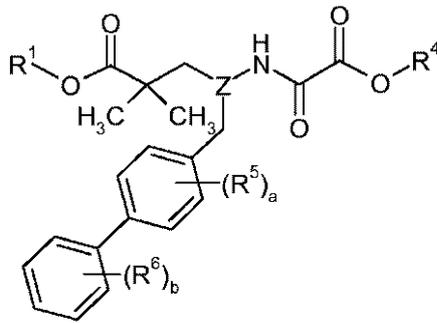
【0095】

別の実施形態では、R²およびR³は両方とも -CH₃ であり、これは、式II k

50

【0096】

【化33】



(IIIk)

10

と描写することができる。

【0097】

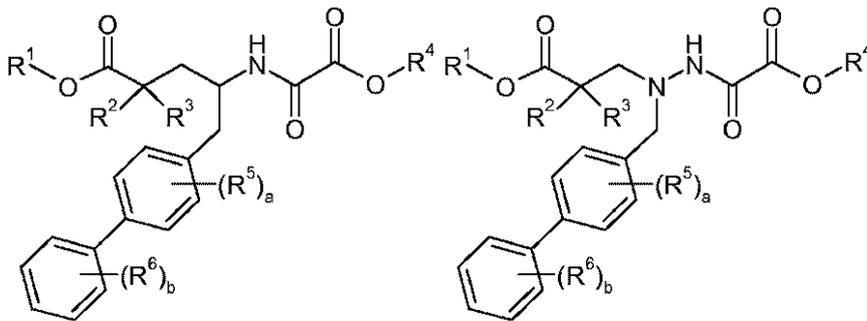
式 III i、III j、および III k の化合物の一実施形態では、 R^1 は H であり、Z は -CH- であり、 R^4 は -C₁₋₈ アルキル (例えば、-CH₂CH(CH₃)₂) であり、a は 0 であり、b は 1 であり、 R^6 は 3'-Cl である。

【0098】

Z 基は、-CH- および -N- から選択される。これらの実施形態は、式 III a および III b

【0099】

【化34】



(IIIa)

(IIIb)

20

30

と描写することができる。

【0100】

 R^4 部分は、

H ;

-C₁₋₈ アルキル、例えば、-CH₃、-CH₂CH₃、-(CH₂)₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃CH₃、-(CH₂)₄CH₃、-(CH₂)₂CH(CH₃)₂、-(CH₂)₅CH₃、および -(CH₂)₆CH₃ ;

40

-C₁₋₃ アルキレン-O-C₁₋₈ アルキル、例えば、-(CH₂)₃-O-CH₂CH₃ ;

-C₁₋₃ アルキレン-C₆₋₁₀ アリール、例えば、ベンジル ;

-C₁₋₃ アルキレン-O-C₆₋₁₀ アリール、例えば、-(CH₂)₂-O-フェニル ;

-C₁₋₃ アルキレン-C₁₋₉ ヘテロアリール、例えば、-CH₂-ピリジニルおよび -(CH₂)₂-ピリジニル ;

-C₃₋₇ シクロアルキル、例えば、シクロペンチル ;

-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃、例えば、-(CH₂)₂OCH₃ および -[(CH₂)₂O]₂CH₃ ;

50

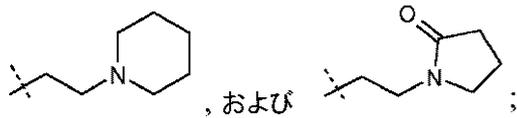
- C₁ - 6 アルキレン - OC(O)R⁴⁰、例えば、-CH₂OC(O)CH₃、-CH₂OC(O)CH₂CH₃、-CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)OC(O)CH₂CH₃、-CH₂OC(O)OCH₃、-CH₂OC(O)OCH₂CH₃、-CH(CH₃)OC(O)OCH₂CH₃、-CH(CH₃)OC(O)O-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)OC(O)-シクロペンチル、-CH₂OC(O)O-シクロプロピル、-CH(CH₃)-OC(O)-O-シクロヘキシル、-CH₂OC(O)O-シクロペンチル、-CH₂CH(CH₃)OC(O)-フェニル、-CH₂OC(O)O-フェニル、-CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂、-CH₂OC(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃、および-CH(CH₃)OC(O)-CH(NH₂)CH₂COOCH₃；

10

- C₁ - 6 アルキレン - NR⁴¹R⁴²、例えば、-(CH₂)₂-N(CH₃)₂、

【0101】

【化35】

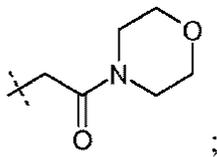


- C₁ - 6 アルキレン - C(O)R⁴³、例えば、-CH₂C(O)OCH₃、-CH₂C(O)O-ベンジル、-CH₂C(O)-N(CH₃)₂、および

【0102】

【化36】

20

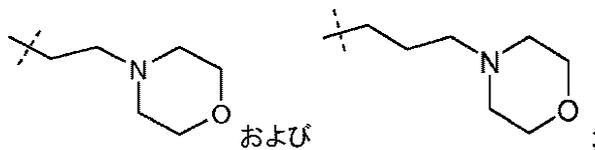


- C₀ - 6 アルキレンモルホリン、例えば、-(CH₂)₂-モルホリンおよび-(CH₂)₃-モルホリン；

【0103】

【化37】

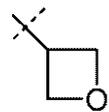
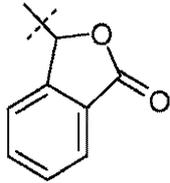
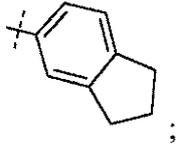
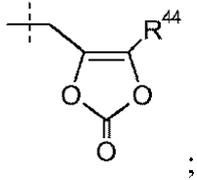
30



- C₁ - 6 アルキレン - SO₂ - C₁ - 6 アルキル、例えば、-(CH₂)₂SO₂CH₃；

【0104】

【化38】



10

20

から選択される。

【0105】

R⁴⁰部分は、

- C₁ - 6 アルキル、例えば、- CH₃ および - CH₂ CH₃ ;
- O - C₁ - 6 アルキル、例えば、- OCH₃、- O - CH₂ CH₃、および - O - C₁ - 6 H (CH₃)₂ ;
- C₃ - 7 シクロアルキル、例えば、シクロペンチル ;
- O - C₃ - 7 シクロアルキル、例えば、- O - シクロプロピル、- O - シクロヘキシル、および - O - シクロペンチル ;

30

フェニル ;

- O - フェニル ;

- NR⁴¹ R⁴² ;- CH (R⁴⁵) - NH₂、例えば、- CH [CH (CH₃)₂] - NH₂ ;- CH (R⁴⁵) - NHC (O) O - C₁ - 6 アルキル、例えば、- CH [CH (CH₃)₂] - NHC (O) OCH₃ ; ならびに- CH (NH₂) CH₂ COOCH₃

から選択される。

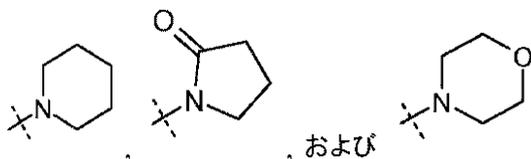
【0106】

R⁴¹ および R⁴² 部分は、独立して、H、- C₁ - 6 アルキル (例えば、CH₃)、およびベンジルから選択される。あるいは、R⁴¹ および R⁴² 部分は、- (CH₂)₃ - 6 -、- C (O) - (CH₂)₃ -、または - (CH₂)₂ O (CH₂)₂ - として一緒になることによって、例えば、

40

【0107】

【化39】



50

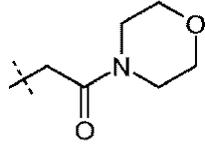
などの基を形成することができる。

【0108】

R⁴³部分は、-O-C₁₋₆アルキル、例えば、-OCH₃、-O-ベンジル、ならびに-NR⁴¹R⁴²、例えば、-N(CH₃)₂、および

【0109】

【化40】



10

から選択される。

【0110】

R⁴⁴部分は、-C₁₋₆アルキル（例えば、-CH₃および-C(CH₃)₃）または-C₀₋₆アルキレン-C₆₋₁₀アリールである。R⁴⁵部分は、H、-CH₃、-CH(CH₃)₂、フェニル、またはベンジルである。

【0111】

加えて、R⁴における各アルキル基は、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換されている。例えば、R⁴が-C₁₋₈アルキルである場合、R⁴はまた、-CH₂CF₃、-CH(CH₃)CF₃、-(CH₂)₂CF₃、-CH₂CF₂CH₃、-CH₂CF₂CF₃、-CH(CF₃)₂、-CH(CH₂F)₂、-C(CF₃)₂CH₃、および-CH(CH₃)CF₂CF₃などの基であり得る。

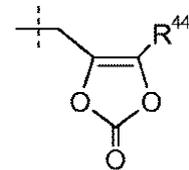
20

【0112】

一実施形態では、R⁴は、H、-C₁₋₈アルキル、-C₁₋₃アルキレン-O-C₁₋₈アルキル、-C₁₋₃アルキレン-O-C₆₋₁₀アリール、-[(CH₂)₂O]₁₋₃CH₃、および

【0113】

【化41】



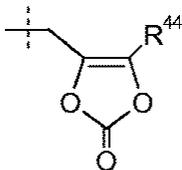
30

(式中、R⁴⁴は-C₁₋₆アルキルである)から選択され、R⁴における各アルキル基は、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換されている。1つの特定の実施形態では、R⁴は、H、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-(CH₂)₃CH₃、-C(CH₃)₃、-(CH₂)₂CF₃、-CH₂CF₂CH₃、-(CH₂)₃-O-CH₂CH₃、-(CH₂)₂-O-フェニル、-(CH₂)₂OCH₃、および

40

【0114】

【化42】



(式中、R⁴⁴は-CH₃である)から選択される。他の実施形態では、これらの化合物は、式IIa~IIk、IIIa~IIIb、およびIVa~IVdを有する。

50

【0115】

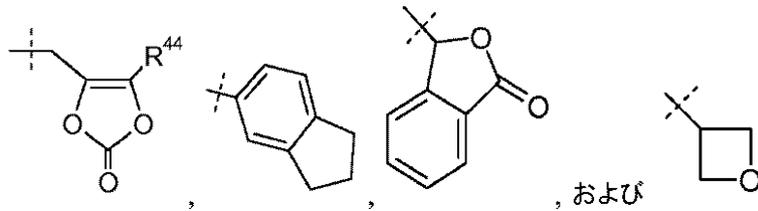
一実施形態では、 R^1 はHである。他の実施形態では、これらの化合物は、式II a ~ II k、III a ~ III b、およびIV a ~ IV dを有する。さらに別の実施形態では、 R^1 および R^4 の両方がHである。他の実施形態では、これらの化合物は、式II a ~ II h、II m ~ II o、III a ~ III b、およびIV a ~ IV dを有する。

【0116】

別の実施形態では、 R^4 は、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{40}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{41}R^{42}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{43}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2-C_{1-6} アルキル、

【0117】

【化43】



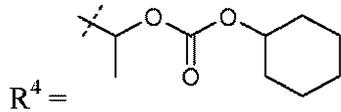
から選択される。

【0118】

他の実施形態では、これらの化合物は、式II a ~ II k、III a ~ III b、およびIV a ~ IV dを有する。本発明の一態様では、これらの化合物は、プロドラッグとして、または本明細書中に記載されている合成手順の中間体として、特定の有用性を見出すことができる。一実施形態では、 R^1 および R^4 の両方が、このようなプロドラッグ部分である。別の実施形態では、 R^1 および R^4 のうち的一方はプロドラッグ部分であり、他方はHである。このようなプロドラッグ部分の具体例として、 R^4 が $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、例えば、 $-CH(CH_3)OC(O)-O-$ シクロヘキシル：

【0119】

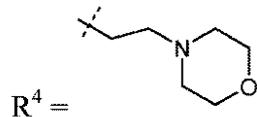
【化44】



(これにより化合物は、シレキセチルエステルにされる) などである場合、または R^4 が $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリン、例えば、 $-(CH_2)_2-$ モルホリン：

【0120】

【化45】



(これにより化合物は、2-モルホリノエチルエステルすなわちモフェチルエステルにされる) などである場合、または

【0121】

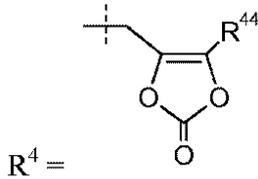
10

20

30

40

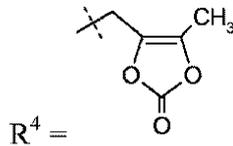
【化46】



例えば、-CH₂-5-メチル-[1,3]ジオキソール-2-オン：

【0122】

【化47】



10

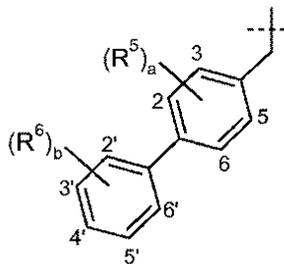
(これにより化合物は、メドキシミルエステルにされる) などである場合が挙げられる。

【0123】

R⁵ および R⁶ 基に対する付番は、以下の

【0124】

【化48】



20

の通りである。

【0125】

整数「a」は、0または1である。R⁵ 部分は、存在する場合、ハロ、-CH₃、-CF₃、および-CNから選択される。一実施形態では、aは0である。別の実施形態では、aは1であり、かつR⁵ はハロ、例えば3-クロロまたは3-フルオロなどである。さらに別の実施形態では、aは0であるか、またはaは1であり、かつR⁵ はハロである。他の実施形態では、これらの化合物は、式IIa~IIk、IIIa~IIIb、およびIVa~IVdを有する。

30

【0126】

整数「b」は0であるか、または1~3の整数である。R⁶ 部分は、存在する場合、独立して、ハロ、-OH、-CH₃、-OCH₃、-CN、および-CF₃から選択される。一実施形態では、bは0である。別の実施形態では、bは1であり、かつR⁶ は、Cl、F、-OH、-CH₃、-OCH₃、-CN、および-CF₃から選択され、例えば2'-クロロ、3'-クロロ、2'-フルオロ、3'-フルオロ、2'-ヒドロキシ、3'-ヒドロキシ、3'-メチル、2'-メトキシ、3'-シアノ、または3'-トリフルオロメチルなどである。別の実施形態では、bは1であり、かつR⁶ は、ハロ、-CH₃、または-OCH₃であり、例えば3'-クロロ、3'-メチル、または2'-メトキシなどである。別の実施形態では、bは2であり、かつR⁶ は、2'-フルオロ-5'-クロロ、2',5'-ジクロロ、2',5'-ジフルオロ、2'-メチル-5'-クロロ、3'-フルオロ-5'-クロロ、3'-ヒドロキシ-5'-クロロ、3',5'-ジクロロ、3',5'-ジフルオロ、2'-メトキシ-5'-クロロ、2'-メトキシ-5'-フルオロ、2'-ヒドロキシ-5'-フルオロ、2'-フルオロ-3'-クロロ、2'-ヒ

40

50

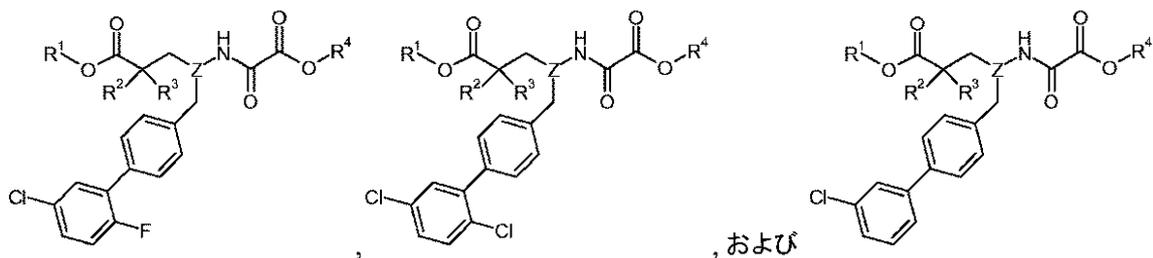
ドロキシ - 5' - クロロ、または 2' - ヒドロキシ - 3' - クロロである。別の実施形態では、b は 3 であり、かつ各 R⁶ は独立して、ハロまたは - CH₃、例えば 2' - メチル - 3' , 5' - ジクロロまたは 2' - フルオロ - 3' - メチル - 5' - クロロなどである。1つの特定の実施形態では、b は 0 であるか、または b は 1 であり、かつ R⁶ はハロであるか、または b は 2 であり、かつ各 R⁶ は、独立して、ハロおよび - CH₃ から選択される。他の実施形態では、これらの化合物は、式 I I a ~ I I k、I I I a ~ I I I b、および I V a ~ I V d を有する。

【 0 1 2 7 】

他の典型的な実施形態では、a は 0 であり、b は 0 であるか、または a は 0 であり、b は 1 であり、かつ R⁶ は 2' - フルオロ、3' - フルオロ、3' - クロロ、もしくは 4' - フルオロであるか、または a は 0 であり、b は 2 であり、かつ R⁶ は 2' - フルオロ、5' - クロロもしくは 2' - メチル、5' - クロロもしくは 2' , 5' - ジクロロであり； a は 1 であり、R⁵ は 3 - クロロであり、かつ b は 0 であるか、または a は 1 であり、R⁵ は 3 - クロロであり、b は 1 であり、かつ R⁶ は 3' - クロロであるか、または a は 1 であり、R⁵ は 3 - クロロであり、b は 2 であり、かつ R⁶ は 2' - フルオロ、5' - クロロである。他の実施形態では、これらの化合物は、式 I I a ~ I I k、I I I a ~ I I I b、および I V a ~ I V d を有する。特に興味深いのは、以下の式の化合物

【 0 1 2 8 】

【 化 4 9 】



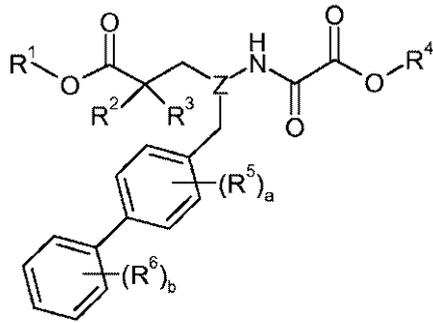
である。

【 0 1 2 9 】

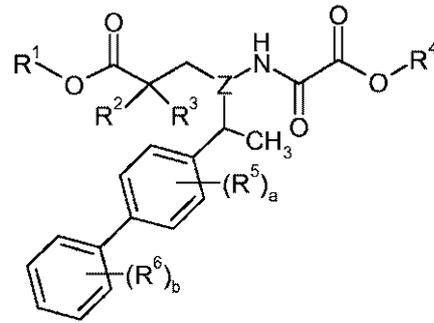
上記ビフェニル上のメチレンリンカーは、1または2つの - C₁₋₆ アルキル基またはシクロプロピルで場合によって置換されている。例えば、一実施形態では、上記ビフェニル上のメチレンリンカーは非置換であり、別の実施形態では、上記ビフェニル上のメチレンリンカーは、1つの - C₁₋₆ アルキル基（例えば、- CH₃）で置換されており、さらに別の実施形態では、上記ビフェニル上のメチレンリンカーは、2つの - C₁₋₆ アルキル基（例えば、2つの - CH₃ 基）で置換されており、別の実施形態では、上記ビフェニル上のメチレンリンカーは、シクロプロピル基で置換されている。これらの実施形態は、それぞれ式 I V a ~ I V d

【 0 1 3 0 】

【化50】

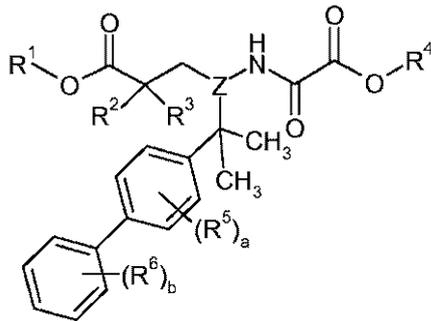


(IVa),

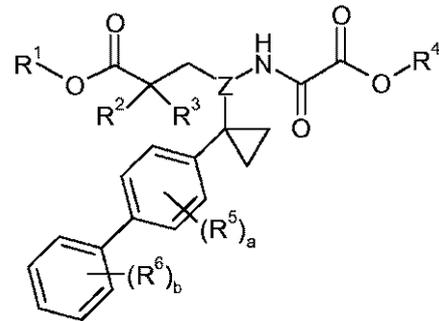


(IVb),

10



(IVc), および



(IVd)

20

と描写される。

【0131】

式IVa、IVb、IVc、およびIVdの化合物の一実施形態では、 R^1 はHであり、 R^2 は $-OR^{2'}$ であり、 $R^{2'}$ はHであり、 R^3 はHであり、Zは $-CH-$ であり、 R^4 は $-C_{1-8}$ アルキル（例えば、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）であり、aは0であり、bは1であり、 R^6 は $3'Cl$ である。

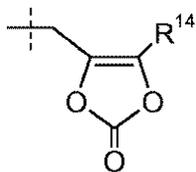
【0132】

別の実施形態では、 R^1 は、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-OC(O) R^{10} 、および

【0133】

30

【化51】



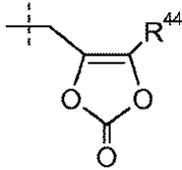
から選択され、 R^{10} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、または $-CH[R^{15}]-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} は $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{15} は $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^1 における各アルキル基は、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

40

R^4 は、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{6-10}$ アリール、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、および

【0134】

【化52】



から選択され、 R^{44} は $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^4 における各アルキル基は、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

aは0であり、かつbは0であるか、またはaは0であり、bは1であり、かつ R^6 は、2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは4'-フルオロであるか、またはaは0であり、bは2であり、かつ R^6 は、2'-フルオロ、5'-クロロもしくは2'-メチル、5'-クロロもしくは2', 5'-ジクロロであるか、またはaは1であり、 R^5 は3'-クロロであり、かつbは0であるか、またはaは1であり、 R^5 は3'-クロロであり、bは1であり、かつ R^6 は3'-クロロであるか、またはaは1であり、 R^5 は3'-クロロであり、bは2であり、かつ R^6 は、2'-フルオロ、5'-クロロであり、上記ビフェニル上のメチレンリンカーは、2つの $-CH_3$ 基で場合によって置換されている。これらの化合物の1つの特定の実施形態では、 R^2 は、 $-OR^{2'}$ または $-CH_2OR^{2'}$ であり、 R^3 は、Hまたは $-CH_3$ であり、 $R^{2'}$ はHである。

【0135】

さらに、興味深い式Iの特定の化合物は、以下の実施例において記述されているもの、ならびに薬学的に許容されるその塩を含む。

【0136】

一般的合成手順

本発明の化合物を、以下の一般的な方法、実施例に記述された手順を使用して、または当業者に公知の他の方法、試薬、および出発物質を使用することによって、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。以下の手順は、本発明のある特定の実施形態を例示し得るが、本発明の他の実施形態は、同じもしくは同様の方法を使用して、または当業者に公知の他の方法、試薬および出発物質を使用することによって同様に調製することができることを理解されたい。通常または好ましいプロセス条件（例えば、反応温度、回数、反応物質のモル比、溶媒、圧力など）が与えられている場合、他に述べられていない限り、他のプロセス条件もまた使用することができることを理解されたい。場合によっては、反応は室温で行われ、実際の温度測定は行われなかった。室温は、実験室環境内の周辺温度に一般的に伴う範囲内の温度を意味するとみなすことができ、通常約18~約30の範囲であることを理解されたい。他の場合には、反応は室温で行い、温度を実際に測定、記録した。最適反応条件は、様々な反応パラメータ、例えば使用される特定の反応物質、溶媒および量などに応じて通常異なることになるが、当業者であれば、所定の最適化手順を使用して適切な反応条件を容易に決定することができる。

【0137】

さらに、当業者であれば明らかなように、特定の官能基が所望しない反応を受けるのを防ぐために、従来の保護基が必要となるか、または所望されることもある。ある特定の官能基に対して適切な保護基の選択、ならびにこのような官能基の保護および脱保護に対する適切な条件および試薬の選択は当技術分野で周知である。所望する場合、本明細書中に記載されている手順に例示されたもの以外の保護基を使用することができる。例えば、多くの保護基、ならびにこれらの導入および除去は、T. W. GreeneおよびG. M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、第4版、Wiley、New York、2006年およびこの中に引用された参考文献の中に記載されている。

【0138】

カルボキシ保護基は、カルボキシ基における所望しない反応を防ぐのに適切であり、例

として、これらに限定されないが、メチル、エチル、*t*-ブチル、ベンジル(Bn)、*p*-メトキシベンジル(PMB)、9-フルオレニルメチル(Fm)、トリメチルシリル(TMS)、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、およびジフェニルメチル(ベンズヒドリル、DPM)などが挙げられる。アミノ保護基は、アミノ基における所望しない反応を防ぐのに適切であり、例として、これらに限定されないが、*t*-ブトキシカルボニル(BOC)、トリチル(Tr)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)、ホルミル、トリメチルシリル(TMS)、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)などが挙げられる。ヒドロキシル保護基は、ヒドロキシル基における所望しない反応を防ぐのに適切であり、例として、これらに限定されないが、C₁-₆アルキル、シリル基(トリC₁-₆アルキルシリル基(例えばトリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TEOS)、および*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)など)を含む)；C₁-₆アルカノイル基を含めたエステル(アシル基)、例えばホルミル、アセチル、およびピバロイルなど、ならびに芳香族アシル基、例えばベンゾイルなど；アリールメチル基、例えばベンジル(Bn)、*p*-メトキシベンジル(PMB)、9-フルオレニルメチル(Fm)、およびジフェニルメチル(ベンズヒドリル、DPM)などが挙げられる。

【0139】

標準的な脱保護技法および試薬が保護基を除去するために使用され、これらは、どの基が使用されるかに応じて異なってもよい。例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムは、カルボキシ保護基がメチルの場合、一般的に使用され、カルボキシ保護基がエチルまたは*t*-ブチルの場合、TFAまたはHClなどの酸が一般的に使用され、カルボキシ保護基がベンジルの場合には、H₂/Pd/Cを使用することができる。BOCアミノ保護基は、DCM中のTFAまたは1,4-ジオキサン中のHClなどの酸性試薬を使用して除去することができるが、Cbzアミノ保護基は、H₂(1 atm)およびアルコール溶媒中の10% Pd/C(「H₂/Pd/C」)などの触媒水素添加条件を利用することによって除去することができる。H₂/Pd/Cは一般的にヒドロキシル保護基がベンジルの場合に使用されるが、NaOHは一般的にヒドロキシル保護基がアシル基である場合に使用される。

【0140】

これらのスキームにおける使用に対して適切な塩基は、例示として、およびこれらに限定されずに、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザピシクロ-[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、4-メチルモルホリン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム*t*-ブトキシド、および金属水素化物が挙げられる。

【0141】

これらのスキームにおける使用に対して適切な不活性希釈剤または溶媒は、例示としておよびこれらに限定されずに、テトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル(MeCN)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、トルエン、ジクロロメタン(DCM)、クロロホルム(CHCl₃)、四塩化炭素(CCl₄)、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、および水などが挙げられる。

【0142】

適切なカルボン酸/アミンカップリング試薬として、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、(2-(6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミノニウムヘキサフルオロホスフェート)(HCTU)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(

10

20

30

40

50

EDCI)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)などが挙げられる。カップリング反応は、DIEAなどの塩基の存在下、不活性な希釈剤内で行われ、従来のアミド結合形成条件下で実施される。

【0143】

すべての反応は通常、約-78 ~ 100 の範囲内の温度、例えば室温で行われる。反応は、完了するまで薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、および/またはLCMSの使用によりモニターすることができる。反応は数分で完了してもよいし、または数時間、通常1~2時間から48時間までの時間をかけてもよい。完了時には、生じた混合物または反応生成物をさらに処理することによって、所望の生成物を得ることができる。例えば、生じた混合物または反応生成物は、以下の手順のうちの一つまたは複数にかけることができる：濃縮もしくは分配する(例えば、EtOAcと水の間、またはEtOAc中5%THFと1Mリン酸の間)；抽出(例えば、EtOAc、CHCl₃、DCM、クロロホルムを用いて)；洗浄する(例えば、飽和水性NaCl、飽和水性NaHCO₃、Na₂CO₃(5%)、CHCl₃または1M NaOHを用いて)；乾燥させる(例えば、MgSO₄で、Na₂SO₄で、または真空中で)；濾過する；結晶化する(例えば、EtOAcおよびヘキサンから)；濃縮する(例えば、真空中で)；および/または精製(例えば、シリカゲルクロマトグラフィー、フラッシュクロマトグラフィー、分取HPLC、逆相HPLC、または結晶化)。

10

【0144】

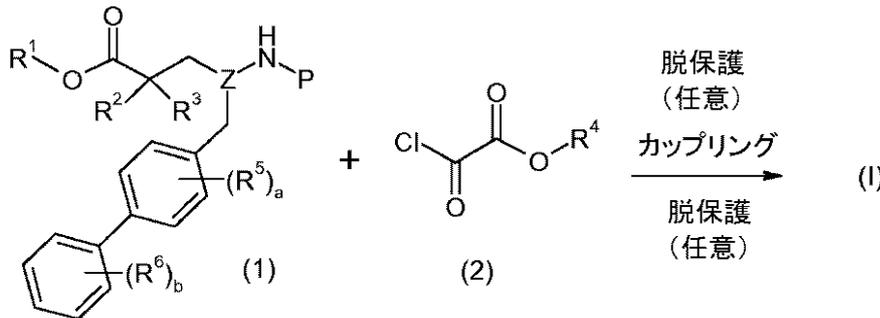
式Iの化合物、ならびにこれらの塩は、スキームIで示されているように調製することができる。

20

【0145】

【化53】

スキームI



30

本プロセスは、化合物1と化合物2とのカップリングのステップを含み、R¹ ~ R⁶、Z、aおよびbは、式Iに対して定義された通りであり、Pは、Hおよび適切なアミノ保護基から選択され、このアミノ保護基の例として、t-ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、およびt-ブチルジメチルシリルが挙げられる。Pがアミノ保護基である場合、本プロセスは、カップリングステップ前に、またはインサイツで、式1の化合物を脱保護するステップをさらに含む。

40

【0146】

R¹が、-OCH₃または-OCH₂CH₃などの基である場合、カップリングステップを、脱保護ステップの前にすることによって、R¹が-OHなどの基である式Iの化合物を得ることができる。したがって、本発明の化合物を調製する1つの方法は、化合物1と2をカップリングし、場合によってはそれと共に脱保護ステップを行うことによって、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を形成するステップを含む。

【0147】

化合物1を調製する方法は、実施例に記載されている。化合物2は一般的に市販されているか、または当技術分野で公知の手順を使用して調製することができる。

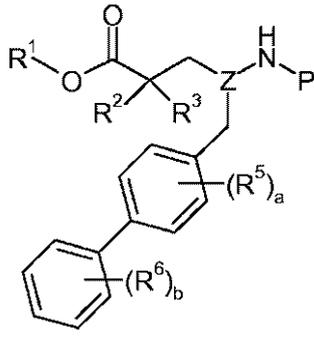
50

【 0 1 4 8 】

本明細書中に記載されている特定の間体は、新規であると考えられ、したがって、このような化合物は、例えば式 1 の化合物またはその塩

【 0 1 4 9 】

【 化 5 4 】



10

を含む、本発明のさらなる態様として提供される（式中、PはHであるか、または適切なアミノ保護基であり、このアミノ保護基の例として、t-ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、およびt-ブチルジメチルシリルが挙げられ、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、Z、aおよびbは、式Iに対して定義された通りである）。

20

【 0 1 5 0 】

代表的な本発明の化合物またはその中間体を調製するための特定の反応条件および他の手順に関するさらなる詳細は、以下に記述される実施例において記載されている。

【 0 1 5 1 】

有用性

本発明の化合物は、ネプリライシン（NEP）阻害活性を保有する、すなわち、化合物は、酵素触媒活性を阻害することができる。別の実施形態では、化合物は、アンジオテンシン変換酵素の有意な抑制活性を示さない。化合物がNEP活性を阻害する能力の1つの尺度が、阻害定数（ pK_i ）である。この pK_i 値は、解離定数（ K_i ）の底10に対する負の対数であり、これは通常モル単位で報告される。特に興味深い本発明の化合物は、NEPで6.0を超える pK_i または6.0に等しい pK_i を有するもの、特に7.0を超える pK_i または7.0に等しい pK_i を有するもの、さらにより具体的には8.0を超える pK_i または8.0に等しい pK_i を有するものである。一実施形態では、興味深い化合物は、6.0～6.9の範囲の pK_i を有し、別の実施形態では、興味深い化合物は、7.0～7.9の範囲の pK_i を有し、さらに別の実施形態では、興味深い化合物は、8.0～8.9の範囲の pK_i を有し、さらに別の実施形態では、興味深い化合物は、9.0を超える範囲の pK_i または9.0に等しい pK_i を有する。このような値は、当技術分野で周知の技法により、ならびに本明細書中に記載されているアッセイにおいて決定することができる。

30

【 0 1 5 2 】

化合物がNEP活性を阻害する能力の別の尺度は、みかけの阻害定数（ IC_{50} ）であり、これは、NEP酵素による基質変換の最大半量の阻害を生じる化合物のモル濃度である。 pIC_{50} 値は、 IC_{50} の底10に対する負の対数である。特に興味深い本発明の化合物は、NEPに対して、約5.0より大きい pIC_{50} または約5.0に等しい pIC_{50} を示すものを含む。興味深い化合物はまた、NEPに対して約6.0の pIC_{50} またはNEPに対して約7.0の pIC_{50} を有するものも含む。別の実施形態では、興味深い化合物は、NEPに対して約7.0～11.0の範囲内の pIC_{50} を有し、別の実施形態では、約8.0～11.0の範囲内、例えば約8.0～10.0の範囲内の pIC_{50} を有する。

40

【 0 1 5 3 】

50

ある場合には、本発明の化合物は、弱いNEP阻害活性を保有し得ることに注意されたい。そのような場合、当業者であれば、これらの化合物は、リサーチツールとしての有用性を依然として有することを認識している。

【0154】

本発明の化合物の特性、例えばNEP阻害活性などを決定するための典型的なアッセイは、実施例に記載されており、例示として、およびこれらに限定されずに、NEP阻害を測定するアッセイ（アッセイ1に記載されている）が挙げられる。有用な第2のアッセイとして、ACE阻害（これもまたアッセイ1に記載されている）およびアミノペプチダーゼP（APP）阻害（Sulpizioら、（2005年）J P E T、315巻：1306～1313頁に記載されている）を測定するアッセイが挙げられる。麻酔下のラットにおけるACEおよびNEPについてのインビボでの阻害効力を評価するための薬学的アッセイがアッセイ2に記載されており（Seymourら、（1985年）Hypertension、7巻（補遺I）：I-35～I-42頁およびWigleら、（1992年）Can. J. Physiol. Pharmacol. 70巻：1525～1528頁も参照されたい）、ACE阻害は、アンジオテンシンIの昇圧反応の阻害（パーセント）として測定され、NEP阻害は、増加した尿の環状グアノシン3',5'-リン酸（cGMP）産出量として測定される。

【0155】

本発明の化合物のさらなる有用性を確かめるために使用することができる多くのインビボのアッセイが存在する。意識のある高血圧自然発症ラット（SHR）モデルは、レニン依存性高血圧モデルであり、アッセイ3に記載されている。Intenganら、（1999年）Circulation、100巻（22号）：2267～2275頁およびBadyalら、（2003年）Indian Journal of Pharmacology、35巻：349～362頁も参照されたい。意識のあるデスオキシコルチコステロン酢酸塩（DOCA塩）ラットモデルは、NEP活性を測定するのに有用な容積依存性高血圧モデルであり、アッセイ4に記載されている。Trapaniら、（1989年）J. Cardiovasc. Pharmacol. 14巻：419～424頁、Intenganら、（1999年）Hypertension、34巻（4号）：907～913頁およびBadyalら（2003年）（上記を参考）も参照されたい。DOCA塩モデルは、特に、血圧を減少させる試験化合物の能力を評価し、ならびに血圧の上昇を予防するかまたは遅延させる試験化合物の能力を測定するのに有用である。ダール食塩感受性（DSS）高血圧ラットモデルは、食塩（NaCl）に感受性のある高血圧のモデルであり、アッセイ5で記載されている。Rapp、（1982年）Hypertension、4巻：753～763頁も参照されたい。肺動脈高血圧のラットモノクロタリンモデルは、例えば、Katoら、（2008年）J. Cardiovasc. Pharmacol. 51巻（1号）：18～23頁において記載されており、このモデルは、肺動脈高血圧の処置に対する臨床効果の信頼できる予測材料である。心不全動物モデルとして、心不全に対するDSSラットモデルおよび大動静脈瘻モデル（AVシャント）などが挙げられるが、後者は、例えば、Norlingら、（1996年）J. Amer. Soc. Nephrol. 7巻：1038～1044頁において記載されている。本発明の化合物の鎮痛特性を測定するために、他の動物モデル、例えばホットプレート、テイル-フリックおよびホルマリンテストなど、ならびに神経障害性疼痛の脊髄神経結紮（SNL）モデルを使用することができる。例えば、MalMBERGら、（1999年）Current Protocols in Neuroscience 8.9.1～8.9.15を参照されたい。

【0156】

本発明の化合物は、上記に列挙したアッセイのうちのいずれか、または同様の性質のアッセイにおいて、NEP酵素を阻害することが予期されている。したがって、上述のアッセイは、本発明の化合物の治療的有用性、例えば、血圧降下剤または下痢止剤などとしてのこれらの有用性を決定する上で有用である。本発明の化合物の他の特性および有用性は

10

20

30

40

50

、当業者に周知の他のインビトロおよびインビボのアッセイを使用して実証することができる。式Iの化合物は、活性のある薬物ならびにプロドラッグであってよい。したがって、本発明の化合物の活性を考察する場合、任意のこのようなプロドラッグは、アッセイにおいて予期される活性を示さないこともあるが、代謝されると、所望の活性を示すことが予期されることを理解されたい。

【0157】

本発明の化合物は、NEP阻害に応答して医学的状態の処置および/または予防に対して有用であることが予期されている。したがって、NEP酵素を阻害することによって、またはそのペプチド基質のレベルを増加させることによって処置される疾患または障害に罹患している患者は、本発明の化合物の治療有効量を投与することによって、処置され得ることが予期されている。例えば、NEPを阻害することによって、化合物は、NEPによって代謝される内因性ペプチド、例えば、ナトリウム利尿ペプチド、ボンベシン、ブラジキニン、カルシトニン、エンドセリン、エンケファリン、ニューロテンシン、物質Pおよび血管作用性腸ペプチドなどの生物学的作用を増強することが予期される。したがって、これらの化合物は、例えば、腎臓、中枢神経、生殖および消化器系などに対する他の生理学的作用を有すると予期されている。

10

【0158】

本発明の一実施形態では、NEP酵素を阻害することによって処置される疾患または障害に罹患している患者は、その活性形態の本発明の化合物、すなわち、式Iの化合物(式中、 R^1 および R^4 はHであり、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、a、b、およびZは式Iに対して定義された通りである)を投与することによって処置される。

20

【0159】

別の実施形態では、患者は、インビトロで代謝されることによって、式Iの化合物(式中、 R^1 および R^4 はHであり、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、a、b、およびZは式Iに対して定義された通りである)を形成する化合物を投与することによって処置される。

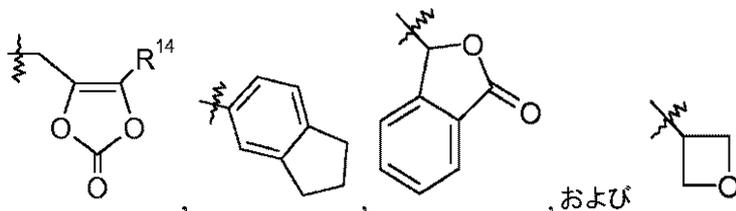
【0160】

別の実施形態では、患者は、 R^1 基においてそのプロドラッグ形態である本発明の化合物、すなわち、式Iの化合物(式中、 R^1 は、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{13}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2-C_{1-6} アルキル、

30

【0161】

【化55】



40

から選択される)を投与することによって処置される。

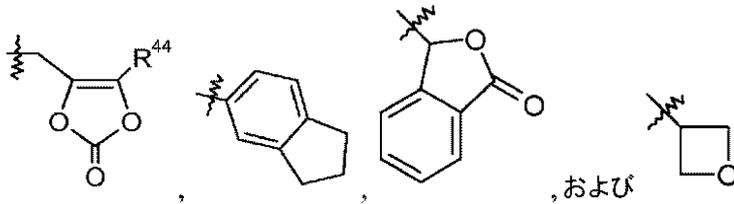
【0162】

さらに別の実施形態では、患者は、 R^4 基においてそのプロドラッグ形態である本発明の化合物、すなわち、式Iの化合物(式中、 R^4 は、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{40}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{41}R^{42}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{43}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2-C_{1-6} アルキル、

50

【0163】

【化56】



から選択される)を投与することによって処置される。

【0164】

さらなる別の実施形態では、患者は、 R^1 基および R^4 基においてそのプロドラッグ形態である本発明の化合物を投与することによって処置される。

【0165】

心血管疾患

ナトリウム利尿ペプチドおよびブラジキニンのような血管作用性ペプチドの作用を増強することによって、本発明の化合物に、心血管疾患などの医学的状態を処置および/または予防することにおいて有用性が見出されると予期されている。例えば、Roquesら、(1993年) *Pharmacol. Rev.* 45巻: 87~146頁および Dempseyら、(2009年) *Amer. J. of Pathology*, 174巻(3号): 782~796頁を参照されたい。特に興味深い心血管疾患として、高血圧および心不全が挙げられる。高血圧は、例示として、これらに限定されずに、以下が挙げられる: 原発性高血圧(これはまた本態性高血圧または特発性高血圧とも呼ばれる); 続発性高血圧; 付随的腎疾患を伴う高血圧; 付随的腎疾患を伴う、または伴わない重症の高血圧; 肺高血圧(肺動脈高血圧を含む); および治療抵抗性高血圧。心不全は、例示として、これらに限定されずに、以下が挙げられる: うっ血性心不全; 急性心不全; 慢性心不全、例えば左室駆出率の減少を有するもの(収縮期心不全とも呼ばれる)または左室駆出率が保たれているもの(拡張期心不全とも呼ばれる); ならびに急性および慢性の非代償性心不全(付随的腎疾患が伴うものと伴わないもの)。したがって、本発明の一実施形態は、患者に本発明の化合物の治療有効量を投与することを含む、高血圧、特に原発性高血圧または肺動脈高血圧を処置する方法に関する。

【0166】

原発性高血圧の処置に関して、治療有効量は通常、患者の血圧を低下させるのに十分な量である。これは、軽度から中等度の高血圧および重症の高血圧の両方を含む。高血圧を処置するために使用する場合、化合物は、他の治療剤、例えばアルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および二重作用性アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシン阻害剤、アンジオテンシン変換酵素2(ACE2)アクチベーターおよび刺激物質、アンジオテンシン-I Iワクチン、抗糖尿病剤、抗脂質剤、抗血栓剤、 AT_1 受容体アンタゴニストおよび二重作用性 AT_1 受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、二重作用性 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ α_1 -受容体アンタゴニスト、カルシウムチャンネル遮断剤、利尿剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、エンドセリン変換酵素阻害剤、ネプリライシン阻害剤、ナトリウム利尿ペプチドおよびこれらの類似体、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体アンタゴニスト、一酸化窒素ドナー、非ステロイド性抗炎症剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤(具体的にはPDE-V阻害剤)、プロスタグランジン受容体アゴニスト、レニン阻害剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質およびアクチベーターならびにこれらの組合せなどと組み合わせる投与することができる。本発明の1つの特定の実施形態では、本発明の化合物は、 AT_1 受容体アンタゴニスト、カルシウムチャンネル遮断剤、利尿剤、またはこれらの組合せと組み合わせる、原発性高血圧を処置するために使用される。本発明の別の特定の実施形態では、本発明の化合物は、 AT_1 受容体アンタゴニストと組み合わせる、付随的腎疾患を伴う高血圧を処置するために使

10

20

30

40

50

用される。治療抵抗性高血圧を処置するために使用する場合、化合物は、アルドステロンシンターゼ阻害剤などの他の治療剤と組み合わせて投与することができる。

【0167】

肺動脈高血圧の処置に関して、治療有効量は通常、肺血管の抵抗性を低下させるのに十分な量である。療法の他の目的は、患者の運動能力を改善することである。例えば、臨床的な状況では、治療有効量は、6分間の間快適に歩行するように（約20～40メートルの距離にわたり）患者の能力を改善する量とすることができる。肺動脈高血圧を処置するために使用する場合、化合物は、他の治療剤、例えば - アドレナリン受容体アンタゴニスト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、抗凝血剤、カルシウムチャンネル遮断剤、利尿剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、PDE-V阻害剤、プロスタグランジン類似体、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、およびこれらの組合せと組み合わせて投与することができる。本発明の1つの特定の実施形態では、本発明の化合物は、PDE-V阻害剤または選択的セロトニン再取り込み阻害剤と組み合わせて、肺動脈高血圧を処置するために使用される。

10

【0168】

本発明の別の実施形態は、患者に本発明の化合物の治療有効量を投与することを含む、心不全、特にうっ血性心不全（心臓収縮期と心臓拡張期の両方のうっ血性心不全を含む）を処置するための方法に関する。通常、治療有効量は、血圧を低下させ、そして/または腎機能を改善するのに十分な量である。臨床的な状況において、治療有効量は、心臓の血流力学を改善する、例えば楔入圧、右心房圧、充満圧、および血管抵抗性における減少などに十分な量とすることができる。一実施形態では、化合物は静脈内投与形態として投与される。心不全を処置するために使用する場合、化合物は、他の治療剤、例えばアデノシン受容体アンタゴニスト、進行糖化終末産物ブレイカー、アルドステロンアンタゴニスト、 AT_1 受容体アンタゴニスト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、二重作用性 - アドレナリン受容体アンタゴニスト/ α_1 -受容体アンタゴニスト、キマーゼ阻害剤、ジゴキシン、利尿剤、エンドセリン変換酵素（ECE）阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、ナトリウム利尿ペプチドおよびこれらの類似体、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体アンタゴニスト、一酸化窒素ドナー、プロスタグランジン類似体、PDE-V阻害剤、可溶性グアニル酸シクラーゼアクチベーターおよび刺激物質、ならびにバソプレッシン受容体アンタゴニストなどと組み合わせて投与することができる。本発明の1つの特定の実施形態では、本発明の化合物は、アルドステロンアンタゴニスト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 AT_1 受容体アンタゴニスト、または利尿剤と併用し、うっ血性心不全を処置するために使用される。

20

30

【0169】

下痢

NEP阻害剤として、本発明の化合物は、内因性エンケファリンの分解を阻害することが予期され、したがってこのような化合物に、伝染性および分泌性/水様性の下痢を含めた下痢の処置に対しても有用性を見出すことができる。例えば、Baumerら、（1992年）Gut、33巻：753～758頁；Farthing（2006年）Digestive Diseases、24巻：47～58頁；およびMarcais-Collado（1987年）Eur. J. Pharmacol. 144巻（2号）：125～132頁を参照されたい。下痢を処置するために使用する場合、本発明の化合物は、1つまたは複数の追加の下痢止剤と併用することができる。

40

【0170】

腎疾患

ナトリウム利尿ペプチドおよびブラジキニンなどの血管作用性ペプチドの作用を増強させることによって、本発明の化合物に、腎機能を向上させ（Chenら、（1999年）Circulation、100巻：2443～2448頁；Lipkinら、（1997年）Kidney Int. 52巻：792～801頁；およびDussaulerら、

50

(1993年) Clin. Sci. 84巻: 31~39頁を参照されたい)、腎疾患の処置および/または予防における有用性を見出すことが予期されている。特に興味深い腎疾患として、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、タンパク質尿、および特に急性腎臓傷害または急性腎不全が挙げられる (Sharkovskaya、(2011年) Clin. Lab. 57巻: 507~515頁および Newazら、(2010年) Renal Failure、32巻: 384~390頁を参照されたい)。腎疾患を処置するために使用する場合、化合物は、他の治療剤、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害剤、AT₁受容体アンタゴニスト、および利尿剤などと組み合わせて投与することができる。

【0171】

予防療法

ナトリウム利尿ペプチドの作用を増強させることによって、本発明の化合物はまた、予防療法において、ナトリウム利尿ペプチドの抗肥大性および抗線維性作用により (Potterら、(2009年) Handbook of Experimental Pharmacology、191巻: 341~366頁を参照されたい)、例えば心筋梗塞後の心機能不全の進行を予防すること、血管形成後の動脈再狭窄を予防すること、血管手術後の血管壁の増粘を予防すること、アテローム性動脈硬化症を予防すること、および糖尿病の脈管症を予防することにおいて有用であることも予期されている。

【0172】

緑内障

ナトリウム利尿ペプチドの作用を増強させることによって、本発明の化合物は、緑内障を処置するのに有用であると予期されている。例えば、Diestelhorstら、(1989年) International Ophthalmology、12巻: 99~101頁を参照されたい。緑内障を処置するために使用する場合、本発明の化合物は、1つまたは複数の追加の抗緑内障剤と併用することができる。

【0173】

疼痛緩和

NEP阻害剤として、本発明の化合物は、内因性エンケファリンの分解を阻害すると予期されており、したがってこのような化合物に、鎮痛剤としての有用性を見出すこともできる。例えば、Roquesら、(1980年) Nature、288巻: 286~288頁および Thanawalaら、(2008年) Current Drug Targets、9巻: 887~894頁を参照されたい。疼痛を処置するために使用する場合、本発明の化合物は、1つまたは複数の追加の抗侵害受容性薬物、例えばアミノペプチダーゼNまたはジペプチジルペプチダーゼIII阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤、モノアミン再取り込み阻害剤、筋弛緩剤、NMDA受容体アンタゴニスト、オピオイド受容体アゴニスト、5-HT_{1D}セロトニン受容体アゴニストおよび三環式抗うつ剤などと併用することができる。

【0174】

他の有用性

これらのNEP阻害特性に起因して、本発明の化合物はまた、鎮咳剤として有用であることも予期され、ならびに肝硬変に伴う門脈圧亢進症 (Sansoeら、(2005年) J. Hepatol. 43巻: 791~798頁を参照されたい)、がん (Vesely、(2005年) J. Investigative Med. 53巻: 360~365頁を参照されたい)、うつ病 (Nobleら、(2007年) Exp. Opin. Ther. Targets、11巻: 145~159頁を参照されたい)、月経障害、早期陣痛、子癇前症、子宮内膜症、繁殖障害 (例えば、男性および女性の不妊、多嚢胞性卵巣症候群、着床不全)、ならびに男性の勃起不全および女性の性的興奮障害を含めた男性および女性の性機能不全の処置における有用性が見出されている。さらに具体的には、本発明の化合物は、女性の性機能不全を処置するのに有用であると予期されており (Prydeら、(2006年) J. Med. Chem. 49巻: 4409~4424頁を参照されたい)、この性機能不全とは、多くの場合、女性患者が、性的表現に満足を見出

10

20

30

40

50

すことが困難であること、またはできないことと定義される。性機能不全は、様々な多様な女性の性的疾患をカバーし、例示として、これらに限定されずに、性的欲求低下障害、性的興奮障害、オルガスム障害および性的疼痛障害が挙げられる。このような疾患、特に女性の性機能不全を処置するために使用する場合、本発明の化合物は、以下の第2の剤のうちの1つまたは複数と併用してもよい：PDE-V阻害剤、ドーパミンアゴニスト、エストロゲン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニスト、アンドロゲン、ならびにエストロゲン。これらのNEP阻害特性に起因して、本発明の化合物はまた、抗炎症特性を有することが予期され、よって、特にスタチンと組み合わせる場合、有用性を有することが予期される。

【0175】

最近の研究は、NEPがインスリン分泌低下型糖尿病および食生活誘発性肥満において神経機能を調整する役割を果たしていることを示唆している。Coppelyら、(2011年) *Neuropharmacology*、60巻：259~266頁。したがって、これらのNEP阻害特性に起因して、本発明の化合物はまた、糖尿病または食生活誘発性肥満により引き起こされる神経機能障害に対する保護を提供するのに有用であると予期されている。

【0176】

本発明の化合物の1回あたり投与される量または一日あたり投与される総量は、既定であってもよいし、または患者の状態の性質および重症度、処置を受けている状態、患者の年齢、体重、および全般的健康状態、活性剤に対する患者の耐性、投与経路、薬理学的考慮、例えば投与される化合物および任意の第2の剤の活性、効力、薬動学および毒性学プロファイルなどを含めた多くの要素を考慮に入れることによって、個々の患者ベースで決定してもよい。疾患または医学的状態(例えば高血圧など)に罹患している患者の処置は、既定の用量または処置する医師によって決定された用量を用いて開始することができ、疾患または医学的状態の症状を予防、改善、抑制、または軽減するのに必要な一時期の間継続することになる。このような処置を受ける患者は通常、日常的にモニターすることによって、療法の有効性を決定する。例えば、高血圧の処置において、血圧測定を使用することによって、処置の有効性を決定することができる。本明細書中に記載されている他の疾患および状態に対する同様の指標は、周知であり、処置する医師にとっては容易に入手可能である。医師による連続的なモニタリングによって、本発明の化合物の最適な量が任意の所定の時間に投与されること、ならびに処置期間の決定が促進されることが保証される。第2の剤も投与される場合には、これらの選択、用量、および療法の期間の調整が必要とされることもあるので、これが特に重要となる。こうして、処置レジメンおよび投薬計画は、所望の有効性を示す最低量の活性剤が投与され、さらに、疾患または医学的状態の処置を成功させるのに必要な期間だけ投与が継続するように、療法コースにわたって調整することができる。

【0177】

リサーチツール

本発明の化合物はNEP酵素阻害活性を保有するので、このような化合物はまた、NEP酵素を有する生物学的系または試料を調査または研究する、例えばNEP酵素またはそのペプチド基質がある役割を果たしている疾患を研究するためのリサーチツールとしても有用である。NEP酵素を有する任意の適切な生物学的系または試料を、インビトロまたはインビボのいずれかで行うことができるような研究において利用することができる。このような研究に対して適切な代表的な生物学的系または試料として、これらに限定されないが、細胞、細胞抽出物、原形質膜、組織試料、単離した器官、および哺乳動物(例えばマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ブタ、およびヒトなど)などが挙げられ、哺乳動物が特に興味深い。本発明の1つの特定の実施形態では、哺乳動物におけるNEP酵素活性は、本発明の化合物のNEP阻害量を投与することによって阻害される。本発明の化合物は、このような化合物を使用する生物学的アッセイを行うことによって、リサーチツールとして使用することもできる。

10

20

30

40

50

【0178】

リサーチツールとして使用する場合、通常、NEP酵素を含む生物学的系または試料を、本発明の化合物のNEP酵素阻害量と接触させる。生物学的系または試料を化合物に曝露した後、従来の手順および機器を使用して、例えば結合アッセイで受容体結合を測定することにより、または機能アッセイでリガンドが媒介する変化を測定することにより、NEP酵素を阻害する作用を判定する。曝露は、細胞または組織を化合物に接触させること、例えばi.p.、p.o.、i.v.、s.c.、または吸入による投与などにより化合物を哺乳動物に投与することを包含する。この判定ステップは、応答（定量分析）を測定するステップを含むことができるか、または観察（定性分析）を行うステップを含むことができる。応答を測定するステップは、例えば、従来の手順および機器、例えば酵素活性アッセイなどを使用して生物学的系または試料に対する化合物の作用を判定すること、ならびに機能アッセイで酵素基質または生成物が媒介する変化を測定することなどを含む。アッセイの結果を使用して、活性レベルならびに所望の結果を達成するのに必要な化合物の量、すなわち、NEP酵素阻害量を判定することができる。通常、この判定ステップは、NEP酵素を阻害する作用を判定することを含むことになる。

10

【0179】

さらに、本発明の化合物は、他の化学物質を評価するためのリサーチツールとして使用することができるが、したがって、例えば、NEP阻害活性を有する新規化合物を発見するためのスクリーニングアッセイにおいても有用である。このように、本発明の化合物はアッセイにおいて標準として使用することで、試験化合物を用いて得た結果と、本発明の化合物を用いて得た結果の比較が可能となり、ほぼ等しいか、またはもしあるとすれば、より優れた活性を有する試験化合物を特定する。例えば、試験化合物または試験化合物の群に対する pK_i データを、本発明の化合物に対する pK_i データと比較することによって、所望の特性を有するような試験化合物、例えば、本発明の化合物とほぼ等しいか、またはもしあるとすれば、より優れた pK_i 値を有する試験化合物を特定する。本発明のこの態様は、興味深い試験化合物を特定するための、比較データの生成（適当なアッセイを使用して）と、試験データの分析との両方を別々の実施形態として含む。したがって、試験化合物は、生物学的アッセイにおいて、（a）試験化合物を用いて生物学的アッセイを行って、第1のアッセイ値を得るステップと、（b）本発明の化合物を用いて生物学的アッセイを行って、第2のアッセイ値を得るステップと、（c）ステップ（a）で得た第1のアッセイ値を、ステップ（b）で得た第2のアッセイ値と比較するステップとを含み、ステップ（a）が、ステップ（b）の前、後または同時に行われる方法により評価することができる。典型的な生物学的アッセイは、NEP酵素阻害アッセイを含む。

20

30

【0180】

薬学的組成物および製剤

本発明の化合物は通常、薬学的組成物または製剤の形態で患者に投与される。このような薬学的組成物は、これらに限定されないが、経口、直腸、経膈、鼻、吸入、局所用（経皮的を含む）、眼、および非経口モードの投与を含めた、任意の許容される投与経路で患者に投与され得る。さらに、本発明の化合物は、例えば経口的に、一日あたり複数回投与（例えば、毎日、2、3、または4回）するか、一日量を単回で投与するか、または週間用量を単回で投与することができる。特定のモードの投与に対して適切な本発明の化合物の任意の形態（すなわち、遊離塩基、遊離酸、薬学的に許容される塩、溶媒和物など）が、本明細書中で考察された薬学的組成物で使用することができることを理解されたい。

40

【0181】

したがって、一実施形態では、本発明は、薬学的に許容される担体および本発明の化合物を含む薬学的組成物に関する。組成物は、所望する場合、他の治療剤および/または配合剤を含有してもよい。組成物を考察する場合、「本発明の化合物」はまた、本明細書中で「活性剤」として言及されてもよく、製剤の他の成分、例えば担体などからこれを区別することもできる。したがって、「活性剤」という用語は、式Iの化合物ならびにその化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグを含むことを理解されたい。

50

【0182】

本発明の薬学的組成物は通常、本発明の化合物の治療有効量を含有する。しかし、当業者であれば、薬学的組成物は、例えばバルク組成物などは、治療有効量よりも多い量を含有してもよく、または治療有効量よりも少ない量、すなわち、複数の投与により治療有効量を達成するように計画されている個々の単位用量を含有してもよいことを認識されよう。通常、組成物は、約0.01~95重量%（約0.01~30重量%、例えば約0.01~10重量%を含めて）の活性剤を含有することになり、実際の量は、製剤それ自体、投与経路、投薬頻度などに依存する。一実施形態では、経口投与剤形に対して適切な組成物は、例えば、約5~70重量%、または約10~60重量%の活性剤を含有してもよい。

10

【0183】

任意の従来 of 担体または賦形剤を、本発明の薬学的組成物に使用することができる。ある特定の担体もしくは賦形剤、または担体もしくは賦形剤の組合せの選択は、ある特定の患者または種類の医学的状態もしくは疾患状態を処置するために使用されている投与の形式に依存することになる。この点について、ある特定の形式の投与に対して適切な組成物の調製は、十分に薬学的技術分野の当業者の範囲内にある。さらに、このような組成物において使用される担体または賦形剤は市販されている。さらなる例示として、従来 of 製剤技法は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、Lippincott Williams & White、Baltimore、Maryland（2000年）；およびH. C. Anselら、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems、第7版、Lippincott Williams & White、Baltimore、Maryland（1999年）に記載されている。

20

【0184】

薬学的に許容される担体として機能できる物質の代表的な例として、これらに限定されないが、以下が挙げられる：糖、例えばラクトース、グルコースおよびスクロースなど；デンプン、例えばコーンスターチおよびジャガイモデンプンなど；セルロース、例えば微結晶性セルロース、およびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなど；粉末トラガント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばココアバターおよび坐剤ワックスなど；油、例えばピーナッツ油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油など；グリコール、例えばプロピレングリコール；ポリオール、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなど；エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなど；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなど；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張生理食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；リン酸塩緩衝液；圧縮された噴霧剤気体、例えばクロロフルオロ炭素およびヒドロフルオロカーボンなど；ならびに薬学的組成物に利用される他の無毒性の相容性物質。

30

【0185】

薬学的組成物は通常、活性剤と、薬学的に許容される担体および1つまたは複数の任意の成分とを、十分におよび密に混合またはブレンドすることによって調製する。次いで、生成された、均一にブレンドされた混合物は、従来 of 手順および機器を使用して、錠剤、カプセル剤、丸剤、キャニスター、カートリッジ、およびディスペンサーなどへと成形または充填することができる。

40

【0186】

一実施形態では、薬学的組成物は、経口投与に対して適切である。経口投与に対して適切な組成物は、カプセル剤、錠剤、丸剤、ロゼンジ剤、カシェ剤、糖衣錠、散剤、粒剤；水性または非水性の液体中の溶液または懸濁液；水中油型または油中水型の液体エマルジョン；エリキシル剤またはシロップ剤などの形態であってよく、それぞれが既定の量の活

50

性剤を含有する。

【0187】

固形剤形（カプセル剤、錠剤、および丸剤など）での経口投与を目的とする場合、組成物は通常、活性剤と、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、例えばクエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムなどを含むことになる。固形剤形はまた、以下を含んでもよい：充填剤または増量剤、例えばデンプン、微結晶性セルロース、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および/またはケイ酸など；バインダー、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシアなど；保湿剤、例えばグリセロールなど；崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および/または炭酸ナトリウムなど；溶解遅延剤、例えばパラフィンなど；吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物など；湿潤剤、例えばセチルアルコールおよび/またはモノステアリン酸グリセロールなど；吸収剤、例えばカオリンおよび/またはベントナイト粘土など；滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、および/またはこれらの混合物など；着色剤；ならびに緩衝剤。

10

【0188】

剥離剤、湿潤剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤ならびに抗酸化剤もまた薬学的組成物中に存在し得る。錠剤、カプセル剤、丸剤などに対する典型的コーティング剤として、腸溶コーティングに対して使用されるもの、例えば酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマー、トリメリト酸酢酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートなどが挙げられる。薬学的に許容される抗酸化剤の例として、以下が挙げられる：水溶性抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムなど；油溶性抗酸化剤、例えばパルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、レシチン、没食子酸プロピル、およびトコフェロールなど；および金属キレート剤、例えばクエン酸、エチレンジアミン四酢酸、ソルビトール、酒石酸、およびリン酸など。

20

【0189】

組成物はまた、例として、様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは他のポリマーマトリクス、リポソームおよび/もしくはミクロスフェアなどを使用して、活性剤の徐放性または制御性放出を提供するように製剤化され得る。さらに、本発明の薬学的組成物は、乳白剤を含有してもよく、また、本発明の薬学的組成物は、活性剤を、消化管の特定の部分のみでまたはそこで優先的に、必要に応じて遅延型の形式で放出するように製剤化されてもよい。使用することができる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性剤はまた、必要に応じて1つまたは複数の上記賦形剤を用いてマイクロカプセル化した形態にすることもできる。

30

【0190】

経口投与に対して適切な液体剤形は、例示として、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。液体剤形は通常、活性剤と不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（例えば綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含む。懸濁液は、懸濁剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロオキシド、ベントナイト、寒天およびトラガント、ならびにこれらの混合物を含有してもよい。

40

50

【0191】

経口投与を目的とする場合、本発明の薬学的組成物は、単位剤形で包装されていてもよい。「単位剤形」という用語は、患者への投薬に対して適切な物理的に別個の単位を指し、すなわち、各単位が、単独で、または1つもしくは複数の追加の単位と組み合わせて、所望の治療効果が生じるように計算された既定の量の活性剤を含有している。例えば、このような単位剤形は、カプセル剤、錠剤、および丸剤などであってよい。

【0192】

別の実施形態では、本発明の組成物は、吸入による投与に対して適切であり、通常エアゾール剤または散剤の形態である。このような組成物は一般的に、周知のデリバリーデバイス、例えばネブライザー、ドライパウダー、または計量式吸入器などを使用して投与される。ネブライザーデバイスは、高速の空気の流れを生成し、これにより組成物がミストとして噴霧され、このミストが患者の呼吸器内へ運ばれる。典型的なネブライザー製剤は、担体に溶解して溶液を形成する活性剤、または微粉化され、担体と混合されて、呼吸に適したサイズの微粉化粒子の懸濁液を形成する活性剤を含む。ドライパウダー吸入器は、自由流動性粉末として活性剤を投与するが、この自由流動性粉末は吸息の間に患者の空気流の中に分散する。典型的なドライパウダー製剤は、ラクトース、デンプン、マンニトール、デキストロース、ポリ乳酸、ポリ乳酸-co-グリコリド、およびこれらの組合せなどの賦形剤とドライブレンドした活性剤を含む。計量式吸入器は、圧縮された噴霧剤気体を使用して測定した量の活性剤を放出する。典型的な定量製剤は、液化性噴霧剤、例えばクロロフルオロ炭素またはヒドロフルオロアルカンなどの中に活性剤の溶液または懸濁液を含む。このような製剤の任意の構成成分は、共溶媒、例えばエタノールまたはペンタンなど、ならびに界面活性剤、例えばトリオレイン酸ソルピタン、オレイン酸、レシチン、グリセリン、およびラウリル硫酸ナトリウムなどを含む。このような組成物は通常、冷却または加圧したヒドロフルオロアルカンを、活性剤、エタノール（存在する場合）および界面活性剤（存在する場合）を含有する適切な容器に加えることによって調製する。懸濁液を調製するため、活性剤を、微粉化し、次いで噴霧剤と合わせる。あるいは、懸濁液製剤は、界面活性剤のコーティングを、活性剤の微粉化した粒子上にスプレー乾燥することによって調製することもできる。次いでこの製剤を、吸入器の一部を形成するエアゾールキャニスターに充填する。

【0193】

本発明の化合物はまた、非経口的（例えば、皮下、静脈内、筋肉内、または腹腔内注射）に投与することができる。このような投与に関して、活性剤は、無菌溶液、懸濁液、またはエマルジョン中で提供される。このような製剤を調製するための典型的な溶媒として、水、生理食塩水、低分子量アルコール、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、油、ゼラチン、脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチルなどが挙げられる。非経口製剤はまた、1つまたは複数の抗酸化剤、可溶化剤、安定剤、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤を含有してもよい。界面活性剤、追加の安定化剤またはpH調整剤（酸、塩基または緩衝剤）および抗酸化剤は、製剤に安定性を提供する、例えば、化合物中に存在し得るエステルおよびアミド結合の加水分解を最小限に抑えるかまたは回避するのに、特に有用である。これらの製剤は、無菌注射用媒体、滅菌剤、濾過、照射、または熱の使用により無菌にすることができる。1つの特定の実施形態では、非経口製剤は、薬学的に許容される担体としてシクロデキストリン水溶液を含む。適切なシクロデキストリンとして、アマラーゼ、 α -シクロデキストリンまたはシクロヘプタアミロースなどの場合のように、連結により1,4位で連結されている6つ以上のD-グルコピラノース単位を含有する環状分子が挙げられる。典型的なシクロデキストリンとして、シクロデキストリン誘導体、例えばヒドロキシプロピルシクロデキストリンおよびスルホブチルエーテルシクロデキストリン、例えばヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル- β -シクロデキストリンなどが挙げられる。このような製剤に対する典型的な緩衝剤として、カルボン酸ベースの緩衝剤、例えばクエン酸緩衝液、乳酸緩衝液およびマレイン酸緩衝液などが挙げられる。

【0194】

本発明の化合物はまた、公知の経皮的デリバリーシステムおよび賦形剤を使用して経皮的に投与され得る。例えば、化合物は、透過促進剤、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、およびアザシクロアルカン-2-オンなどと混和することができ、パッチまたは同様のデリバリーシステムに組み込むことができる。所望する場合、ゲル化剤、乳化剤および緩衝剤を含めた追加の賦形剤をこのような経皮的組成物に使用することができる。

【0195】

第2の剤

本発明の化合物は、疾患の単独処置として有用であってもよいし、または所望の治療効果を得るための1つもしくは複数の追加の治療剤と併用してもよい。したがって、一実施形態では、本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物と共投与される他の薬物を含有する。例えば、組成物は、1つまたは複数の薬物（また「第2の剤（複数可）」とも呼ばれる）をさらに含んでもよい。このような治療剤は、当技術分野で周知であり、アデノシン受容体アンタゴニスト、 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 β_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、二重作用性 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ β_1 -受容体アンタゴニスト、進行糖化終末産物ブレイカー、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害剤、アミノペプチダーゼN阻害剤、アンドロゲン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および二重作用性アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシン阻害剤、アンジオテンシン変換酵素2アクチベーターおよび刺激物質、アンジオテンシン-ⅠⅠワクチン、抗凝血剤、抗糖尿病剤、下痢止剤、抗緑内障剤、抗脂質剤、抗侵害受容性剤、抗血栓剤、 AT_1 受容体アンタゴニストおよび二重作用性 AT_1 受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤および多官能性アンジオテンシン受容体遮断剤、ブラジキニン受容体アンタゴニスト、カルシウムチャネル遮断剤、キマーゼ阻害剤、ジゴキシン、利尿剤、ドーパミンアゴニスト、エンドセリン変換酵素阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、HMG-CoA還元酵素阻害剤、エストロゲン、エストロゲン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤、筋弛緩剤、ナトリウム利尿ペプチドおよびこれらの類似体、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体アンタゴニスト、ネプリライシン阻害剤、一酸化窒素ドナー、非ステロイド性抗炎症剤、N-メチルD-アスパラギン酸受容体アンタゴニスト、オピオイド受容体アゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン類似体、プロスタグランジン受容体アゴニスト、レニン阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ナトリウムチャネル遮断剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質およびアクチベーター、三環式抗うつ剤、バソプレッシン受容体アンタゴニスト、ならびにこれらの組合せが挙げられる。これら剤の具体例は、本明細書中で詳述されている。

【0196】

したがって、本発明のさらに別の態様では、薬学的組成物は、本発明の化合物と、第2の活性剤と、薬学的に許容される担体とを含む。第3、第4などの活性剤も組成物中に含まれていてもよい。併用療法では、投与される本発明の化合物の量、ならびに第2の剤の量は、単剤療法（monotherapy）で通常投与される量より少なくてもよい。

【0197】

本発明の化合物は、第2の活性剤と物理的に混合することによって、両方の剤を含有する組成物を形成することもでき、または各剤が、患者に同時にもしくは別々の時間に投与される、別々の異なる組成物の中に存在してもよい。例えば、本発明の化合物は、従来の手順および機器を使用して、第2の活性剤と併用することによって、本発明の化合物と第2の活性剤とを含む、活性剤を組合せたものを形成することができる。さらに、活性剤を、薬学的に許容される担体と併用することによって、本発明の化合物と、第2の活性剤と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を形成することができる。本実施形態では、組成物の構成成分は通常、混合またはブレンドして、物理的混合物を作り出す。次いで物理的混合物は、本明細書中に記載されている経路のいずれかを使用して治療有効量で

10

20

30

40

50

投与する。

【0198】

あるいは、活性剤は、患者への投与前、別々に、およびはっきりと区別されたままであってもよい。本実施形態では、剤は、投与前に一つに物理的に混合されることはなく、同時にまたは別々の時間に別々の組成物として投与される。このような組成物は、別々に包装することもできるし、またはキット内で一緒に包装することもできる。別々の時間に投与する場合、第2の剤は、本発明の化合物の投与後24時間より短い時間で、つまり本発明の化合物の投与と同時刻から、投与後約24時間までの範囲のどこかの時点で、通常投与されることになる。これは連続投与とも呼ばれる。したがって、各活性剤を1つの錠剤にして、2つの錠剤を使用し、本発明の化合物を別の活性剤と共に、同時または逐次的に経口投与することができ、この場合逐次とは、本発明の化合物の投与の直後、またはいくらかの既定の時間後に（例えば、1時間後または3時間後）投与することを意味し得る。第2の剤が、本発明の化合物の投与から24時間超後に投与し得ることも想定される。あるいは、この組合せは、異なる投与経路により投与してもよい、すなわち、一方は経口的に、他方は吸入により投与してもよい。

10

【0199】

一実施形態では、キットは、本発明の化合物を含む第1の剤形と、本明細書中に記述された1つまたは複数の第2の剤を含む少なくとも1つの追加の剤形とを、本発明の方法を実行するのに十分な量で含む。第1の剤形および第2（または第3など）の剤形は一緒になって、患者における疾患または医学的状態の処置または予防のための治療有効量の活性剤を含む。

20

【0200】

第2の剤（複数可）は、含まれるとすれば、本発明の化合物と共投与された場合、治療上有利な作用を生じる量でこれらが通常投与されるように、治療有効量で存在する。第2の剤は、薬学的に許容される塩、溶媒和物、光学的に純粋な立体異性体などの形態とすることができる。第2の剤はまた、プロドラッグ、例えばエステル化したカルボン酸基を有する化合物の形態であってもよい。したがって、本明細書中に列挙した第2の剤は、すべてのこのような形態を含むことが意図され、市販されているか、または従来の手順および試薬を使用して調製することができる。

【0201】

一実施形態では、本発明の化合物は、アデノシン受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。これらの代表的な例として、これらに限定されないが、ナキシフィリン、ロロフィリン、SLV-320、テオフィリン、およびトナポフィリンが挙げられる。

30

【0202】

一実施形態では、本発明の化合物は、 β -アドレナリン受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。これらの代表的な例として、これらに限定されないが、ドキサゾシン、プラゾシン、タムスロシン、およびテラゾシンが挙げられる。

【0203】

本発明の化合物はまた β_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト（「 β_1 遮断剤」）と組み合わせて投与することができる。代表的な β_1 遮断剤として、これらに限定されないが、アセプトロール、アルプレノロール、アモスラロール、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ピソプロロール、ポピンドロール、ブシンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、ブブリジン、プトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール、ジレバロール、エパノロール、エスモロール、インデノロール、ラベトロール、レボプロロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、例えばコハク酸メトプロロールおよび酒石酸メトプロロール、モプロロール、ナドロロール、ナドキシロール、ネビバロール、ニブラジロール、オクスプレノロール、ペンプトロール、ペルプトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロプラノロール、ソタロール、スフィナロール、タルインドール

40

50

、テルタトロール、チリソロール、チモロール、トリプロロール、キシベノロール、ならびにこれらの組合せが挙げられる。1つの特定の実施形態では、₁-アンタゴニストは、アテノロール、ピソプロロール、メトプロロール、プロプラノロール、ソタロール、およびこれらの組合せから選択される。通常、₁遮断剤は、投与1回あたり約2~900mgを提供するのに十分な量で投与される。

【0204】

一実施形態では、本発明の化合物は、₂-アドレナリン受容体アゴニストと組み合わせて投与される。これらの代表的な例として、これらに限定されないが、アルブテロール、ピトルテロール、フェノテロール、ホルモテロール、インダカテロール、イソエタリン、レバルブテロール、メタプロテレノール、ピルブテロール、サルブタモール、サルメファモール、サルメテロール、テルブタリン、およびピランテロールなどが挙げられる。通常、₂-アドレナリン受容体アゴニストは、投与1回あたり約0.05~500μgを提供するのに十分な量で投与される。

10

【0205】

一実施形態では、本発明の化合物は、進行糖化終末産物(AGE)ブレイカーと組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、アラゲプリウム(またはALT-711)、およびTRC4149が挙げられる。

【0206】

別の実施形態では、本発明の化合物は、アルドステロンアンタゴニストと組み合わせて投与される。これらの代表的な例として、これらに限定されないが、エプレレノン、スピロノラクトン、およびこれらの組合せが挙げられる。通常、アルドステロンアンタゴニストは、一日あたり約5~300mgを提供するのに十分な量で投与される。

20

【0207】

一実施形態では、本発明の化合物は、アミノペプチダーゼNまたはジペプチジルペプチダーゼIII阻害剤と組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、ベスタチンおよびPC18(2-アミノ-4-メチルスルホニルブタンチオール、メチオニンチオール)が挙げられる。

【0208】

本発明の化合物はまた、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤と組み合わせて投与することができる。代表的なACE阻害剤として、これらに限定されないが、アキュプリル、アラセプリル、ベナゼプリル、ベナゼプリラト、カプトプリル、セラナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラト、ホシノプリル、ホシノプリラト、イミダプリル、リシノプリル、モエキシプリル、モノプリル、モベルトプリル、ペントプリル、ペリンドプリル、キナプリル、キナプリラト、ラミプリル、ラミプリラト、酢酸サララシン、スピラプリル、テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリル、およびこれらの組合せが挙げられる。ある特定の実施形態では、ACE阻害剤は、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、ラミプリル、およびこれらの組合せから選択される。通常、ACE阻害剤は、一日あたり約1~150mgを提供するのに十分な量で投与される。

30

【0209】

別の実施形態では、本発明の化合物は、二重作用性アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシン(ACE/NEP)阻害剤と組み合わせて投与される。これらの例として、これらに限定されないが、以下が挙げられる：AVE-0848((4S,7S,12bR)-7-[3-メチル-2(S)-スルファニルブチルアミド]-6-オキソ-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロピリド[2,1-a][2]-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸)；AVE-7688(イレパトリル)およびその親化合物；BMS-182657(2-[2-オキソ-3(S)-[3-フェニル-2(S)-スルファニルプロピオンアミド]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-イル]酢酸)；CGS-35601(N-[1-[4-メチル-2(S)-スルファニルペンタンアミド]シクロペンチルカルボニル]-L-トリプトファン)；ファシドトリル

40

50

; ファシドトリレート; エナラプリラート; ER - 3 2 9 3 5 ((3 R , 6 S , 9 a R) - 6 - [3 (S) - メチル - 2 (S) - スルファニルペンタンアミド] - 5 - オキソパーヒドロチアゾロ [3 , 2 - a] アゼピン - 3 - カルボン酸); ジェムパトリラト; MDL - 1 0 1 2 6 4 ((4 S , 7 S , 1 2 b R) - 7 - [2 (S) - (2 - モルホリノアセチルチオ) - 3 - フェニルプロピオンアミド] - 6 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - オクタヒドロピリド [2 , 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸); MDL - 1 0 1 2 8 7 ([4 S - [4 , 7 (R *) , 1 2 b]] - 7 - [2 - (カルボキシメチル) - 3 - フェニルプロピオンアミド] - 6 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 1 2 b - オクタヒドロピリド [2 , 1 - a] [2] ベンゾアゼピン - 4 - カルボン酸); オマパトリラト; RB - 1 0 5 (N - [2 (S) - (メルカプトメチル) - 3 (R) - フェニルブチル] - L - アラニン); サムパトリラト; SA - 8 9 8 ((2 R , 4 R) - N - [2 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3 - メルカプトプロピオニル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニル] - L - フェニルアラニン); Sch - 5 0 6 9 0 (N - [1 (S) - カルボキシ - 2 - [N 2 - (メタンスルホニル) - L - リシルアミノ] エチル] - L - バリル - L - チロシン); およびこれらの組合せもまた含まれていてもよい。1つの特定の実施形態では、ACE/NEP阻害剤は、AVE - 7 6 8 8、エナラプリラート、ファシドトリル、ファシドトリレート、オマパトリラト、サムパトリラト、およびこれらの組合せから選択される。

【0210】

一実施形態では、本発明の化合物は、アンジオテンシン変換酵素2 (ACE 2) アクチベーターまたは刺激物質と組み合わせて投与される。

【0211】

一実施形態では、本発明の化合物は、アンジオテンシン - I I ワクチンと組み合わせて投与される。これらの例として、これらに限定されないが、ATR 1 2 1 8 1 および CYT 0 0 6 - A n g Q b が挙げられる。

【0212】

一実施形態では、本発明の化合物は、抗凝血剤と組み合わせて投与される。代表的な例として、これらに限定されないが、クマリン、例えばワルファリンなど; ヘパリン; ならびにダイレクトトロンピン阻害剤、例えばアルガトロバン、ビバリルジン、ダビガトラン、およびレピルジンなどが挙げられる。

【0213】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、抗糖尿病剤と組み合わせて投与される。代表的な抗糖尿病剤として、注射用薬物ならびに経口的に効果的な薬物、およびこれらの組合せが挙げられる。注射用薬物の例として、これらに限定されないが、インスリンおよびインスリン誘導体が挙げられる。経口的に効果的な薬物の例として、これらに限定されないが: ビグアナイド、例えばメトホルミンなど; グルカゴンアンタゴニスト; - グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボースおよびミグリトールなど; ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤 (DPP - IV 阻害剤) 例例えばアログリブチン、デナグリブチン、リナグリブチン、サキサグリブチン、シタグリブチン、およびビルダグリブチンなど; メグリチニド、例えばレパグリニドなど; オキサジアゾリジンジオン; スルホニル尿素、例えばクロルプロパミド、グリメピリド、グリピジド、グリブリド、およびトラザミドなど; チアゾリジンジオン、例えばピオグリタゾンおよびロシグリタゾンなど; ならびにこれらの組合せが挙げられる。

【0214】

別の実施形態では、本発明の化合物は、抗下痢処置と組み合わせて投与される。代表的な処置の選択肢として、これらに限定されないが、経口の水分補給用飲料 (ORS)、ロペラミド、ジフェノキシラート、および次サリチル酸ビスマス (b i s m u t h s a b s a l i c y l a t e) が挙げられる。

【0215】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、抗緑内障剤と組み合わせて投与される。

代表的な抗緑内障剤として、これらに限定されないが：
 - アドレナリンアゴニスト、例えばプリモニジンなど；
 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト；局所用 α_1 遮断剤、
 例えばベタキソロール、レボブノロール、およびチモロールなど；カルボニックアンヒド
 ラーゼ阻害剤、例えばアセタゾラミド、プリンゾラミド、またはドルゾラミドなど；コリ
 ン作用性アゴニスト、例えばセビメリンおよびDMXB-アナバシンなど；エピネフリン
 化合物；縮瞳剤、例えばピロカルピンなど；ならびにプロスタグランジン類似体などが
 挙げられる。

【0216】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、抗脂質剤と組み合わせて投与される。代
 表的な抗脂質剤として、これらに限定されないが、コレステリルエステル移動タンパク質
 阻害剤（CEPT）、例えばアナセトラピブ、ダルセトラピブ、およびトルセトラピブ；
 スタチン、例えばアトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、
 ロスバスタチンおよびシンバスタチン；ならびにこれらの組合せが挙げられる。

10

【0217】

一実施形態では、本発明の化合物は、抗血栓剤と組み合わせて投与される。代表的な抗
 血栓剤として、これらに限定されないが、アスピリン；抗血小板剤、例えばクロピドグレ
 ル、プラスグレル、およびチクロピジン；ヘパリン、ならびにこれらの組合せが挙げられ
 る。

【0218】

一実施形態では、本発明の化合物は、アンジオテンシンII 1型受容体遮断剤（ARB
 ）としても公知のAT₁受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。代表的なARB
 として、これらに限定されないが、アビテサルタン、アジルサルタン（例えば、アジル
 サルタンメドキシミル）、ベンジルロサルタン、カンデサルタン、カンデサルタンシレキ
 セチル、エリサルタン、エムブサルタン、エノールタソサルタン、エプロサルタン、EX
 P3174、フォンサルタン、フォラサルタン、グリシルロサルタン、イルベサルタン、
 イソテオリン、ロサルタン、メドキシミル（medoximil）、ミファサルタン、オル
 メサルタン（例えば、オルメサルタンメドキシミル）、オポミサルタン、プラトサル
 タン、リピサルタン、サプリサルタン、サララシン、サルメシン、TAK-591、タソサ
 ルタン、テルミサルタン、バルサルタン、ゾラサルタン、およびこれらの組合せが挙げら
 れる。ある特定の実施形態では、ARBは、アジルサルタンメドキシミル、カンデサル
 タンシレキセチル、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタンメドキ
 ソミル、イルベサルタン、サプリサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、バルサル
 タン、およびこれらの組合せから選択される。典型的な塩および/またはプロドラッグとし
 て、カンデサルタンシレキセチル、メシル酸エプロサルタン、ロサルタンカリウム塩、お
 よびオルメサルタンメドキシミルが挙げられる。通常、ARBは、投与1回あたり約4～
 600mgを提供するのに十分な量で投与され、典型的な毎日の用量は、一日あたり20
 ～320mgの範囲である。

20

30

【0219】

本発明の化合物はまた、二重作用性剤、例えばAT₁受容体アンタゴニスト/ネプリラ
 イシン阻害剤（ARB/NEP）阻害剤などと組み合わせて投与することもでき、これら
 の例として、これらに限定されないが、米国公開第2008/0269305号および第
 2009/0023228号（両方ともAllegrettiらにより2008年4月2
 3日に出願）に記載されている化合物、例えば化合物、4'-{2-エトキシ-4-エチ
 ル-5-[(S)-2-メルカプト-4-メチルペンタノイルアミノ]-メチル}イミ
 ダゾール-1-イルメチル}-3'-フルオロピフェニル-2-カルボン酸などが挙げら
 れる。

40

【0220】

本発明の化合物はまた、Kurtz & Klein（2009年）、Hyperte
 nsion Research、32巻：826～834頁に記載されているような多官
 能性アンジオテンシン受容体遮断剤と組み合わせて投与してもよい。

50

【 0 2 2 1 】

一実施形態では、本発明の化合物は、ブラジキニン受容体アンタゴニスト、例えば、イカチバント（HOE - 140）などと組み合わせて投与する。本併用療法は、血管性浮腫またはブラジキニンレベルの上昇の他の望ましくない結果を予防するという利点を提示することができるという点で示されている。

【 0 2 2 2 】

一実施形態では、本発明の化合物は、カルシウムチャネル遮断剤と組み合わせて投与される。代表的なカルシウムチャネル遮断剤として、これらに限定されないが、アムロジピン、アニパミル、アラニピン、バルニジピン、ベンシクラン、ベニジピン、ペプリジル、クレンチアゼム、シルニジピン、シンナリジン、ジルチアゼム、エホニジピン、エルゴジピン、エタフェノン、フェロジピン、フェンジリン、フルナリジン、ガロパミル、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、リドフラジン、ロメリジン、マニジピン、ミベフラジル、ニカルジピン、ニフェジピン、ニグルジピン、ニルジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニバルジピン、ベルヘキシリン、プレニラミン、リオシジン、セモチアジル、テロジリン、チアパミル、ベラパミル、およびこれらの組合せが挙げられる。ある特定の形態では、カルシウムチャネル遮断剤は、アムロジピン、ペプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニグルジピン、ニルジピン、ニモジピン、ニソルジピン、リオシジン、ベラパミル、およびこれらの組合せから選択される。通常、カルシウムチャネル遮断剤は、投与1回あたり約2 ~ 500 mgを提供するのに十分な量で投与される。

【 0 2 2 3 】

一実施形態では、本発明の化合物は、キマーゼ阻害剤、例えばTPC - 806および2 - (5 - ホルミルアミノ - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - N - [{ 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 7 - (2 - ピリジルオキシ) } - 2 - ヘプチル] アセトアミド (NK3201) などと組み合わせて投与される。

【 0 2 2 4 】

一実施形態では、本発明の化合物は、利尿剤と組み合わせて投与される。代表的な利尿剤として、これらに限定されないが、カルボニックアンヒドラーゼ阻害剤、例えばアセタゾラミドおよびジクロルフェナミドなど；ループ利尿剤、これには、スルホンアミド誘導体、例えばアセタゾラミド、アンブシド、アゾセルニド、ブメタニド、ブタゾラミド、クロミノフェナミド、クロフェナミド、クロパミド、クロレキソロン、ジスルファミド、エトクスゾラミド (ethoxolamide)、フロセミド、メフルシド、メタゾラミド、ピレタニド、トルセミド、トリパミド、およびキシパミドなどが挙げられる；ならびに非スルホンアミド利尿剤、例えばエタクリン酸および他のフェノキシ酢酸化合物、例えばチエニル酸、インダクリノンおよびキンカルパート；浸透圧利尿剤、例えばマンニトール；カリウム保持性利尿剤、これにはアルドステロンアンタゴニスト、例えばスピロラクトン、およびNa⁺チャネル阻害剤、例えばアミロリドおよびトリアムテレンなどが挙げられる；チアジドおよびチアジド様利尿剤、例えばアルチアジド、ベンドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ベンゾチアジド、ブチアジド、クロルタリドン、クロロチアジド、シクロペンチアジド、シクロチアジド、エピチアジド、エチアジド、フェンキゾン、フルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、インダパミド、メチルクロチアジド、メチ克蘭、メトラゾン、パラフルチジド、ポリチアジド、キネサゾン、テクロチアジド、およびトリクロロメチアジド；ならびにこれらの組合せが挙げられる。ある特定の形態では、利尿剤は、アミロリド、ブメタニド、クロロチアジド、クロルタリドン、ジクロルフェナミド、エタクリン酸、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、インダパミド、メチルクロチアジド、メトラゾン、トルセミド、トリアムテレン、およびこれらの組合せから選択される。利尿剤は、一日あたり約5 ~ 50 mg、さらに通常一日あたり6 ~ 25 mgを提供するのに十分な量で投与され、一般的な用量は、一日あたり6 . 25 mg、12 . 5 mgまたは25 mgである。

【 0 2 2 5 】

10

20

30

40

50

本発明の化合物はまた、エンドセリン変換酵素（ECE）阻害剤と組み合わせて投与することができ、これらの例として、これらに限定されないが、ホスホラミドン、CGS 26303、およびこれらの組合せが挙げられる。

【0226】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、エンドセリン受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。代表的なエンドセリン受容体アンタゴニストとして、これらに限定されないが、エンドセリンA受容体に影響を及ぼす選択的エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えばアボセンタン、アンブリセンタン、アトラセンタン、BQ-123、クラゾセンタン、ダルセンタン、シタキセンタン、およびジボテンタン；ならびにエンドセリンA受容体とB受容体の両方に影響を及ぼす二重エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えばボセンタン、マシテンタン、テゾセンタンなどが挙げられる。

10

【0227】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、スタチンとしても公知の、1つまたは複数のHMG-CoA還元酵素阻害剤と組み合わせて投与される。代表的なスタチンとして、これらに限定されないが、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンおよびシンバスタチンが挙げられる。

【0228】

一実施形態では、本発明の化合物は、モノアミン再取り込み阻害剤と組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、例えばアトモキセチン、ブプロプリオンおよびブプロプリオンメタボライトヒドロキシブプロプリオン、マプロチリン、レボキセチン、ならびにピロキサジン；選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、例えばシタロプラムおよびシタロプラムメタボライトデスメチルシタロプラム、ダボキセチン、エスシタロプラム（例えば、シュウ酸エスシタロプラム）、フルオキセチンおよびフルオキセチンデスメチルメタボライトノルフルオキセチン、フルボキサミン（例えば、マレイン酸フルボキサミン）、パロキセチン、セルトラリンならびにセルトラリンメタボライトデスメチルセルトラリン；二重セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）、例えばビシファジン、デュロキセチン、ミルナシプラン、ネファゾドン、およびベンラファキシン；ならびにこれらの組合せが挙げられる。

20

【0229】

別の実施形態では、本発明の化合物は、筋弛緩剤と組み合わせて投与される。これらの例として、これらに限定されないが、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、ジフルニサル、メタキサロン、メトカルバモール、およびこれらの組合せが挙げられる。

30

【0230】

一実施形態では、本発明の化合物は、ナトリウム利尿ペプチドまたは類似体と組み合わせて投与される。これらの例として、これらに限定されないが：カルペリチド、CD-NP（Nile療法）、CU-NP、ネシリチド、PL-3994（Palatin Technologies, Inc.）、ウラリチド、センデリチド、およびOgawara、（2004年）J. Biol. Chem. 279巻：28625～31頁に記載されている化合物が挙げられる。これらの化合物はまた、ナトリウム利尿ペプチド受容体-A（NPR-A）アゴニストとも呼ばれる。別の実施形態では、本発明の化合物は、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体（NPR-C）アンタゴニスト、例えばSC-46542、cANF（4-23）、およびAP-811（Veale（2000年）Bioorg Med Chem Lett、10巻：1949～52頁）と組み合わせて投与される。例えば、AP-811は、NEP阻害剤、チオルファン（Wegner（1995年）Clin. Exper. Hypert. 17巻：861～876頁）と併用した場合、相乗効果を示す。

40

【0231】

別の実施形態では、本発明の化合物は、ネプリライシン（NEP）阻害剤と組み合わせ

50

て投与される。代表的なNEP阻害剤として、これらに限定されないが：AHU-377；カンドキサトリル；カンドキサトリラト；デキセカドトリル（（+）-N-[2（R）-（アセチルチオメチル）-3-フェニルプロピオニル]グリシンベンジルエステル）；CGS-24128（3-[3-（ピフェニル-4-イル）-2-（ホスホノメチルアミノ）プロピオンアミド]プロピオン酸）；CGS-24592（（S）-3-[3-（ピフェニル-4-イル）-2-（ホスホノメチルアミノ）プロピオンアミド]プロピオン酸）；CGS-25155（N-[9（R）-（アセチルチオメチル）-10-オキソ-1-アザシクロデカン-2（S）-イルカルボニル]-4（R）-ヒドロキシ-L-プロリンベンジルエステル）；3-（1-カルバモイルシクロヘキシル）プロピオン酸誘導体（Pfizer Inc.）（HepworthらのWO2006/027680に記載）；JMV-390-1（2（R）-ベンジル-3-（N-ヒドロキシカルバモイル）プロピオニル-L-イソロイシル-L-ロイシン）；エカドトリル；ホスホラミドン；レトロチオルファン；RU-42827（2-（メルカプトメチル）-N-（4-ピリジニル）ベンゼンプロピオンアミド）；RU-44004（N-（4-モルホリニル）-3-フェニル-2-（スルファニルメチル）プロピオンアミド）；SCH-32615（（S）-N-[N-（1-カルボキシ-2-フェニルエチル）-L-フェニルアラニル]-アラニン）およびそのプロドラッグSCH-34826（（S）-N-[N-[1-[[（2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル）メトキシ]カルボニル]-2-フェニルエチル]-L-フェニルアラニル]-アラニン）；シアロルフィン；SCH-42495（N-[2（S）-（アセチルスルファニルメチル）-3-（2-メチルフェニル）プロピオニル]-L-メチオニンエチルエステル）；スピノルフィン；SQ-28132（N-[2-（メルカプトメチル）-1-オキソ-3-フェニルプロピル]ロイシン）；SQ-28603（N-[2-（メルカプトメチル）-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-アラニン）；SQ-29072（7-[[2-（メルカプトメチル）-1-オキソ-3-フェニルプロピル]アミノ]ヘプタン酸）；チオルファンおよびそのプロドラッグ、ラセカドトリル；UK-69578（cis-4-[[[1-[2-カルボキシ-3-（2-メトキシエトキシ）プロピル]シクロペンチル]カルボニル]アミノ]シクロヘキサカルボン酸）；UK-447,841（2-〔1-[3-（4-クロロフェニル）プロピルカルバモイル]-シクロペンチルメチル〕-4-メトキシ酪酸）；UK-505,749（（R）-2-メチル-3-〔1-[3-（2-メチルベンゾチアゾール-6-イル）プロピルカルバモイル]シクロペンチル〕プロピオン酸）；5-ピフェニル-4-イル-4-（3-カルボキシプロピオニルアミノ）-2-メチルペンタン酸および5-ピフェニル-4-イル-4-（3-カルボキシプロピオニルアミノ）-2-メチルペンタン酸エチルエステル（WO2007/056546）；ダグルトリル〔（3S,2'R）-3-〔1-[2'-（エトキシカルボニル）-4'-フェニルブチル]-シクロペンタン-1-カルボニルアミノ〕-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-酢酸〕（Novartis AG）（KhderらのWO2007/106708に記載）；ならびにこれらの組合せが挙げられる。ある特定の実施形態では、NEP阻害剤は、AHU-377、カンドキサトリル、カンドキサトリラト、CGS-24128、ホスホラミドン、SCH-32615、SCH-34826、SQ-28603、チオルファン、およびこれらの組合せから選択される。ある特定の実施形態では、NEP阻害剤は、ダグルトリルまたはCGS-26303〔N-[2-（ピフェニル-4-イル）-1（S）-（1H-テトラゾール-5-イル）エチル]アミノ]メチルリン酸）などの化合物であり、これらは、エンドセリン変換酵素（ECE）とNEPの両方の阻害剤としての活性を有する。他の二重作用性ECE/NEP化合物もまた使用することができる。NEP阻害剤は、一日あたり約20～800mgを提供するのに十分な量で投与され、通常の毎日の用量は一日あたり50～700mgの範囲であり、さらに一般的には一日あたり100～600または100～300mgの範囲である。

【0232】

一実施形態では、本発明の化合物は、一酸化窒素ドナーと組み合わせて投与される。こ

10

20

30

40

50

これらの例として、これらに限定されないが、ニコランジル；有機ナイトレート（nitrate）、例えば四硝酸ペンタエリスリトールなど；ならびにシドノンイミン、例えばリンシドミンおよびモルシドミンなどが挙げられる。

【0233】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）と組み合わせて投与される。代表的なNSAIDとして、これらに限定されないが：アセメタシン、アセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アンフェナク、アミプリロース、アモキシシリン、アニロラク、アパゾン、アザプロパゾン、ベノリレート、ベノキサプロフェン、ベズピペリロン、プロペラモール、ブクロキシム酸、カルプロフェン、クリダナク、ジクロフェナク、ジフルニサル、ジフタロン、エノリカム、エトドラク、エトリコキシブ、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フェンクロズ酸、フェノプロフェン、フェンチアザク、フェブラゾン、フルフェナム酸、フルフェニサル、フルプロフェン、フルルピプロフェン、フロフェナク、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソキセパク、イソキシカム、ケトプロフェン、ケトロラック、ロフェミゾール、ロルノキシカム、メクロフェナメート、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メサラミン、ミロプロフェン、モフェブタゾン、ナブメトン、ナプロキセン、ニフルム酸、オキサプロジン、オキシピナク、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピルプロフェン、プラノプロフェン、サルサレート、スドキシカム、スルファサラジン、スリンダク、スプロフェン、テノキシカム、チオピナク、チアプロフェン酸、チオキサプロフェン、トルフェナム酸、トルメチン、トリフルミデート、ジドメタシン、ゾメピラック、およびこれらの組合せが挙げられる。ある特定の実施形態では、NSAIDは、エトドラク、フルルピプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラック、メロキシカム、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、およびこれらの組合せから選択される。

10

20

【0234】

一実施形態では、本発明の化合物は、N-メチルD-アスパラギン酸塩（NMDA）受容体アンタゴニストと組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、アマンタジン、デキストロメトルフアン、デキストロプロボキシフェン、ケタミン、ケトベミドン、メマンチン、メタドンなどを含めたものが挙げられる。

【0235】

さらなる別の実施形態では、本発明の化合物は、オピオイド受容体アゴニスト（オピオイド鎮痛剤とも呼ばれる）と組み合わせて投与される。代表的なオピオイド受容体アゴニストとして、これらに限定されないが：ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、ハイドロコドン、ヒドロモルホン、レバロルファン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルヒネ、ナルブフィン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ナロルフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロボキシフェン、トラマドール、およびこれらの組合せが挙げられる。特定の実施形態では、オピオイド受容体アゴニストは、コデイン、ジヒドロコデイン、ハイドロコドン、ヒドロモルホン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、トラマドール、およびこれらの組合せから選択される。

30

40

【0236】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害剤、特にPDE-V阻害剤と組み合わせて投与される。代表的なPDE-V阻害剤として、これらに限定されないが、アバナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル、シルデナフィル（Revatio（登録商標））、タダラフィル（Adcirca（登録商標））、バルデナフィル（Levitra（登録商標））、およびウデナフィルが挙げられる。

【0237】

別の実施形態では、本発明の化合物は、プロスタグランジン類似体（プロスタノイドまたはプロスタサイクリン類似体とも呼ばれる）と組み合わせて投与される。代表的なプロスタグランジン類似体として、これらに限定されないが、ベラプロストナトリウム、ピマ

50

トプロスト、エポプロステノール、イロプロスト、ラタノプロスト、タフルプロスト、トラボプロスト、およびトレプロスチニルが挙げられ、特に興味深いのはビマトプロスト、ラタノプロスト、およびタフルプロストである。

【0238】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、プロスタグランジン受容体アゴニストと組み合わせて投与される。これらの例として、これらに限定されないが、ビマトプロスト、ラタノプロスト、トラボプロストなどが挙げられる。

【0239】

本発明の化合物はまた、レニン阻害剤と組み合わせて投与されてもよい。これらの例として、これらに限定されないが、アリスキレン、エナルキレン、レミキレン、およびこれらの組合せが挙げられる。

10

【0240】

別の実施形態では、本発明の化合物は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)と組み合わせて投与される。代表的なSSRIとして、これらに限定されないが：シタロプラムおよびシタロプラムメタボライトデスメチルシタロプラム、ダボキセチン、エスシタロプラム(例えば、シュウ酸エスシタロプラム)、フルオキセチンおよびフルオキセチンデスメチルメタボライトノルフルオキセチン、フルボキサミン(例えば、マレイン酸フルボキサミン)、パロキセチン、セルトラリンおよびセルトラリンメタボライトデメチルセルトラリン、ならびにこれらの組合せが挙げられる。

【0241】

20

一実施形態では、本発明の化合物は、5-HT_{1D}セロトニン受容体アゴニストと組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、トリプタン、例えばアルモトリプタン、アビトリプタン、エレトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタンリザトリプタン、スマトリプタン、およびゾルミトリプタンが挙げられる。

【0242】

一実施形態では、本発明の化合物は、ナトリウムチャネル遮断剤と組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、カルバマゼピン、ホスフェニトイン、ラモトリグニン、リドカイン、メキシレチン、オキシカルバゼピン、フェニトイン、およびこれらの組合せが挙げられる。

【0243】

30

一実施形態では、本発明の化合物は、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質またはアクチベーターと組み合わせて投与される。これらの例として、これらに限定されないが、アタシグアト、リオシグアト、およびこれらの組合せが挙げられる。

【0244】

一実施形態では、本発明の化合物は、三環式抗うつ剤(TCA)と組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、アミトリプチリン、アミトリプチリノキシド、ブトリプチリン、クロミプラミン、デメキシプチリン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドスレピン、ドキシセピン、イミプラミン、イミプラミノキシド、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ニトロザゼピン、ノルトリプチリン、ノキシプチリン、ピポフェジン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、およびこれらの組合せが挙げられる。

40

【0245】

一実施形態では、本発明の化合物は、バソプレッシン受容体アンタゴニストと組み合わせて投与され、これらの例には、例示として、これらに限定されずに、コニバプタンおよびトルバプタンが挙げられる。

【0246】

併用される第2の治療剤は、本発明の化合物とのさらなる併用療法においても役立つことができる。例えば、本発明の化合物は、利尿剤とARB、またはカルシウムチャネル遮断剤とARB、または利尿剤とACE阻害剤、またはカルシウムチャネル遮断剤とスタチンを併用することができる。具体例として、ACE阻害剤エナラプリル(マレイン酸塩形

50

態)と利尿剤ヒドロクロチアジド(Vaseretic(登録商標)というマークの下で販売されている)の組合せ、またはカルシウムチャネル遮断剤アムロジピン(ベシル酸塩形態)とARBオルメサルタン(メドキシミルプロドラッグ形態)の組合せ、またはカルシウムチャネル遮断剤とスタチンの組合せが挙げられ、これらはすべて本発明の化合物と共に使用することができる。他の治療剤、例えば β_2 -アドレナリン受容体アゴニストおよびバソプレッシン受容体アンタゴニストなどもまた、併用療法に役立ち得る。典型的な β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとして、クロニジン、デクスメデトミジン、およびguanfacinが挙げられる。

【0247】

以下の製剤は、本発明の代表的な薬学的組成物を例示している。

10

【0248】

典型的な経口投与用硬質ゼラチンカプセル

本発明の化合物(50g)、スプレー乾燥したラクトース440gおよびステアリン酸マグネシウム10gを十分にブレンドする。次いで得られた組成物を硬質ゼラチンカプセルに充填する(カプセル剤1個あたり組成物500mg)。あるいは、本発明の化合物(20mg)をデンプン(89mg)、微結晶性セルロース(89mg)およびステアリン酸マグネシウム(2mg)と十分にブレンドする。次いでこの混合物を米国製の45番メッシュの篩に通し、硬質ゼラチンカプセルに充填する(カプセル剤1個あたり組成物200mg)。

【0249】

あるいは、本発明の化合物(30g)、第2の剤(20g)、スプレー乾燥したラクトース440gおよびステアリン酸マグネシウム10gを十分にブレンドし、上記のように処理する。

20

【0250】

典型的な経口投与用ゼラチンカプセル製剤

本発明の化合物(100mg)を、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート(50mg)およびデンプン粉末(250mg)と十分にブレンドする。次いでこの混合物をゼラチンカプセル剤に充填する(カプセル剤1個あたり組成物400mg)。あるいは、本発明の化合物(70mg)および第2の剤(30mg)をポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート(50mg)およびデンプン粉末(250mg)と十分にブレンドし、得られた混合物をゼラチンカプセル剤に充填する(カプセル剤1個あたり組成物400mg)。

30

【0251】

あるいは、本発明の化合物(40mg)を、微結晶性セルロース(アビセルPH103; 259.2mg)およびステアリン酸マグネシウム(0.8mg)と十分にブレンドする。次いでこの混合物をゼラチンカプセル剤(サイズ#1、白色、不透明)に充填する(カプセル剤1個あたり組成物300mg)。

【0252】

典型的な経口投与用錠剤製剤

本発明の化合物(10mg)、デンプン(45mg)および微結晶性セルロース(35mg)を米国製20番メッシュの篩に通し、十分混合する。こうして生成された粒剤を50~60で乾燥させ、米国製16番メッシュの篩に通す。ポリビニルピロリドン溶液(4mgを滅菌水中の10%溶液として)を、カルボキシメチルデンプンナトリウム(4.5mg)、ステアリン酸マグネシウム(0.5mg)、およびタルク(1mg)と混合し、次いでこの混合物を、米国製16番メッシュの篩に通す。次いでカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクをこの粒剤に加える。混合後、この混合物を錠剤機上で圧縮して、重さ100mgの錠剤を生成する。

40

【0253】

あるいは、本発明の化合物(250mg)を、微結晶性セルロース(400mg)、ヒュームド二酸化ケイ素(10mg)、およびステアリン酸(5mg)と十分にブレンドす

50

る。次いでこの混合物を圧縮して、錠剤を形成する（錠剤一錠あたり組成物 6 6 5 m g ）。

【 0 2 5 4 】

あるいは、本発明の化合物（ 4 0 0 m g ）を、コーンスターチ（ 5 0 m g ）、クロスカ
ルメロースナトリウム（ 2 5 m g ）、ラクトース（ 1 2 0 m g ）、およびステアリン酸マ
グネシウム（ 5 m g ）と十分にブレンドする。次いでこの混合物を圧縮して、単一の分割
錠を形成する（錠剤一錠あたり組成物 6 0 0 m g ）。

【 0 2 5 5 】

あるいは、本発明の化合物（ 1 0 0 m g ）を、コーンスターチ（ 1 0 0 m g ）と、ゼラ
チン（ 2 0 m g ）水溶液と共に十分にブレンドする。この混合物を乾燥させ、粉碎して微
細な粉末にする。次いで微結晶性セルロース（ 5 0 m g ）およびステアリン酸マグネシウ
ム（ 5 m g ）をゼラチン製剤と混和し、顆粒化し、得られた混合物を圧縮して、錠剤を形
成する（錠剤一錠あたり本発明の化合物 1 0 0 m g ）。

10

【 0 2 5 6 】

典型的な経口投与用懸濁製剤

以下の成分を混合して、懸濁液 1 0 m L あたり、本発明の化合物 1 0 0 m g を含有する
懸濁液を形成する。

【 0 2 5 7 】

【 化 5 7 】

成分	量
本発明の化合物	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
グラニュー糖	25.5 g
ソルビトール(70%溶液)	12.85 g
Veegum(登録商標)K(ケイ酸アルミニウムマグネシウム)	1.0 g
香味剤	0.035 mL
着色剤	0.5 mg
蒸留水	100 mLまで適量

20

30

典型的な経口投与用液体製剤

適切な液体製剤は、カルボン酸ベースの緩衝剤、例えばクエン酸緩衝液、乳酸緩衝液お
よびマレイン酸緩衝液などを用いたものである。例えば、本発明の化合物（ D M S O と予
備混合しておいてもよい）を、 1 0 0 m M クエン酸アンモニウム緩衝剤とブレンドし、 p
H を p H 5 に調整するか、または 1 0 0 m M クエン酸溶液とブレンドし、 p H を p H 2 に
調整する。このような溶液はまた、シクロデキストリンなどの可溶化賦形剤を含んでもよ
く、例えば溶液は、 1 0 重量%のヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンを含んで
もよい。

【 0 2 5 8 】

40

他の適切な製剤としては、シクロデキストリンを伴うかまたは伴わない 5 % N a H C O
3 溶液が挙げられる。

【 0 2 5 9 】

注射による投与のための典型的な注射用製剤

本発明の化合物（ 0 . 2 g ）を、 0 . 4 M 酢酸ナトリウム緩衝液（ 2 . 0 m L ）とブレ
ンドする。必要に応じて、 0 . 5 N 水性の塩酸または 0 . 5 N 水性の水酸化ナトリウムを
使用して、得られた溶液の p H を p H 4 に調整し、次いで注射のための十分な水を加えて
、総容積を 2 0 m L とする。次いでこの混合物を、無菌フィルター（ 0 . 2 2 ミクロン）
を通す濾過をして、注射による投与に対して適切な無菌溶液を得る。

【 0 2 6 0 】

50

吸入による投与のための典型的な組成物

本発明の化合物(0.2 mg)を微粉化し、次いでラクトース(25 mg)とブレンドする。次いでこのブレンドした混合物をゼラチン吸入カートリッジに充填する。カートリッジの内容物を、例えばドライパウダー吸入器を使用して投与する。

【0261】

あるいは、脱塩水(200 mL)中にレシチン(0.2 g)を溶解することによって調製した溶液中に、本発明の微粉化した化合物(10 g)を分散させる。得られた懸濁液をスプレー乾燥し、次いで微粉化して、平均直径が約1.5 μm未満の粒子を含む微粉化組成物を形成する。次いで微粉化組成物を、吸入器で投与した場合に投与1回あたり本発明の化合物約10 μg ~ 約500 μgを提供するのに十分な量で、加圧した1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを含有する計量式吸入器カートリッジに充填する。

10

【0262】

あるいは、本発明の化合物(25 mg)を、クエン酸緩衝化(pH 5)等張生理食塩水(125 mL)に溶解させる。この混合物を攪拌し、化合物が溶解するまで超音波処理する。溶液のpHをチェックし、必要に応じて、水性の1N NaOHをゆっくりと加えることによってpH 5に調整する。溶液はネブライザーデバイスを使用して投与し、このネブライザーデバイスは、投与1回あたり、本発明の化合物約10 μg ~ 約500 μgを提供する。

【実施例】

【0263】

以下の調製および実施例は、本発明の特定の実施形態を例示するために提供されている。しかしこれらの特定の実施形態は、具体的に指摘されていない限り、本発明の範囲を限定することを決して意図するものではない。

20

【0264】

以下の略語は、他に指摘されない限り、以下の意味を有し、本明細書中で使用され、定義されていない任意の他の略語は、これらの標準的で、一般的に受け入れられた意味を有する。

AcOH	酢酸	
BOC	t-ブトキシカルボニル(-C(O)OC(CH ₃) ₃)	
(BOC) ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル	30
Bn	ベンジル	
DCC	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DCM	ジクロロメタンまたは塩化メチレン	
DIBAL	水素化ジイソプロピルアルミニウム	
DIEP	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
Dnp	2,4-ジニトロフェニル	
EDC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド	40
Et ₃ N	トリエチルアミン	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸	
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド	
Mca	(7-メトキシクマリン-4-イル)アシル	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	50

MTBE	メチル t - ブチルエーテル	
NaHMDS	ナトリウムヘキサメチルジシラジド	
$Pd(dppf)_2Cl_2$	1, 1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムクロリド	
$Pd(PPh_3)_4$	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
PE	石油エーテル	
SilicaCat(登録商標)DPP-Pd	シリカベースのジフェニルホスフィンパラジウム(II)触媒	
SilicaCat(登録商標)Pd(0)	シリカベースのパラジウム(0)触媒	
TFA	トリフルオロ酢酸	10
THF	テトラヒドロフラン	

特に示されていない限り、すべての材料、例えば試薬、出発物質および溶媒などは、民間の供給者(例えばSigma-Aldrich、およびFluka Riedel-DeHaenなど)から購入し、さらなる精製なしで使用した。

【0265】

特に示されていない限り、反応は、窒素雰囲気下で行った。反応の進行は、薄層クロマトグラフィー(TLC)、分析用高速液体クロマトグラフィー(分析HPLC)、および質量分析法でモニターし、これらの詳細は具体例において示されている。分析用HPLCで使用した溶媒は、以下の通りであった。

溶媒Aは、98% H_2O / 2% MeCN / 1.0 mL / LのTFA; 溶媒Bは、90% MeCN / 10% H_2O / 1.0 mL / LのTFAであった。

【0266】

各調製において具体的に記載されているように反応の後処理を行った。例えば、一般的には、抽出および他の精製方法、例えば温度依存性、および溶媒依存性の結晶化、および沈殿などによって、反応混合物を精製した。さらに、反応混合物は、通常Microsorb C18およびMicrosorb BDSカラム充填材料ならびに従来の溶離液を使用して、分取HPLCにより規定通りに精製した。反応の進行は、通常液体クロマトグラフィー質量分析法(LCMS)で測定した。異性体の特徴付けは、核オーバーハウザー効果スペクトロスコピー(NOE)で行った。反応生成物の特徴付けを質量分析法および 1H -NMR分光分析で規定通りに行った。NMR測定のため、試料を重水素化溶媒(CD_3OD 、 $CDCl_3$ 、またはDMSO- d_6)に溶解させ、標準的な観察条件下、Varian Gemini 2000装置(400 MHz)を用いて、 1H -NMRスペクトルを取得した。質量分析による化合物の同定は通常、エレクトロスプレーイオン化方法(ESMS)を使用して、Applied Biosystems(Foster City, CA)モデルAPI 150 EX装置またはAgilent(Palo Alto, CA)モデル1200 LC/MSD装置を用いて行った。

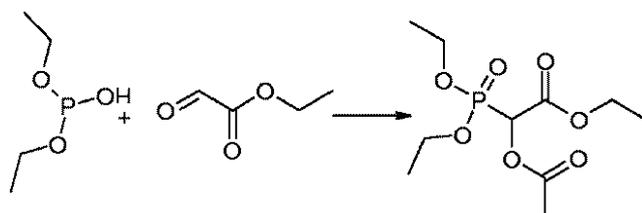
【0267】

調製 1

アセトキシ(ジエトキシホスホリル)酢酸エチルエステル

【0268】

【化58】



エチル 2 - オキソ酢酸(50%) (74 g、724.8 mmol)を、0 で攪拌しながら、亜リン酸水素ジエチル(50 g、362.1 mmol)のトルエン(100 mL)

10

20

30

40

50

溶液に、窒素下で滴下添加した。Et₃N (110 g、1.1モル)を、0 で攪拌しながら滴下添加した。生成した溶液を室温で1時間攪拌した。0 で攪拌しながら、この混合物に、無水酢酸 (37 g、362.4 mmol) を滴下添加した。生成した溶液を室温で一晩攪拌した。2N HClを用いて溶液のpH値を6に調整した。生成した溶液をDCM (3 × 150 mL) で抽出し、有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムに充填し、EtOAc : ヘキサン (1 : 2 ~ 1 : 5) を用いて、淡黄色の液体として、表題化合物を得た (52 g)。

【0269】

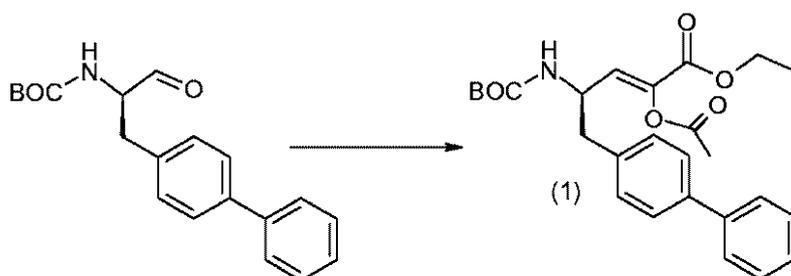
調製2

(R) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル

10

【0270】

【化59】



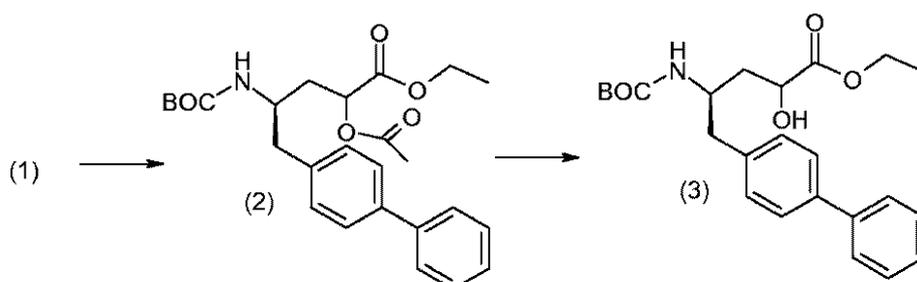
20

アセトキシ (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチルエステル (15.6 g、55.3 mmol、1.2当量) のTHF (乾燥) (150 mL) 溶液を、窒素下、-78 に冷却した。LiHMDS (THF中1M) (55.3 mL) を、攪拌しながら -78 で滴下添加した。その温度で30分間攪拌後、粗製の (R) - 2 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - ホルミルエチル) カルバミン酸 t - ブチルエステル (15.0 g、1.0当量) のTHF (乾燥) (30 mL) 溶液を15分間にわたり滴下添加した。攪拌を -78 で1.5時間継続してから、この混合物を、水 (200 mL) および EtOAc (200 mL) を含む冷たい溶液に注ぎ入れた。有機層を繰り返し分離し、水層を EtOAc (2 × 100 mL) で再抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、残渣

30

【0271】

【化60】



40

EtOH (無水) (100 mL) 中の化合物 1 (10.5 g、23.2 mmol) の攪拌溶液を窒素下でパラジウム炭素 (1.0 g) と合わせた。この混合物を4回水素でパージし、次いで室温で2時間にわたり水素をバブリングした。パラジウム炭素を濾過して除き、濾液を真空下で濃縮することによって、薄黄色の油状物として、粗製の化合物 2 を得た (10.0 g)。これをさらなる精製なしで使用した。

【0272】

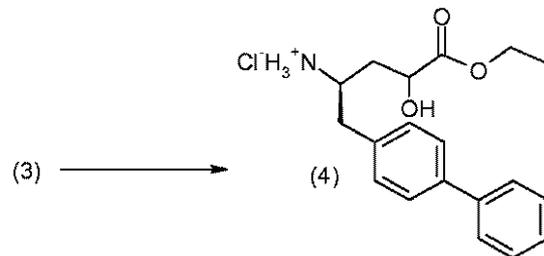
EtOH (無水) (100 mL) 中の化合物 2 (10.0 g、22.0 mmol) を炭酸カリウム (6.1 g、44.1 mmol) と合わせ、生成した溶液を室温で2時間攪拌

50

した。固体を濾過して除き、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサン = 0 ~ 1 : 5) に充填することによって、白色の固体として、化合物 3 を得た (6.0 g)。

【0273】

【化61】



10

化合物 3 (6.0 g、14.5 mmol) を DCM (乾燥) (120 mL) 中に溶解させ、室温で 5 ~ 6 時間にわたり HCl をこの混合物へバブリングした。固体の沈殿物が観察された。この混合物を半分の容積に濃縮し、次いで濾過した。固体を収集し、冷たい EtOAc で洗浄し、減圧で乾燥させることによって、オフホワイト色の固体の HCl 塩として、表題化合物を得た (4.2 g)。LC-MS (ES、m/z) : 314 [M - HCl + H]⁺。

【0274】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) : (ppm) = 8.07 (s, 1.9 H), 7.96 (s, 1.2 H), 7.65 - 7.69 (m, 4.0 H), 7.45 - 7.50 (m, 2.0 H), 7.33 - 7.39 (m, 3.0 H), 6.05 - 6.07 (m, 0.63 H), 5.88 - 5.90 (m, 0.88 H), 4.32 - 4.38 (m, 0.80 H), 4.18 - 4.31 (m, 0.51 H), 4.05 - 4.11 (m, 2 H), 3.50 (s, 1 H), 2.75 - 3.05 (m, 2.8 H), 1.83 - 1.94 (m, 1 H), 1.71 - 1.82 (m, 1 H), 1.10 - 1.20 (m, 3.3 H)。

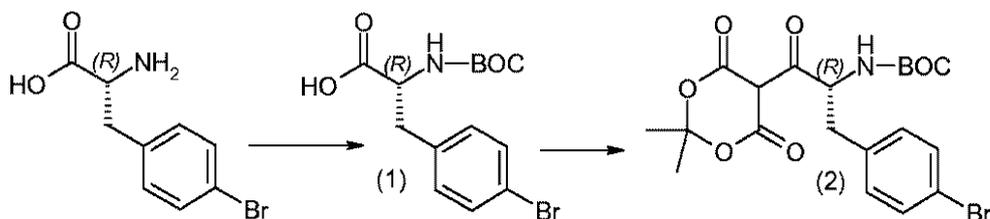
【0275】

調製 3

(S) - 2 - (4 - ブロモベンジル) - 5 - オキサピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

【0276】

【化62】



40

(R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸 (50 g、0.2 mol) の MeCN (700 mL) 溶液に、NaOH (16.4 g、0.4 mol) の水 (700 mL) 溶液を -5 で加えた。10 分間攪拌後、(BOC)₂O (44.7 g、0.2 mol) の MeCN (100 mL) 溶液を加えた。この混合物を室温に温め、一晚攪拌した。MeCN の蒸発後、残渣を DCM (800 mL) で希釈し、-5 で、1 M の HCl で pH 2 に酸性化した。この水性物質を DCM (3 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、白色の固体として、化合物 1 を得た (66.5 g)。LC-MS : 366 (M + Na)、709 (2M + Na)。

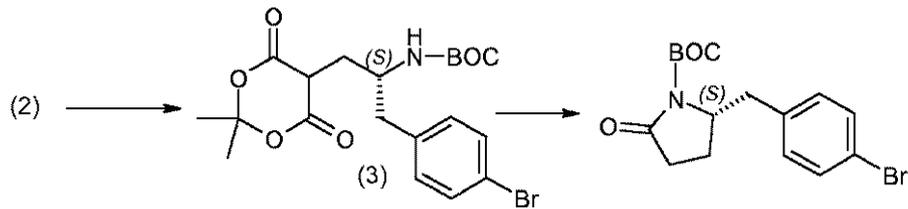
50

【0277】

化合物1 (66.5 g, 193 μmol)、メルドラム酸 (33.4 g, 232 mmol) およびDMA P (37.7 g, 309 mmol) の無水DCM (600 mL) 溶液に、DCC (47.9 g, 232 mmol) の無水DCM (200 mL) 溶液を、-5 で1時間にわたり、窒素下で滴下添加した。この混合物を-5 で8時間攪拌し、次いで一晩冷蔵した。ジシクロヘキシル尿素の結晶を観察した。この混合物を濾過し、5% KHSO₄ (5 × 200 mL)、飽和水性NaCl (200 mL) で洗浄し、次いで冷蔵下で一晩、無水MgSO₄ で乾燥させた。次いで溶液を蒸発させることによって、淡黄色の固体として、粗製の化合物2を得た (91 g)。LC-MS: 492 (M+Na)、961 (2M+Na)。

【0278】

【化63】



粗製の化合物2 (91 g, 193 mmol) の無水DCM (1 L) 溶液に、窒素下-5 で、AcOH (127.5 g, 2.1 mol) を加えた。この混合物を-5 で30分間攪拌し、次いでNaBH₄ (18.3 g, 483 mmol) を1時間にわたり少量ずつ加えた。もう1時間-5 で攪拌後、飽和水性NaCl (500 mL) を加えた。有機層を、飽和水性NaCl (2 × 300 mL) および水 (2 × 300 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これをEt₂Oで洗浄してさらに精製することによって、淡黄色の固体として、化合物3を得た (68 g)。LC-MS: 478 (M+Na)、933 (2M+Na)。

【0279】

化合物3 (68 g, 149 mmol) の無水トルエン (500 mL) 溶液を、窒素下で3時間還流させた。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 10:1) で精製することによって、淡黄色の油状物として、表題化合物を得た (38 g)。LC-MS: 376 (M+Na)、729 (2M+Na)。

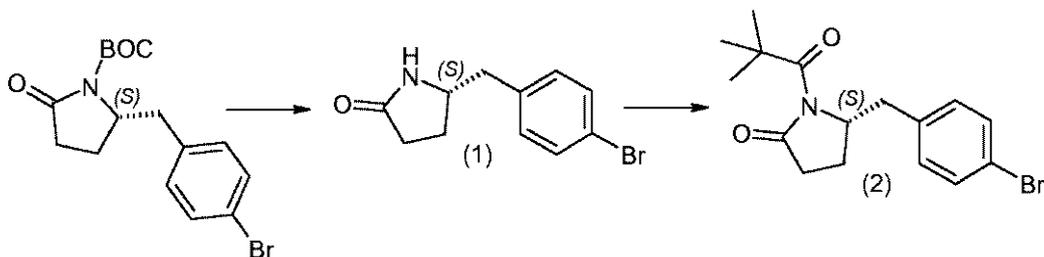
【0280】

調製4

(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (4 - プロモフェニル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル

【0281】

【化64】



(S) - 2 - (4 - プロモベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (38 g, 107 mmol) の無水DCM (250 mL) 溶液に、窒素下、-5 でTFA (20 mL, 0.27 mol) を加えた。この混合物を室温に温め、一晩攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をEtOAc (300 mL) で希釈し、飽和水性NaHCO₃

10

20

30

40

50

3 (3 × 200 mL)、水 (200 mL)、飽和水性 NaCl (250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、淡黄色の固体として、粗製の化合物 1 を得た (24 g)。LC-MS: 254 [M+H]。

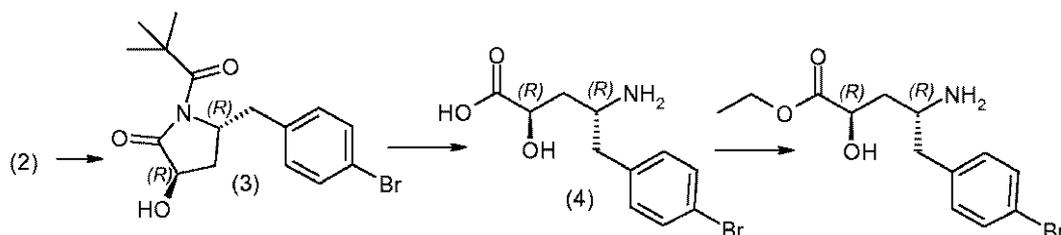
【0282】

NaH (8.6 g、250 mmol) の無水 THF (200 mL) 溶液に、化合物 1 (24 g、94 mmol) の無水 THF (200 mL) 溶液を、窒素下 0 ° で、30 分間にわたり滴下添加した。この混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。0 ° に冷却後、30 分間にわたり塩化ピバロイル (18 g、150 mmol) を滴下添加した。この混合物を室温に温め、一晩攪拌した。反応を飽和水性 NH₄Cl (300 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (300 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これをクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 25:1) でさらに精製することによって、淡黄色の固体として、化合物 2 を得た (18 g)。LC-MS: 360 (M+Na)。

10

【0283】

【化65】



20

化合物 2 (18 g、53 mmol) の無水 THF (250 mL) 溶液に、窒素下、-78 ° で 30 分間にわたり NaHMDS (47.7 mL、96 mmol) を滴下添加した。-78 ° で 90 分間攪拌後、(+)- (8R, 8S)-ジクロロカンフォリル (camphoryl) スルホニル) オキサジリジン (31.6 g、106 mmol) の溶液を 30 分間にわたり滴下添加した。-78 ° で 2 時間攪拌後、この反応を飽和水性 NH₄Cl (400 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (300 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これをクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 15:1) でさらに精製することによって、淡黄色の固体として、化合物 3 を得た (8.9 g)。LC-MS: 376 (M+Na)。

30

【0284】

濃 HCl (81 mL、81 mmol) 中の化合物 3 (8.9 g、25 mmol) の溶液を、100 ° で 16 時間加熱した。次いでこの混合物を濃縮することによって、粗生成物を得た。これを Et₂O で洗浄してさらに精製することによって、淡黄色の固体の HCl 塩として、化合物 4 を得た (7 g)。LC-MS: 323 (M+H)。

【0285】

化合物 4 (7 g、22 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液を、室温で EtOH 中 8 M の HCl (120 mL、960 mmol) と合わせた。この混合物を 50 ° で 16 時間加熱し、次いで濃縮した。粗生成物を Et₂O で洗浄してさらに精製することによって、淡黄色の固体の HCl 塩として表題化合物を得た (6 g)。LC-MS: 352 (M+H)。

40

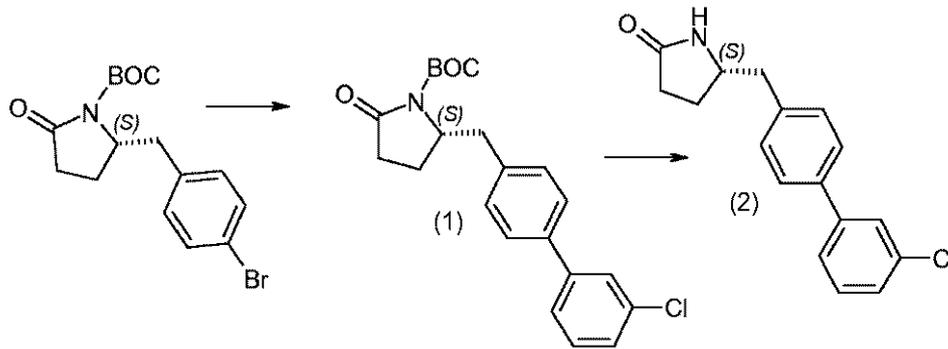
【0286】

調製 5

(3R, 5R)-5-(3'-クロロピフェニル-4-イルメチル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン

【0287】

【化66】



10

(S)-2-(4-プロモベンジル)-5-オキソピロリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (15 g、43 mmol) の 1,4-ジオキサン (600 mL) 溶液に、窒素下で、3-クロロフェニルボロン酸 (8 g、51 mmol) および Pd(dppf)₂Cl₂ (3.1 g、4.2 mmol) を室温で加えた。10 分間攪拌後、K₂CO₃ (11.7 g、85 mmol) の水 (60 mL) 溶液を加えた。この混合物を 60 に加熱し、一晚攪拌した。溶媒の蒸発後、水 (200 mL) を加え、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (400 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 6 : 1) でさらに精製することによって、淡黄色の固体として、化合物 1 を得た (15 g)。LC-MS : 408 (M + Na)。

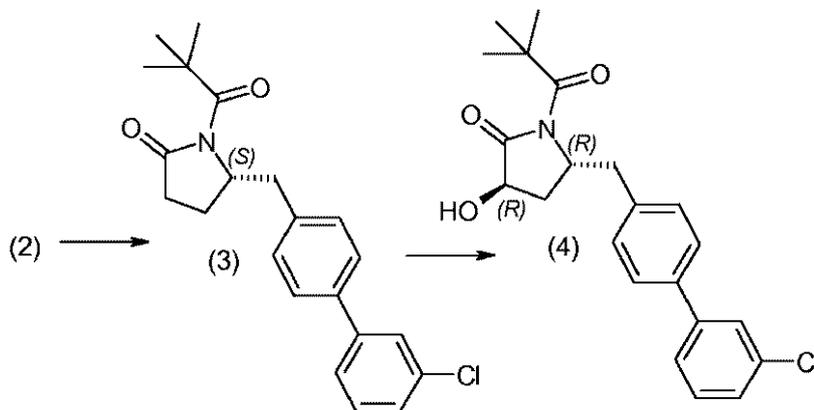
20

【0288】

化合物 1 (15 g、0.039 mol) の無水 DCM (250 mL) 溶液に、窒素下、-5 で、TFA (20 mL、270 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、一晚攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣を EtOAc (300 mL) で希釈し、次いで飽和水性 NaHCO₃ (3 × 200 mL)、水 (200 mL)、および飽和水性 NaCl (250 mL) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、淡黄色の固体として、粗製の化合物 2 を得た (11 g)。LC-MS : 286 [M + H]。

【0289】

【化67】



30

40

NaH (2.3 g、98 mmol) の無水 THF (200 mL) 溶液に、化合物 2 (11 g、39 mmol) の無水 THF (100 mL) 溶液を、窒素下、0 で 30 分間にわたり滴下添加した。この混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。0 に冷却後、塩化ピロロイル (6 g、51 mmol) を 30 分間にわたり滴下添加した。この混合物を室温に温め、一晚攪拌した。反応を飽和水性 NH₄Cl (200 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (300 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 25 : 1) でさらに精製することによ

50

て、淡黄色の固体として、化合物3を得た(10.5g)。LC-MS: 391 (M+N a)。

【0290】

化合物3(10.5g、29mmol)の無水THF(120mL)溶液に、窒素下、-78で30分間にわたり、NaHMDS(29mL、58mmol)を滴下添加した。-78で90分間攪拌後、(+)-(8,8-ジクロロカンフォリルスルホニル)-オキサジリジン(15.6g、52mmol)の溶液を30分間にわたり滴下添加した。-78で2時間攪拌後、反応を飽和NH₄Cl(400mL)でクエンチし、EtOAc(3×300mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl(300mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=15:1)でさらに精製することによって、淡黄色の固体として、表題化合物を得た(9.6g)。LC-MS: 408 (M+Na)。

10

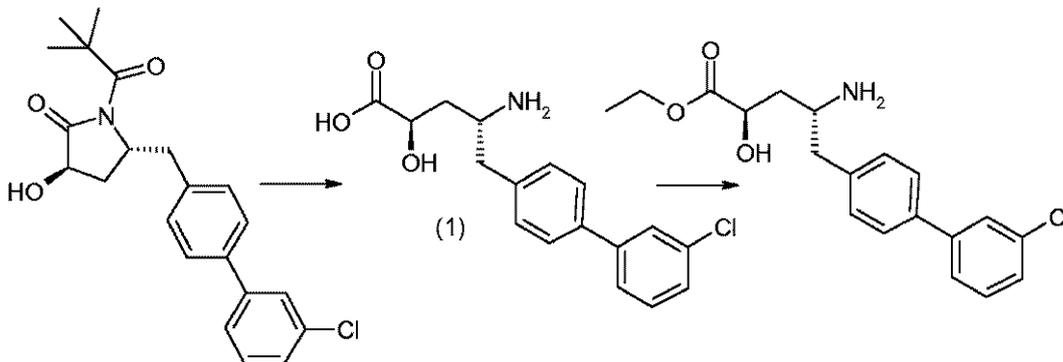
【0291】

調製6

(2R,4R)-4-アミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸エチルエステル

【0292】

【化68】



20

濃HCl(81mL、81mmol)中の(3R,5R)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イルメチル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン(9.6g、25mmol)の溶液を100で16時間加熱した。次いで、この混合物を濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、Et₂Oで洗浄してさらに精製することによって、淡黄色の固体のHCl塩として、化合物1を得た(5.7g)。LC-MS: 320 (M+H)。

【0293】

化合物1(5.7g、18mmol)のEtOH(10mL)溶液に、EtOH中8MのHCl(120mL、960mmol)を室温に加えた。この混合物を50で16時間加熱した。濃縮後、粗生成物を、Et₂Oで洗浄してさらに精製することによって、淡黄色の固体のHCl塩として、表題化合物を得た(2.1g)。LC-MS: 348 (M+H)。

30

40

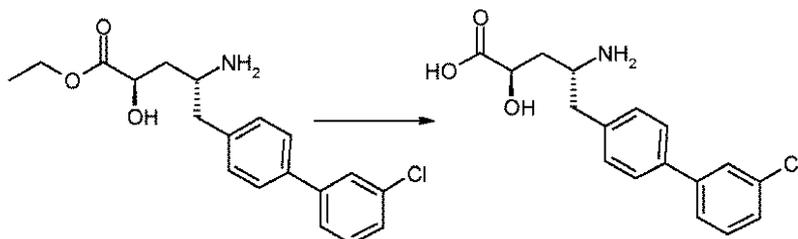
【0294】

調製7

(2R,4R)-4-アミノ-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸

【0295】

【化69】



1 M水性HCl (2.0 mmol) を、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (150.0 mg、431 μ mol) に加え、この混合物を100 で2時間攪拌した。この混合物を真空下で3時間濃縮し、残渣を逆相で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (117 mg)。

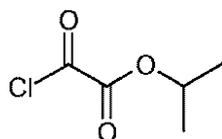
【0296】

調製8

クロロ - オキシ - 酢酸イソプロピルエステル

【0297】

【化70】



イソプロパノール (158 μ L、2.1 mmol、1.0 当量) を、塩化オキサリル (350 μ L、414 μ mol、2.0 当量) に0 で5分間にわたり滴下添加し、生成した混合物を室温で2時間攪拌した。過剰の塩化オキサリルを回転蒸発 (40 、50 mmHg) で除去し、さらなる精製なしで使用した。

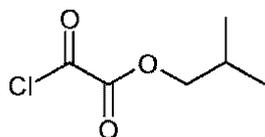
【0298】

調製9

クロロ - オキシ - 酢酸イソブチルエステル

【0299】

【化71】



イソブタノール (191 μ L、2.1 mmol、1.0 当量) を、塩化オキサリル (350 μ L、414 μ mol、2.0 当量) に0 で5分間にわたり滴下添加し、生成した混合物を室温で2時間攪拌した。過剰の塩化オキサリルを回転蒸発 (40 、40 mmHg) で除去し、さらなる精製なしで使用した。

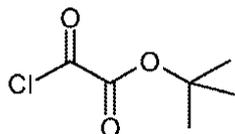
【0300】

調製10

t - ブチルオキサリルクロリド

【0301】

【化72】



塩化オキサリル (274 μ L、3.2 mmol) を、t-ブチルアルコール (289 μ L、3.0 mmol) のエーテル (2.0 mL、19.0 mmol) 溶液に加え、この混合物を室温で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、無色透明の液体を得た。生成した無色透明の液体をDCM (約3.0 mL) 中に溶解させることによって、t-ブチルオキサリルクロリドのおよそ1 Mの溶液を調製した。

10

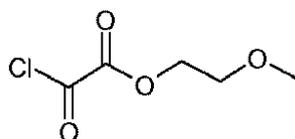
【0302】

調製11

クロロ-オキソ-酢酸2-メトキシエチルエステル

【0303】

【化73】



20

2-メトキシエタノール (295 mg、3.9 mmol) のDCM (総容積: 0.5 mL) 溶液を、塩化オキサリル (0.5 mL、5.8 mmol) のDCM (総容積1.0 mL) 溶液に、0 で加え、生成した混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物を真空中で濃縮し、生成した残渣をDCM (3.9 mL) 中に溶解させることによって、1.0 MのDCM溶液を得た。

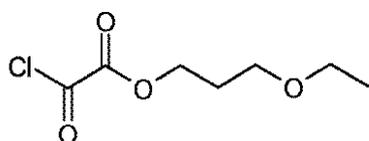
【0304】

調製12

クロロ-オキソ-酢酸3-エトキシプロピルエステル

【0305】

【化74】



3-エトキシプロパン-1-オール (404 mg、3.9 mmol) のDCM (総容積: 0.5 mL) 溶液を、塩化オキサリル (0.5 mL、5.8 mmol) のDCM (総容積1.0 mL) 溶液に、0 で加え、生成した混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物を真空中で濃縮し、生成した残渣をDCM (3.9 mL) 中に溶解させることによ

40

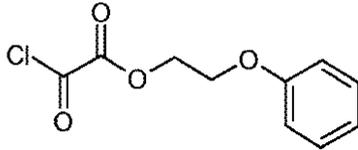
【0306】

調製13

クロロ-オキソ-酢酸2-フェノキシエチルエステル

【0307】

【化75】



2-フェノキシエタノール(536 mg、3.9 mmol)のDCM(総容積:0.5 mL)溶液を、塩化オキサリル(0.5 mL、5.8 mmol)のDCM(総容積1.0 mL)溶液に、0 で加え、生成した混合物を室温で30分間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、生成した残渣をDCM(3.9 mL)中に溶解させることによって、1.0 MのDCM溶液を得た。

10

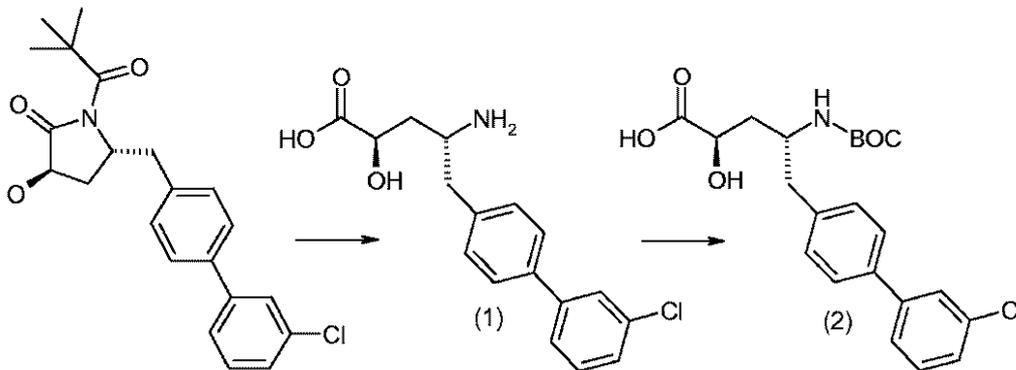
【0308】

調製14

(2R, 4R)-4-t-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3'-クロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸

【0309】

【化76】



20

濃HCl(30 mL)中の(3R, 5R)-5-(3'-クロロピフェニル-4-イルメチル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン(4.5 g、11.7 mmol)の溶液を、100 で16時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮することによって、白色の固体のHCl塩として、化合物1を得た(4 g)。LC-MS: 321 [M+H]⁺。

30

【0310】

NaOH(1.8 g、45.2 mmol)の水(100 mL)溶液に、MeCN(100 mL)中の化合物1(4 g、11.3 mmol)を滴下添加した。この混合物を0 で10分間撹拌した。二炭酸ジ-t-ブチル(7.17 g、33.8 mmol)を加え、この混合物を室温で15時間撹拌した。生成した混合物を真空中で濃縮することによって、MeCNを除去し、次いでDCM(300 mL)で希釈し、1Nの水性HClでpHをpH=5~6に調整した。次いで有機層を収集し、残渣をDCM(3×300 mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、ヘキサン(150 mL)で洗浄することによって、白色の固体として、表題化合物を得た(4 g)。LC-MS: 442 [M+Na]⁺。

40

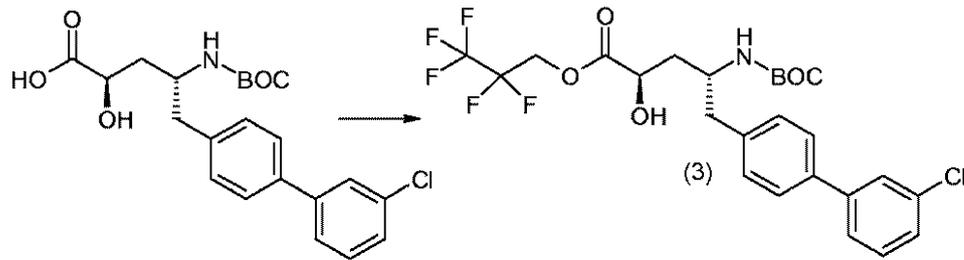
【0311】

調製15

(2R, 4R)-4-アミノ-5-(3'-クロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸 2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピルエステル

【0312】

【化77】

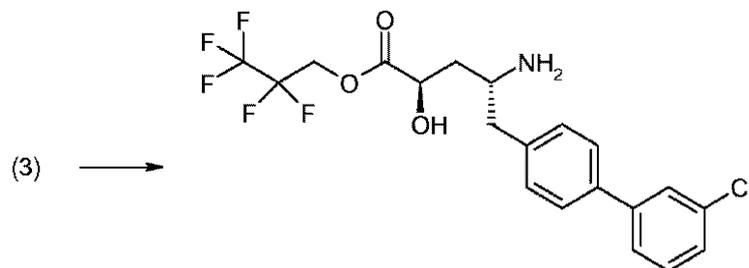


(2R,4R)-4-t-ブトキシカルボニルアミノ-5-(3'-クロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸(0.9g、6mmol)および2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパン-1-オール(450mg、3mmol)のDCM(30mL)溶液に、DCC(880mg、4.3mmol)およびDMAP(260mg、2.1mmol)を加えた。生成した混合物を室温で15時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEtOAc(100mL)中に溶解させ、水(30mL)および飽和水性NaCl(30mL)で洗浄した。有機層を収集し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc=5:1)で精製することによって、白色の固体として、化合物3を得た(0.4g)。LC-MS: 574 [M+Na]⁺。

10

【0313】

【化78】



20

1,4-ジオキサン(dioxane)中1.4MのHCl溶液(15mL)中の化合物3(0.4g、690μmol)の溶液を、一晚攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEtOAc(10mL)中に分散させ、沈殿物を濾取することによって、オフホワイト色の固体のHCl塩として、表題化合物を得た(165mg)。LC-MS: 452 [M+H]⁺。¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.95-1.82(m, 2H), 2.99-2.98(m, 2H), 3.56(br, 1H), 4.41-4.38(m, 1H), 4.92-4.82(m, 2H), 6.35(s, 1H), 7.71-7.38(m, 8H), 8.09(s, 3H)。

30

【0314】

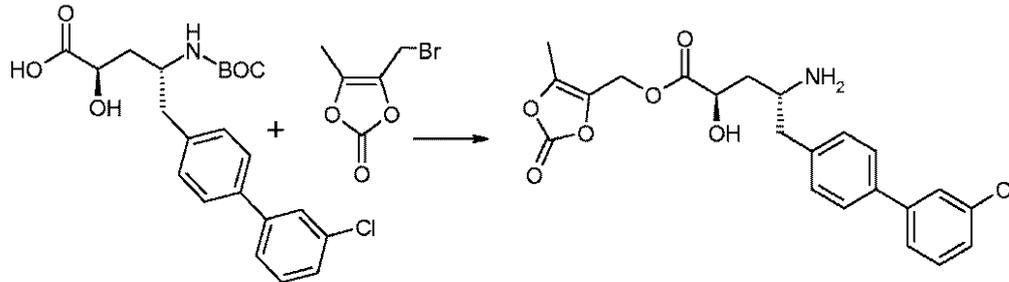
調製16

(2R,4R)-4-アミノ-5-(3'-クロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸5-メチル-2-オキソ[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル

40

【0315】

【化79】



DMF (20 mL) 中の (2R, 4R) - 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (740 mg、1.8 mmol)、4 - (ブromoメチル) - 5 - メチル - 1, 3 - ジオキソール - 2 - オン (340 mg、1.8 mmol)、ヨウ化カリウム (58 mg、350 μmol)、および K_2CO_3 (486 mg、3.5 mmol) の懸濁液を、室温で4時間攪拌した。この混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、水 (30 mL) で洗浄した。有機層を収集し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc = 1 : 1) で精製することによって、白色の固体を得た (490 mg)。LC - MS : 554 [M + 23]⁺。1, 4 - ジオキサン中 3N の HCl (20 mL) 中の、この固体 (476 mg、890 μmol) の溶液を一晩攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (10 mL) 中に分散させ、沈殿物を濾取することによって、オフホワイト色の固体として、表題化合物を得た (290 mg)。LC - MS : 432 [M + H]⁺。¹H NMR : (DMSO - d₆) 1.92 - 1.82 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.99 (br, 2H), 3.56 (br, 1H), 4.35 - 4.32 (m, 1H), 5.017 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 4H), 7.71 - 7.68 (m, 4H), 8.05 (s, 3H)。

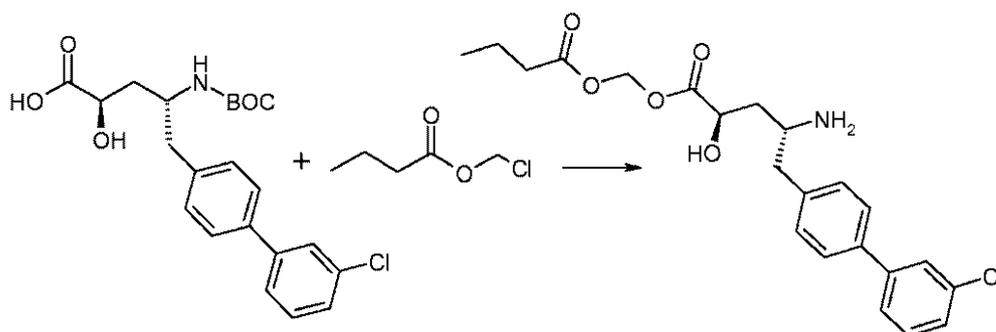
【0316】

調製17

(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸ブチリルオキシメチルエステル

【0317】

【化80】



(2R, 4R) - 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (900 mg、2.1 mmol)、酪酸クロロメチル (350 mg、2.6 mmol)、ヨウ化ナトリウム (481 mg、3.21 mmol) および DIPEA (828 mg、6.42 mmol) の DMF (20 mL) 溶液を、30 で16時間攪拌した。この混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、水 (50 mL) および飽和水性 NaCl (50 mL) で洗浄した。有機層を収集し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc = 5 : 1) で精製することによって、白色の固体を得た (240 mg)。LC - MS : 542 [M + Na]⁺。1, 4 - ジオキサン中 1.4 M の HCl (15 mL) 中の、この固体 (240 mg、460 μmol) の溶液を一晩攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (10 mL) 中に分散させ

、沈殿物を濾取することによって、オフホワイト色の固体のHCl塩として、表題化合物を得た(140mg)。LC-MS: 420 [M+H]⁺。¹H NMR: (DMSO) 0.85 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.98 (br, 2H), 3.56 (br, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 5.74-5.68 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 4H), 7.70-7.767 (m, 4H), 8.01 (brs, 3H)。

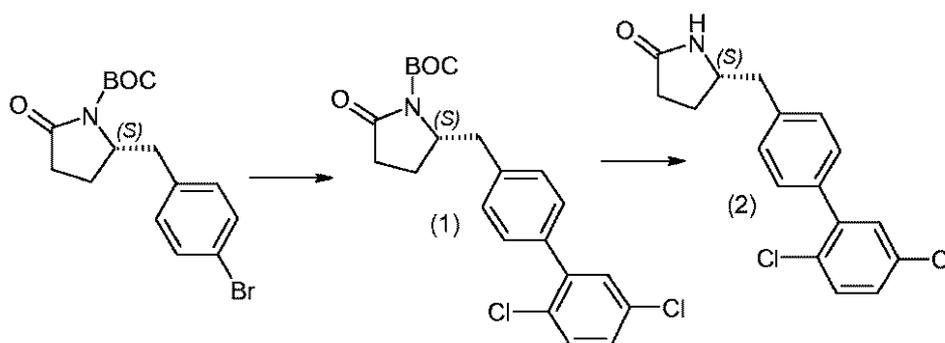
【0318】

調製18

(2R, 4R)-4-アミノ-5-(2', 5'-ジクロロフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸エチルエステル

【0319】

【化81】



(S)-2-(4-ブロモベンジル)-5-オキソピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(33.5g, 95mmol)の1,4-ジオキサン(1.2L)溶液に、窒素下、室温で、2,5-ジクロロフェニルボロン酸(21.7g, 114mmol)およびPd(dppf)₂Cl₂(3.5g, 4.7mmol)を加えた。10分間攪拌後、K₂CO₃(26.1g, 189mmol)の水(120mL)溶液を加えた。この混合物を60℃に加熱し、一晚攪拌した。溶媒の蒸発後、水(400mL)を加え、EtOAc(3×400mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl(500mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=6:1)でさらに精製することによって、淡黄色の固体として、化合物1を得た(35.8g)。LC-MS: 442 [M+Na]。

【0320】

化合物1(35.8g, 85mmol)の無水DCM(300mL)溶液に、窒素下、-5℃で、TFA(30mL, 405mmol)を加えた。この混合物を室温に温め、一晚攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣をEtOAc(500mL)で希釈し、次いで、飽和水性NaHCO₃(3×300mL)、水(200mL)、および飽和水性NaCl(250mL)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することによって、淡黄色の固体として、粗製の化合物2を得た(26g)。LC-MS: 320 [M+H]。

【0321】

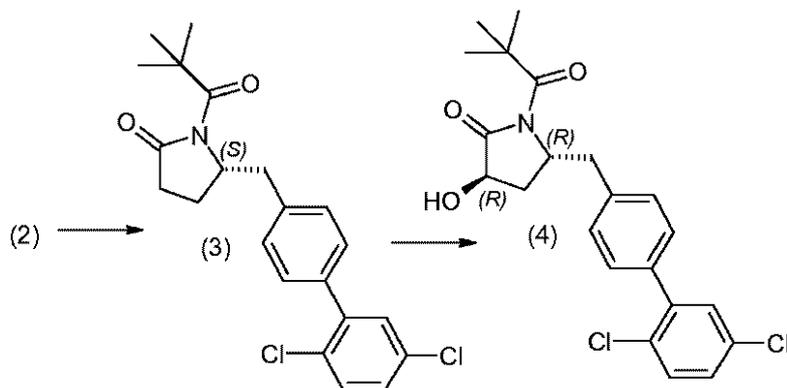
10

20

30

40

【化82】



10

化合物2 (26 g, 81 mmol) の無水THF (500 mL) 溶液に、ヘキサン (39 mL, 97 mmol) 中の *n*-BuLi を、窒素下、 -78°C で1時間にわたり滴下添加した。 -78°C で2時間攪拌後、塩化ピバロイル (12.7 g, 105 mmol) を30分間にわたり滴下添加することで反応をクエンチした。 -78°C で2時間攪拌後、反応を飽和水性 NH_4Cl (200 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (300 mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 25 : 1) でさらに精製することによって、淡黄色の固体として、化合物3を得た (33 g)。LC-MS : 426 [M + Na]。

20

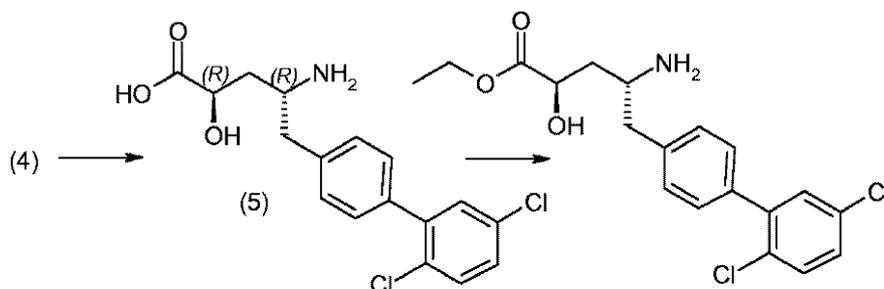
【0322】

化合物3 (10 g, 0.025 mol) の無水THF (120 mL) 溶液に、窒素下 -78°C で30分間にわたり、NaHMDS (18.6 mL, 37 mmol) を滴下添加した。 -78°C で2時間攪拌後、(+)-(8,8-ジクロロカンフォリルスルホニル)-オキサジリジン (11.1 g, 37 mmol) のTHF (80 mL) 溶液を、30分間にわたり滴下添加した。 -78°C で2時間攪拌後、反応を飽和水性 NH_4Cl (500 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (300 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 15 : 1) でさらに精製することによって、淡黄色の油状物として、化合物4を得た (4.2 g)。LC-MS : 442 [M + Na]。

30

【0323】

【化83】



40

濃 HCl (80 mL, 0.96 mol) 中の化合物4 (4.2 g, 10 mmol) の溶液を、 100°C で16時間加熱した。次いで、この混合物を濃縮することによって、粗製の生成物を得た。これを、 Et_2O で洗浄してさらに精製することによって、白色の固体として、化合物5を得た (3.8 g)。LC-MS : 354 [M + H]。

【0324】

化合物5 (3.8 g, 10 mmol) のEtOH (5 mL) 溶液に、室温で、EtOH (100 mL, 0.4 mol) 中4Mの HCl を加えた。この混合物を 50°C で16時間加

50

熱した。濃縮後、粗生成物を、Et₂Oで洗浄してさらに精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た(3.3g)。LC-MS: 382 [M+H]。

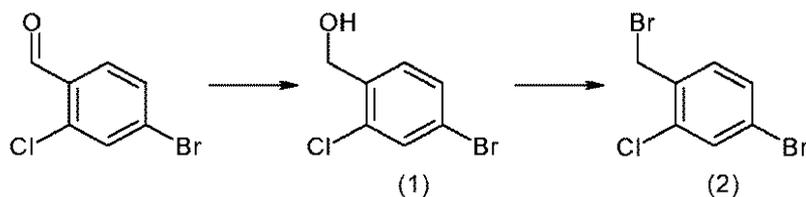
【0325】

調製19

(3R, 5R) - 5 - アミノ - 6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 2 - エトキシシヘキサ - 1 - エン - 3 - オール

【0326】

【化84】



10

MeOH (500 mL) 中の 4 - ブロモ - 2 - クロロベンズアルデヒド (50 g、22.8 mmol) の懸濁液に、NaBH₄ (17.3 g、45.6 mmol) を、0 で少しずつ加えた。この混合物を 30 分間攪拌し、次いで水性 NH₄Cl を加えることによって、反応をクエンチした。この混合物を真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (2 × 200 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮することによって、白色の固体として、化合物 1 を得た (48 g)。

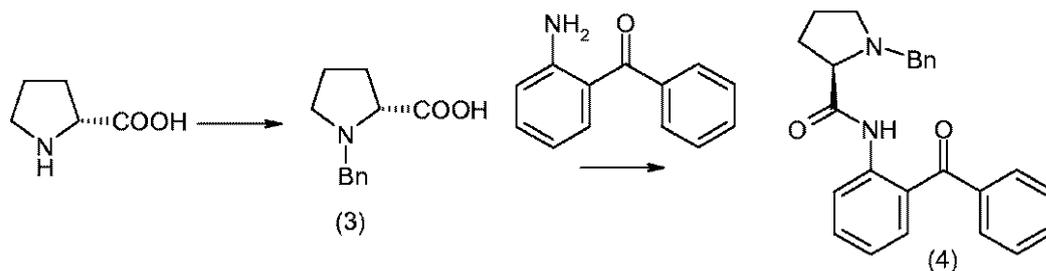
20

【0327】

化合物 1 (46.8 g、21.1 mmol) の乾燥 DCM (500 mL) 溶液に、窒素下、0 で三臭化リン (68.6 g、25.3 mmol) を滴下添加した。この混合物を 2 時間攪拌し、次いで飽和水性 NaHCO₃ (2 × 200 mL) および飽和水性 NaCl (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮することによって、無色の油状物として、化合物 2 を得た (36 g)。

【0328】

【化85】



30

イソプロピルアルコール (330 mL) 中の (R) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (57.7 g、0.5 mol) および KOH (84 g、1.5 mol) の攪拌溶液に、0 で 3 時間にわたり、塩化ベンジル (70 mL、0.6 mol) を滴下添加した。次いで混合物を同じ温度で一晩攪拌した。生成した混合物を濃 HCl で pH = 6 に中和し、続いてクロロホルム (200 mL) を加えた。この混合物を 30 分間攪拌し、次いで濾過し、沈殿物をクロロホルム (3 × 100 mL) で洗浄した。合わせたクロロホルム溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮することによって、白色の固体として、化合物 3 を得た (52 g)。LC-MS: 206 [M+H]⁺。

40

【0329】

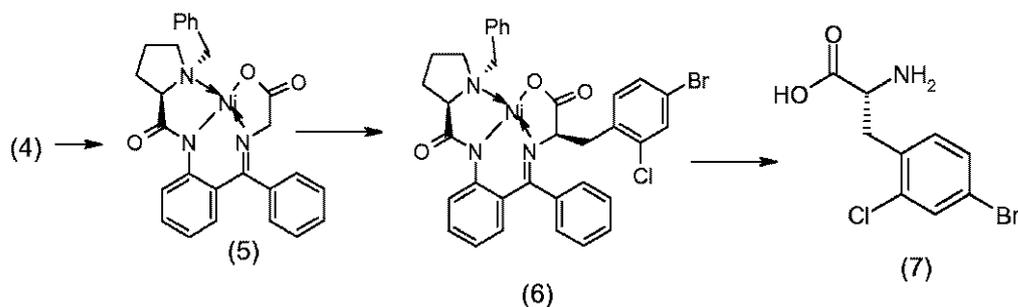
化合物 3 (10 g、48.8 mmol) の乾燥 DCM (50 mL) 溶液に、窒素下、-20 で、SO₂Cl₂ (7.3 g、61 mmol) を加えた。この混合物を -20 で 3 時間攪拌し、続いて (2 - アミノフェニル) (フェニル) メタノン (6 g、30.5 mmol) の乾燥 DCM (25 mL) 溶液を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。Na₂CO₃ (10.3 g) の水 (40 mL) 溶液を 0 で加えた。有機層を分離し、水層を

50

DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を MTBE (2 × 50 mL) で洗浄することによって、黄色の固体として化合物 4 を得た (8.5 g)。LC-MS: 385 [M+H]⁺。

【0330】

【化86】



10

化合物 4 (29.4 g、76.5 mmol)、グリシン (28.7 g、382.4 mmol) および $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (44.5 g、152.9 mmol) の MeOH (280 mL) 溶液に、窒素下、45 °C で、KOH (30 g、535.3 mmol) の MeOH (100 mL) 溶液を加えた。この混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。生成した溶液を AcOH (31 mL) で中和し、氷水に注ぎ入れた (380 mL)。生成した固体を濾過し、DCM (450 mL) 中に溶解させ、これを、飽和水性 NaCl (150 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を EtOAc (2 × 50 mL) で洗浄することによって、赤色の固体として、化合物 5 を得た (38 g)。LC-MS: 498 [M+H]⁺。

20

【0331】

化合物 5 (14.3 g、28.7 mmol) および NaOH (3.4 g、81.6 mmol) をフラスコに加え、これを窒素で 2 回パージした。無水 DMF (100 mL) を加え、この混合物を 0 °C で 5 分間攪拌してから、化合物 2 (8.6 g、30.1 mmol) の DMF (20 mL) 溶液を加えた。化合物 4 が完全に消費されるまで (TLC でチェックした)、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。生成した混合物を 5% の AcOH 水溶液 (120 mL) に注ぎ入れ、次いで DCM (3 × 150 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和水性 NaCl (150 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を DCM/Et₂O (1:1) で再結晶することによって、赤色の固体として、化合物 6 を得た (15.5 g)。LC-MS: 702 [M+H]⁺。

30

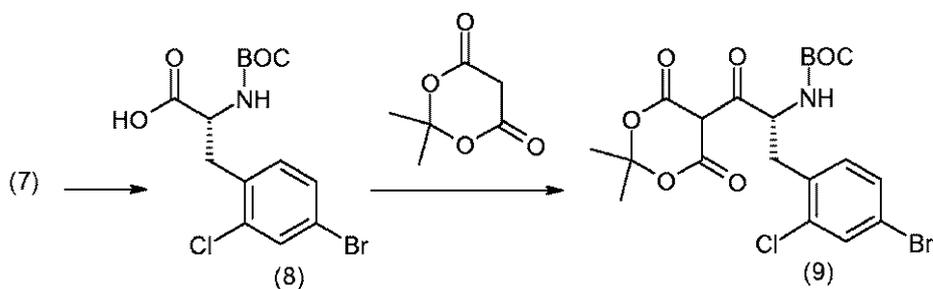
【0332】

化合物 6 (46 g、65.6 mmol) の MeOH (300 mL) 溶液に、3 N HCl (200 mL) を加えた。赤色が緑色になるまで、この混合物を還流させた。生成した溶液を真空下で濃縮し、濃縮 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (100 mL) を加え、続いて DCM (2 × 200 mL) で抽出した。水相を真空下で濃縮し、陽イオン交換樹脂 ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ / EtOH、1:1 で溶出) に供することによって、白色の固体として、化合物 7 を得た (15 g)。LC-MS: 280 [M+H]⁺。

40

【0333】

【化87】



50

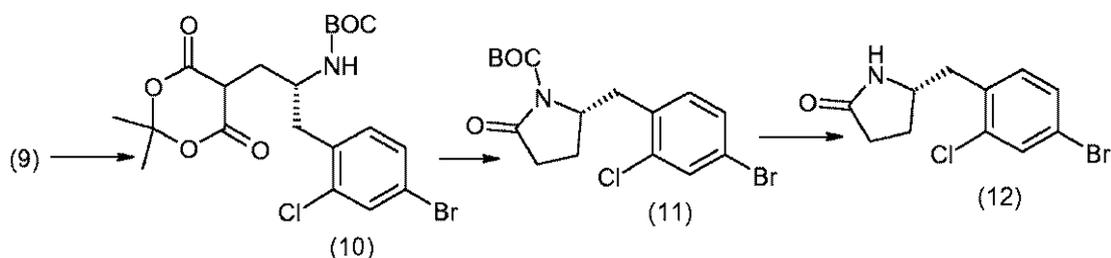
MeCN (150 mL) 中の化合物 7 (15 g、53.9 mmol) の懸濁液を、0 で、NaOH (4.3 g、107.7 mmol) の水 (150 mL) 溶液に加え、続いて (BOC)₂O (17.6 g、80.8 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。生成した溶液を真空下で濃縮し、続いて DCM (2 × 150 mL) で抽出した。水相を、1 N HCl で pH = 3 に酸性化し、EtOAc (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (150 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮することによって、白色の固体として、化合物 8 を得た (12.3 g、60%)。LC-MS: 402 [M + Na]⁺。

【0334】

DCM (400 mL) 中の化合物 8 (18.4 g、48.5 mmol) およびメルドラム酸 (8.4 g、58.2 mmol) の懸濁液に、-5 で、DMAP (9.5 g、77.6 mmol) を加えた。10 分間撹拌後、DCC (12 g、58.2 mmol) の DCM (100 mL) 溶液を -5 で滴下添加した。この混合物を室温で一晩撹拌した。生成した溶液を 0 に冷却し、濾過した。濾液を水性クエン酸 (3 × 200 mL) および飽和水性 NaCl (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を Et₂O (2 × 50 mL) で洗浄することによって、淡黄色の固体として、化合物 9 を得た (2.2 g)。

【0335】

【化 88】



化合物 9 (2.2 g、43.6 mmol) の DCM (400 mL) 溶液に、0 で、AcOH (28.8 g、479.4 mmol) を加えた。10 分間撹拌後、NaBH₄ (4.1 g、109 mmol) を少しずつ加えた。この混合物を 0 で 1 時間撹拌した。生成した溶液を飽和水性 NaHCO₃ (2 × 200 mL) および飽和水性 NaCl (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をエーテル (2 × 100 mL) で洗浄することによって、オフホワイト色の固体として、化合物 10 を得た (1.8.6 g)。LC-MS: 514 [M + Na]⁺。

【0336】

化合物 10 (1.8.6 g、37.9 mmol) のトルエン (350 mL) 溶液を、2 時間加熱還流した。冷却し、この混合物を蒸発乾燥させることによって、黄色のシロップとして、化合物 11 を得た (1.4 g)。LC-MS: 334 [M - tBu + H]⁺。

【0337】

化合物 11 (1.4 g、36.0 mmol) の DCM (250 mL) 溶液に、TFA (20 mL) を加えた。この混合物を 0 で 4 時間撹拌した。生成した溶液を真空下で濃縮することによって、TFA を除去した。残渣を DCM (400 mL) 中に溶解させ、飽和水性 NaHCO₃ (2 × 200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、黄色の固体として、化合物 12 を得た (1.0 g)。LC-MS: 290 [M + H]⁺。

【0338】

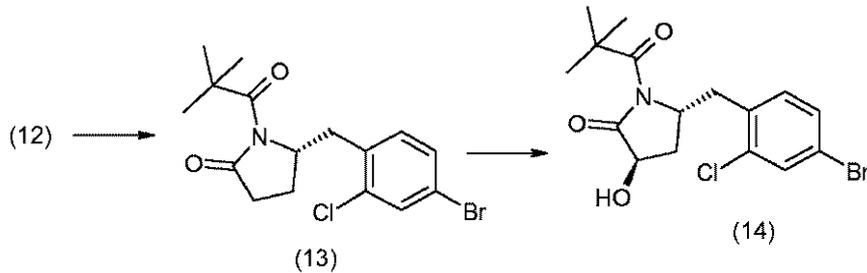
10

20

30

40

【化89】



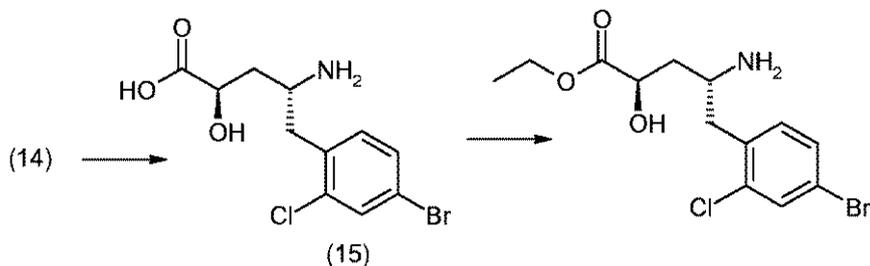
化合物12 (10 g、34.7 mmol) の乾燥THF (250 mL) 溶液に、0 で、NaH (2.4 g、69.3 mmol、70%) を加えた。この混合物を、窒素下、0 で1時間攪拌した。次いで、塩化ピバロイル (5 g、41.6 mmol) を加えた。もう2時間攪拌後、飽和水性NaHCO₃ (100 mL) を加えることによって、反応をクエンチした。生成した混合物を濃縮し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和水性NaCl (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、5 : 1) で精製することによって、白色の固体として、化合物13を得た (11.8 g)。LC-MS : 374 [M+H]⁺。

【0339】

化合物13 (11.8 g、31.8 mmol) の乾燥THF (70 mL) 溶液に、窒素下、-78 で、NaHMDS (24 mL、47.7 mmol、THF中2.0 M) を滴下添加した。30分間攪拌後、(+)- (8,8-ジクロロカンフォリルスルホニル) オキサジリジン (15.2 g、50.8 mmol) のTHF (70 mL) 溶液を-78 で滴下添加した。この混合物を同じ温度でもう1時間攪拌してから、水性NH₄Cl (70 mL) を加えることによって反応をクエンチした。生成した混合物をEtOAc (3 × 150 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和水性NaCl (150 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、20 : 1 ~ 5 : 1) で精製することによって、粗生成物を得た (5 g)。これを、分取HPLCでさらに精製することによって、黄色の固体として、化合物14を得た (4 g)。LC-MS : 390 [M+H]⁺。

【0340】

【化90】



濃HCl (50 mL) 中の化合物14 (4 g、10.3 mmol) の溶液を、一晩加熱還流した。この混合物を真空下で濃縮し、生成した固体をEt₂O (2 × 50 mL) で洗浄することによって、白色の固体のHCl塩として、化合物15を得た (3.1 g)。LC-MS : 324 [M+H]⁺。

【0341】

HCl/EtOH (6.7 M、40 mL) 中の化合物15 (3.1 g、8.6 mmol) の溶液を、50で一晩攪拌した。生成した混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテル (2 × 50 mL) で洗浄することによって、オフホワイト色の固体のHCl塩として、表題化合物を得た (2.9 g)。LC-MS : 352 [M+H]⁺。¹H NMR : (CD₃OD) 1.268 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.862 - 1.946 (

10

20

30

40

50

m, 1H), 2.068 - 2.143 (m, 1H), 3.104 - 3.199 (m, 2H), 3.769 - 3.809 (m, 1H), 4.162 - 4.209 (m, 2H), 4.274 - 4.881 (m, 1H), 7.325 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.522 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.696 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。

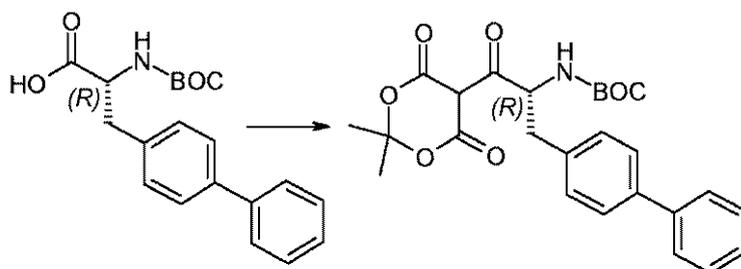
【0342】

調製20

[(R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-2-(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-[1,3]ジオキサン-5-イル)-2-オキソエチル]カルバミン酸t-ブチルエステル

【0343】

【化91】



(R)-3-ビフェニル-4-イル-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(50g、146mmol)、メルドラム酸(23.3g、161mmol)およびDMAP(27.8g、227mmol)の無水DCM(500mL)溶液に、窒素下、-5で1時間にわたり、DCC(33.3g、161mmol)の無水DCM(200mL)溶液を加えた。この混合物を-5で8時間攪拌し、次いで一晩冷蔵し、この間に、ジシクロヘキシル尿素の極めて小さな結晶が沈殿した。濾過後、この混合物を5%KHSO₄(4×200mL)および飽和水性NaCl(1×200mL)で洗浄した、次いで冷蔵下、MgSO₄で一晩乾燥させた。溶液を蒸発させることによって、表題化合物を得た(68g、淡黄色の固体)。これをさらなる精製なしで使用した。LC-MS: 490[M+Na]、957[2M+Na]。

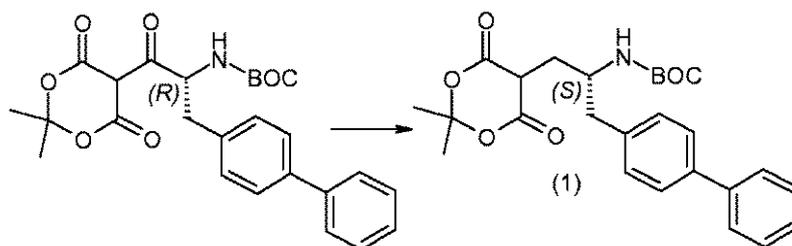
【0344】

調製21

(2R,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシメチルペンタン酸エチルエステル(化合物6)および(2S,4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシメチルペンタン酸エチルエステル(化合物7)

【0345】

【化92】



粗製の[(R)-1-ビフェニル-4-イルメチル-2-(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-[1,3]ジオキサン-5-イル)-2-オキソエチル]カルバミン酸t-ブチルエステル(68g、147mmol)の無水DCM(1L)溶液に、窒素下、-5で、AcOH(96.7g、1.6mol)を加えた。この混合物を-5で0.5時間

10

20

30

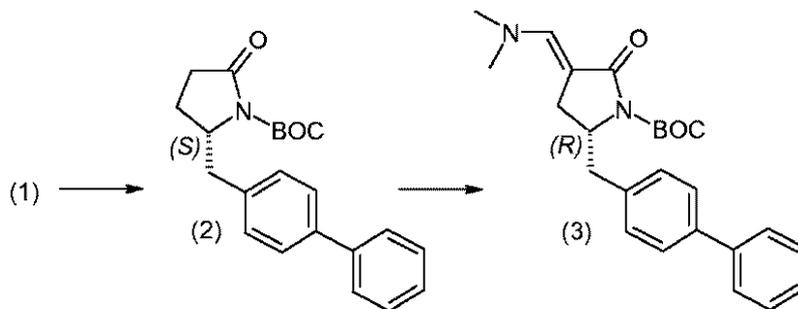
40

50

攪拌し、次いで NaBH_4 (13.9 g、366 mmol) を1時間にわたり少量ずつ加えた。-5 °C でもう1時間攪拌後、飽和水性 NaCl (300 mL) を加えた。有機層を、飽和水性 NaCl (2 × 300 mL) および水 (2 × 300 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させることによって、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) でさらに精製することによって、化合物1を得た (46 g、淡黄色の固体)。LC-MS : 476 [M + Na]、929 [2M + Na]。

【0346】

【化93】



10

化合物1 (46 g、101 mmol) の無水トルエン (300 mL) 溶液を、窒素下、3時間還流させた。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 10 : 1) で精製することによって、化合物2を得た (27 g、淡黄色の固体)。LC-MS : 374 [M + Na]、725 [2M + Na]。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.64 - 7.62 (m, 4H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 3.27 - 3.89 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.09 - 1.88 (m, 2H), 1.66 (s, 9H)。

20

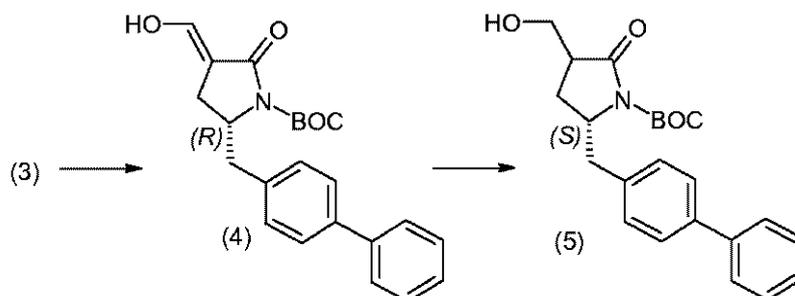
【0347】

化合物2 (27 g、77 mmol) および *t*-ブトキシ-*N,N,N',N'*-テトラメチルメタンジアミン (40.3 g、231 mmol) の混合物を窒素下、80 °C に加熱した。80 °C で3時間攪拌後、この混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、水 (2 × 150 mL) および飽和水性 NaCl (2 × 150 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させることによって、粗製の化合物3を得た (29.7 g、淡黄色の油状物)。LC-MS : 425 [M + H]、835 [2M + H]。

30

【0348】

【化94】



40

粗製の化合物3 (29.7 g、73 mmol) の THF (200 mL) 溶液に、窒素下、0 °C で、1M の HCl (81 mL) を加えた。室温で1時間攪拌後、この混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和水性 NaHCO_3 で pH 7 に調整した。水層を EtOAc (2 × 150 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (2 × 150 mL) および飽和水性 NaCl (1 × 150 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させる

50

ことによって、粗製の化合物4を得た(29.4g、黄色の油状物)。LC-MS: 402 [M+Na], 781 [2M+Na]。

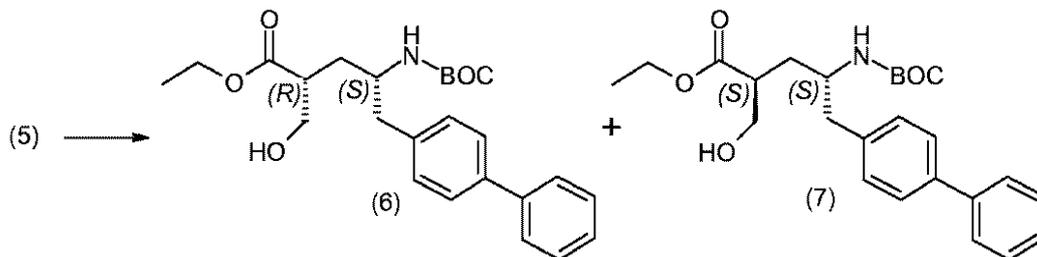
【0349】

化合物4(29.4g、77mmol)の無水THF(300mL)溶液に、窒素下、-5で、無水EtOH(30mL)およびAcOH(92.5g、1.5モル)を加えた。この混合物を-5で0.5時間攪拌し、次いでNaBH₃CN(19.4g、308mmol)を少量ずつ1時間にわたり加えた。-5でさらに1時間攪拌後、この混合物を、飽和水性NaHCO₃でpH7に調整した。水層をEtOAc(2×200mL)で抽出し、合わせた有機層を水(2×150mL)および飽和水性NaCl(1×150mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=5:1)でさらに精製することによって、化合物5を得た(11.2g、淡黄色の固体)。LC-MS: 404 [M+Na], 785 [2M+Na]。

10

【0350】

【化95】



20

化合物5(11.2g、29mmol)の無水EtOH(500mL)溶液に、窒素下、0で、無水K₂CO₃(8.0g、58mmol)を加えた。0で1時間攪拌後、この混合物を室温に温め、16時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮し、残留物を、水(150mL)、DCM(200mL)および飽和水性NaCl(50mL)で希釈した。分離後、水層をDCM(2×150mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl(2×200mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=5:1)でさらに精製することによって、化合物6および7を得た(8.3g、淡黄色の固体)。

30

【0351】

化合物6: LC-MS: 450 [M+Na], 877 [2M+Na]。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.58-7.23(m, 9H), 4.46-4.43(d, 1H), 4.20-4.13(m, 2H), 3.94(s, 1H), 3.82-3.70(m, 2H), 2.85-2.70(m, 3H), 2.25-2.22(d, 1H), 2.01-1.92(m, 1H), 1.47(s, 9H), 1.26-1.24(m, 3H)。

【0352】

化合物7: LC-MS: 450 [M+Na], 877 [2M+Na]。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.58-7.55(m, 4H), 7.50-7.43(m, 2H), 7.40-7.30(m, 1H), 7.26-7.23(m, 1H), 4.46(m, 1H), 4.21-4.13(m, 2H), 3.94(m, 1H), 3.82-3.77(m, 2H), 2.83-2.81(d, 2H), 2.66-2.63(m, 1H), 2.24(m, 1H), 1.83-1.81(m, 2H), 1.38(s, 9H), 1.30-1.25(m, 3H)。

40

【0353】

調製22

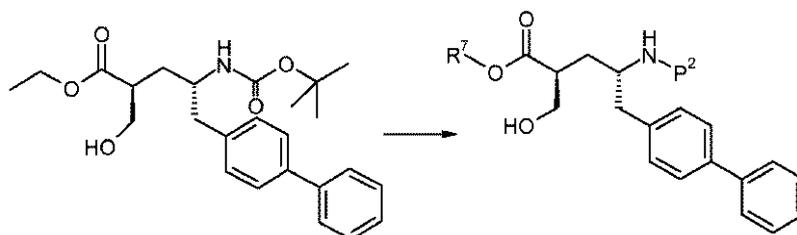
(2S, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-t-ブトキシカルボニルアミノ-2

50

- ヒドロキシメチルペンタン酸 ($R^7 = H$; $P^2 = BOC$) および (2*S*, 4*S*) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシメチルペンタン酸エチルエステル ($R^7 = -CH_2CH_3$; P^2 は除去)

【0354】

【化96】



10

(2*S*, 4*S*) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - *t* - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシメチル - ペンタン酸エチルエステル (210 mg) を $LiOH$ でけん化することによって、 BOC 保護した酸 ($R^7 = H$; $P^2 = BOC$) を得た (120 mg)。(2*S*, 4*S*) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - *t* - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシメチル - ペンタン酸エチルエステル (約 180 mg) を HCl 脱保護に供することによって、 HCl 塩として、アミンエステル ($R^7 = -CH_2CH_3$; P^2 は除去) を得た (120 mg)。

【0355】

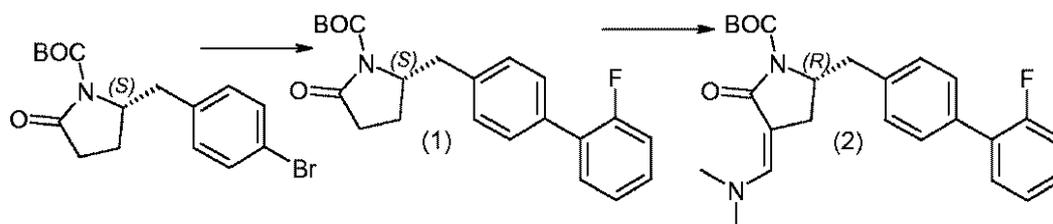
20

調製 23

(2*S*, 4*S*) - 4 - アミノ - 5 - (2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチルペンタン酸エチルエステル

【0356】

【化97】



30

(*S*) - 2 - (4 - ブロモベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - カルボン酸 *t* - ブチルエステル (18.4 g, 52 mmol) の 1,4 - ジオキサン (500 mL) 溶液に、窒素下、室温で、2 - フルオロフェニルボロン酸 (8.7 g, 63 mmol) および $Pd(dppf)_2Cl_2$ (3.8 g, 5.2 mmol) を加えた。10 分間攪拌後、 K_2CO_3 (14.4 g, 104 mmol) の水 (50 mL) 溶液を加えた。この混合物を 80 に加熱し、この温度で 5 時間攪拌した。溶媒の蒸発後、水 (300 mL) を加え、この混合物を $EtOAc$ (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 $NaCl$ (400 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することによって、粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : $EtOAc = 8 : 1$) でさらに精製することによって、赤色の油状物として、化合物 1 を得た (17.3 g)。LC-MS : 392 [M + Na]。

40

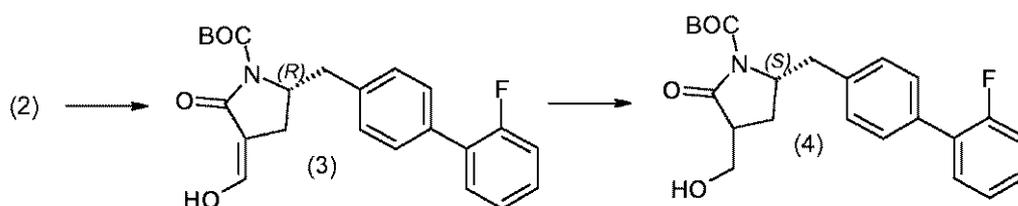
【0357】

化合物 1 (17.3 g, 46.7 mmol) および *t* - ブトキシ - N, N, N', N' - テトラメチルメタンジアミン (24.4 g, 140 mmol) の混合物を、窒素下、80 に加熱した。80 で 3 時間攪拌後、この混合物を $EtOAc$ (300 mL) で希釈し、水 (2 × 150 mL)、飽和水性 $NaCl$ (150 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発させることによって、赤色の油状物として、粗製の化合物 2 を得た (20.6 g)。LC-MS : 425 [M + H], 849 (2M + H)。

50

【0358】

【化98】



粗製の化合物2 (20.6 g、48.6 mmol) のTHF (300 mL) 溶液に、窒素下、0 で、1 MのHCl (58 mL、58 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、この混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、飽和水性NaHCO₃ でpH7に調整した。水層をEtOAc (2 × 150 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (2 × 150 mL) および飽和水性NaCl (150 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させることによって、赤色の油状物として、粗製の化合物3を得た (18.9 g)。LC-MS: 420 (M+Na)、817 (2M+Na)。

10

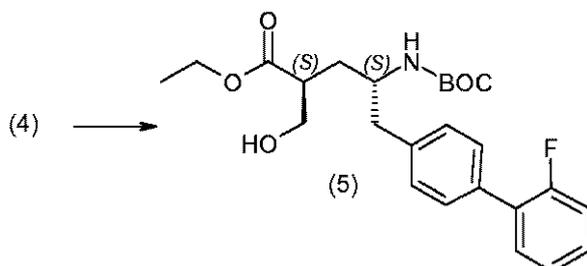
【0359】

粗製の化合物3 (18.9 g、47.6 mmol) の無水THF (400 mL) 溶液に、窒素下、-5 で、無水EtOH (50 mL) およびAcOH (57.2 g、952 mmol) を加えた。この混合物を-5 で30分間攪拌し、次いでNaBH₃CN (15 g、238 mmol) を少量ずつ1時間にわたり加えた。-5 でさらに1時間攪拌後、この混合物を飽和水性NaHCO₃ でpH7に調整した。水層をEtOAc (3 × 200 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (2 × 150 mL) および飽和水性NaCl (150 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 6:1) でさらに精製することによって、淡黄色の固体として、化合物4を得た (7.1 g)。LC-MS: 422 (M+Na)、821 (2M+Na)。

20

【0360】

【化99】



30

化合物4 (7.1 g、17.7 mmol) の無水EtOH (500 mL) 溶液に、窒素下、0 で無水K₂CO₃ (9.8 g、70.8 mmol) を加えた。0 で1時間攪拌後、この混合物を室温に温め、16時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮し、残留物を、水 (150 mL)、DCM (200 mL) および飽和水性NaCl (50 mL) で希釈した。分離後、水層をDCM (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和水性NaCl (2 × 200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 5:1) でさらに精製することによって、淡黄色の固体として、化合物5を得た (2 g)。2.1 gの(R,S)異性体もまた淡黄色の固体として得た。

40

【0361】

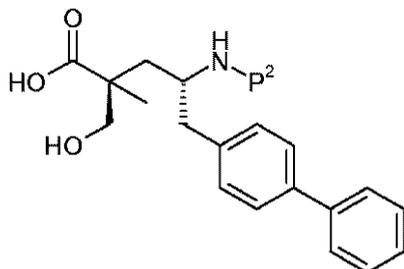
【0365】

調製25

(2S, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルペンタン酸 (P² = BOC) および (2S, 4R) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルペンタン酸 (P² は除去)

【0366】

【化102】



10

蒸留水 (140 mL) を、窒素下で30分間バージし、次いで、いかなる空気も溶液に接触させないように注意を払いながら、THF (800 mL) 中0.1 Mの二ヨウ化サマリウムが入っている容器にカニユーレで移した。窒素雰囲気を維持しながら、[(R) - 2 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - (2, 2, 5 - トリメチル - 4, 6 - ジオキソ - 1, 3 - ジオキシナン - 5 - イルメチル) エチル]カルバミン酸 t - ブチルエステル (3.7 g、8.0 mmol) およびTHF (100 mL) の脱気した溶液を、カニユーレを介して加えた。生成した混合物を15分間攪拌し、次いで空気に曝露した。飽和水性NaCl (12 mL)、10%クエン酸 (6 mL)、およびEtOAc (30 mL) を加えた。この混合物を5分間攪拌し、次いで両方の層を抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (330 g 金カラム、0.5% AcOHを含むEtOAc 50% / エーテル勾配) で精製することによって、BOC保護した酸を得た。(P² = BOC) (1.4 g)。BOC保護した酸をMeCN (10 mL) 中に溶解させ、続いてジオキサン中4N HCl (10 mL) を加えた。溶媒を蒸発させ、生成物をトルエン (2 ×) と共沸することによって、酸を得た。(P² は除去) (1.0 g)。

20

30

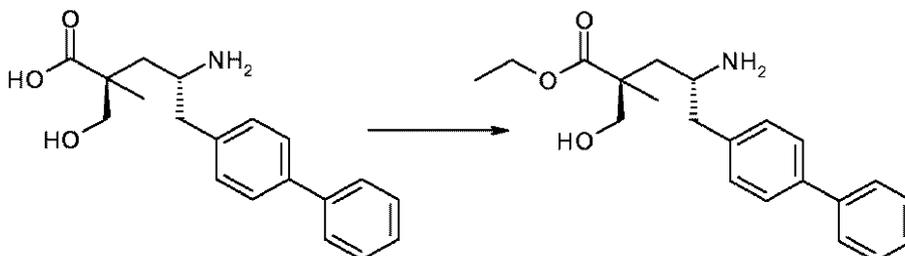
【0367】

調製26

(2S, 4R) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルペンタン酸エチルエステル

【0368】

【化103】



40

(2S, 4R) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルペンタン酸 (0.3 g、957 μmol) を、EtOH (6 mL) および1, 4 - ジオキサン中4 MのHCl (718 μL) と合わせ、一晚攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物をトルエン (2 ×) と共沸することによって、表題化合物を得た (295 mg)。これをさらなる精製なしで使用した。

50

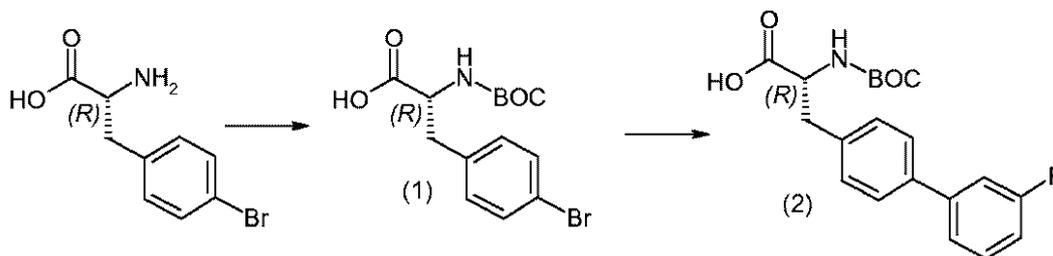
【0369】

調製27

[(R)-1-(3'-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-2-(2,2,5-トリメチル-4,6-ジオキソ-[1,3]ジオキサソ-5-イル)-エチル]カルバミン酸t-ブチルエステル

【0370】

【化104】



10

(R)-2-アミノ-3-(4-プロモフェニル)プロピオン酸(50g、0.2モル)のMeCN(700mL)溶液に、-5で、NaOH(16.4g、0.4モル)の水(700mL)溶液を加えた。10分間攪拌後、(BOC)₂O(44.7g、0.2モル)のMeCN(100mL)溶液を加えた。この混合物を室温に温め、一晩攪拌した。MeCNの蒸発後、残渣をDCM(800mL)で希釈し、-5で、1MのHClでpH2に酸性化した。水層をDCM(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl(500mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することによって、化合物1を得た(64.2g、白色の固体)。LC-MS:366[M+Na]、709[2M+Na]。

20

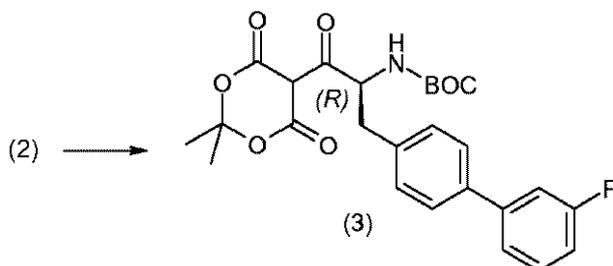
【0371】

化合物1(64.2g、187mmol)の1,4-ジオキサソ(500mL)溶液に、窒素下、室温で、3-フルオロフェニルボロン酸(31.3g、224mmol)およびPd(dppf)₂Cl₂(13.7g、19mmol)を加えた。10分間攪拌後、K₂CO₃(51.7g、374mmol)の水(250mL)溶液を加えた。この混合物を100に加熱し、一晩攪拌した。溶媒の蒸発後、水(200mL)を加えた。水層を、1MのHClでpH2に酸性化し、EtOAc(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl(400mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=4:1)でさらに精製することによって、化合物2を得た(45g、淡黄色の油状物)。LC-MS:382[M+Na]、741[2M+Na]。

30

【0372】

【化105】



40

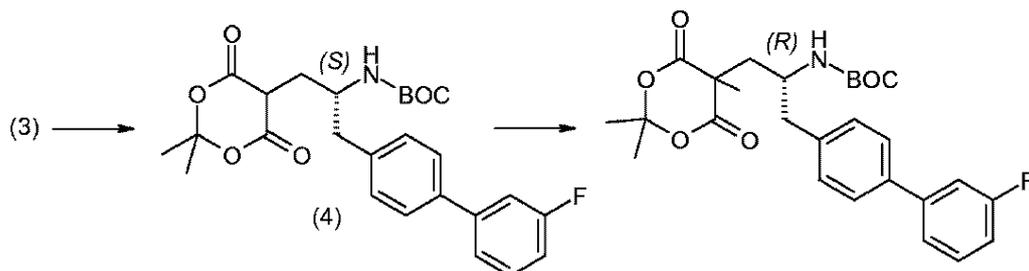
化合物2(45g、125mmol)、メルドラム酸(23.5g、163mmol)、およびDMAP(26.0g、213mmol)の無水DCM(500mL)溶液に、窒素下、-5で1時間にわたり、DCC(33.3g、163mmol)の無水DCM(200mL)溶液を加えた。この混合物を-5で8時間攪拌し、次いで一晩冷蔵すると、この間に、ジシクロヘキシル尿素の極めて小さな結晶が沈殿した。濾過後、この混合

50

物を5% KHSO_4 ($4 \times 200 \text{ mL}$) および飽和水性 NaCl ($1 \times 200 \text{ mL}$) で洗淨し、次いで、冷蔵下で一晩、無水 MgSO_4 で乾燥させた。溶液を蒸発させることによって、粗製の化合物3を得た(57.7 g、淡黄色の油状物)。LC-MS: 508 [M+Na]、993 [2M+Na]。

【0373】

【化106】



10

粗製の化合物3(57.7 g、119 mmol)の無水DCM(1 L)溶液に、窒素下、 -5°C で、AcOH(78.4 g、1.3 mol)を加えた。この混合物を -5°C で0.5時間攪拌し、次いで NaBH_4 (11.3 g、0.3 mol)を少量ずつ1時間にわたり加えた。 -5°C でもう1時間攪拌後、飽和水性 NaCl (300 mL)を加えた。有機層を飽和水性 NaCl ($2 \times 300 \text{ mL}$)および水($2 \times 300 \text{ mL}$)で洗淨し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー(ヘキサン： $\text{EtOAc} = 6:1$)でさらに精製することによって、化合物4を得た(28 g、淡黄色の油状物)。LC-MS: 494 [M+Na]、965 [2M+Na]。

20

【0374】

化合物4(28 g、60 mmol)の無水DMF(250 mL)溶液に、窒素下、 0°C で、 K_2CO_3 (9.9 g、72 mmol)および CH_3I (25.6 g、180 mmol)を加えた。 0°C で1時間攪拌後、この混合物を室温に温め、一晩攪拌した。この混合物を水(3 L)で希釈し、 EtOAc ($3 \times 300 \text{ mL}$)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (500 mL)で洗淨し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー(ヘキサン： $\text{EtOAc} = 5:1$)でさらに精製することによって、表題化合物を得た(11.7 g、淡黄色の固体)。LC-MS: 508 [M+Na]、993 [2M+Na]。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.21 - 6.18 (d, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.59 (s, 3H), 2.21 (s, 1H), 1.28 (s, 9H)。

30

【0375】

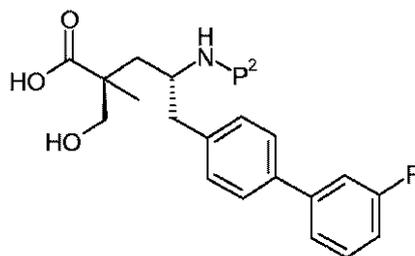
調製28

(2S, 4R) - 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - (3' - フルオロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルペンタン酸 ($\text{P}^2 = \text{BOC}$) および (2S, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - フルオロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルペンタン酸 (P^2 は除去)

【0376】

40

【化107】



蒸留水 (181 mL) を窒素下で1時間パージし、次いで、THF (800 mL) 中0.1 Mの二ヨウ化サマリウムが入っている容器内へカニューレで移した。窒素雰囲気を持しながら、[(R)-1-(3'-フルオロビフェニル-4-イルメチル)-2-(2,2,5-トリメチル-4,6-ジオキソ-[1,3]ジオキサン-5-イル)-エチル]-カルバミン酸t-ブチルエステル (4.9 g、10.0 mmol) およびTHF (20 mL) の同様に脱気した溶液を、カニューレを介して加えた。生成した混合物を15分間攪拌し、次いで空気に曝露した。溶媒を蒸発させ、EtOAc (200 mL)、飽和水性NaCl (50 mL) および10%クエン酸 (20 mL) を加えた。この混合物を5分間攪拌し、次いで両方の層を抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (330 g 金カラム、0.5% AcOHを含む、1:1のエーテル:EtOAc) で精製することによって、BOC保護した酸を得た。(P² = BOC) (1.5 g)。BOC保護した酸の一部を、ジオキサン中4 MのHCl (6 mL) およびMeCN (10 mL) の中に溶解させた。溶媒を真空下で蒸発させることによって、酸を得た (P² は除去)。

10

20

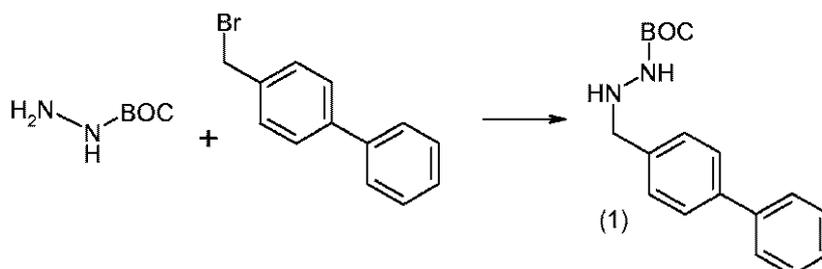
【0377】

調製29

3-(N-ビフェニル-4-イルメチル-N'-t-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチルエステル

【0378】

【化108】



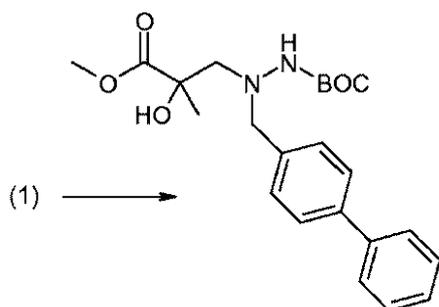
30

4-(ブロモメチル)ビフェニル (2.00 g、8.09 mmol) およびDIPEA (1.4 mL、8.1 mmol) をDMF (40.0 mL) 中に溶解させ、次いでカルバジン酸t-ブチル (2.1 g、16.2 mmol) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。反応完了時に、この混合物を部分的に濃縮し、残渣をEtOAcと飽和水性NaHCO₃との間で分配した。EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (0.5% DIPEAを含む0~60% EtOAc/ヘキサン) で精製することによって、化合物1を得た (1.3 g.)

40

【0379】

【化109】



化合物1 (460 mg、1.5 mmol) をイソプロピルアルコール (10.0 mL) 中に溶解させ、次いでメチル2-メチルグリシデート (180 μL、1.7 mmol) を加え、この混合物を85 °Cに一晩加熱した。反応完了時に、この混合物を、EtOAcと飽和水性NaHCO₃との間で分配した。次いで、EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することによって、表題化合物を得た (0.5 g)。これをさらなる精製なしで使用した。

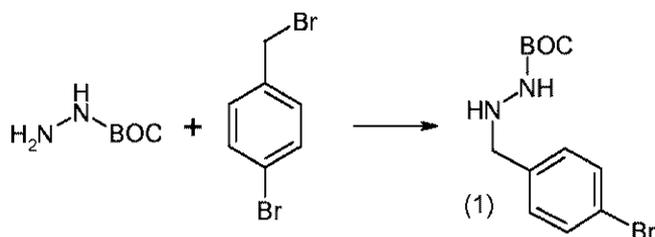
【0380】

調製30

(R)-3-[N-(4-ブロモベンジル)-N'-t-ブトキシカルボニルヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル

【0381】

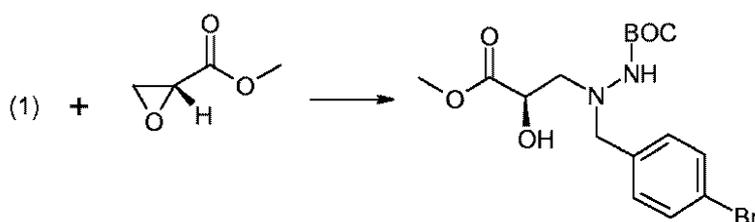
【化110】



4-ブロモベンジルブロミド (5.0 g、20 mmol) およびDIPEA (3.48 mL、20.0 mmol) をDMF (20 mL) 中に溶解させた。カルバジン酸t-ブチル (7.9 g、60.0 mmol) を加え、反応が完了するまでこの混合物を室温で撹拌した。この混合物を部分的に濃縮し、次いで残渣をEtOAcと飽和水性NaHCO₃との間で分配した。次いで、EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、化合物1を得た (3.8 g)。

【0382】

【化111】



化合物1 (1.9 g、6.3 mmol) をイソプロピルアルコール (26.4 mL) 中に溶解させた。メチル(2R)-グリシデート (1.1 mL、12.6 mmol) を加え、反応が完了するまで (約4日) この混合物を90 °Cで加熱した。この混合物を室温に冷却し、濃縮することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (2.5 g)。

【0383】

10

20

30

40

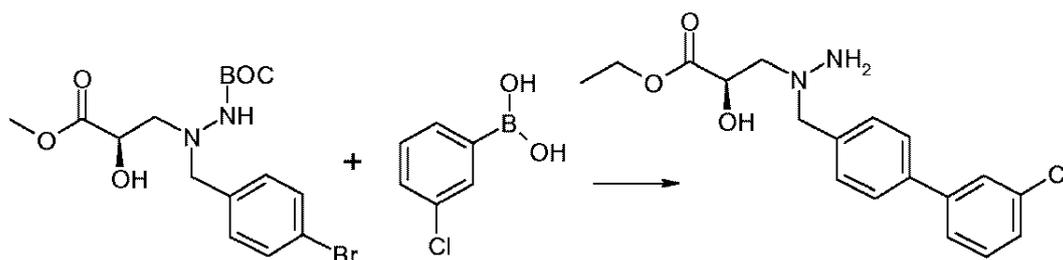
50

調製 3 1

(R)-3-[N-(3'-クロロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル

【0384】

【化112】



10

(R)-3-[N-(4-プロモベンジル)-N'-t-ブトキシカルボニルヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル(600mg、1mmol)、3-クロロフェニルボロン酸(419mg、2.7mmol)、および K_2CO_3 (617mg、4.5mmol)を、EtOH(5mL)および水(1mL)中で合わせ、続いてSilicaCat(登録商標)Pd(0)(0.09mmol/g充填、1160mg、104 μ mol)を加えた。反応が完了するまで(約30分間)、この混合物をマイクロ波反応器内で、120 で加熱した。この混合物を濾過し、濃縮した。残渣をMeCN/AcOH中に溶解させ、逆相クロマトグラフィー(55gカラム;0.1%TFAを含む水中勾配30~95%MeCN)で精製した。きれいな画分を収集し、濃縮し、次いで、ジオキサン中4MのHCl(6mL)およびEtOH(6mL)中に溶解させた。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮することによって、表題化合物を得た(250mg)。これをさらなる精製なしで使用した。

20

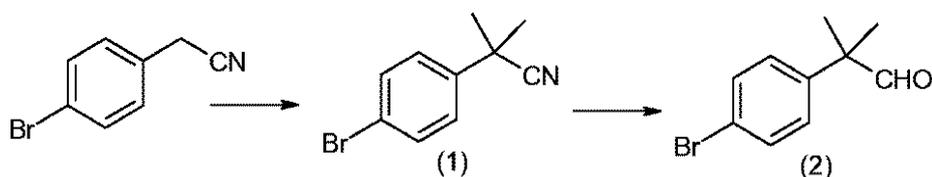
【0385】

調製 3 2

(S)-2-(1-ピフェニル-4-イル-1-メチルエチル)-5-オキソ-ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

【0386】

【化113】



30

2-(4-プロモフェニル)アセトニトリル(130.0g、0.7mol)およびヨードメタン(103.9mL、1.7mol)のTHF(1.0L)溶液に、10 で、NaH(鉱油中60%分散物、66.7g、1.7mol)を少量ずつ加えた。添加完了後、この混合物を10 でもう2時間攪拌した。この混合物を氷水(2.0L)に注ぎ入れ、EtOAc(1.5L)で抽出した。有機層を飽和水性NaClで洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮することによって、黄色の油状物として、化合物1を得た(175g、鉱油を含有)。これをさらなる精製なしでそのまま使用した。 1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.72 (s, 6H)。

40

【0387】

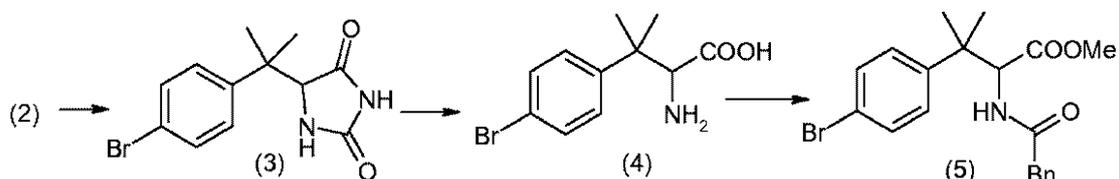
化合物1(175g、鉱油を含有)のDCM(1.0L)溶液に-78 で、DIBAL(DCM中1.0M溶液、700mL、0.70mol)を滴下添加した。この反応混合物を-78 で1.5時間攪拌し、次いで3.0N HCl(1.0L)で慎重にクエン

50

チした。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、有機層を飽和水性NaClで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することによって、黄色の油状物として、化合物2を得た(180g)。これをさらなる精製なしでそのまま使用した。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) 9.48(s, 1H), 7.53(d, J=11.0Hz, 2H), 7.17(d, J=11.0Hz, 2H), 1.46(s, 6H)。

【0388】

【化114】



10

NaCN(1.0LのH₂O中32.7g、0.7モル)の水溶液に、(NH₄)₂CO₃(380g、4.0モル)および化合物2(180g)を加えた。この反応混合物を一晩還流させ、次いで75℃で、減圧下で濃縮した。水(350mL)を残渣に加え、この混合物を再度濃縮した。残渣を石油エーテル(700mL)および水(250mL)中に懸濁させ、生成した混合物を室温で15分間攪拌した。沈殿物を濾取し、乾燥させることによって、白色の固体として、化合物3を得た(150g)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) 10.39(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.48(d, J=9.0Hz, 2H), 7.28(d, J=9.0Hz, 2H), 4.17(s, 1H), 1.42(s, 3H), 1.34(s, 3H)。

20

【0389】

6.0N NaOH(400mL)およびエタン-1,2-ジオール(300mL)中の化合物3(150g、0.51モル)の懸濁液を120℃で38時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、HCl溶液で中和した。沈殿物を濾取し、乾燥させることによって、白色の固体として、化合物4を得た(250g、NaCl塩を含有)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) 7.35(d, J=9.0Hz, 2H), 7.17(d, J=9.0Hz, 2H), 3.22(s, 1H), 1.16(s, 3H), 1.15(s, 3H)。

30

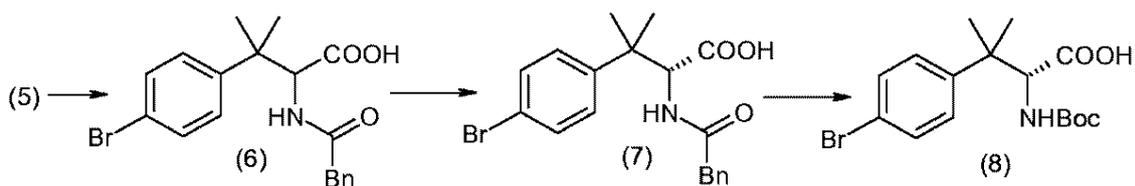
【0390】

MeOH(1.0L)中の化合物4(250g、NaCl塩を含有)の懸濁液に、5%で塩化チオニル(72.0mL、1.0モル)を滴下添加した。この混合物を一晩還流させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をDCM(1.0L)と、飽和水性NaHCO₃(1.5L)との間で分配した。有機層を飽和水性NaClで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することによって、対応するメチルエステルを得た(90.0g)。2-フェニルアセチルクロリド(48.6g、0.32モル)を、エステル(90.0g)およびEt₃N(56.5mL、0.41モル)のDCM(1.0L)溶液に、0℃で滴下添加し、この混合物を0℃で30分間攪拌した。この混合物を、1.0N HCl(500mL)および飽和水性NaClでそれぞれ洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することによって、化合物5を得た(120g)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) 7.32(m, 5H), 7.18(m, 2H), 6.95(m, 2H), 5.68(br s, 1H), 4.76(d, J=9.0Hz, 1H), 3.57(s, 3H), 3.53(d, J=5.0Hz, 2H), 1.30(s, 3H), 1.25(s, 3H)。

40

【0391】

【化115】



化合物5 (120 g、0.30モル)のMeOH (500 mL)溶液に、4.0 N NaOH (200 mL)を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、3.0 N HClで、pHをpH = 1に調整した。生成した混合物をEtOAc (2 x 300 mL)で抽出した。合わせた抽出物を飽和水性NaClで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc / ヘキサンから再結晶し、化合物6を得た (82.0 g)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 7.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.22 (m, 5H), 6.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。

【0392】

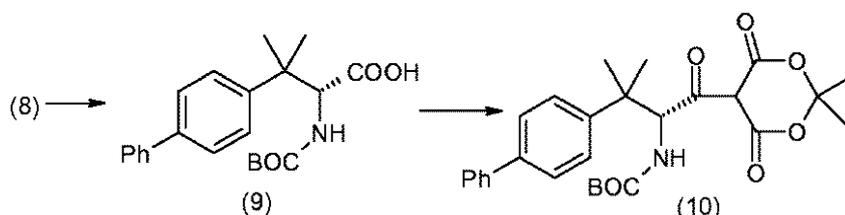
3.0 N LiOHを用いて、蒸留水 (3.0 L)中の化合物6 (82.0 g、0.21モル)の懸濁液をpH = 8.5に調整し、透明な溶液を形成した。固定化したペニシリンナーゼ (20.0 g)を加え、生成した混合物を37 °Cで60時間攪拌した。この混合物を濾過し、3.0 N HClを用いて濾液をpH = 1に調整し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を飽和水性NaClで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することによって、化合物7を得た (59.0 g、80% ee、2-フェニル酢酸を含有)。

【0393】

6.0 N HCl (500 mL)中の化合物7 (59.0 g、2-フェニル酢酸を含有)の懸濁液を一晩還流させた。この混合物をEtOAc (300 mL)で洗浄し、水相を減圧下で濃縮することによって、対応するアミノ酸をその塩酸塩として得た。塩を水 (300 mL)中に溶解させ、溶液をpH = 11に調整した。(BOC)₂O (33.0 g、0.2モル)のアセトン (200 mL)溶液を加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物をヘキサン (200 mL)で洗浄し、水相をpH = 2に調整した。生成した混合物をEtOAc (2 x 300 mL)で抽出した。合わせた抽出物を飽和水性NaClで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することによって、白色の固体として、化合物8を得た (37.0 g)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.48 (br s, 1H), 7.46 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.02 (br s, 1H), 4.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H)。

【0394】

【化116】



ジオキサン (200 mL)および1.0 N K₂CO₃ (200 mL)中の化合物8 (37.0 g、0.1モル)の混合物を、窒素で30分間脱気し、続いてフェニルボロン酸 (13.4 g、0.1モル)およびPd(PPh₃)₄ (1.6 g、1.4 mmol)を

10

20

30

40

50

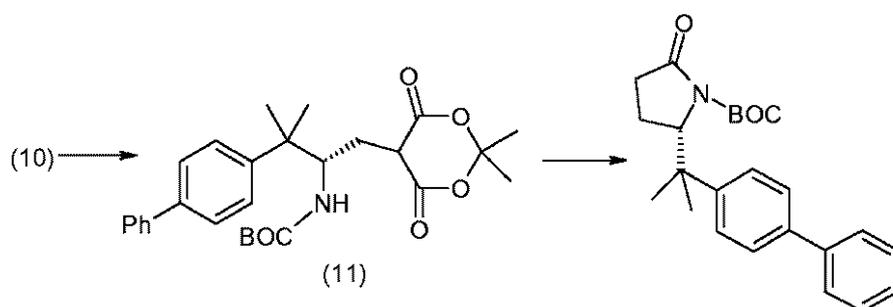
加えた。この混合物を75℃で8時間加熱し、次いで室温に冷却した。この混合物をEtOAc/ヘキサン(150 mL、1:1)で洗浄し、水相をpH=2に調整し、EtOAc(2×300 mL)で抽出した。合わせた抽出物を飽和水性NaClで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することによって、白色の固体として、化合物9を得た(31.0 g、収率84%)。

【0395】

化合物9(31.0 g、84 mmol)、メルドラム酸(13.3 g、92 mmol)およびDMAP(15.4 g、0.13 mol)のDCM(400 mL)溶液を-5℃に冷却し、DCC(19.0 g、92 mmol)のDCM(200 mL)溶液を1時間にわたり加えた。この混合物を-5℃で一晩攪拌した。沈殿物を濾別し、濾液を1.0 N HCl(2×700 mL)および飽和水性NaClでそれぞれ洗浄した。化合物10を含有する有機層を無水MgSO₄で乾燥させた後、濃縮なしに次のステップでこれをそのまま使用した。

【0396】

【化117】



化合物10のDCM(600 mL)溶液を-5℃に冷却し、AcOH(45.0 mL)を加えた。次いでNaBH₄(7.0 g、0.2 mol)を30分間にわたり少量ずつ加え、この混合物を-5℃で3時間攪拌した。水(50.0 mL)を滴下添加し、続いて飽和水性NaCl(450 mL)を加えた。有機層を水(2×300 mL)および飽和水性NaHCO₃(2×300 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濃縮することによって、オフホワイト色の固体として、化合物11を得た(32.0 g、75% ee)。EtOHからの再結晶後、鏡像異性的に純粋な化合物11を得た(13.0 g)。¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) 7.61(m, 10H), 4.46(br s, 1H), 4.26(m, 1H), 3.72(br s, 1H), 2.23(m, 1H), 1.79(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.48(s, 6H), 1.39(s, 9H)。

【0397】

化合物11(13.0 g、27.0 mmol)のトルエン(100.0 mL)溶液を3時間還流させた。溶媒の蒸発後、残渣をヘキサン/EtOAc(3:1)から再結晶することによって、白色の固体として、表題化合物を得た(8.0 g)。

【0398】

調製33

(2R, 4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン酸エチルエステル

【0399】

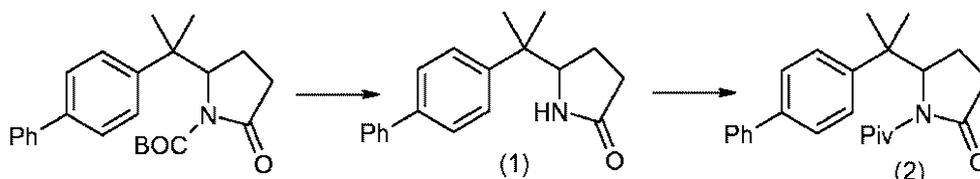
10

20

30

40

【化118】



3.0 N HCl - EtOAc 溶液 (150 mL) 中の (S) - 2 - (1 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - メチルエチル) - 5 - オキソ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル エステル (14.0 g, 36.9 mmol, ラセミ) の混合物を、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去することによって、白色の固体として化合物1を得た (10.0 g)。

10

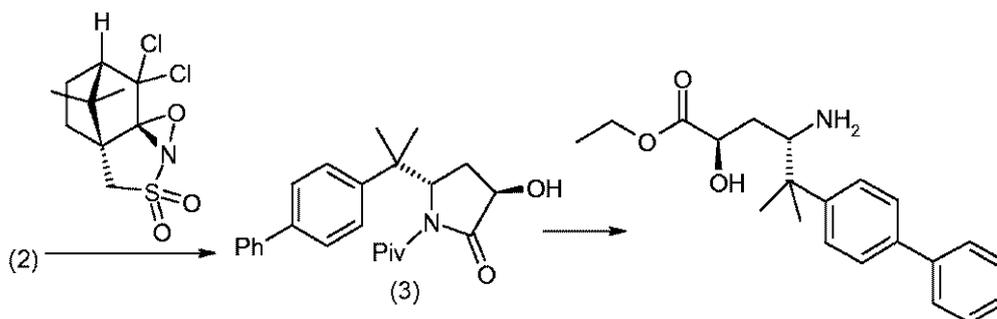
【0400】

化合物1 (10.0 g, 35.8 mmol) の THF (80.0 mL) 溶液に、BuLi (ヘキサン中 2.5 M, 15.0 mL) を -78 で滴下添加した。この混合物を30分間攪拌後、塩化ピバロイル (4.8 mL, 39.4 mmol) を滴下添加した。この混合物を -78 で1時間攪拌し、次いで飽和水性 NH₄Cl でクエンチした。生成した混合物を EtOAc で抽出し、合わせた抽出物を飽和水性 NaCl で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製することによって、白色の固体として、化合物2を得た (9.0 g)。

20

【0401】

【化119】



30

化合物2 (9.0 g, 24.7 mmol) の THF (50.0 mL) 溶液に、-78 で、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 2.0 M, 18.5 mL, 37.0 mmol) を滴下添加した。この混合物を20分間攪拌し、オキサジリジン誘導体 (10.8 g, 37.0 mmol) の THF (30.0 mL) 溶液を滴下添加した。この混合物を -78 で30分間攪拌し、次いで飽和水性 NH₄Cl でクエンチした。生成した混合物を EtOAc (1.0 L) で抽出し、抽出物を 1.0 N HCl および飽和水性 NaCl で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させることによって、大部分の溶媒を除去した。沈殿物を濾別し、濾液を濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM : ヘキサン = 1 : 1 から DCM) で残渣を精製することによって、化合物3を得た (4.3 g, ラセミ)。このラセミ体を、キラル AD - カラムクロマトグラフィーにかけることによって、鏡像異性的に純粋な化合物3を得た (1.4 g)。¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz) 7.63 (m, 4H), 7.49 (m, 4H), 4.83 (d, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (s, 9H)。LC - MS (ESI) : m/z 380.1 [M+H]⁺。

40

【0402】

化合物3 (1.7 g, 1.60 mmol) の EtOH (15.0 mL) および 12.0 N HCl (15.0 mL) 溶液を、90 ~ 95 で20時間加熱した。溶媒を除去し、還流下でもう3時間、残渣を 3.0 N HCl - EtOH 溶液 (25.0 mL) で処理した

50

。溶媒の除去後、残渣を分取HPLCで精製することによって、泡状の固体のHCl塩として、表題化合物を得た(0.6g)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) 7.88(br s, 3H), 7.68(m, 4H), 7.49(m, 4H), 7.35(m, 1H), 6.11(br s, 1H), 4.11(br s, 1H), 4.05(q, 2H), 3.61(br s, 1H), 1.67(m, 2H), 1.40(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.09(t, 3H)。LC-MS(ESI): m/z 342.1 [M+H]⁺。

【0403】

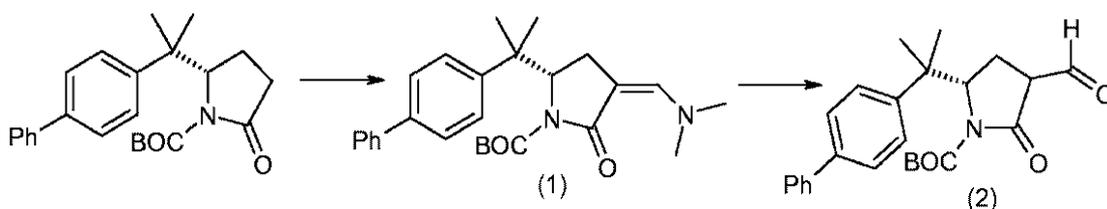
調製34

(2S, 4S)-4-アミノ-5-ピフェニル-4-イル-2-ヒドロキシメチル-5-メチルヘキサン酸エチルエステル

10

【0404】

【化120】



(S)-2-(1-ピフェニル-4-イル-1-メチルエチル)-5-オキシ-ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(8.0g, 21.2mmol)およびt-ブトキシ-N,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(10.0g, 63.6mmol)の混合物を80で3時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、EtOAc(200mL)で希釈した。生成した溶液を水(2×100mL)および飽和水性NaClで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濃縮することによって、油状物として、化合物1を得た(9.2g、定量的)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) 7.53(m, 9H), 6.95(s, 1H), 4.60(br s, 1H), 2.90(s, 1H), 2.62(m, 2H), 1.61(s, 9H), 1.39(s, 3H), 1.34(s, 3H)。

20

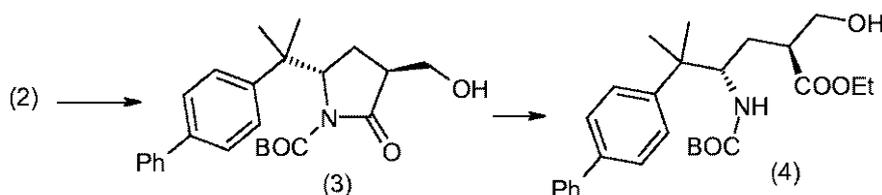
【0405】

化合物1(9.2g, 21.2mmol)のTHF(80.0mL)溶液に、1.0NHCl(25.0mL)を0で加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、次いでEtOAc(100mL)で希釈した。生成した混合物を飽和水性NaHCO₃で中和し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた抽出物を水(2×100mL)および飽和水性NaClで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濃縮することによって、油状物として、化合物2を得た(8.6g、定量的)。LC-MS(ESI): m/z 430.1 [M+Na]⁺。

30

【0406】

【化121】



40

THF(150mL)およびEtOH(15.0mL)中の化合物2(8.6g, 21.2mmol)の溶液に、-5で、AcOH(24.3mL, 0.4mol)を加えた。この混合物を-5で30分間攪拌した後、NaBH₃CN(5.3g, 84.8mmol)を少量ずつ1時間にわたり加えた。この混合物を-5で1時間攪拌し、飽和水性NaHCO₃で中和した。生成した混合物をEtOAc(2×100mL)で抽出した。合

50

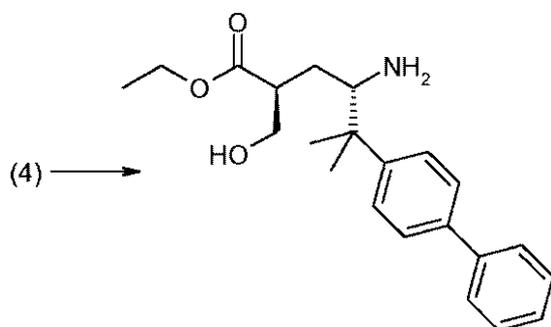
わせた抽出物を水 (2 × 100 mL) および飽和水性 NaCl で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、泡状の固体として、化合物 3 を得た (8.67 g、定量的)。

【0407】

化合物 3 (3.5 g、8.6 mmol) の EtOH (30.0 mL) 溶液に、0 で、K₂CO₃ (2.4 g、17.1 mmol) を加えた。この混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで室温まで温め、一晩攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を水 (20 mL) で処理し、生成した混合物を DCM (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた抽出物を飽和水性 NaCl で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 6 : 1) で精製することによって、泡状の固体として、化合物 4 を得た (2.2 g)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.53 (m, 9H), 4.35 (br s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.95 (br s, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.61 (br s, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (t, 3H). LC-MS (ESI): m/z 478.2 [M + Na]⁺.

【0408】

【化122】



2.0 N HCl - EtOH 溶液 (30.0 mL) 中の化合物 4 (2.2 g、4.8 mmol) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。減圧下での溶媒の除去により、泡状の固体の HCl 塩として、表題化合物を得た (1.6 g)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 8.08 (br s, 3H), 7.55 (m, 9H), 4.95 (br s, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.75 (br s, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.09 (t, 3H). LC-MS (ESI): m/z 356.1 [M + H]⁺.

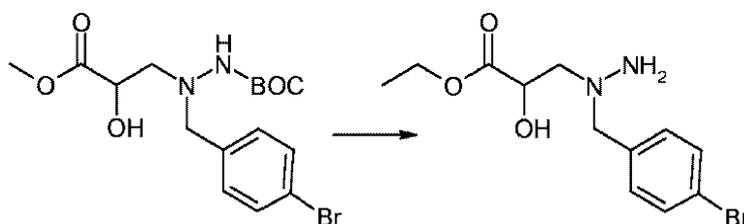
【0409】

調製 35

3 - [N - (4 - プロモベンジル) ヒドラジノ] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル

【0410】

【化123】



(R) - 3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N' - t - ブトキシカルボニルヒドラジノ]

ノ] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル (25 g, 62 mmol) の EtOH / HCl (310 mL, 1.0 M, 0.3 mol) 溶液を一晩撹拌した。この混合物を濃縮し、残渣を EtOAc (120 mL) で洗浄し、濾過することによって、白色の固体の HCl 塩として、表題化合物を得た (15 g)。

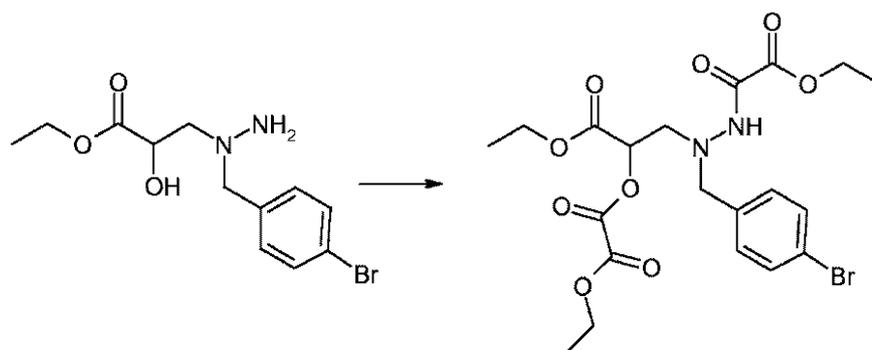
【0411】

調製 36

シュウ酸 (R) - 2 - [N - (4 - ブロモベンジル) - N' - エトキシオキサリルヒドラジノ] - 1 - エトキシカルボニルエチルエステルエチルエステル

【0412】

【化124】



10

20

エチルオキサリルクロリド (70 μ L, 630 μ mol) を、0 で、3 - [N - (4 - ブロモベンジル) ヒドラジノ] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル (200 mg, 630 μ mol) および Et₃N (220 μ L, 1.6 mmol) の DCM (4.0 mL, 62.2 mmol) 溶液に滴下添加した。生成した混合物を 0 で 15 分間および室温で 15 分間撹拌した。水 (3 mL) を加え、層を分離し、水層を DCM (2 x 2 mL) で抽出した。DCM 層を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、表題化合物を得た (275 mg)。

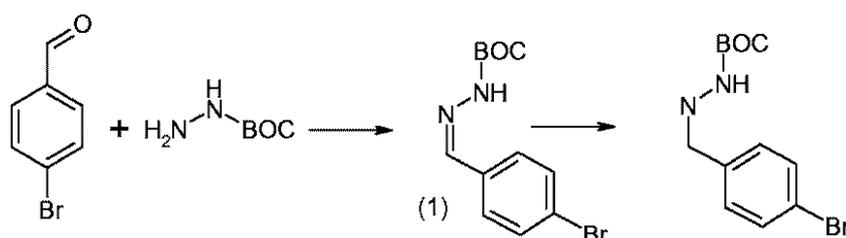
【0413】

調製 37

N' - (4 - ブロモベンジル) ヒドラジンカルボン酸 t - ブチルエステル

【0414】

【化125】



30

乾燥 THF (400 mL) 中のカルバジン酸 t - ブチル (50 g, 0.4 mol) の撹拌溶液に、4 - ブロモベンズアルデヒド (70 g, 0.4 mol) の乾燥 THF (200 mL) 溶液を滴下添加した。この混合物を室温で 2 時間撹拌し、次いで真空中で濃縮することによって、黄色の固体として、化合物 1 を得た (113.8 g)。LC - MS : 243 [M - tBu + H]⁺。

40

【0415】

化合物 1 (113.8 g, 0.4 mol) の乾燥 THF (1 L) 溶液に、0 で少しずつ、NaCNBH₃ (36 g, 0.6 mol) を加えた。AcOH (180 mL) を滴下添加し、生成した混合物を室温で一晩撹拌した。水 (2 L) および EtOAc (1.5 L) を加え、Na₂CO₃ 飽和水溶液で水相を pH = 7 に調整した。有機層を分離し、飽和水性 NaCl および水 (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮

50

した。残渣を MeOH (2 L) および 1 N NaOH (1.5 L) で処理し、次いで室温で 2 時間攪拌した。MeOH 溶媒の除去後、沈殿物を濾取することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (112 g)。LC-MS: 245 [M-tBu+H]⁺。

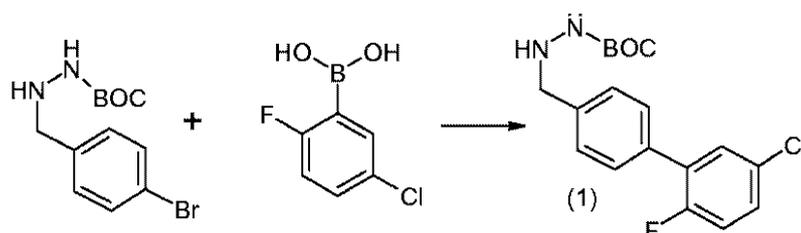
【0416】

調製 38

(R)-3-[N'-t-ブトキシカルボニル-N-(5'-クロロ-2'-フルオロビフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル

【0417】

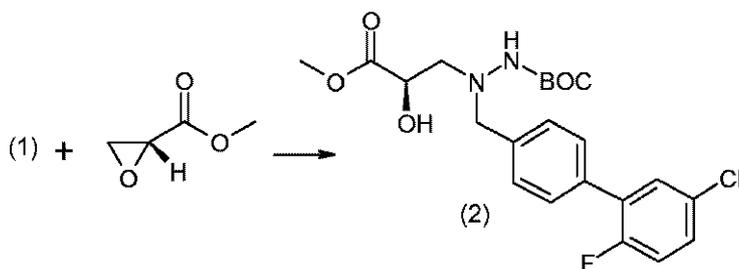
【化126】



N'-(4-プロモベンジル)ヒドラジンカルボン酸 t-ブチルエステル (60 g、0.2 モル) の 1,4-ジオキサン (1.5 mL) 溶液に、5-クロロ-2-フルオロフェニルボロン酸 (38 g、0.2 モル) および Pd(dppf)Cl₂ (7.3 g) を加えた。この混合物を窒素下、室温で 10 分間攪拌し、次いで、水 (240 mL) 中の K₂CO₃ (55.2 g、0.4 モル) を加えた。生成した混合物を 60 で 3 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (3×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc = 10:1~5:1) で精製することによって、ピンク色の固体として、化合物 1 を得た (56 g)。LC-MS: 701 [2M+H]⁺。

【0418】

【化127】



化合物 1 (20 g、57 mmol) のイソプロピルアルコール (250 mL) 溶液に、窒素下で、メチル (2R)-グリシデート (8.7 g、86 mmol) を加えた。この混合物を 85 で 3 日間攪拌し、次いで室温に冷却した。沈殿した固体を濾取することによって、オフホワイト色の固体として、表題化合物を得た (18.5 g)。LC-MS: 397 [M-tBu+H]⁺。

【0419】

調製 39

(R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロビフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル

【0420】

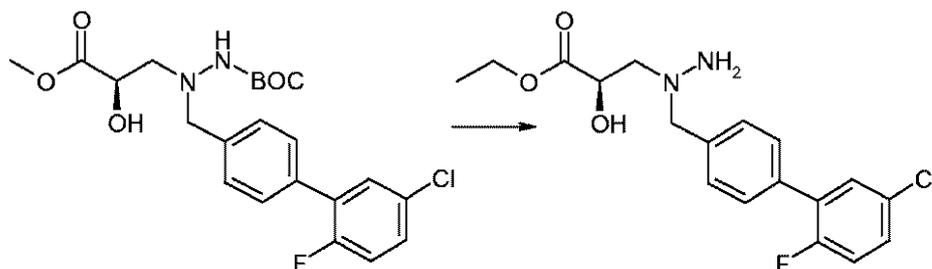
10

20

30

40

【化128】



HCl/EtOH (1.1 M、200 mL) 中の (R) - 3 - [N' - t - ブトキシカルボニル - N - (5' - クロロ - 2' - フルオロピフェニル - 4 - イルメチル) ヒドラジノ] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル (20 g、16 mmol) の溶液を一晚攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (2 × 40 mL) 中に分散させ、沈殿物を濾取することによって、オフホワイト色の固体の HCl 塩として、表題化合物を得た (8.8 g)。LC-MS: 367 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.05 - 3.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06 - 3.95 (m, 4H), 4.42 (br, 1H), 6.46 (br, 1H), 7.62 - 7.40 (m, 7H), 9.42 (s, 3H)。

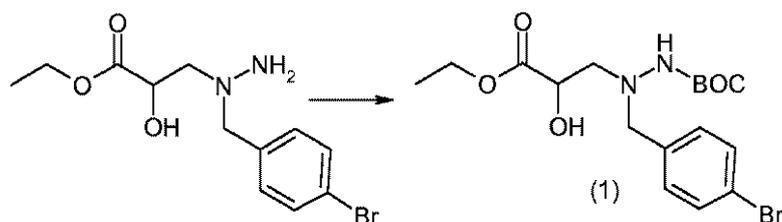
【0421】

調製40

(R) - 3 - [N - (5' - クロロ - 2' - フルオロピフェニル - 4 - イルメチル) ヒドラジノ] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 2 - オキソ - 2 - フェニルエチルエステル

【0422】

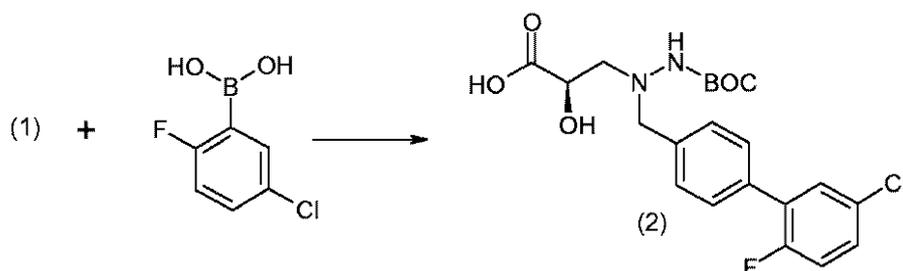
【化129】



3 - [N - (4 - ブロモベンジル) ヒドラジノ] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル (3.1 g、9.6 mmol) を、二炭酸ジ - t - ブチル (4.2 g、19.2 mmol) および DCM (92.4 mL、1.4 モル) と合わせた。DIPEA (5.0 mL、28.8 mmol) を加え、生成した混合物を室温で 24 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残渣を DCM 中に溶解させ、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 10 ~ 95 % EtOAc) で精製した。きれいな画分を収集し、濃縮することによって、白色の粉末として、化合物 1 を得た (4.0 g)。

【0423】

【化130】



化合物 1 (3.5 g、8.4 mmol) を、EtOH (29.4 mL、503 mmol)

10

20

30

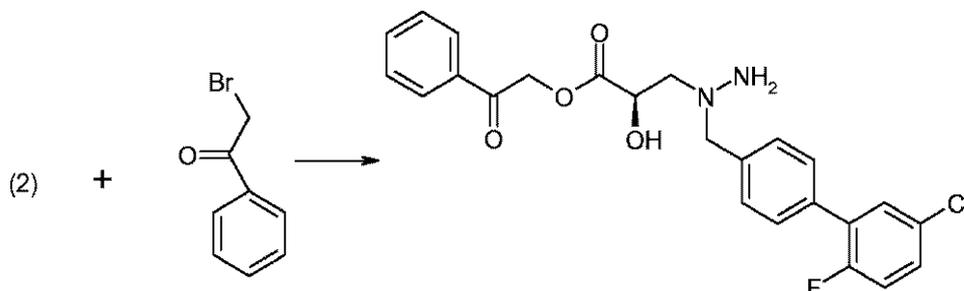
40

50

) および水 (7 . 6 m L 、 4 1 9 m m o l) 中の 5 - クロロ - 2 - フルオロフェニルボロン酸 (1 . 8 g 、 1 0 . 1 m m o l) および K_2CO_3 (3 . 5 g 、 2 5 . 2 m m o l) と合わせた。生成した混合物を窒素下に置き、次いで *Silica Cat DPP - Pd* (0 . 2 8 m m o l / g 充填 ; 3 . 0 g 、 8 3 9 μ m o l) を加えた。この混合物を 1 2 0 で 1 5 分間マイクロ波処理した。次いで、この混合物を濾過し、減圧下で蒸発させた。粗製残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 1 0 ~ 9 0 % E t O A c) を使用して精製することによって、化合物 2 を得た (2 . 0 g) 。

【 0 4 2 4 】

【 化 1 3 1 】



10

化合物 2 (5 0 0 m g 、 1 m m o l) を DMF (5 . 3 m L 、 6 8 . 4 m m o l) 中の K_2CO_3 (3 1 5 m g 、 2 . 3 m m o l) と合わせた。次いで、2 - ブロモアセトフェノン (2 4 9 m g 、 1 . 3 m m o l) を加え、生成した混合物を室温で 1 5 分間撹拌した。次いで、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 5 0 ~ 1 0 0 % E t O A c) を使用してこの混合物を精製した。次いで、この精製された物質 (6 0 5 m g) を MeCN (3 . 6 m L 、 6 8 . 4 m m o l) 中に溶解させた。次いで、4 M の HCl の 1 , 4 - ジオキサン溶液 (1 . 4 m L 、 5 . 7 m m o l) を加え、生成した混合物を 1 時間撹拌することによって、表題化合物を得た (2 4 5 m g) 。

20

【 0 4 2 5 】

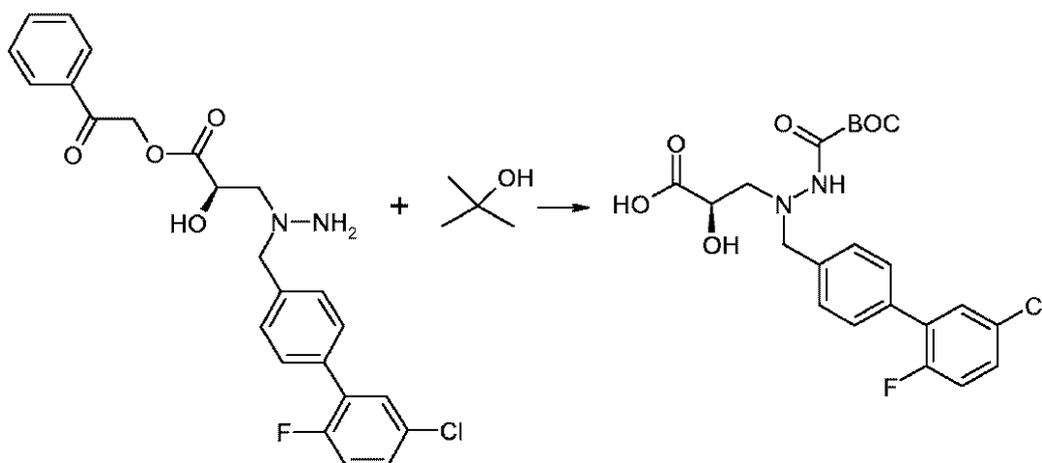
調製 4 1

(R) - 3 - [N ' - t - ブトキシオキサリル - N - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロピフェニル - 4 - イルメチル) ヒドラジノ] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸

30

【 0 4 2 6 】

【 化 1 3 2 】



40

塩化オキサリル (1 0 2 μ L 、 1 . 2 m m o l) を、t - ブチルアルコール (3 5 μ L 、 3 6 1 μ m o l) のエーテル (6 3 2 μ L 、 6 . 0 m m o l) 溶液に加えることによって、t - ブチルオキサリルクロリドを調製した。生成した混合物を室温で 1 5 分間撹拌し、次いで真空中で濃縮することによって、無色透明の液体を得た。

【 0 4 2 7 】

50

(R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸2-オキソ-2-フェニルエチルエステル(55.0 mg、120 μ mol)をDCM(463 μ L、7.2 mmol)中に溶解させた。t-ブチルオキサリルクロリドを加え、生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。生成した残渣をAcOH(411 μ L、7.2 mmol)中に溶解させた。亜鉛(394 mg、6.0 mmol)をこの混合物に加え、次いでこれを室温で10分間攪拌した。この混合物を濾過し、精製することによって(Intercchim逆相カラム)、表題化合物を得た(25.0 mg)。

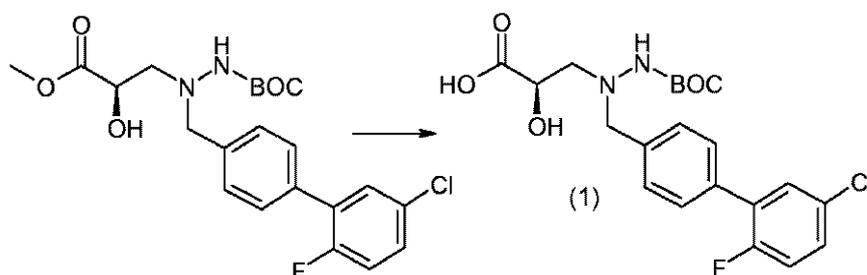
【0428】

調製42

(R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル

【0429】

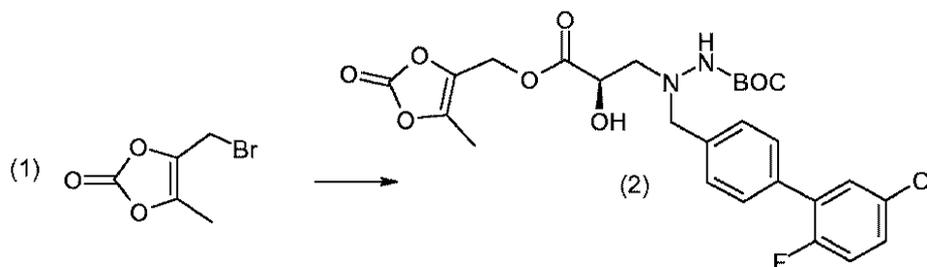
【化133】



水(60 mL)中のLiOH水和物(3 g、73 mmol)を、MeOH(300 mL)中の(R)-3-[N'-t-ブトキシカルボニル-N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸メチルエステル(16.5 g、36.5 mmol)に加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、MeOHを真空中で蒸発させた。1 M水性HClで、この混合物をpH = 5に調整し、残渣をEtOAc(2 x 300 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮することによって、白色の固体として、化合物1を得た(18 g)。LC-MS: 383 [M-tBu+H]。

【0430】

【化134】



化合物1(1.5 g、3.42 mmol)、K₂CO₃(0.95 g、6.84 mmol)およびヨウ化カリウム(20 mg)のDMF(40 mL)溶液に、DMF(15 mL)中の4-(プロモメチル)-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン(0.8 g、4.1 mmol)を加えた。生成した混合物を室温で4時間攪拌した。飽和水性NaCl(30 mL)を加え、この混合物をEtOAc(2 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc = 1:1)で精製することによって、黄色の固体として、化合物2を得た(930 mg)。LC-MS: 495 [M-tBu+H]⁺。

【0431】

10

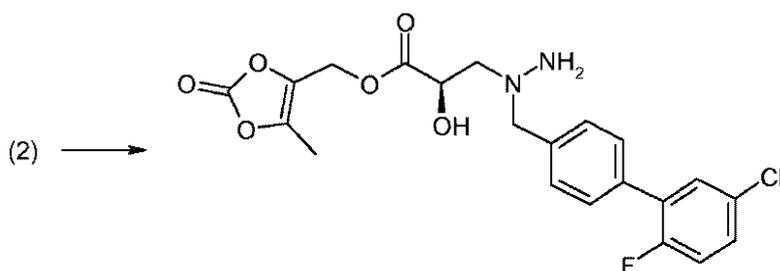
20

30

40

50

【化135】



化合物 2 (400 mg、0.73 mmol) を MeCN (20 mL) 中に溶解させ、0 に冷却した。N-トリメチルシリルイミダゾール (290 mg、1.46 mmol) を滴下添加し、生成した混合物を 2 時間攪拌した。MeOH (50 mL) を加えることによって、反応をクエンチした。この混合物を飽和水性 NaCl (2 × 50 mL) で洗浄し、DCM (2 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。生成物を収集することによって、黄色の固体として、表題化合物を得た (200 mg)。LC-MS: 451 [M+H]⁺。

10

【0432】

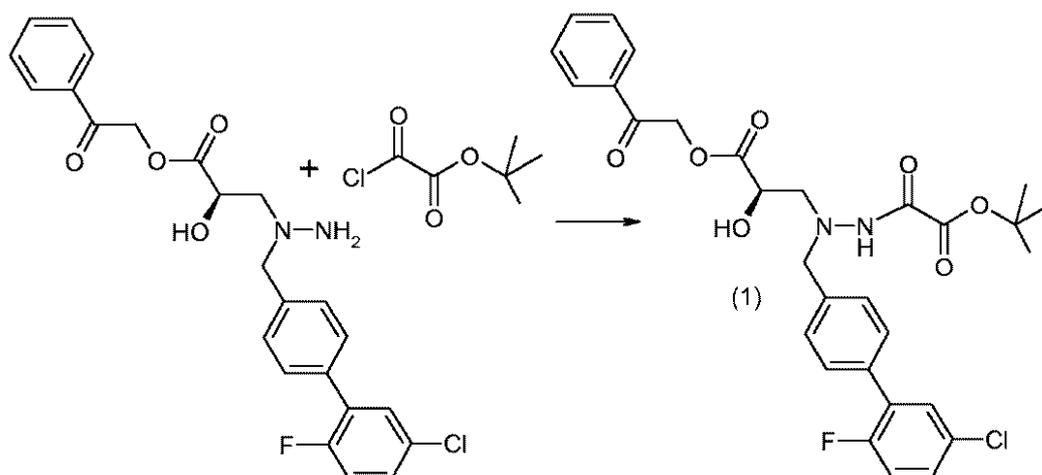
調製 43

(R)-3-[[N'-t-ブトキシオキサリル-N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)-ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸

20

【0433】

【化136】



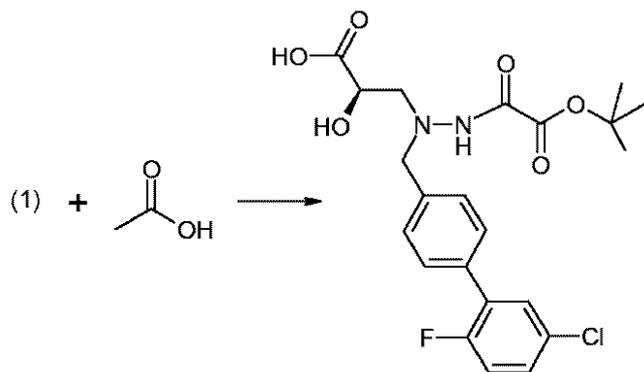
30

DCM (10 mL) 中の (R)-3-[[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸 2-オキソ-2-フェニルエチルエステル (2.0 g、4.4 mmol) の混合物に、窒素下、0 で、2-クロロ-2-オキソ酢酸 t-ブチル (1.5 g、8.8 mmol) を滴下添加した。次いで、DIPEA (1.15 g、8.8 mmol) を滴下添加し、生成した混合物を 0 で 5 分間攪拌した。蒸発により溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc = 2:1) で精製することによって、黄色の液体として、化合物 1 を得た (2.0 g)。LC-MS: 585 [M+H]⁺。

40

【0434】

【化137】



10

AcOH (15 mL) 中の化合物 1 (2.0 g、3.4 mmol) および Zn (15.5 g、240 mmol) の混合物を、室温で 1 時間攪拌し、次いで濾過した。水 (30 mL) を濾液に加え、この混合物を EtOAc (3 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (2 x 50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 10:1) で精製することによって、黄色の液体として、表題化合物を得た (1.4 g)。LC-MS: 467 [M+H]⁺。

【0435】

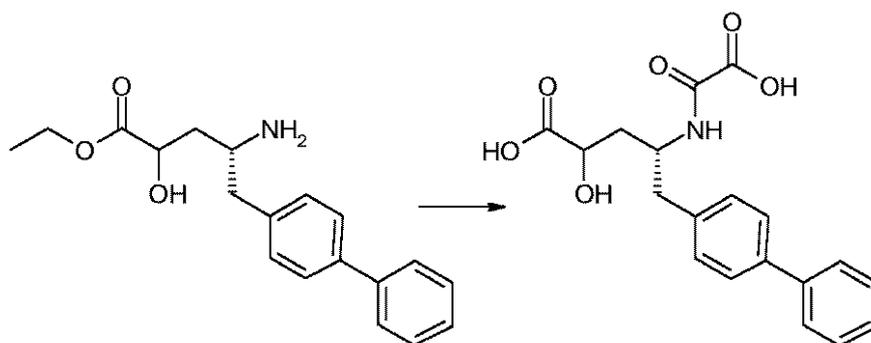
20

(実施例 1)

(R)-5-ビフェニル-4-イル-2-ヒドロキシ-4-(オキサリルアミノ)ペンタン酸

【0436】

【化138】



30

(R)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (HCl 塩; 47 mg、0.2 mmol) およびエチルオキサリルクロリド (18.4 μL、1.1 当量) を、DMF (0.3 mL) / DCM (0.3 mL) 中の DIPEA (52.2 μL、0.3 mmol) と合わせた。反応が完了するまで、この混合物を室温で攪拌した。溶媒を除去し、残渣を EtOH (750 μL) および 1 M 水性 NaOH (750 μL) 中で溶解させ、室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を分取 HPLC で精製することによって、表題化合物を得た (28.2 mg、純度 100%)。C₁₉H₁₉NO₆ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 358.12; 測定値: 358.0。

40

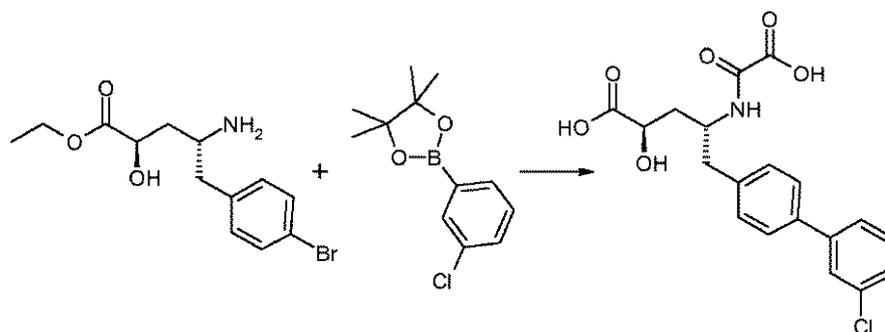
【0437】

(実施例 2)

A. (2R, 4R)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-(オキサリルアミノ)ペンタン酸

【0438】

【化139】



10

エチルオキサリルクロリド (70.7 μ L、0.6 mmol) の DIPEA (165 μ L、0.9 mmol) 溶液を、(2R,4R)-4-アミノ-5-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (100 mg、0.3 mmol) および DCM (0.7 mL) の溶液に加え、生成した混合物を室温で10分間攪拌し、続いて溶媒を減圧下で蒸発させた。3-クロロフェニルボロン酸、ピナコールエステル (112 mg、468 μ mol)、 K_2CO_3 (97 mg、702 μ mol)、EtOH (2 mL)、および水 (0.6 mL) を加え、続いて Silica Cat (登録商標) Pd(0) (0.09 mmol/g 充填、260 mg、23.4 μ mol) を加えた。この混合物を 120 で20分間加熱した。反応混合物を濃縮し、10Mの水性NaOH (316 μ L)、および THF (4.0 mL) を1滴のMeOHと共に加えた。生成した混合物を室温で1時間攪拌した。残渣をAcOH中に溶解させ、分取HPLCで精製することによって、表題化合物を得た (9 mg、純度95%)。C₁₉H₁₈ClNO₆ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 392.08; 測定値: 392.4。

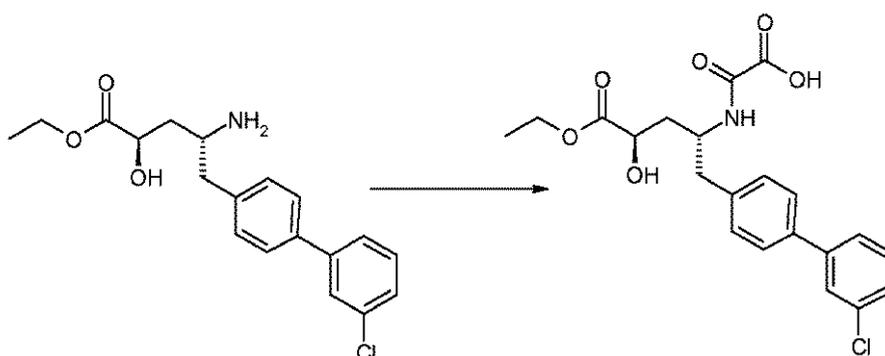
20

【0439】

B. (2R,4R)-5-(3'-クロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-(オキサリルアミノ)ペンタン酸エチルエステル

【0440】

【化140】



30

塩化オキサリル (54.5 μ L、0.6 mmol) を、t-ブチルアルコール (56.0 μ L) のエーテル (1.0 mL) 溶液に加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を真空下で濃縮し、(2R,4R)-4-アミノ-5-(3'-クロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (67.9 mg、0.2 mmol) および DIPEA (102 μ L、0.6 mmol) の DCM (1.0 mL) 溶液を、生成した無色透明の液体の残渣に加えた。生成した混合物を室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。1:1のTFA/DCM (1.6 mL) を粗製の液体に加え、反応混合物を室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体を逆相分取HPLC (40~90% MeCN/H₂O) で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (25.0 mg、純度95%)。C₂₁H₂₂ClNO₆ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値

40

50

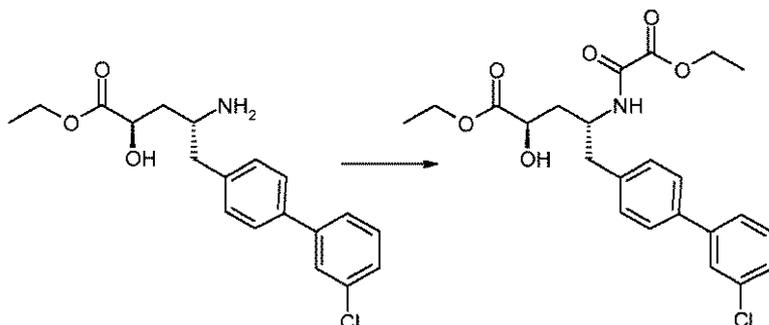
: 420.11; 測定値: 420.1。

【0441】

C. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - (エトキシオキサリルアミノ) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル

【0442】

【化141】



10

エチルオキサリルクロリド (24.6 μ L、0.2 mmol) の DCM (0.4 mL) 溶液を、0 で 10 分間にわたり、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (69.6 mg、0.2 mmol) および Et₃N (69.7 μ L、0.5 mmol) の DCM (1.0 mL) 溶液に加えた。生成した混合物を 0 で 30 分間、次いで室温で 15 分間攪拌した。水 (2 mL) を加え、層を分離し、水層を DCM (2 x 2 mL) で抽出した。DCM 層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体をフラッシュクロマトグラフィー (4 g カラム、16 mL / 分、35% EtOAc / ヘキサン (2 分)、35 ~ 50% (1 分)、50% (4 分)、50 ~ 70% (1 分)、そして 70% EtOAc / ヘキサン (3 分) を使用した) で精製することによって、無色透明の液体として、表題化合物を得た (63.9 mg、純度 90%)。これは、静置すると、白色の固体へと固化した。C₂₃H₂₆ClNO₆ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 448.14; 測定値: 448.2。

20

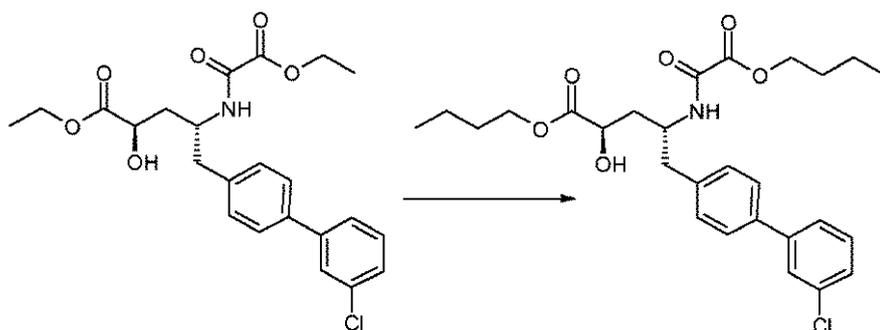
【0443】

D. (2R, 4R) - 4 - (プトキシオキサリルアミノ) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸ブチルエステル

30

【0444】

【化142】



40

p - トルエンスルホン酸一水和物 (849 μ g、4 μ mol) を、(2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - (エトキシオキサリルアミノ) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (20.0 mg、45 μ mol) の 1 - ブタノール (0.5 mL) 溶液に加えた。反応混合物を 80 で 14 時間、90 で 4 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。飽和水性 NaHCO₃ (2 mL) を加え、水層を DCM (3 x 2 mL) で抽出した。DCM 層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮することによって、無色透明の液体を得た。粗製の液体をフラッシュクロマトグラフィー (4 g カ

50

ラム、40% EtOAc / ヘキサン) で精製することによって、無色透明の液体として、表題化合物を得た (18.1 mg、純度 99%)。C₂₇H₃₄ClNO₆ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 504.21; 測定値: 504.2。

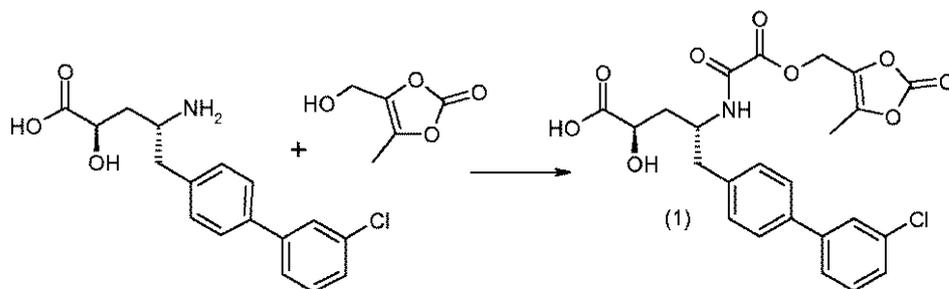
【0445】

E. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシオキサリル) アミノ] ペンタン酸 5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3] ジオキソール - 4 - イルメチルエステル

【0446】

【化143】

10



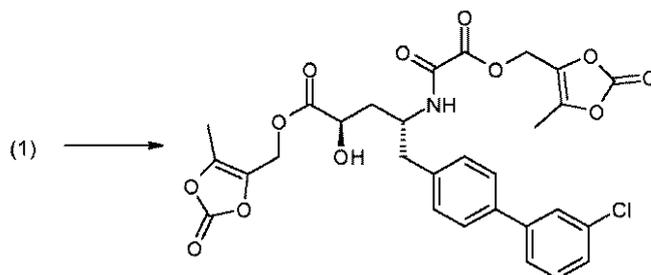
塩化オキサリル (22.4 μL、264 μmol) を、4 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン (29.1 mg、224 μmol) のエーテル (1.5 mL) 溶液に加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。エーテルを真空下で除去し、残渣を DMF (1.5 mL) 中に溶解させた。生成した溶液を、0 で、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 (65.0 mg、203 μmol) および NaHCO₃ (51.2 mg) の溶液に加えた。生成した混合物を室温で3時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。次いで残渣を逆相分取 HPLC (30% ~ 90% MeCN / H₂O) で精製することによって、白色の固体として、化合物 1 を得た (19.1 mg)。

20

【0447】

【化144】

30



1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (7.7 mg、56.8 μmol) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (10.9 mg、56.8 μmol) を、化合物 1 (19.1 mg、37.9 μmol) の DCM (1.0 mL) 溶液に加え、この混合物を室温で10分間攪拌した。4 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - [1, 3] ジオキソール - 2 - オン (14.8 mg、114 μmol) および 4 - メチルモルホリン (7.7 mg、75.8 μmol) を加え、生成した混合物を室温で6時間攪拌した。水を加え、この混合物を DCM (3 × 1.5 mL) で抽出した。DCM 層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、黄色の液体を得た。粗製の液体を逆相分取 HPLC で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (5.1 mg)。C₂₉H₂₆ClNO₁₂ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 616.11; 測定値: 616.1。

40

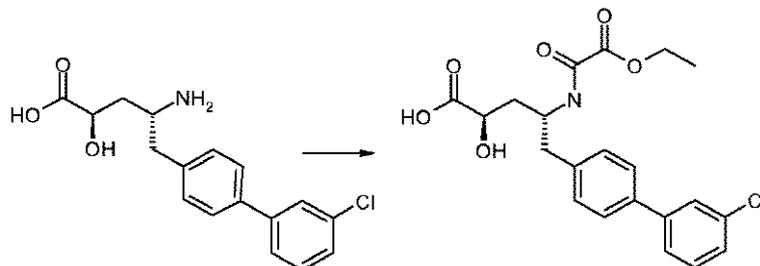
【0448】

50

F. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - (エトキシオキサリルアミノ) - 2 - ヒドロキシペンタン酸

【0449】

【化145】



10

エチルオキサリルクロリド (46.1 μ L, 0.4 mmol) を、0 で、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 (120 mg, 0.4 mmol) および Et₃N (157 μ L, 1.1 mmol) の DMF (2.0 mL, 25.8 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を室温で 20 分間攪拌した。さらなるエチルオキサリルクロリド (30 μ L) を加え、この混合物をさらに 10 分間攪拌した。水 (2 mL) を加え、この混合物を DCM (3 \times 2 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、黄色の液体を得た。粗製の液体を (C - 18 カラムクロマトグラフィー、20 g; 0.05% TFA を含む、水中の 40 ~ 90% MeCN) で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (28.5 mg)。C₂₁H₂₂ClNO₆ に対する MS m/z [M + H]⁺ 計算値: 420.11; 測定値: 420.2。

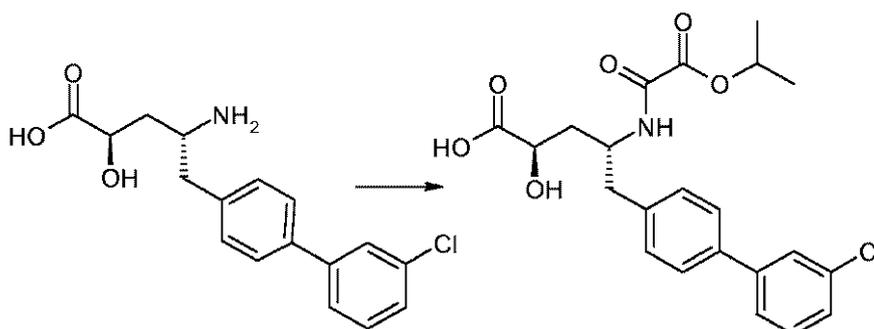
20

【0450】

G. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (イソプロポキシオキサリルアミノ) ペンタン酸

【0451】

【化146】



30

クロロ - オキシ - 酢酸イソプロピルエステル (62.1 mg, 413 μ mol; 約 53 μ L) を、0 で、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 (100 mg, 313 μ mol) および Et₃N (157 μ L, 1.1 mmol) の DMF (2.0 mL, 25.8 mmol) 溶液に滴下添加し、生成した混合物を室温で 10 分間攪拌した。さらなるエチルオキサリルクロリド (50 μ L) を加え、この混合物をさらに 10 分間攪拌した。飽和水性 NaHCO₃ (5 mL) を加え、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を DCM (3 \times 3 mL) で抽出し、抽出物を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、黄色の液体を得た。粗製の液体を精製する (プレ HPLC C - 18 カラムクロマトグラフィー、小カラム、0.05% TFA を含む、水中 40 ~ 95% MeCN を使用) ことによって、白色の固体として、表題化合物を得た (53.0 mg)。C₂₂H₂₄ClNO₆ に対する MS m/z [M + H]⁺ 計算値: 434.13; 測定値: 434.1。

40

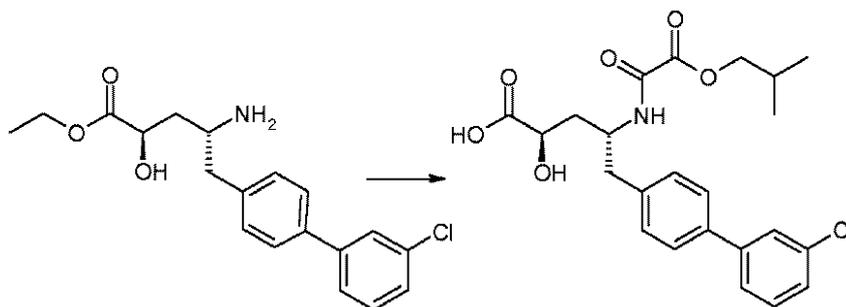
50

【0452】

H. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (イソプトキシオキサリルアミノ) ペンタン酸

【0453】

【化147】



10

1. 0 M の水性 HCl (2.5 mL、2.5 mmol) を (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (100 mg、287 μmol) に加え、生成した混合物を 100 で 1 時間攪拌した。この混合物を濃縮することによって、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸を得た。

【0454】

20

クロロ - オキシ - 酢酸イソブチルエステル (99.4 mg、604 μmol) を、0 で、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸および Et₃N (160 μL、1.2 mmol) の DMF (2.0 mL、25.8 mmol) 溶液に滴下添加し、室温で 10 分間攪拌した。飽和水性 NaHCO₃ (5 mL) を加え、この混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物を DCM (3 × 5 mL) で抽出し、DCM 抽出物を合わせ、飽和水性 NaCl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、白色の固体の残渣を得た。粗製の固体を分取 HPLC C18 カラムクロマトグラフィー (小カラム; 0.05% TFA を含む、水中 40 ~ 90% MeCN) で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (40.0 mg)。C₂₃H₂₆ClNO₆ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 448.14; 測定値: 448.1。

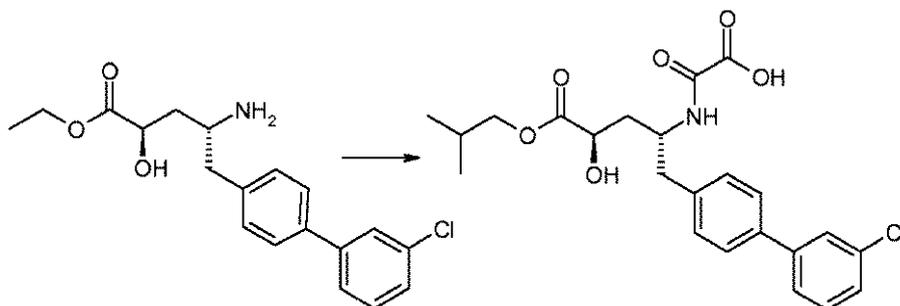
30

【0455】

I. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸イソブチルエステル

【0456】

【化148】



40

1, 4 - ジオキサン中 4.0 M の HCl (216 μL、862 μmol) を、イソブチルアルコール (0.5 mL、5.4 mmol) 中の (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (75.0 mg、216 μmol) の懸濁液に加え、生成した混合物を 60 で 2 時間攪拌した。次いで、この混合物を真空中で濃縮することによって、白色の固体を得た。白色の固体

50

をDCM中に溶解させ、次いでDIPEA (113 μ L、647 μ mol)をこの混合物に加え、続いてDCM中1Mのt-ブチルオキサリルクロリド溶液約0.22 mL (0.2 mmol)を滴下添加した。生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、黄色の液体を得た。TFA/DCM (1:1、1.3 mL、7.7 mmol)溶液をこの黄色の液体に加え、生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体を精製する(分取スケールのHPLC C18カラムクロマトグラフィー、0.05% TFAを含む水中40~90% MeCN)ことによって、白色の固体として、表題化合物を得た(70.5 mg、純度99%)。C₂₃H₂₆ClNO₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 448.14; 測定値: 448.1。

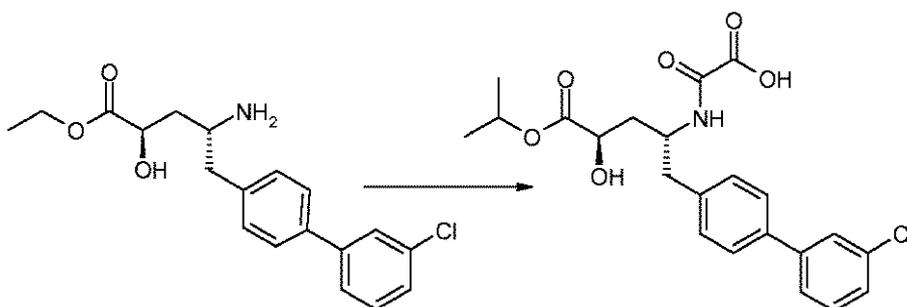
10

【0457】

J. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸イソプロピルエステル

【0458】

【化149】



20

1, 4 - ジオキサン中4.0MのHCl (216 μ L、862 μ mol)を、イソプロピルアルコール(0.5 mL、6.5 mmol)中の(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル(75.0 mg、216 μ mol)の懸濁液に加え、生成した混合物を60 で一晩攪拌した。次いで、この混合物を真空中で濃縮することによって、白色の固体を得た。白色の固体をDCM中に溶解させ、次いでDIPEA (113 μ L、647 μ mol)をこの混合物に加え、続いて、DCM中1Mのt-ブチルオキサリルクロリド溶液約0.22 mL (0.2 mmol)に滴下添加した。生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、黄色の液体を得た。TFA/DCM (1:1、1.3 mL、7.7 mmol)溶液をこの黄色の液体に加え、生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体を精製する(分取スケールのHPLC C18カラムクロマトグラフィー、0.05% TFAを含む、水中40~90% MeCN)ことによって、白色の固体として、表題化合物を得た(62.8 mg、純度98%)。C₂₂H₂₄ClNO₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 434.13; 測定値: 434.1。

30

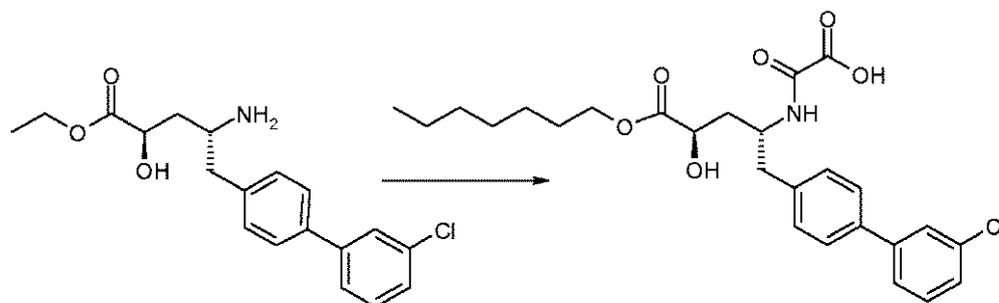
【0459】

K. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸ヘプチルエステル

【0460】

40

【化150】



10

1,4-ジオキサン中4.0MのHCl(216 μ L、862 μ mol)を、1-ヘプタノール(250 μ L、1.8mmol)中の(2R,4R)-4-アミノ-5-(3'-クロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸エチルエステル(75.0mg、216 μ mol)の懸濁液に加え、生成した混合物を60 $^{\circ}$ Cで2時間攪拌した。次いでこの混合物を真空中で濃縮することによって、白色の固体を生成し、これを精製した(Intercchim逆相クロマトグラフィーカラム; 0.5%TFAを含む、水中30~90%MeCNの勾配)。精製された白色の固体をDCM中に溶解させ、次いでDIPEA(113 μ L、647 μ mol)をこの混合物に加え、続いてDCM中1Mのt-ブチルオキサリルクロリド溶液約0.22mL(0.2mmol)を滴下添加した。生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、黄色の液体を得た。TFA/DCM(1:1、1.3mL、7.7mmol)溶液を黄色の液体に加え、生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体を精製する(分取スケールのHPLC C18カラムクロマトグラフィー、0.05%TFAを含む、水中40~90%MeCN)ことによって、白色の固体として、表題化合物を得た(43.3mg、純度99%)。C₂₆H₃₂ClNO₆に対するMS m/z[M+H]⁺計算値:490.19;測定値:490.2。

20

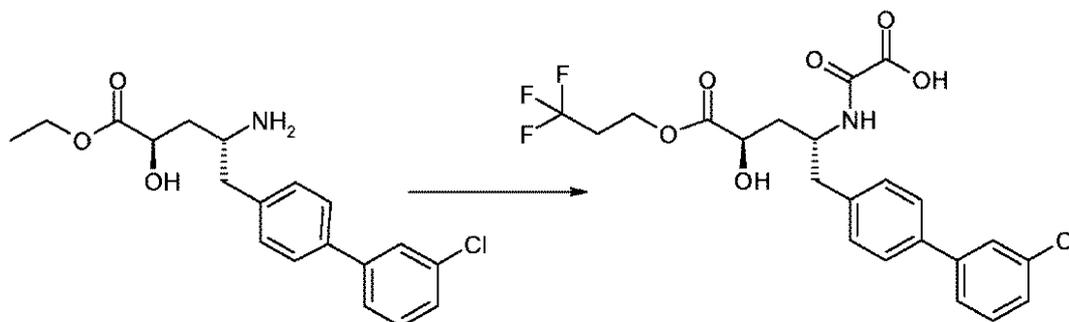
【0461】

L-(2R,4R)-5-(3'-クロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-(オキサリルアミノ)ペンタン酸3,3,3-トリフルオロプロピルエステル

30

【0462】

【化151】



40

1,4-ジオキサン中4.0MのHCl(287 μ L、1.2mmol)を、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール(492mg、4.3mmol)中の(2R,4R)-4-アミノ-5-(3'-クロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸エチルエステル(50.0mg、144 μ mol)の懸濁液に加え、生成した混合物を80 $^{\circ}$ Cで12時間攪拌した。次いでこの混合物を真空中で濃縮することによって、白色の固体を生成し、これをDCM(1.0mL)、およびDCM中1Mのt-ブチルオキサリルクロリド溶液約0.2mL(0.2mmol)中に溶解させた。次いでDIPEA(75.1 μ L、431 μ mol)を滴下添加し、生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、黄色の液体を得た。TFA/DCM(1:1、

50

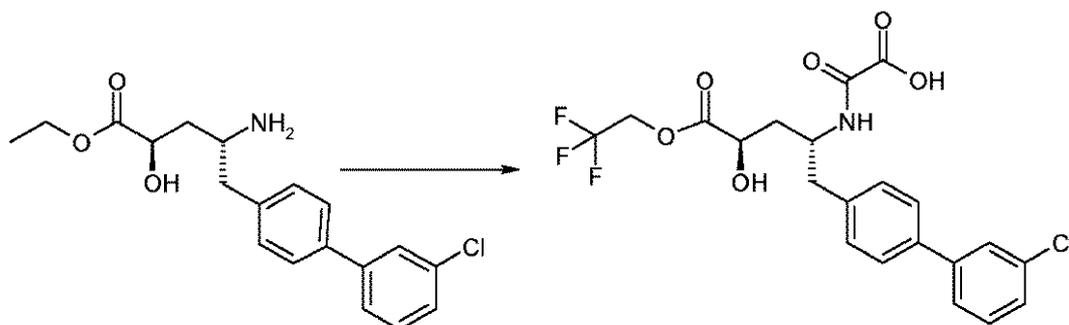
1.3 mL、7.7 mmol) 溶液を黄色の液体に加え、生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体を精製する(分取スケールのHPLC C18カラムクロマトグラフィー、0.05% TFAを含む、水中40~90% MeCN) ことによって、白色の固体として、表題化合物を得た(44.9 mg、純度99%)。C₂₂H₂₁ClF₃NO₆に対するMS m/z [M+H]⁺ 計算値: 488.10; 測定値: 488.1。

【0463】

M. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸 2, 2, 2 - トリフルオロエチルエステル

【0464】

【化152】



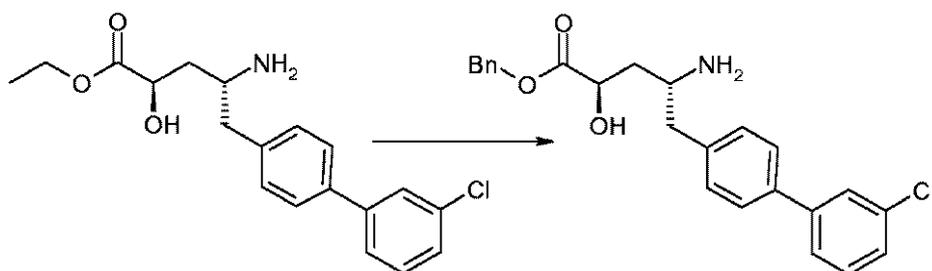
1, 4 - ジオキサン中4.0 MのHCl (287 μL、1.2 mmol) を、2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (0.5 mL、6.9 mmol) 中の (2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (50.0 mg、144 μmol) の懸濁液に加え、生成した混合物を110で12時間攪拌した。次いでこの混合物を真空中で濃縮することによって、白色の固体を生成し、これを、DCM (1.0 mL)、およびDCM中1 Mのt - ブチルオキサリルクロリド溶液約0.2 mL (0.2 mmol) 中に溶解させた。次いでDIPEA (75.1 μL、431 μmol) を滴下添加し、生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、黄色の液体を得た。TFA / DCM (1 : 1、1.3 mL、7.7 mmol) 溶液を黄色の液体に加え、生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体を精製する(分取スケールのHPLC C18カラムクロマトグラフィー、0.05% TFAを含む、水中40~90% MeCN) ことによって、白色の固体として、表題化合物を得た(22.5 mg、純度98%)。C₂₁H₁₉ClF₃NO₆に対するMS m/z [M+H]⁺ 計算値: 474.09; 測定値: 474.1。

【0465】

N. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシオキサリル) - アミノ] ペンタン酸

【0466】

【化153】



ベンジルアルコール (13.0 mL、126 mmol) を、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエス

10

20

30

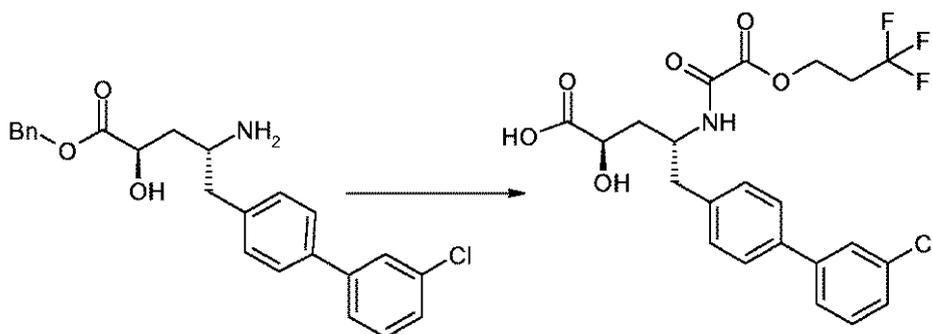
40

50

テル (1 . 9 g , 5 . 3 m m o l) に加え、続いて 1 , 4 - ジオキサン中 4 . 0 M の H C l (5 . 3 m L , 2 1 . 3 m m o l) を加え、この混合物を 6 0 ° で 1 時間攪拌した。この混合物を精製する (I n t e r c h i m 逆相クロマトグラフィーカラム ; 0 . 0 5 % T F A を含む、水中 3 0 ~ 9 0 % M e C N) ことによって、白色の固体として、(2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸ベンジルエステルを得た (2 . 2 g) 。 (真空中で水 (4 × 3 0 0 m L) と共に蒸発させることによって、過剰のベンジルアルコールを除去) 。

【 0 4 6 7 】

【 化 1 5 4 】



10

塩化オキサリル (5 1 . 6 μ L , 6 1 0 μ m o l) を、3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - オール (6 2 . 6 m g , 5 4 9 μ m o l) のエーテル (5 0 0 μ L , 4 . 8 m m o l) 溶液に加えることによって、3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルオキサリルクロリドを調製した。生成した混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、無色透明の液体を得た。生成した液体を約 0 . 6 1 m L の D C M 中に溶解させることによって、塩化オキサリルの約 1 M 溶液を調製した。

20

【 0 4 6 8 】

3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルオキサリルクロリド溶液 (約 1 4 0 μ L) を、0 ° で、(2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸ベンジルエステル (5 0 . 0 m g , 1 2 2 μ m o l) の D C M (1 . 0 m L) 溶液に加え、この混合物を 0 ° で 1 5 分間攪拌した。飽和水性 N a H C O ₃ (1 m L) を加え、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。層を分離し、水層を D C M (2 × 2 m L) で抽出した。D C M 層を合わせ、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。1 0 % P d / C 、 5 0 % 湿式 (0 . 4 5 m m o l / g 充填 ; 1 3 . 6 m g , 6 . 1 μ m o l) を、D C M および T H F (1 . 0 m L) 中の黄色の液体の溶液に加え、この混合物を水素下で 3 0 分間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体を分取 H P L C (0 . 0 5 % T F A を含む水中 4 0 ~ 9 0 % M e C N) で精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (1 6 . 5 m g 、 純度 9 9 %) 。 C ₂₂ H ₂₁ C l F ₃ N O ₆ に対する M S m / z [M + H] ⁺ 計算値 : 4 8 8 . 1 0 ; 測定値 : 4 8 8 0 。

30

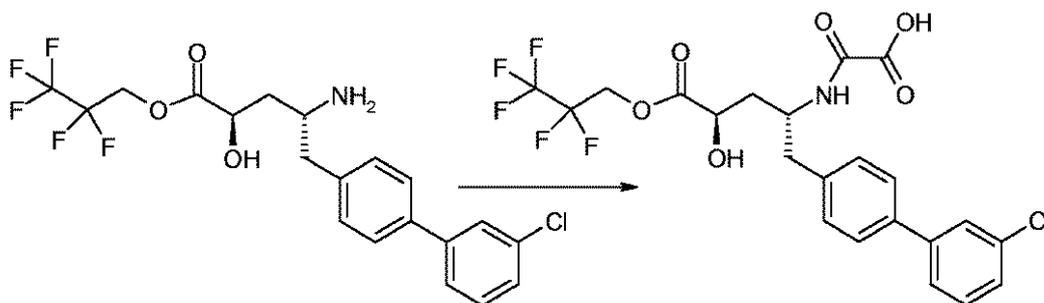
【 0 4 6 9 】

O . (2 R , 4 R) - 5 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸 2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロピルエステル

40

【 0 4 7 0 】

【化155】



10

t - ブチルオキサリルクロリドの約 1 M 溶液 (約 0.2 mL) を、0 で、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピルエステル (50.0 mg, 111 μmol) の DCM (1.0 mL) 溶液に加え、続いて DIPEA (21.2 μL, 122 μmol) を 10 分間にわたり滴下添加した。この混合物を 0 で 15 分間撹拌した。飽和水性 NaHCO₃ (5 mL) を加え、この混合物を DCM (3 × 5 mL) で抽出した。DCM 抽出物を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、無色透明の液体を得た。粗製の液体をフラッシュクロマトグラフィー (50% EtOAc / ヘキサン) で精製することによって、無色透明の液体を得た。1 : 1 TFA / DCM (1.0 mL) を無色の液体の溶液に加え、室温で 30 分間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮すること

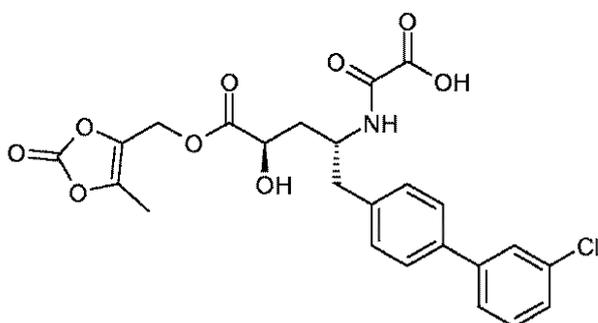
20

【0471】

P. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸 5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3] ジオキソール - 4 - イルメチルエステル

【0472】

【化156】



30

t - ブチルオキサリルクロリドの約 1 M 溶液 (160 μL) を、0 で、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 5 - メチル - 2 - オキソ [1, 3] ジオキソール - 4 - イルメチルエステル (50.0 mg, 116 μmol) の DCM (1.00 mL, 15.6 mmol) 溶液に加え、続いて 10 分間にわたり N, N - ジイソプロピルアミン (17.8 μL, 127 μmol) を滴下添加した。生成した混合物を 0 で 15 分間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。1 : 1 TFA / DCM (1.0 mL, 6.2 mmol) を残渣に加え、生成した混合物を室温で 30 分間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体を精製する (分取スケールの C18 カラムクロマトグラフィー、小カラム、0.05% TFA を含む、水中 30 ~ 90% MeCN を使用) ことによって、白色の固体として、表題化合物を得た (9.6 mg)。

40

50

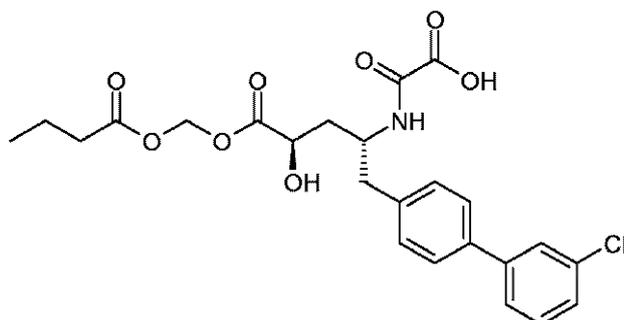
m/z [M + H]⁺ 計算値：504.10；測定値：504.0。

【0473】

Q. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸ブチリルオキシメチルエステル

【0474】

【化157】



10

t - ブチルオキサリルクロリドの約1M溶液(160 μL)を、0 で、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸ブチリルオキシメチルエステル(48.6 mg、116 μmol)のDCM(1.00 mL、15.6 mmol)溶液に加え、続いてN, N - ジイソプロピルアミン(17.8 μL、127 μmol)を10分間にわたり滴下添加した。生成した混合物を0 で15分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。1 : 1 TFA / DCM(1.0 mL、6.2 mmol)を残渣に加え、生成した混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物を真空中で濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体を精製する(分取スケールのC18カラムクロマトグラフィー、小カラム、0.05% TFAを含む、水中30~90% MeCNを使用)ことによって、白色の固体として、表題化合物を得た(10.2 mg)。C₂₄H₂₆ClNO₈に対するMS m/z [M + H]⁺ 計算値：492.13；測定値：492.0。

20

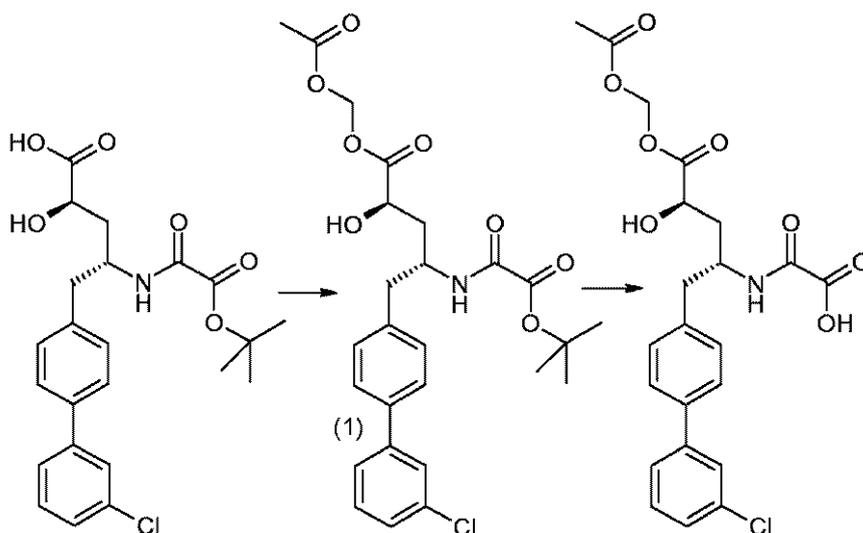
【0475】

R. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸アセトキシメチルエステル

30

【0476】

【化158】



40

(2R, 4R) - 4 - (t - ブトキシオキサリルアミノ) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸(200 mg、450 μmol)および酢酸プロモメチル(97 mg、0.9 mmol)のDMF(2 mL)溶液に、2, 6 - ルチ

50

ジン(144 mg、1.3 mmol)およびNaI(67 mg、450 μmol)を加えた。室温で24時間攪拌後、この混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl(2×70 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、分取TLC(PE:EtOAc=2:1)でさらに精製することによって、黄色の固体として、化合物1を得た(100 mg)。LC-MS:542[M+Na]⁺。

【0477】

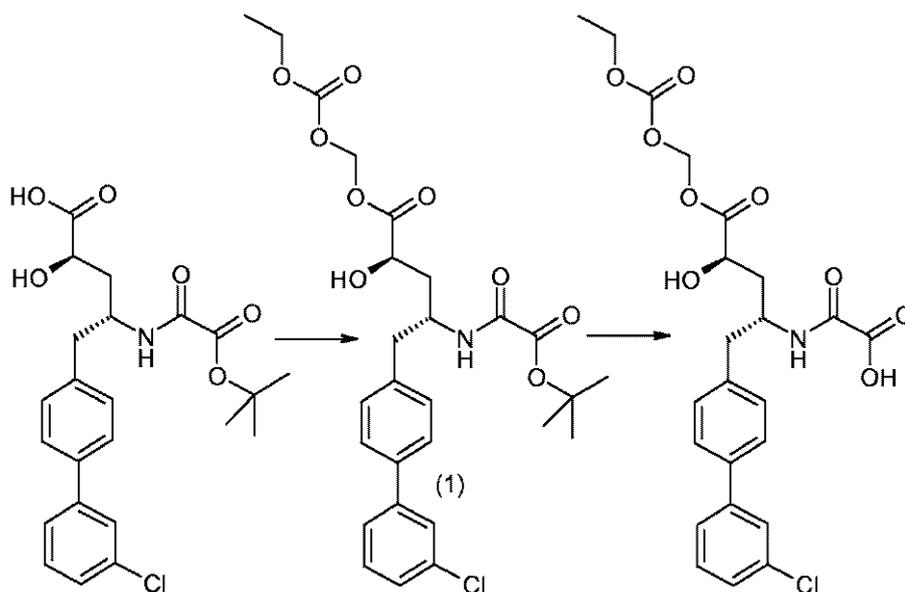
化合物1(100 mg、0.2 mmol)のDCM(5 mL)溶液に、0 で、TFA(2 mL)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を除去し、残渣を分取TLC(DCM:MeOH=8:1)でさらに精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た(10 mg)。LC-MS:464[M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, MeOD) 7.61(s, 1H), 7.55(d, J=8.0 Hz, 3H), 7.42(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.34(d, J=8.1 Hz, 3H), 5.78(s, 2H), 4.40(s, 1H), 4.31(t, J=5.9 Hz, 1H), 2.94(ddd, J=22.0, 13.8, 7.2 Hz, 2H), 2.09(m, 5H)。

【0478】

S-(2R,4R)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-(オキサリルアミノ)ペンタン酸エトキシカルボニルオキシメチルエステル

【0479】

【化159】



(2R,4R)-4-(t-ブトキシオキサリルアミノ)-5-(3'-クロロビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシペンタン酸(100 mg、220 μmol)および炭酸エチルクロロメチル(61 mg、440 μmol)のDMF(3 mL)溶液に、2,6-ルチジン(72 mg、660 μmol)およびNaI(33 mg、220 μmol)を加えた。室温で24時間攪拌後、この混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl(2×70 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、分取TLC(PE:EtOAc=2:1)でさらに精製することによって、黄色の固体として、化合物1を得た(40 mg)。LC-MS:572[M+Na]⁺。

【0480】

化合物1(40 mg、70 μmol)のDCM(3 mL)溶液に、0 で、TFA(1 mL)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を除去し、残渣を分取TLC(DCM:MeOH=8:1)でさらに精製することによって、白色の固体として、表題化

10

20

30

40

50

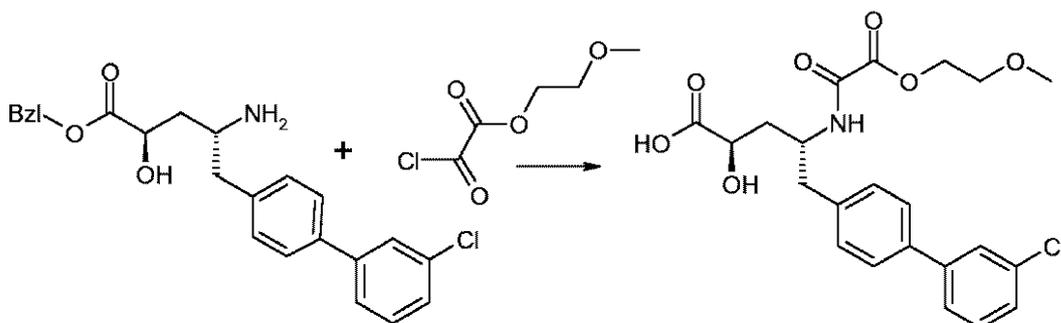
合物を得た (18 mg)。LC-MS: 494 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.55 (m, 4H), 7.38 (m, 4H), 5.80 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.21 (dd, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.07 (d, J = 28.0 Hz, 2H), 1.29 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 3H)。C₂₃H₂₄ClNO₉ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 494.11; 測定値: 494。

【0481】

T. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(2 - メトキシエトキシオキサリル) アミノ] - ペンタン酸

【0482】

【化160】



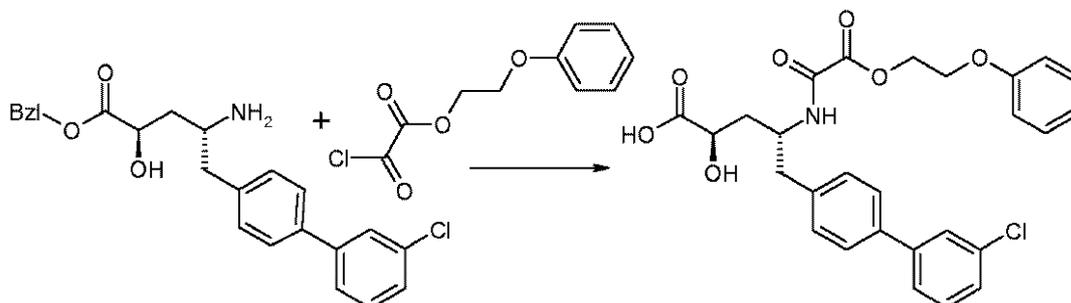
DIPEA (64 μL, 366 μmol) を、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸ベンジルエステル (50.0 mg, 122 μmol) の DCM (3 mL) 溶液に加え、続いて 1.0 M のクロロオキシソ - 酢酸 2 - メトキシエチルエステル (22 mg, 134 μmol) の DCM 溶液を滴下添加した。生成した混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体を精製した (Interchim C18 クロマトグラフィーカラム、20 g、0.05% TFA を含む、水中 340 ~ 90% MeCN)。THF (3 mL) を精製した物質に加え、続いてパラジウム炭素 (炭素上の 10 重量%、湿式 50 g、12.9 mg, 12 μmol) を加え、この混合物を水素下で 30 分間攪拌した。この混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣を AcOH (0.5 mL) 中に溶解させ、分取 HPLC で精製することによって、表題化合物を得た (9.8 mg)。C₂₂H₂₄ClNO₇ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 450.12; 測定値: 450.2。

【0483】

U. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(2 - フェノキシエトキシオキサリル) アミノ] - ペンタン酸

【0484】

【化161】



DIPEA (64 μL, 366 μmol) を、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3

10

20

30

40

50

' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸ベンジルエステル (50.0 mg、122 μmol) の DCM (3 mL) 溶液に加え、続いて DCM 中 1.0 M クロロ - オキシ - 酢酸 2 - フェノキシエチルエステル (31 mg、134 μmol) の溶液を滴下添加した。生成した混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体を精製した (Interchim C18 クロマトグラフィーカラム、20 g、0.05% TFA を含む水中 340 ~ 90% MeCN)。THF (3 mL) を精製した物質に加え、続いてパラジウム炭素 (10 重量%、湿式 50 g、12.9 mg、12 μmol) を加え、この混合物を水素下で 30 分間攪拌した。この混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣を AcOH (0.5 mL) 中に溶解させ、分取 HPLC で精製することによって、表題化合物を得た (3.5 mg)。C₂₇H₂₆ClNO₇ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 512.14; 測定値: 512.2

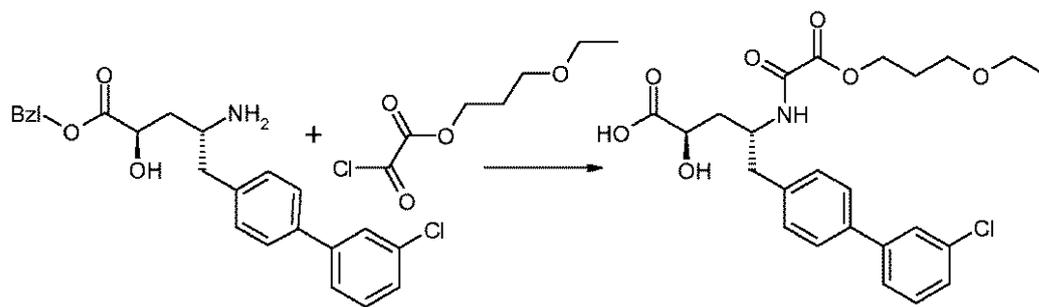
10

【0485】

V. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - [(3 - エトキシプロポキシオキサリル) アミノ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

【0486】

【化162】



20

DIPEA (64 μL 、366 μmol) を、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸ベンジルエステル (50.0 mg、122 μmol) の DCM (3 mL) 溶液に加え、続いて DCM 中 1.0 M のクロロ - オキシ - 酢酸 3 - エトキシプロピルエステル (26 g、134 μmol) の溶液を滴下添加した。生成した混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体を精製した (Interchim C18 クロマトグラフィーカラム、20 g、0.05% TFA を含む、水中 340 ~ 90% MeCN)。THF (3 mL) を精製した物質に加え、続いてパラジウム炭素 (炭素上 10 重量%、湿式 50 g、12.9 mg、12 μmol) を加え、この混合物を水素下で 30 分間攪拌した。この混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣を AcOH (0.5 mL) 中に溶解させ、分取 HPLC で精製することによって、表題化合物を得た (10.5 mg)。C₂₄H₂₈ClNO₇ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 478.16; 測定値: 478.2。

30

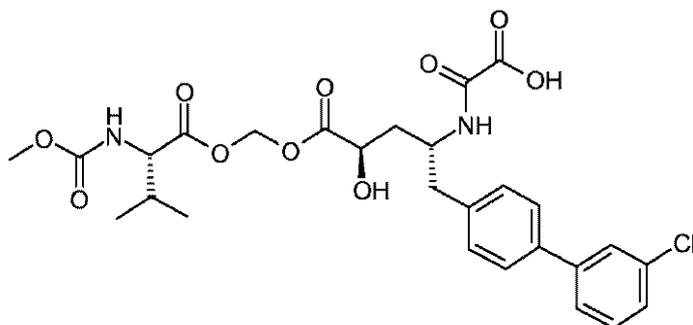
【0487】

W. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸 (S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチルブチリルオキシメチルエステル

【0488】

40

【化163】



10

本明細書中に記載されている方法に従い、表題化合物もまた調製した(12.6 mg)。C₂₇H₃₁Cl₂N₂O₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 579.17; 測定値: 579.2。

【0489】

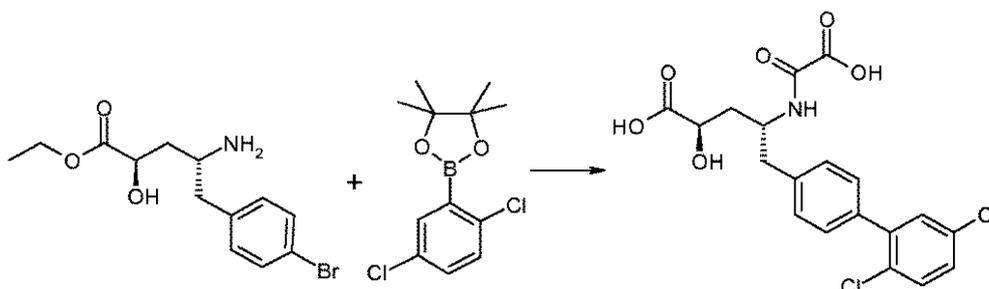
(実施例3)

A. (2R, 4R) - 5 - (2', 5' - ジクロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸

【0490】

【化164】

20



エチルオキサリルクロリド(42.4 μL、0.4 mmol)のDCM(0.4 mL、6 mmol)溶液を、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル(80 mg、0.2 mmol)およびEt₃N(0.1 mL、0.8 mmol)のDCM(1 mL)溶液に加え、生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで減圧下で蒸発させた。次いで生成物を2, 5 - ジクロロピフェニルボロン酸(72.4 mg、0.4 mmol)、K₂CO₃(104.9 mg、759 μmol)、EtOH(0.9 mL)、および水(0.2 mL)と合わせた。この混合物を窒素下に置き、Silica Cat(登録商標) DPP - Pd(0.28 mmol/g 充填、90.4 mg、25.3 μmol)を加えた。この混合物を120 °Cで20分間マイクロ波処理し、次いで濾過した。1 M水性LiOH(2.5 mL、2.5 mmol)を加えることによって、表題化合物を得た(11.9 mg、純度100%)。C₁₉H₁₇Cl₂NO₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 426.04; 測定値: 426.0。

30

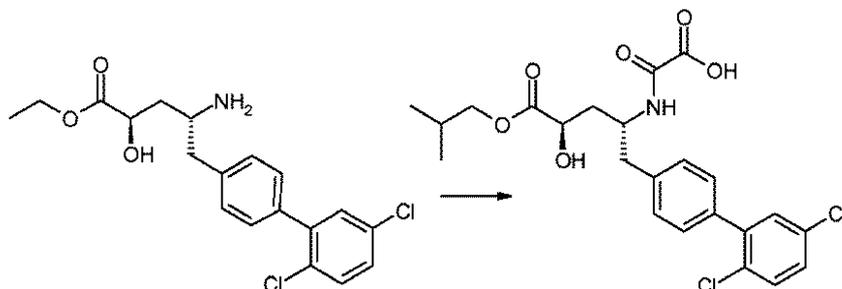
40

【0491】

B. (2R, 4R) - 5 - (2', 5' - ジクロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸イソブチルエステル

【0492】

【化165】



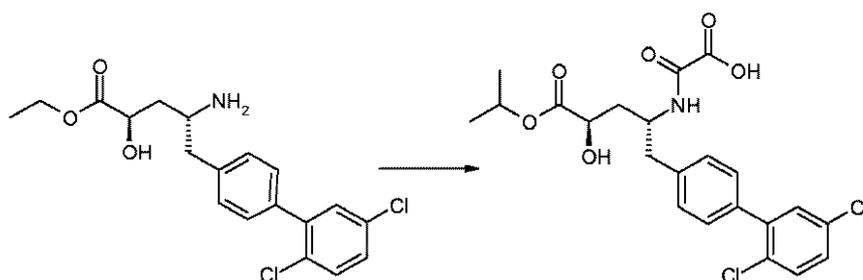
1,4-ジオキサン中4.0MのHCl(196 μ L、785 μ mol)を、イソブチルアルコール(0.5mL、5.4mmol)中の(2R,4R)-4-アミノ-5-(2',5'-ジクロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-ペンタン酸エチルエステル(75.0mg、196 μ mol)の懸濁液に加え、生成した混合物を60 $^{\circ}$ で2時間攪拌した。次いでこの混合物を真空中で濃縮することによって、白色の固体を得た。白色の固体をDCM(1mL)中に溶解させ、次いでDIPEA(102 μ L、588 μ mol)をこの混合物に加え、続いてDCM中1Mのt-ブチルオキサリルクロリド溶液約0.2mL(0.2mmol)を滴下添加した。生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、黄色の液体を得た。TFA/DCM(1:1、1.1mL、7.0mmol)溶液を黄色の液体に加え、生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体を精製する(分取スケールのHPLC C18カラムクロマトグラフィー、0.05%TFAを含む、水中40~90%MeCN)ことによって、白色の固体として、表題化合物を得た(80mg、純度99%)。C₂₃H₂₅Cl₂NO₆に対するMS m/z[M+H]⁺計算値:482.11;測定値:482.1。

【0493】

C-(2R,4R)-5-(2',5'-ジクロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-(オキサリルアミノ)ペンタン酸イソプロピルエステル

【0494】

【化166】



1,4-ジオキサン中4.0MのHCl(196 μ L、785 μ mol)を、イソプロピルアルコール(0.5mL、6.5mmol)中の(2R,4R)-4-アミノ-5-(2',5'-ジクロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-ペンタン酸エチルエステル(75.0mg、196 μ mol)の懸濁液に加え、生成した混合物を60 $^{\circ}$ で一晩攪拌した。次いで、この混合物を真空中で濃縮することによって、白色の固体を得た。白色の固体をDCM(1mL)中に溶解させ、次いでDIPEA(102 μ L、588 μ mol)をこの混合物に加え、続いてDCM中1Mのt-ブチルオキサリルクロリド溶液約0.2mL(0.2mmol)を滴下添加した。生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、黄色の液体を得た。TFA/DCM(1:1、1.1mL、7.0mmol)溶液を黄色の液体に加え、生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。粗製の液体を精製する(分取スケールのHPLC C18カラムクロマトグラフィー、0.05%TFAを含む、水中40~90%MeCN)ことによって、白色の固体として、表題化合物を得た(80mg、純度99%)。C₂₃H₂₅Cl₂NO₆に対するMS m/z[M+H]⁺計算値:482.11;測定値:482.1。

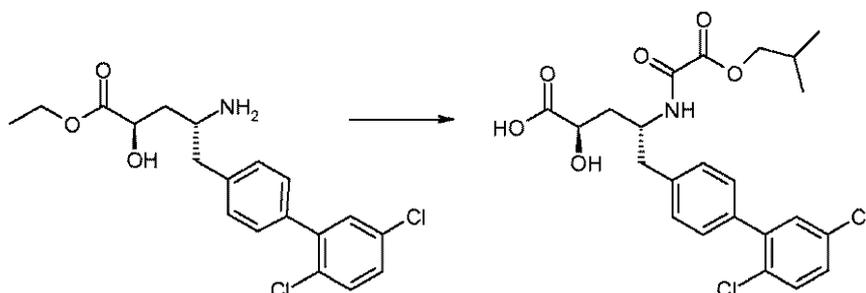
物を得た (60.6 mg、純度98%)。C₂₂H₂₃Cl₂NO₆ に対するMS m/z [M+H]⁺ 計算値: 468.09; 測定値: 468.1。

【0495】

D-(2R, 4R)-5-(2', 5'-ジクロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-(イソブトキシオキサリルアミノ)-ペンタン酸

【0496】

【化167】



10

1.0 M 水性 HCl (3.5 mL、3.5 mmol) を、(2R, 4R)-4-アミノ-5-(2', 5'-ジクロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-ペンタン酸エチルエステル (155 mg、405 μmol) に加え、この混合物を 100 で 1 時間攪拌し、次いで濃縮した。生成物を DMF (2.5 mL、32.3 mmol) 中の Et₃N (226 μL、1.6 mmol) と合わせた。クロロ-オキシ-酢酸イソブチルエステル (140 mg、851 μmol) を 0 で滴下添加し、生成した混合物を室温で 10 分間攪拌した。飽和水性 NaHCO₃ (5 mL) を加え、この混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物を DCM (3 × 5 mL) で抽出し、抽出物を合わせ、NaCl 飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって、白色の固体の残渣を得た。分取 HPLC (C18 カラム; 0.05% TFA を含む、水中 40~90% MeCN) によって粗製の固体を精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た (98.0 mg、純度99%)。C₂₃H₂₅Cl₂NO₆ に対するMS m/z [M+H]⁺ 計算値: 482.11; 測定値: 482.1。

20

【0497】

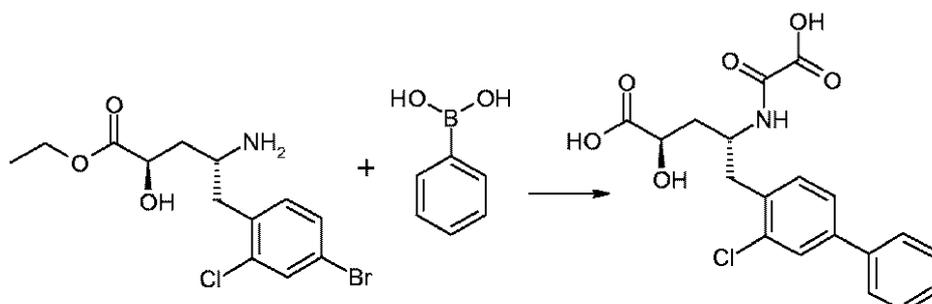
30

(実施例 4)

(2R, 4R)-5-(3-クロロピフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-4-(オキサリルアミノ)ペンタン酸

【0498】

【化168】



40

エチルオキサリルクロリド (41 μL、0.4 mmol) の DCM (0.5 mL) 溶液を、(3R, 5R)-5-アミノ-6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)-2-エトキシ-ヘキサ-1-エン-3-オール (96 mg、0.3 mmol) および Et₃N (0.1192 mL、0.8556 mmol) の DCM (1.4 mL) 溶液に加え、室温で 20 分間攪拌した。この混合物を減圧下で蒸発させ、フェニルボロン酸 (52.2 mg、0.4 mmol)、K₂CO₃ (100 mg、0.9 mmol)、水 (0.2 mL)、お

50

よび EtOH (1 mL) と合わせた。生成した混合物を窒素下に置き、Silica Cat (登録商標) DPP-Pd (0.28 mmol/g 充填; 100 mg、0.03 mmol) を加えた。反応が完了するまで、この混合物を 120 で 20 分間加熱した。この混合物を濾過し、LiOH の 1 M 水溶液 (3 mL、3 mmol) を加えた。次いで、生成物を精製する (Interchim 逆相クロマトグラフィーカラム) ことによって、表題化合物を得た (12.6 mg)。C₁₉H₁₈ClNO₆ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 392.08; 測定値: 392.2。

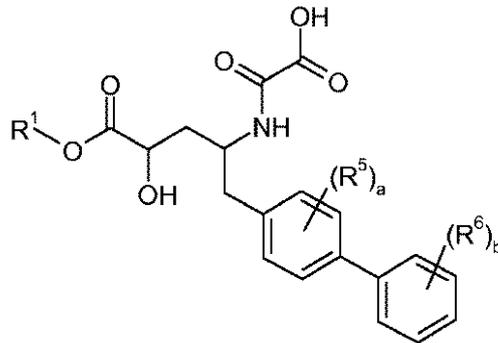
【0499】

(実施例 5)

本明細書中の実施例において記載された手順に従い、適当な出発物質および試薬を代わりに使用して、以下の化合物を調製した。

【0500】

【化169-1】



20

例	R ¹	a	R ⁵	b	R ⁶	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
							計算値	測定値
1	H	0	-	2	2 ¹ -CH ₃ , 5 ¹ -Cl	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₆	406.10	406.0
2	-CH- (CH ₃) ₂	0	-	2	2 ¹ -CH ₃ , 5 ¹ -Cl	C ₂₃ H ₂₆ ClNO ₆	448.14	448.0

【0501】

30

【化 1 6 9 - 2】

例	R ¹	a	R ⁵	b	R ⁶	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
							計算値	測定値
3	-CH ₂ CH ₃	0	-	2	2'-CH ₃ , 5'-Cl	C ₂₂ H ₂₄ ClNO ₆	434.13	434.4
4	-CH ₂ -CH- (CH ₃) ₂	0	-	2	2'-CH ₃ , 5'-Cl	C ₂₄ H ₂₈ ClNO ₆	462.16	462.0
5	H	0	-	2	2'-F, 5'- Cl	C ₁₉ H ₁₇ ClFNO ₆	410.07	410.0
6	-CH ₂ CH ₃	0	-	2	2'-F, 5'- Cl	C ₂₁ H ₂₁ ClFNO ₆	438.10	438.0
7	-CH ₂ -CH- (CH ₃) ₂	0	-	2	2'-F, 5'- Cl	C ₂₃ H ₂₅ ClFNO ₆	466.14	466.0
8	-CH- (CH ₃) ₂	0	-	2	2'-F, 5'- Cl	C ₂₂ H ₂₃ ClFNO ₆	452.12	452.0
9	H	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ NO ₆	426.04	426.0
10	-CH ₂ CH ₃	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ NO ₆	454.07	454.0
11	-CH ₂ -CH- (CH ₃) ₂	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ NO ₆	482.11	482.0
12	-CH- (CH ₃) ₂	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ NO ₆	468.09	468.1
13	H	1	3-Cl	2	2'-F, 5'- Cl	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ FN ₂ O ₆	445.03	445.0

10

20

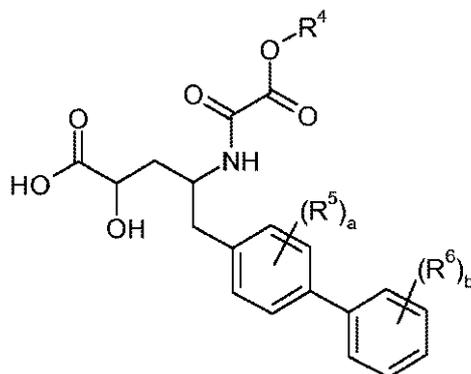
- 1 . (2 R , 4 R) - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) - ペンタン酸
- 2 . (2 R , 4 R) - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) - ペンタン酸イソプロピルエステル
- 3 . (2 R , 4 R) - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸エチルエステル
- 4 . (2 R , 4 R) - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸イソブチルエステル
- 5 . (2 R , 4 R) - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸
- 6 . (2 R , 4 R) - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸エチルエステル
- 7 . (2 R , 4 R) - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸イソブチルエステル
- 8 . (2 R , 4 R) - 5 - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸イソプロピルエステル
- 9 . (2 R , 4 R) - 5 - (3 , 3 ' - ジクロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸
- 10 . (2 R , 4 R) - 5 - (3 , 3 ' - ジクロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (イソプトキシオキサリルアミノ) - ペンタン酸
- 11 . (2 R , 4 R) - 5 - (3 , 3 ' - ジクロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸イソブチルエステル
- 12 . (2 R , 4 R) - 5 - (3 , 3 ' - ジクロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸イソプロピルエステル
- 13 . (R) - 3 - [N - (3 , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - フルオロピフェニル - 4 - イルメチル) - N ' - オキサリル - ヒドラジノ] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸

30

40

【 0 5 0 2】

【化170】



10

例	R ⁴	a	R ⁵	b	R ⁶	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
							計算値	測定値
14	-CH ₂ CH ₃	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ ClFNO ₆	438.10	438.2
15	-CH-(CH ₃) ₂	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₂ H ₂₃ ClFNO ₆	452.12	452.2
16	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	0	-	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₃ H ₂₅ ClFNO ₆	466.14	466.4
17	-CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	1	3-Cl	1	3'-Cl	C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ NO ₆	482.11	482.1

20

14. (2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 4 - (エトキシオキサリルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

15. (2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (イソプロポキシオキサリル - アミノ) - ペンタン酸

16. (2R, 4R) - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (イソブトキシオキサリルアミノ) - ペンタン酸

17. (2R, 4R) - 5 - (3, 3' - ジクロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸エチルエステル。

30

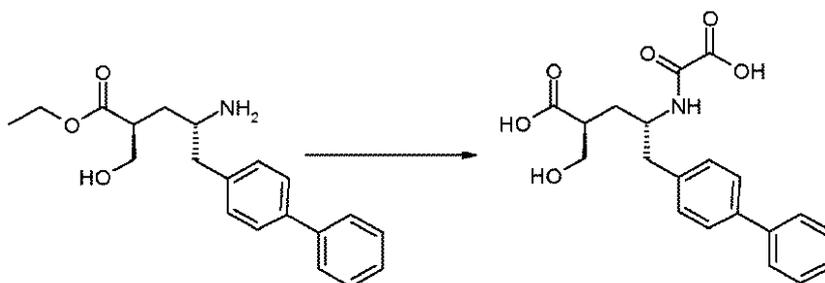
【0503】

(実施例6)

A. (2S, 4S) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸

【0504】

【化171】



40

エチルオキサリルクロリド (27 μL、0.2 mmol、1.1 当量) を、DMF (0.5 mL) / DCM (0.5 mL) 中の (2S, 4S) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシメチル - ペンタン酸エチルエステル (HCl 塩; 80 mg、0.22 mmol) の溶液に加え、室温で20分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をLiOH (一水和物; 92.2 mg、2.2 mmol)、水 (1.0 mL) および EtOH (2.0 mL) 中に溶解させ、室温で30分間攪拌した。反応を AcOH でクエンチし、溶媒

50

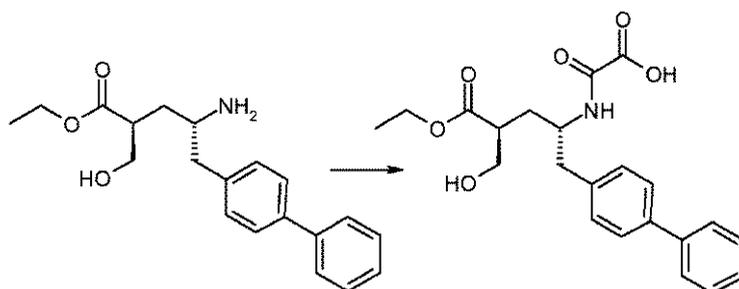
を除去した。残渣をAcOH/MeCN中へ溶解させ、分取HPLCで精製した。きれいな画分を合わせ、凍結乾燥することによって、表題化合物を得た(37mg、純度95%)。C₂₀H₂₁NO₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 372.14; 測定値: 372.2。

【0505】

B. (2S, 4S) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸エチルエステル

【0506】

【化172】



10

塩化オキサリル(232 μL、2.8 mmol)およびt-ブチルアルコール(228 μL)を、窒素下、0 °Cでエーテル(6.7 mL)中で合わせた。生成した混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させることによって、クロロ - オキシ - 酢酸t-ブチルエステルを形成し、次いでこれをDCM(10 mL)中に溶解させ、Et₃N(2.6 mL)と共に0 °CでDCM中に溶解させておいた(2S, 4S) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシメチル - ペンタン酸エチルエステル(HCl塩; 667 mg、1.8 mmol)と合わせた。生成した混合物を室温で5分間攪拌した。粗生成物を濃縮し、DCM中に溶解させ、フラッシュクロマトグラフィー(20 ~ 80 % EtOAc/ヘキサン)で精製した。溶媒を除去し、残渣をDCM(5 mL)およびTFA(1 mL)中に溶解させ、1時間攪拌した。生成物を真空下で乾燥させ、分取HPLCで精製することによって、表題化合物を得た(135 mg、純度95%)。C₂₂H₂₅NO₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 400.17; 測定値: 400.2。

20

30

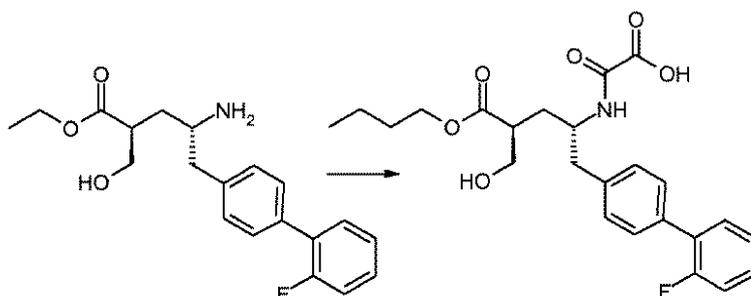
【0507】

(実施例7)

A. (2S, 4S) - 5 - (2'-フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸ブチルエステル

【0508】

【化173】

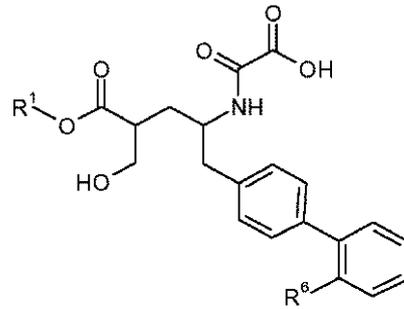


40

塩化オキサリル(44.1 μL、0.5 mmol)およびt-ブチルアルコール(46.5 μL)をエーテル(1 mL)中で合わせ、室温で30分間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させることによって、クロロ - オキシ - 酢酸t-ブチルエステルを形成し、次いでこれをDCM(2 mL)中に溶解させた。(2S, 4S) - 4 - アミノ - 5 - (2'-フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチルペンタン酸エチルエステル(HCl

50

【化175】



例	R ¹	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
				計算値	測定値
1	-CH ₂ CH ₃	F	C ₂₂ H ₂₄ FNO ₆	418.16	418.4
2	H	F	C ₂₀ H ₂₀ FNO ₆	390.13	390.4
3	H	Cl	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₆	406.10	406.4

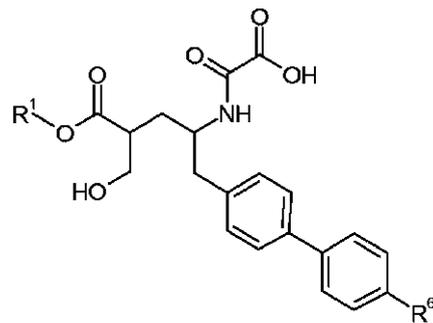
1. (2S, 4S) - 5 - (3' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸エチルエステル

2. (2S, 4S) - 5 - (3' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸

3. (2S, 4S) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸

【0513】

【化176】



例	R ¹	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
				計算値	測定値
4	H	F	C ₂₀ H ₂₀ FNO ₆	390.13	390.2

4. (2S, 4S) - 5 - (4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸

【0514】

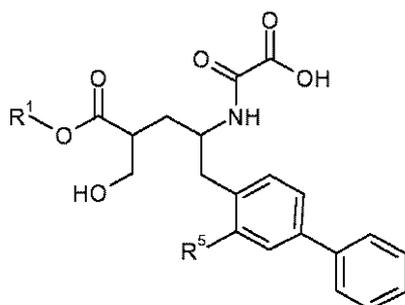
10

20

30

40

【化 1 7 7】



例	R ¹	R ⁵	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
				計算値	測定値
5	H	Cl	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₆	406.10	406.0
6	H	Cl	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₆	406.10	406.0

5. (2*S*, 4*S*) - 5 - (3 - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸

6. (2*R*, 4*S*) - 5 - (3 - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸。

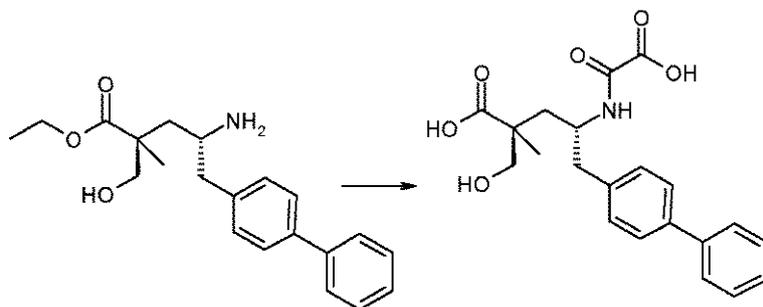
【0515】

(実施例 9)

A. (2*S*, 4*R*) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸

【0516】

【化 1 7 8】



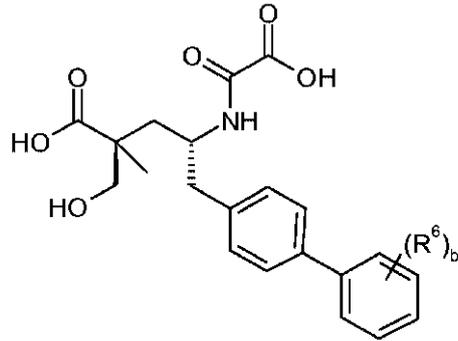
エチルオキサリルクロリド (13.1 μL、0.1 mmol) を、DCM (0.3 mL) 中に溶解させた (2*S*, 4*R*) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルペンタン酸エチルエステル (40 mg、0.1 mmol) および少量の DMF と合わせた。この混合物を室温で 20 分間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。1 M 水性 NaOH (117 μL) および THF (1.5 mL) を加え、生成した混合物を室温で 30 分間攪拌した。残渣を AcOH 中に溶解させ、分取 HPLC で精製することによって、表題化合物を得た (8 mg、純度 95%)。C₂₁H₂₃NO₆ に対する MS *m/z* [M+H]⁺ 計算値: 386.15; 測定値: 386.0。

【0517】

B. (2*S*, 4*R*) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸エチルエステル

【0518】

【化181】



10

例	b	R ⁶	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
				計算値	測定値
1	1	2'-F	C ₂₁ H ₂₂ FNO ₆	404.14	404.4
2	2	2'-F, 5'-Cl	C ₂₁ H ₂₁ ClFNO ₆	438.10	438.2

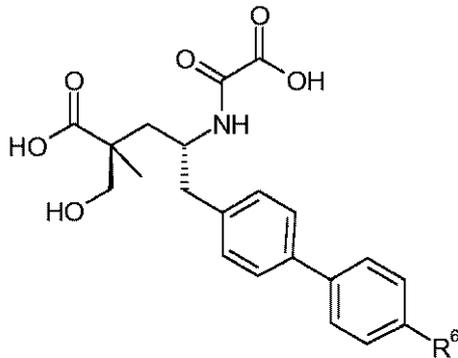
1. (2S, 4R) - 5 - (2'-フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸

2. (2R, 4S) - 5 - (5'-クロロ - 2'-フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 4 - (オキサリル - アミノ) ペンタン酸

20

【0523】

【化182】



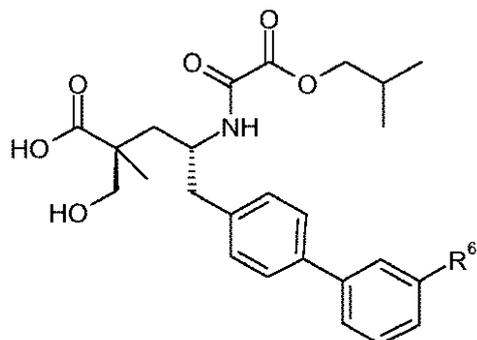
30

例	R ⁶	式	MS m/z: [M+H] ⁺	
			計算値	測定値
3	F	C ₂₁ H ₂₂ FNO ₆	404.14	404.4

3. (2S, 4R) - 5 - (4'-フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 4 - (オキサリルアミノ) ペンタン酸

【0524】

【化183】



10

例	R ⁶	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
			計算値	測定値
4	Cl	C ₂₅ H ₃₀ ClNO ₆	476.18	476.2

4 - (2*S*, 4*R*) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - (イソプトキシオキサリル - アミノ) - 2 - メチルペンタン酸

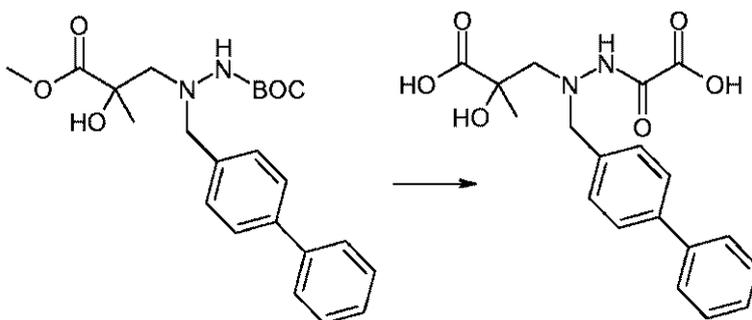
(実施例12)

3 - (N - ピフェニル - 4 - イルメチル - N' - オキサリルヒドラジノ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピオン酸

20

【0525】

【化184】



30

3 - (N - ピフェニル - 4 - イルメチル - N' - *t* - ブトキシカルボニルヒドラジノ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピオン酸メチルエステル (0.1 g、241 μmol) を DCM (1.0 mL) 中に溶解させ、次いで TFA (1.0 mL) を加え、この混合物を室温で1時間撹拌した。この混合物を濃縮し、残渣を DMF (2.00 mL) 中に溶解させた。DIPEA (126 μL、724 μmol) を加え、続いてエチルオキサリルクロリド (29.6 μL、265 μmol) を加え、反応が完了するまで (約3時間)、生成した混合物を室温で撹拌した。この混合物を濃縮し、残渣を THF (1.5 mL) 中に溶解させ、次いで水 (1.50 mL) 中の水酸化リチウム一水和物 (101 mg、2.4 mmol) を加え、この混合物を室温で30分間撹拌した。反応を AcOH でクエンチ

40

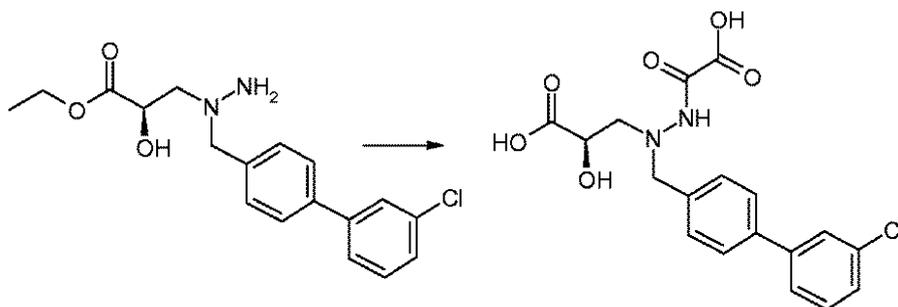
【0526】

(実施例13)

(*R*) - 3 - [N - (3' - クロロピフェニル - 4 - イルメチル) - N' - オキサリルヒドラジノ] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸

【0527】

【化185】



10

(R)-3-[N-(3'-クロロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシ-プロピオン酸エチルエステル(70 mg、0.2 mmol)をDCM(1.5 mL)中に溶解させ、続いてエチルオキサリルクロリド(24.7 μ L、221 μ mol)およびDIPEA(69.9 μ L、401 μ mol)を加えた。反応が完了するまで(約10分間)、この混合物を室温で撹拌した。この混合物を真空下で濃縮した。1 M水性水酸化リチウム(1.6 mL、1.6 mmol)およびEtOH(1.5 mL)を加え、反応が完了するまで(約2時間)、この混合物を室温で撹拌した。反応をAcOHでクエンチし、溶媒を蒸発させた。残渣をAcOH/MeCN中に溶解させ、分取HPLCで精製した。きれいな画分を合わせ、凍結乾燥することによって、表題化合物を得た(8.3 mg、純度95%)。C₁₈H₁₇ClN₂O₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 393.08; 測定値: 393.2。

20

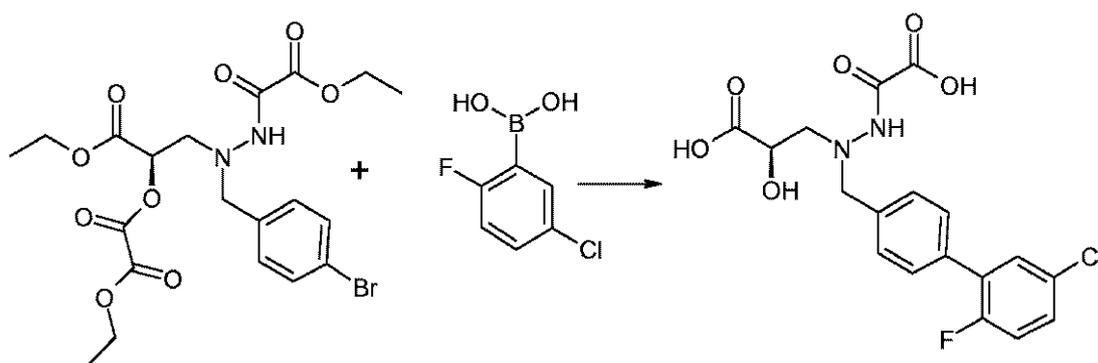
【0528】

(実施例14)

A. (R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)-N'-オキサリルヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸

【0529】

【化186】



30

シュウ酸(R)-2-[N-(4-ブロモベンジル)-N'-エトキシオキサリルヒドラジノ]-1-エトキシカルボニルエチルエステルエチルエステル(675 mg、1.3 mmol)を、EtOH(4.6 mL、78.3 mmol)および水(1.2 mL、65.2 mmol)中で、5-クロロ-2-フルオロフェニルボロン酸(273 mg、1.6 mmol)およびK₂CO₃(541 mg、3.9 mmol)と合わせた。生成した混合物を窒素雰囲気下に置き、次いでSilica Cat(登録商標)DPP-Pd(0.28 mmol/g充填; 466 mg、130 μ mol)を加えた。この混合物を120°Cで10分間マイクロ波処理し、次いで濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を分取HPLCで精製することによって、表題化合物を得た(40 mg)。C₁₈H₁₆ClFN₂O₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 411.07; 測定値: 411.0。

40

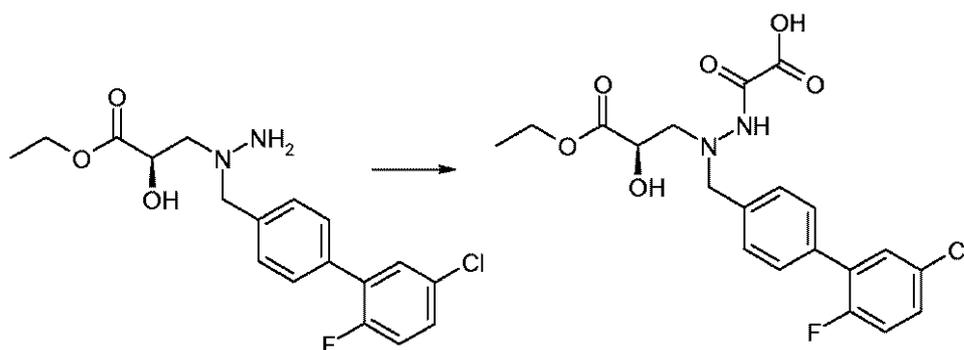
【0530】

B. (R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)-N'-オキサリルヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル

50

【0531】

【化187】



10

DCM中約1Mのt-ブチルオキサリルクロリドの溶液(136 μ L)を、0 $^{\circ}$ で、DCM(1.3mL、20mmol)中の(R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル(HCl塩; 55.0mg、136 μ mol)の攪拌溶液に加えた。室温で2時間攪拌後、DCM溶液(80 μ L)中のDIPEA(11.9 μ L、68 μ mol)を滴下添加した。1分後、さらなるDCM(80 μ L)中のDIPEA(10 μ L)を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィー(4gシリカゲル、0~100%EtOAc/ヘキサン)で精製した。所望の画分を合わせ、濃縮することによって、無色の油状物を得た(60mg)。この油状物の一部(20mg)を、室温で20分間、DCM:TFAの1:1混合物(0.2mL)で処理した。この混合物を濃縮し、残渣を50%水/AcOH(1.5mL)中に溶解させ、濾過し、逆相分取で精製することによって、TFA塩として、表題化合物を得た(10mg)。C₂₀H₂₀ClFN₂O₆に対するMS m/z[M+H]⁺計算値: 439.10; 測定値: 439.4。

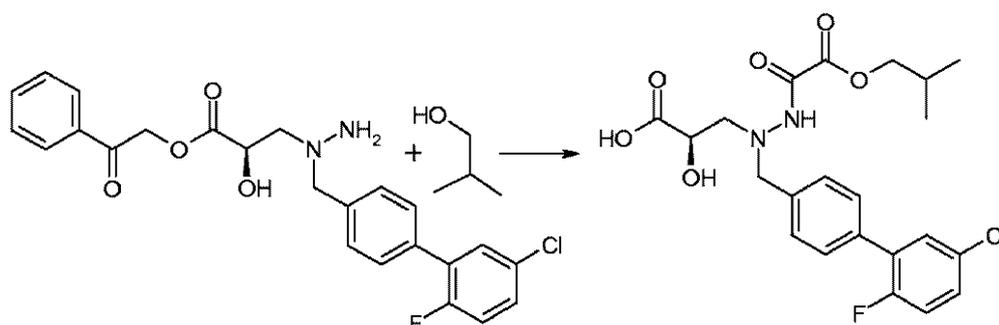
20

【0532】

C. (R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)-N'-イソプトキシオキサリルヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸

【0533】

【化188】



40

塩化オキサリル(21 μ L、252 μ mol)を、イソブタノール(21 μ L、226 μ mol)のエーテル(206 μ L、2.0mmol)溶液に加えることによって、クロロ-オキシ-酢酸イソブチルエステルを調製した。この混合物を室温で15分間攪拌し、次いで蒸発させた。

【0534】

次いでクロロ-オキシ-酢酸イソブチルエステルを、0 $^{\circ}$ で、(R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸2-オキシ-2-フェニルエチルエステル(23.0mg、50 μ mol)のDCM(413 μ L、6.4mmol)溶液に加えた。生成した混合物を0 $^{\circ}$ で15分間攪拌した。次いで飽和水性NaHCO₃を加え、層を分離した。水層をDCMで抽出

50

した。DCM層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。亜鉛(164 mg、2.5 mmol)を、AcOH(172 μL、3.0 mmol)中のこの黄色の液体の溶液に加え、この混合物を室温で10分間攪拌した。AcOHおよび水を使用して、この混合物を濾過し、溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を分取HPLCで精製することによって、表題化合物を得た(9.0 mg)。C₂₂H₂₄ClF N₂O₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値：467.13；測定値：467.1

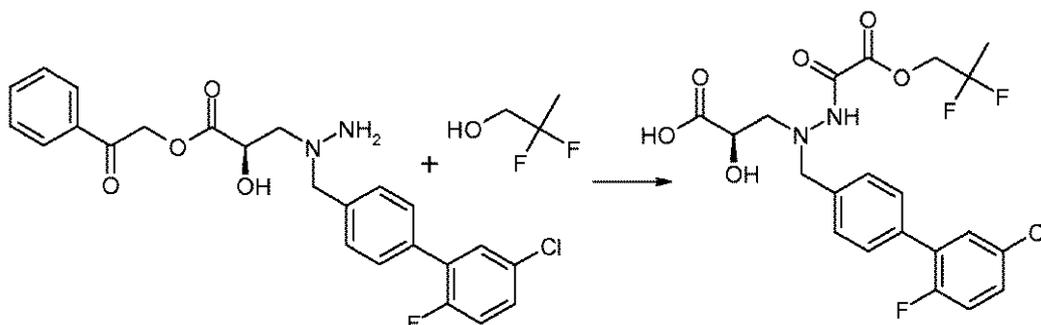
【0535】

D. (R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)-N'-(2,2-ジフルオロプロポキシオキサリル)-ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸

10

【0536】

【化189】



20

塩化オキサリル(21 μL、252 μmol)を2,2-ジフルオロプロパノール(21.8 mg、226 μmol)のエーテル(206 μL、2.0 mmol)溶液に加えることによって、2,2-ジフルオロプロピルオキサリルクロリドを調製した。この混合物を室温で15分間攪拌し、次いで蒸発させた。

【0537】

次いで2,2-ジフルオロプロピルオキサリルクロリドを、0 で、(R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸2-オキソ-2-フェニルエチルエステル(23.0 mg、50 μmol)のDCM(413 μL、6.4 mmol)溶液に加えた。生成した混合物を0 で15分間攪拌した。次いで飽和水性NaHCO₃を加え、層を分離した。水層をDCMで抽出した。DCM層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮することによって、透明な黄色の液体を得た。亜鉛(164 mg、2.5 mmol)をこの黄色の液体のAcOH(172 μL、3.0 mmol)溶液に加え、この混合物を室温で10分間攪拌した。AcOHおよび水を使用して、この混合物を濾過し、溶媒を真空中で蒸発させ、分取HPLCで残渣を精製することによって、表題化合物を得た(1.1 mg)。C₂₁H₂₀ClF₃N₂O₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値：489.10；測定値：489.0。

30

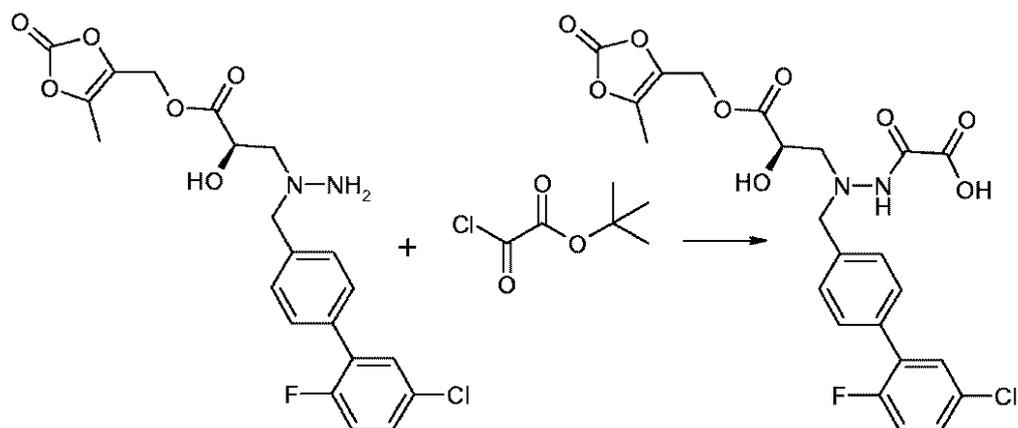
【0538】

E. (R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)-N'-オキサリル-ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル

40

【0539】

【化190】



10

(R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル(350 mg、780 μmol)の無水DCM(15 mL)溶液に、t-ブチルオキサリルクロリド(193 mg、1.2 mmol)およびDIP EA(302 mg、2.3 mmol)を0 で加えた。生成した混合物を室温で5時間攪拌した。次いでこの混合物を飽和水性NaCl(2×30 mL)で洗浄し、DCM(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮することによって、白色の固体を得た(300 mg)。LC-MS: 523 [M-tBu+H]⁺。

20

【0540】

この固体(100 mg、170 μmol)をTFA(5 mL)およびDCM(15 mL)中に溶解させた。生成した混合物を一晩攪拌した。この混合物を真空中で蒸発させ、残渣を分取HPLCで精製することによって、白色の固体として、表題化合物を得た(20 mg)。LC-MS: 523.1 [M+H]⁺。¹H-NMR:(DMSO-d₆):

2.14 (s, 3H), 3.17-3.16 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 2H), 4.26 (br, 1H), 4.98 (br, 2H), 5.50 (br, 1H), 7.58-7.36 (m, 7H), 9.94 (s, 1H), 13.8 (br, 1H)。

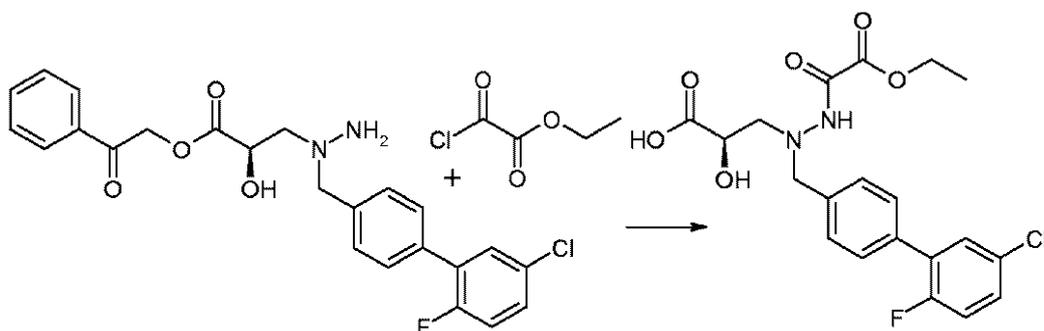
30

【0541】

F. (R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)-N'-エトキシオキサリルヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸

【0542】

【化191】



40

エチルオキサリルクロリド(12.4 μL 、111 μmol)を、0 で、(R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸2-オキソ-2-フェニルエチルエステル(23.0 mg、50 μmol)のDCM(413 μL 、6.4 mmol)溶液に加え、生成した混合物を

50

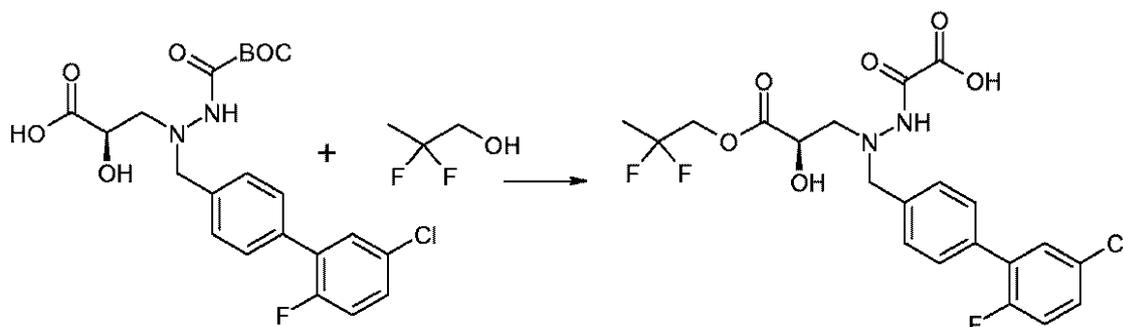
0 で15分間撹拌した。次いで、飽和水性NaHCO₃ (1 mL)を加え、層を分離した。水層をDCM (2 × 2 mL)で抽出した。DCM層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。亜鉛 (164 mg、2.5 mmol)をこの残渣のAcOH (172 μL、3.0 mmol)溶液に加え、生成した混合物を室温で10分間撹拌した。この混合物を濾過し、残渣を分取HPLCで精製することによって、表題化合物を得た (10 mg)。C₂₀H₂₀ClFN₂O₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値：439.10；測定値：439.1。

【0543】

G. (R) - 3 - [N - (5' - クロロ - 2' - フルオロピフェニル (fluoro - iphenyl) - 4 - イルメチル) - N' - オキサリルヒドラジノ] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 2, 2 - ジフルオロプロピルエステル

【0544】

【化192】



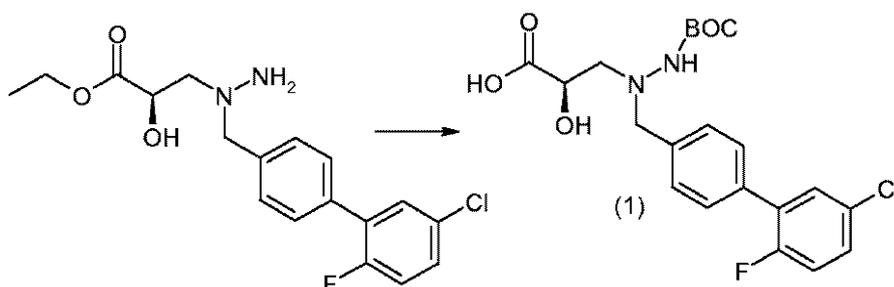
(R) - 3 - [N' - t - ブトキシオキサリル - N - (5' - クロロ - 2' - フルオロピフェニル - 4 - イルメチル) ヒドラジノ] 2 - ヒドロキシ - プロピオン酸 (15.0 mg、32 μmol) を、DCM (0.2 mL、4 mmol) 中でHOBt (26.0 mg、193 μmol) およびEDC (34 μL、0.2 mmol) と合わせた。溶液を10分間撹拌し、2, 2 - ジフルオロプロパノール (24.7 mg、257 μmol) を加えた。反応物を室温で撹拌し、反応が完了したかをモニターした。2時間後、この混合物を回転蒸発で濃縮し、溶媒を真空中で除去した。生成した残渣をDCM (124 μL、1.9 mmol) 中に溶解させた。TFA (124 μL、1.6 mmol) を加え、生成した混合物を2時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLCで精製することによって、表題化合物を得た (2.2 mg)。C₂₁H₂₀ClF₃N₂O₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値：489.10；測定値：489.1。

【0545】

H. (R) - 3 - [N - (5' - クロロ - 2' - フルオロピフェニル - 4 - イルメチル) - N' - オキサリルヒドラジノ] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸イソブチルエステル

【0546】

【化193】

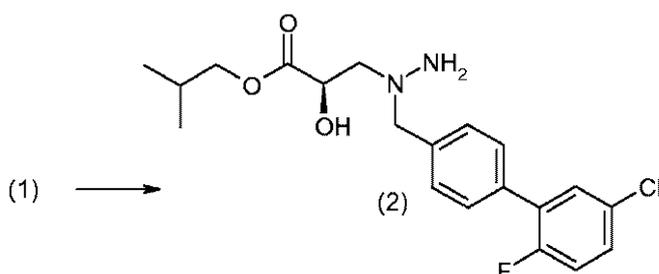


DCM (6.0 mL、94 mmol) 中の (R) - 3 - [N - (5' - クロロ - 2' - フルオロピフェニル - 4 - イルメチル) ヒドラジノ] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル (HCl 塩；500.0 mg、1.3 mmol) の混合物に、室温で、二炭酸ジ - t - ブチル (342 μL、1.5 mmol) およびDIPEA (216 μL、1.3

mmol)を加えた。室温で一晩攪拌後、この混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル、0~50%EtOAc/ヘキサン)で精製した。所望の画分を合わせ、濃縮することによって、淡黄色がかった油状物を得た。この油性の残渣をMeOH(6.0mL、150mmol)および水(1.0mL、56mmol)中に溶解させ、次いで、室温で30分間、LiOH-水和物(104mg、2.5mmol)で処理した。この混合物を濃縮し、残渣を水(2.0mL)およびEtOAc(10.0mL)で希釈し、次いで、激しく攪拌しながら、1Nの水性HClで、pH約2.0まで酸性化した。有機層を飽和水性NaCl(2x2.0mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、白色の固体として化合物1を得た(528.6mg)。

【0547】

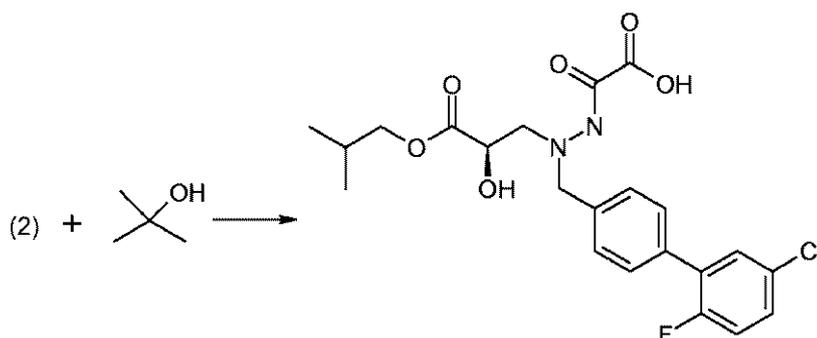
【化194】



化合物1(65.0mg、148μmol)をイソブチルアルコール(684μL、7.4mmol)中に溶解させた。4.0MのHClの1,4-ジオキサン溶液(1.2mL、4.9mmol)を加え、生成した混合物を室温で2時間攪拌し、次いで60°Cでさらに2~3時間、反応が完了するまで攪拌した。溶媒を真空中で除去することによって、化合物2を得た。これをさらなる精製なしで使用した。

【0548】

【化195】



塩化オキサリル(63μL、741μmol)をt-ブチルアルコール(43μL、444μmol)のエーテル(778μL、7.4mmol)溶液に加えることによって、t-ブチルオキサリルクロリドを調製した。この混合物を室温で15分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。化合物2(58.5mg、148μmol)をDCM(570μL、8.9mmol)中に溶解させ、t-ブチルオキサリルクロリドを加えた。生成した混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を1:1DCM:TFA溶液中に溶解させ、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLCで精製することによって、表題化合物を得た(8.5mg)。C₂₂H₂₄ClFN₂O₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値:467.13;測定値:467.0。

【0549】

I. (R)-3-[N'-t-ブトキシオキサリル-N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル

10

20

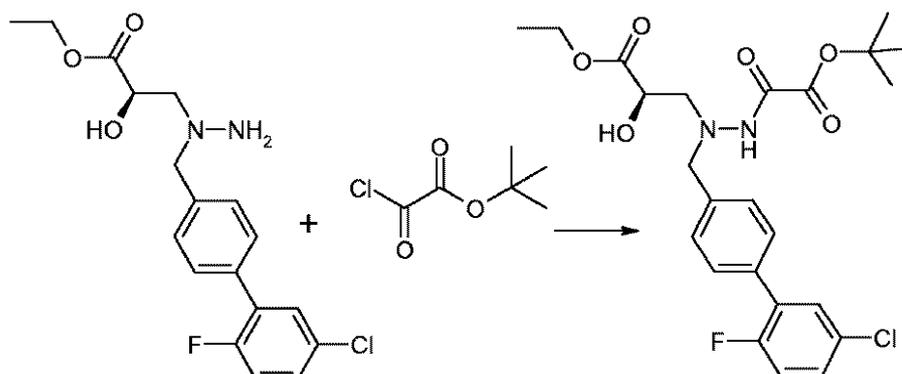
30

40

50

【0550】

【化196】



10

(R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル(200mg、0.5mmol)のDCM(2.0mL)溶液に、窒素下0℃で、t-ブチルオキサリルクロリド(165mg、1.0mmol)の溶液を滴下添加した。生成した混合物を5分間攪拌し、次いでDIPEA(130mg、1.0mmol)を滴下添加した。溶媒を蒸発により除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=4:1)で精製することによって、黄色の液体として表題化合物を得た(144mg)。LC-MS: 495 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 1.30(t, J=7.1Hz, 3H), 1.56(s, 9H), 3.37-3.24(m, 2H), 4.27-4.16(m, 4H), 4.38-4.30(m, 1H), 7.14-7.09(m, 1H), 7.30-7.28(m, 1H), 7.48-7.41(m, 3H), 7.56-7.50(m, 2H), 8.05(s, 1H)。

20

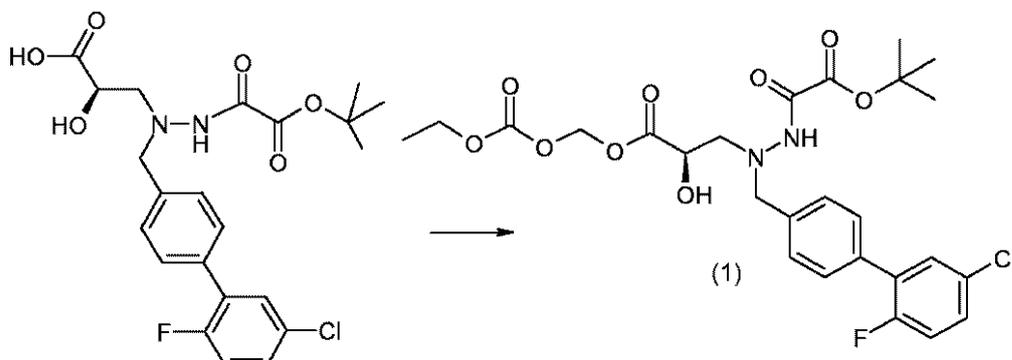
【0551】

J. (R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)-N'-オキサリルヒドラジノ]-2-ヒドロキシ-プロピオン酸エトキシカルボニルオキシメチルエステル

30

【0552】

【化197】



40

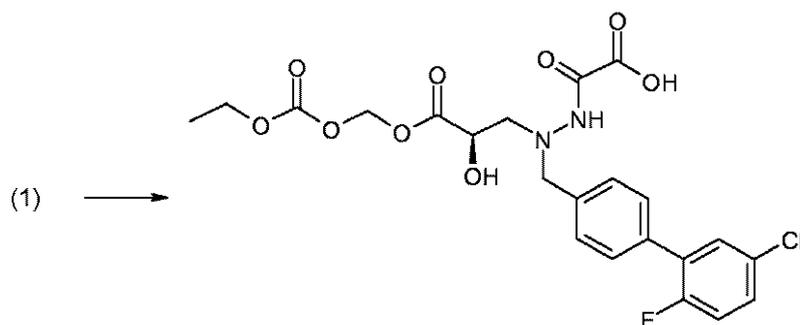
DMF(10mL)中の(R)-3-[N'-t-ブトキシオキサリル-N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸(270mg、580μmol)、炭酸エチルクロロメチル(160mg、1.16mmol)、NaI(174mg、1.2mmol)および2,6-ジメチルピリジン(620mg、5.8mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を水(30mL)の中に注ぎ入れ、次いでこの混合物をEtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl(2×30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製の化合物1(300mg)を精製なしで使用した。LC

50

- MS : 569 [M + H] ⁺ .

【 0553 】

【 化 198 】



10

TFA (1 . 0 mL) を、室温で化合物 1 (300 mg、530 μmol) の DCM (5 mL) 溶液に滴下添加した。生成した混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH、10 : 1) で精製することによって、黄色の液体として表題化合物を得た (10 mg)。LC - MS : 512 . 9 [M + H] ⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 1 . 28 (t, J = 7 . 3 Hz, 3 H), 3 . 24 - 3 . 28 (m, 2 H), 4 . 18 - 4 . 20 (m, 4 H), 4 . 41 (br, 1 H), 5 . 80 (dd, J = 11 . 6, 5 . 8 Hz, 2 H), 7 . 22 (d, J = 10 . 1 Hz, 1 H), 7 . 34 - 7 . 40 (m, 1 H), 7 . 48 - 7 . 51 (m, 5 H)。

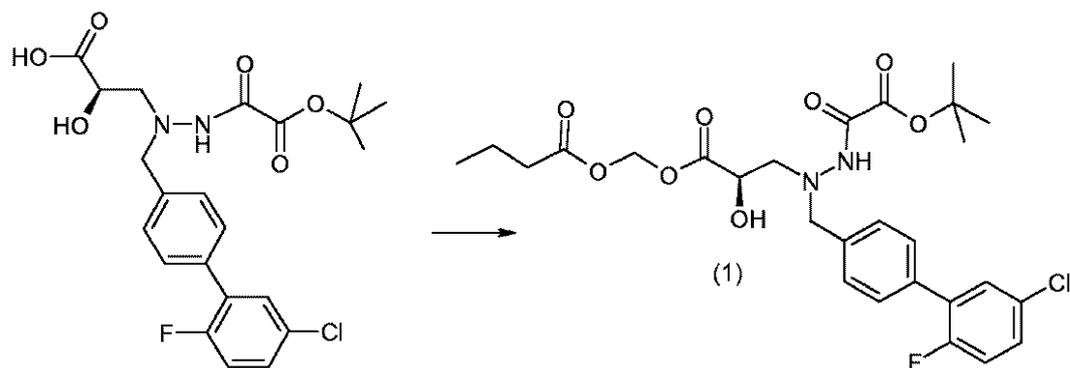
20

【 0554 】

K . 酪酸 (R) - 3 - [N - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロピフェニル - 4 - イルメチル) - N ' - オキサリルヒドラジノ] - 2 - ヒドロキシプロピオニルオキシメチルエステル

【 0555 】

【 化 199 】



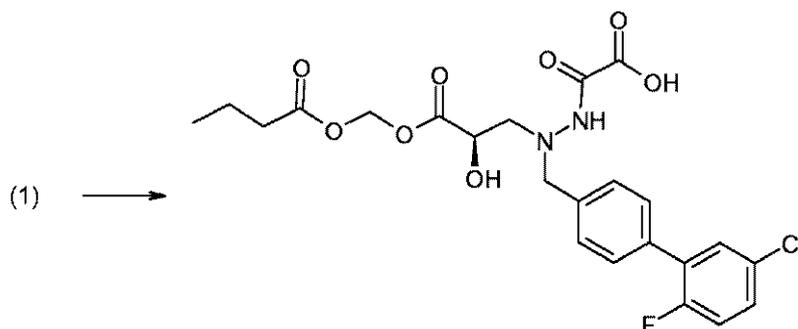
30

DMF (10 mL) 中の (R) - 3 - [N ' - t - ブトキシオキサリル - N - (5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロピフェニル - 4 - イルメチル) ヒドラジノ] - 2 - ヒドロキシプロピオン酸 (300 mg、430 μmol)、酪酸クロロメチル (175 mg、1 . 3 mmol)、NaI (192 mg、1 . 3 mmol) および 2 , 6 - ジメチルピリジン (680 mg、6 . 4 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を水 (30 mL) の中に注ぎ入れ、次いでこの混合物を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を分離し、飽和水性 NaCl (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製の化合物 1 (300 mg) を精製なしで使用した。LC - MS : 567 [M + H] ⁺。

40

【 0556 】

【化200】



10

TFA (1.0 mL) を、室温で、化合物 1 (300 mg、464 μmol) の DCM (5 mL) 溶液に滴下添加した。生成した混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH、10:1) で精製することによって、黄色の油状物として、表題化合物を得た (21 mg)。LC-MS: 511.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.62 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 13.2 Hz, 2H), 4.38 (dd, J = 6.0, 4.2 Hz, 1H), 5.80 (br, 2H), 7.16 - 7.26 (m, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 5H)。

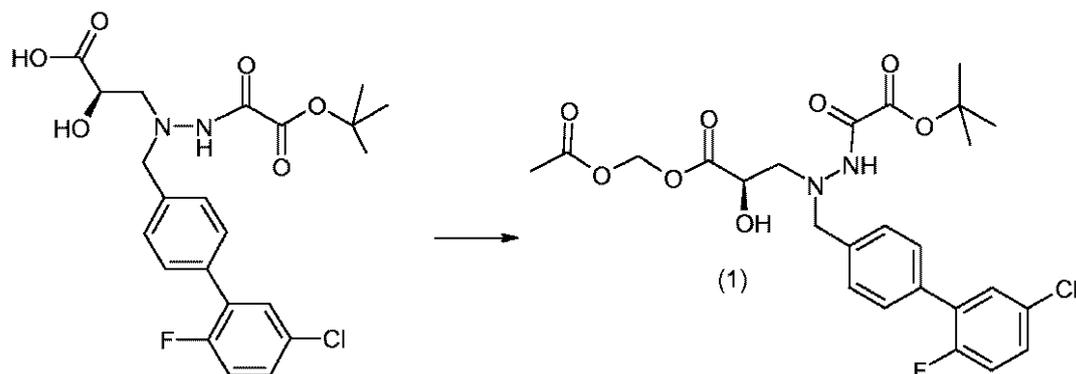
20

【0557】

L-(R)-3-[N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)-N'-オキサリルヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸アセトキシメチルエステル

【0558】

【化201】



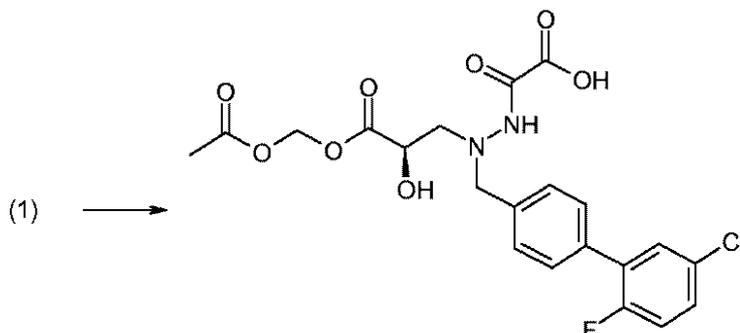
30

DMF (10 mL) 中の (R)-3-[N'-t-ブトキシオキサリル-N-(5'-クロロ-2'-フルオロピフェニル-4-イルメチル)ヒドラジノ]-2-ヒドロキシプロピオン酸 (300 mg、640 μmol)、酢酸プロモメチル (196 mg、1.3 mmol)、NaI (192 mg、1.3 mmol) および 2,6-ジメチルピリジン (680 mg、6.4 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を水 (30 mL) の中に注ぎ入れ、次いでこの混合物を EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。有機層を分離し、飽和水性 NaCl (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製の化合物 1 (300 mg) を精製なしで使用した。LC-MS: 539 [M+H]⁺。

40

【0559】

【化202】



10

TFA (1.0 mL) を、室温で、化合物 1 (300 mg、550 μmol) の DCM (5 mL) 溶液に滴下添加した。生成した混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH、10 : 1) で精製することによって、黄色の油状物として、表題化合物を得た (15 mg)。LC-MS : 482.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 2.07 (s, 3H), 3.25 - 3.28 (m, 2H), 4.14 (q, J = 13.2 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.88 - 5.71 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.70 - 7.46 (m, 5H)。

20

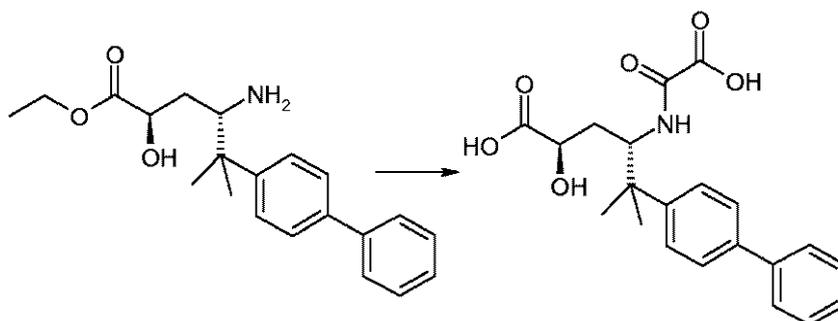
【0560】

(実施例 15)

(2R, 4S) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 4 - (オキサリルアミノ) ヘキサン酸

【0561】

【化203】



30

(2R, 4S) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルヘキサン酸エチルエステル (70 mg、0.2 mmol) を DCM (5 mL) 中に溶解させ、2 分間攪拌し、続いてエチルオキサリルクロリド (23 μL 、0.2 mmol) および DIPEA (79 mg、0.6 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで減圧下で蒸発させた。この混合物を真空下で濃縮した。残渣を EtOH 中で溶解させ、十分な当量の 10 N NaOH を加えることによって、溶液を塩基性にした。最終の脱保護が完了するまで、反応を 1 時間にわたりモニターした。溶液を等量の AcOH で酸性化し、減圧下で蒸発させた。次いで、逆相クロマトグラフィー (10 ~ 70% MeCN の勾配) を使用して生成物を精製することによって、表題化合物を得た (37 mg、純度 95%)。C₂₁H₂₃NO₆ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値 : 386.15 ; 測定値 : 386.4。

40

【0562】

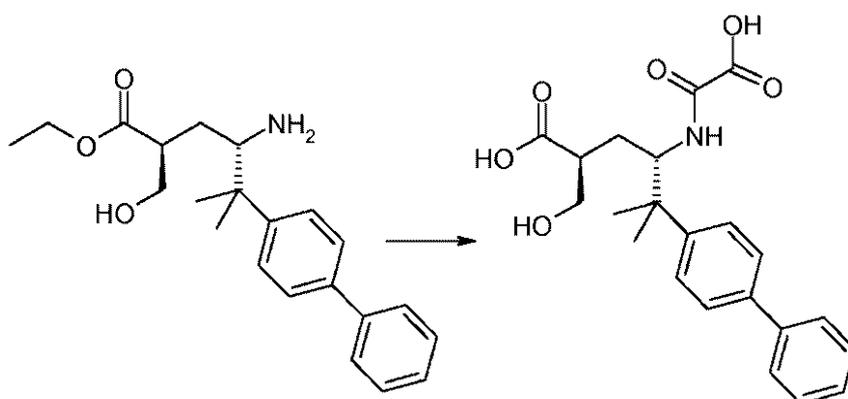
(実施例 16)

(2S, 4S) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - 4 - (オキサリルアミノ) ヘキサン酸

50

【0563】

【化204】



10

(2S, 4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-ヒドロキシメチル-5-メチルヘキサン酸エチルエステル(HCl塩; 40 mg, 0.1 mmol)をDCMおよびDMF(1 mL)中に溶解させ、続いてエチルオキサリルクロリド(17 μ L, 0.2 mmol)およびDIPEA(53.3 μ L, 0.3 mmol)を加えた。反応が完了するまで(約5分間)、この混合物を室温で撹拌した。反応を水でクエンチした。生成物をEtOAcで抽出し、生成した有機層を濃縮した。1 M水性水酸化リチウム(1.0 mL, 1.0 mmol)およびEtOH(2.0 mL)を加え、反応が完了するまで(約2

20

【0564】

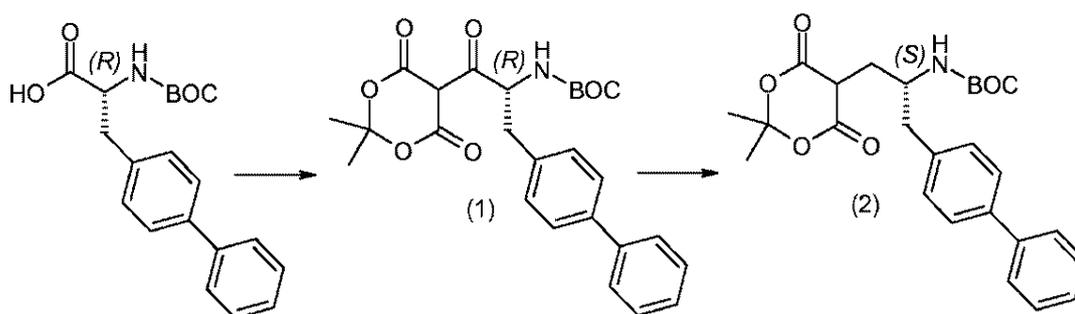
以下の出発物質を使用して、さらなる本発明の化合物を調製することができる。

【0565】

(R)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-ヒドロキシ-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル

【0566】

【化205】



40

(R)-3-ビフェニル-4-イル-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(50 g, 0.1 mol)、メルドラム酸(23.3 g, 0.2 mol)およびDMAP(27.8 g, 0.2 mol)の無水DCM(500 mL)溶液に、窒素下、-5 で1時間にわたり、DCC(33.3 g, 0.2 mol)の無水DCM(200 mL)溶液を加えた。この混合物を-5 で8時間撹拌し、次いで一晩冷蔵し、この間に、ジシクロヘキシル尿素の極めて小さな結晶が沈殿した。濾過後、この混合物を、5% KHSO₄(4 x 200 mL)、飽和水性NaCl(200 mL)で洗浄し、冷蔵下で一晩、MgSO₄で乾燥させた。生成した溶液を蒸発させることによって、淡黄色の固体として、粗製の化合物1を得た(68 g)。LC-MS: 490 [M+Na], 957 [2M+Na]。

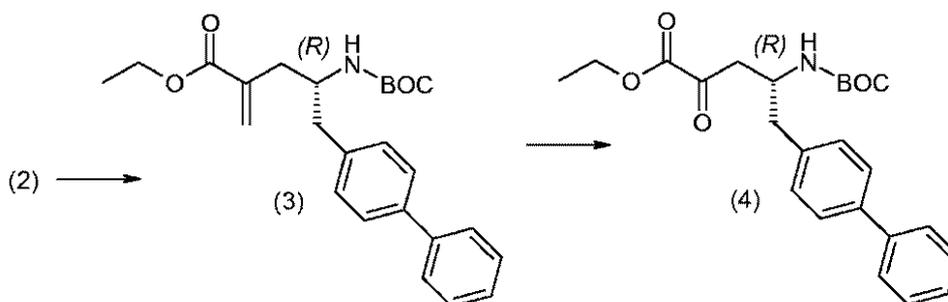
【0567】

50

粗製の化合物 1 (68 g、0.1 モル) の無水 DCM (1 L) 溶液に、窒素下 -5 で、AcOH (96.8 g、1.6 モル) を加えた。この混合物を -5 で 0.5 時間攪拌し、次いで NaBH_4 (13.9 g、0.4 モル) を少量ずつ 1 時間にわたり加えた。-5 でもう 1 時間攪拌後、飽和水性 NaCl (300 mL) を加えた。有機層を飽和水性 NaCl (2 × 300 mL) および水 (2 × 300 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) でさらに精製することによって、淡黄色の固体として、化合物 2 を得た (46 g)。LC-MS : 476 [M + Na]、929 [2M + Na]。

【0568】

【化206】



10

化合物 2 (46 g、0.1 モル) の第三級ブチルアルコール (100 mL) 溶液に、窒素下、室温で、ジメチルメチレンアンモニウムヨード (dimethylmethyle ammonium iodide) (46.3 g、0.3 モル) を加えた。この混合物を 65 に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 20 : 1 ~ 10 : 1) でさらに精製することによって、淡黄色の固体として化合物 3 を得た (18 g)。LC-MS : 460 [M + Na]、897 [2M + Na]。

20

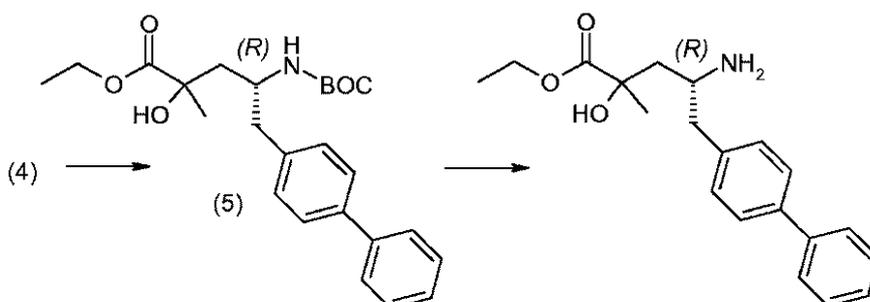
【0569】

化合物 3 (18 g、44 mmol) のアセトン (430 mL) および水 (22 mL) 溶液に、スーダンレッドを指示薬として加えた。スーダンレッドの赤色が消えるまで、この混合物に 0 でオゾン雰囲気を導入した。硫化ジメチル (45 mL) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 15 : 1 ~ 7 : 1) で精製することによって、淡黄色の固体として、化合物 4 を得た (9.5 g)。LC-MS : 434 [M + H]、845 [2M + H]。

30

【0570】

【化207】



40

化合物 4 (9.5 g、23 mmol) の無水 THF (120 mL) 溶液に、窒素下、-70 で、臭化メチルマグネシウムの THF 溶液 (9.2 mL、28 mmol) を加えた。この混合物を -60 で 3 時間攪拌し、次いで反応を飽和水性 NH_4Cl (50 mL) でクエンチした。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥させた。次いで、この混合物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 10 : 1 ~ 5 : 1) で精製することによって、油状物として化合物 5 を得た (7.9 g)。LC-MS : 450 [M +

50

H]、877 [2 M + H]。

【0571】

化合物5 (7 . 9 g、18 . 4 mmol) の無水DCM (300 mL) 溶液に、0 で6時間、HCl 雰囲気ポンプ供給した。次いでこの混合物を濃縮し、残渣を無水Et₂Oで洗浄することによって、白色の固体のHCl 塩として、表題化合物を得た (5 . 8 g)。LC-MS : 364 [M + H]、727 [2 M + H]。¹H NMR (300 MHz, DMSO) : 8 . 00 - 7 . 97 (d, 4 H), 7 . 67 - 7 . 62 (m, 6 H), 7 . 47 - 7 . 28 (m, 8 H), 6 . 32 (s, 1 H), 6 . 09 (s, 1 H), 4 . 13 - 4 . 06 (m, 2 H), 3 . 95 - 3 . 78 (m, 2 H), 3 . 60 (s, 1 H), 3 . 22 - 3 . 08 (m, 3 H), 2 . 95 - 2 . 65 (m, 2 H), 1 . 99 - 1 . 79 (m, 4 H), 1 . 30 - 0 . 87 (m, 9 H)。

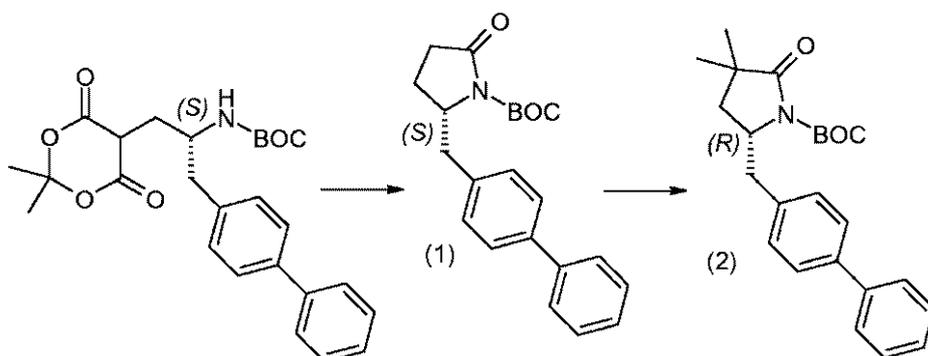
10

【0572】

(R) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 , 2 - ジメチル - ペンタン酸エチルエステル

【0573】

【化208】



20

[(S) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 2 - (2 , 2 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - [1 , 3] ジオキサン - 5 - イル) - エチル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (46 g、0 . 1 mol) の無水トルエン (300 mL) 溶液を、窒素下で3時間還流させた。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 10 : 1) で精製することによって、淡黄色の固体として化合物1を得た (27 g)。LC-MS : 374 [M + Na]、725 [2 M + Na]。

30

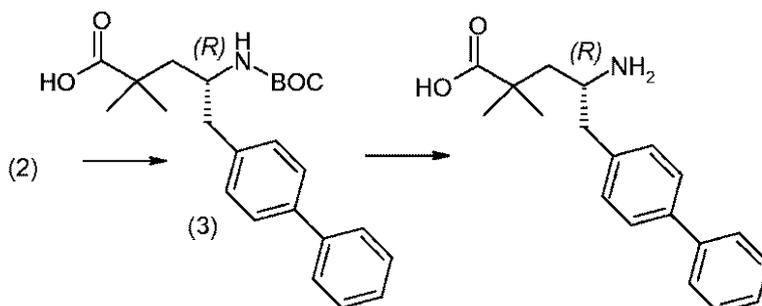
【0574】

化合物1 (6 . 2 g、17 . 6 mmol) の無水THF (100 mL) 溶液に、窒素下 - 78 で、LiHMDSのTHF (39 mL、39 mmol) 溶液を加えた。この混合物を - 78 で2時間攪拌し、次いでヨウ化メチル (7 . 5 g、53 mmol) を加えた。 - 78 で0 . 5時間攪拌後、この混合物を室温に温め、室温で3時間攪拌した。この混合物を - 10 に冷却後、反応を飽和水性NH₄Cl (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL × 4) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl (300 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 10 : 1) でさらに精製することによって、淡黄色の固体として、化合物2を得た (5 . 7 g)。LC-MS : 402 [M + Na]、781 [2 M + Na]。

40

【0575】

【化209】



10

化合物2 (5.7 g, 15 mmol) のアセトン (120 mL) 溶液に、窒素下 - 5 で、1 M NaOH (60 mL, 60 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、室温で20時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残留物を水 (250 mL) で希釈し、EtOAc (150 mL) で洗浄した。0 で、水層のpHを6 MのHClで2に調整し、固体を濾過し、真空中で乾燥させることによって、白色の固体として、粗製の化合物3を得た (5 g)。LC-MS: 420 [M+Na], 817 [2M+Na]。

【0576】

粗製の化合物3 (5 g, 12.7 mmol) の無水EtOH (300 mL) 溶液に、窒素下、-30 でSOCl₂ (13.4 mL, 190 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、室温で20時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残留物を無水Et₂Oで洗浄することによって、白色の固体のHCl塩として、表題化合物を得た (3.7 g)。LC-MS: 326 [M+H], 651 [2M+H]。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 7.86 (s, 3H), 7.67 - 7.64 (m, 4H), 7.49 - 7.33 (m, 5H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 2H), 1.17 - 1.12 (m, 9H)。

20

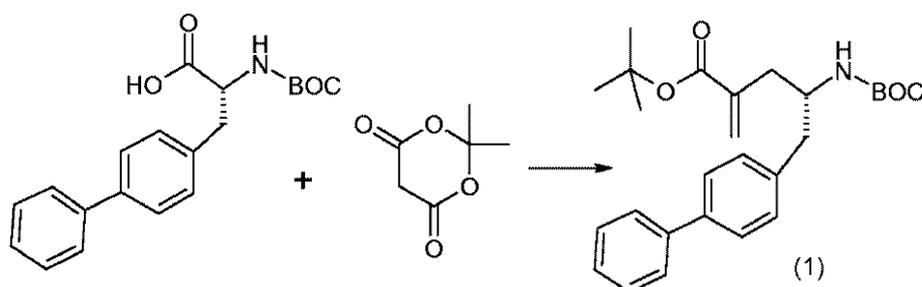
【0577】

1 - ((R) - 2 - アミノ - 3 - ビフェニル - 4 - イル - プロピル) - シクロプロパンカルボン酸

30

【0578】

【化210】



40

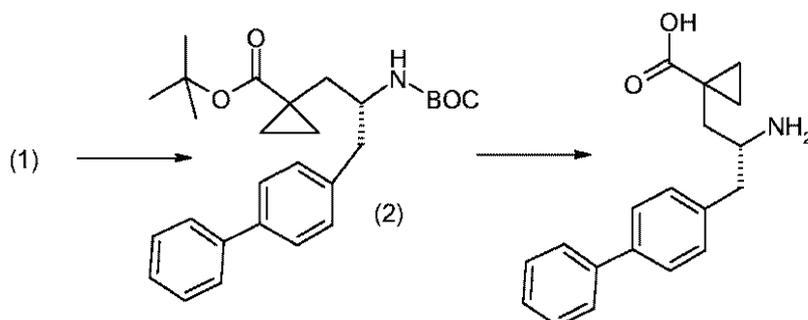
DCM (100 mL) 中のBOC-D-4,4'-ビフェニルアラニン (11.3 g, 33.1 mmol, 1.0当量)、4-ジメチルアミノピリジン (6.5 g, 53.0 mmol, 1.6当量)、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4,6-ジオン (5.3 g, 36.4 mmol, 1.1当量) が入っているフラスコに、DCM (38.1 mL) 中1 MのDCCを、0 で30分間にわたり加えた。この混合物を0 で6時間維持し、生成した沈殿物を濾別した。濾液を水性10% KHSO₄ (2 x 50 mL) で洗浄し、次いで乾燥させた。0 で、溶液をAcOH (20 mL) で酸性化し、水素化ホウ素ナトリウム (3.1 g, 82.7 mmol, 2.5当量) を、30分間にわたり3回に分けて加えた。この混合物を0 で3時間維持し、水で洗浄し、乾燥させ、次いで真空下で濃縮

50

した。粗製物質をクロマトグラフィー（0～40% EtOAc / ヘキサン勾配）で精製した。t-ブチルアルコール（70 mL）中のエシェンモーザー塩（15.9 g、86.0 mmol）を加え、生成した混合物を65℃で一晩撹拌した。この混合物を濃縮し、Et₂O（10 mL）を加えた。次いで、有機溶液を飽和水性NaHCO₃（10 mL）および10% KHSO₄（10 mL）で洗浄した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー（0～40% EtOAc / ヘキサン勾配）で精製することによって、化合物1を得た（3.3 g）。

【0579】

【化211】



ジメチルスルホキシド（50 mL）中のトリメチルスルホキソニウムヨード（2.0 g、9.2 mmol、1.0当量）をNaH（366 mg、9.2 mmol、1.1当量）と合わせ、室温で15分間撹拌した。これに、ジメチルスルホキシド（50 mL）に溶解させた化合物1（3.6 g、8.3 mmol、1.0当量）を加えた。生成した混合物を室温で一晩撹拌した。溶液を飽和水性NaCl（50 mL）と混合し、EtOAc（3×10 mL）で抽出し、有機層を飽和水性NaCl（2×50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒の蒸発後、粗製の反応物をクロマトグラフィー（0～40% EtOAc / ヘキサン勾配）で精製することによって、化合物2、1-((R)-3-ピフェニル-4-イル-2-t-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-シクロプロパンカルボン酸t-ブチルエステルを得た。TFA（200 μL）およびDCM（500 μL）を加え、生成した混合物を30分間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、トルエン（2×）で共沸することによって、表題化合物を得た。

【0580】

アッセイ1

ヒトおよびラットNEP、ならびにヒトACEにおける阻害剤効力の定量化（IC₅₀）のためのインビトロアッセイ

ヒトおよびラットネプリライシン（EC3.4.24.11；NEP）ならびにヒトアンジオテンシン変換酵素（ACE）での化合物の阻害活性を、以下に記載されているインビトロアッセイを使用して決定した。

【0581】

ラット腎臓からのNEP活性の抽出

Sprague Dawleyラット成体の腎臓からラットNEPを調製した。全腎臓を冷たいリン酸緩衝生理食塩水（PBS）の中で洗浄し、氷冷した溶解緩衝剤（1% Triton X-114、150 mM NaCl、50 mM トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（トリス）pH 7.5；Bordier（1981年）J. Biol. Chem. 256巻：1604～1607頁）の中に、腎臓1グラムあたり5 mLの緩衝剤の比率で入れた。ポリロン手持ち組織粉碎機を使用して氷上で試料をホモジナイズした。スイングバケットローターで、3℃で5分間、1000×gでホモジネートを遠心分離した。ペレットを20 mLの氷冷した溶解緩衝剤中に再懸濁させ、氷上で30分間インキュベートした。次いで試料（15～20 mL）を、25 mLの氷冷したクッション緩衝剤（6% w/v スクロース、50 mM pH 7.5 トリス、150 mM NaCl、0.06% Triton X-114）の上に重ね、3～5分間37℃に加熱し、スイングバ

10

20

30

40

50

ケットローターで、室温で3分間、1000×gで遠心分離した。2つの上部の層を吸引して、膜画分を豊富に含有する粘性の油性の沈殿物を残した。グリセロールを濃度50%まで加え、試料を-20℃で保存した。標準としてウシ血清アルブミン(BSA)を用いて、BCA検出システムで、タンパク質濃度を定量した。

【0582】

酵素阻害アッセイ

組換え型ヒトNEPおよび組換え型ヒトACEを購入して得た(R&D Systems、Minneapolis、MN、カタログ番号はそれぞれ1182-ZNおよび929-ZN)。蛍光発生ペプチド基質Mca-D-Arg-Arg-Leu-Dap-(Dnp)-OH(Medeirosら、(1997年) Braz. J. Med. Biol. Res. 30巻:1157~62頁; Anaspec、San Jose、CA)およびAbz-Phe-Arg-Lys(Dnp)-Pro-OH(Araujoら、(2000年) Biochemistry、39巻:8519~8525頁; Bachem、Torrance、CA)をNEPおよびACEアッセイにそれぞれ使用した。

10

【0583】

このアッセイは、アッセイ緩衝剤(NEP:50mM HEPES、pH7.5、100mM NaCl、0.01%ポリエチレングリコールソルビタンモノラウレート(Tween-20)、10μM ZnSO₄; ACE:50mM HEPES、pH7.5、100mM NaCl、0.01% Tween-20、1μM ZnSO₄)中で、蛍光発生ペプチド基質を濃度10μMで使用して、384ウェル白色不透明プレート内で、37℃で実施した。それぞれの酵素は、37℃で20分後に1μMの基質を定量的にタンパク質分解するような濃度で使用した。

20

【0584】

10μM~20pMの濃度範囲にわたり試験化合物を評価した。試験化合物を酵素に加え、37℃で30分間インキュベートしてから、基質の添加により反応を開始した。反応は、37℃でのインキュベーションから20分後に、氷酢酸を最終濃度3.6%(v/v)まで加えることによって停止した。

【0585】

プレートは、励起波長および発光波長をそれぞれ320nmおよび405nmに設定した蛍光光度計で読み取った。以下の式

30

$$= \frac{v_0}{[1 + (I/K')]}$$

(式中、 v は反応速度であり、 v_0 は無阻害の反応速度であり、 I は阻害剤の濃度であり、 K' はみかけの阻害定数である)を使用して、データの非線形回帰により阻害定数を得た(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)。

【0586】

本発明の化合物をこのアッセイで試験し、ヒトNEPでの pK_i 値を以下の通り有することが判明した。概して、プロドラッグ化合物は、このインビトロアッセイにおいて酵素を阻害しなかったか、または活性が予期されなかったので、プロドラッグを試験しなかったか(n.d.)のいずれかであった。

【0587】

40

【表 1】

実施例	pK _i
1	7.0~7.9
2A	≧9
2B	n.d.
2C	n.d.
2D	n.d.
2E	n.d.
2F	≧9
2G	8.0~8.9
2H	≧9
2I	8.0~8.9
2J	7.0~7.9
2K	n.d.
2L	n.d.
2M	n.d.
2N	≧9
2O	n.d.
2P	n.d.
2Q	n.d.
2R	n.d.
2S	n.d.
2T	≧9
2U	≧9
2V	≧9
2W	
3A	≧9
3B	n.d.
3C	n.d.
3D	≧9
4	8.0~8.9
5-1	≧9
5-2	n.d.
5-3	n.d.
5-4	n.d.
5-5	≧9
5-6	n.d.
5-7	n.d.
5-8	n.d.
5-9	≧9
5-10	n.d.
5-11	n.d.
5-12	n.d.

実施例	pK _i
5-13	≧9
5-14	≧9
5-15	≧9
5-16	n.d.
5-17	≧9
6A	≧9
6B	n.d.
7A	n.d.
7B	≧9
8-1	n.d.
8-2	≧9
8-3	≧9
8-4	8.0~8.9
8-5	8.0~8.9
8-6	7.0~7.9
9A	8.0~8.9
9B	n.d.
10	8.0~8.9
11-1	8.0~8.9
11-2	≧9
11-3	7.0~7.9
11-4	8.0~8.9
12	7.0~7.9
13	8.0~8.9
14A	≧9
14B	n.d.
14C	8.0~8.9
14D	n.d.
14E	n.d.
14F	8.0~8.9
14G	n.d.
14H	n.d.
14I	n.d.
14J	n.d.
14K	n.d.
14L	n.d.
15	7.0~7.9
16	8.0~8.9

10

20

30

40

n.d. = 決定せず

麻酔下のラットにおけるACE活性およびNEP活性についての薬力学的(PD)アッセイ

正常血圧を有するオスのSprague Dawleyラットに120mg/kg(i.p.)のイナクチンを用いて麻酔する。麻酔下においたら、頸静脈、頸動脈(PE50管)および膀胱(フレアPE50管)のカテーテルをカニューレ処置し、気管切開術を実施して(テフロン(登録商標)針、サイズ14ゲージ)、自発的な呼吸を促す。次いで動物に60分間の安定化期間をもうけ、この期間中、5mL/kg/hの生理食塩水(0.9%)を持続的に注入し続けることによって、動物の水分補給を保ち、確実に尿を生成するようにする。加熱パッドを使用することにより、実験全体を通して体温を維持する。60分間の安定化期間の終わりに、動物に、15分間隔で、Ang I(1.0µg/kg、ACE阻害剤活性)を静脈内に(i.v.)2回投与で投与する。Ang Iの第2回目の投与から15分後、動物をビヒクルまたは試験化合物で処置する。5分後に、動物の心房にナトリウム利尿ペプチド(ANP; 30µg/kg)のボーラスi.v.注射でさらに処置する。ANP処置直後から尿収集(予め秤量したエッペンドルフ管へ)を開始し、60分間継続する。尿収集から30分の時点および60分の時点で、動物をAng Iで再度チャレンジする。Notocordシステム(Kalamazoo、MI)を使用して、血圧測定をする。尿試料は、cGMPアッセイで使用するまで-20で凍結する。市販のキット(Assay Designs、Ann Arbor、Michigan、Cat.No.901-013)を使用して、酵素免疫アッセイで尿cGMP濃度を決定する。尿容積は、重量測定法で決定する。尿のcGMP産出量を、尿産出量と尿cGMP濃度の積として計算する。Ang Iへの昇圧反応の阻害(%)を定量化することによって、ACE阻害を評価する。NEP阻害は、尿のcGMP産出量におけるANP誘発性上昇の増強を定量化することによって評価する。

【0588】

アッセイ3

意識のある高血圧SHRモデルの抗高血圧作用のインビボでの評価

自然発症の高血圧ラット(SHR、14~20週齢)を、試験場所に到着してから最低でも48時間、そこに順応させ、飼料および水を自由摂取させる。血圧記録のため、これらの動物には、小型のげっ歯類用の無線送信機(テレメトリーユニット; DSIModel TA11PA-C40またはC50-PXT、Data Science Inc.、USA)を手術で移植する。送信機に接続されているカテーテルの先端を、腸骨の二分枝の上側の下行大動脈に挿入し、組織接着剤で適当な場所に固定する。非吸収性縫合で、腹腔の切開を閉じながら、送信機を腹腔内に保ち、腹腔の壁に固定する。外皮を縫合して閉じ、ステープルでとめる。動物は、適当な術後のケアを行いながら回復させる。実験の当日、これらのケージ内の動物をテレメトリーレシーバユニットの最上部に置いて、試験環境およびベースライン記録に順応させる。少なくとも2時間のベースライン測定を取った後、次いで動物にビヒクルまたは試験化合物を投与し、これに続いて、投与後24時間の血圧測定を行う。研究期間中、Notocordソフトウェア(Kalamazoo、MI)を使用して、データを持続的に記録し、電子デジタル信号として保存する。測定したパラメータは、血圧(心臓収縮期、心臓拡張期および平均の動脈圧力)および心拍である。

【0589】

アッセイ4

意識のある高血圧DOCA塩ラットモデルの抗高血圧作用のインビボでの評価

CDラット(オス、成体、200~300グラム、Charles River Laboratory、USA)は、試験場所に到着してから最低でも48時間そこに順応させ、それから高塩分の食餌を与える。高塩分の食餌(食物中8%または飲料水中1%のNaCl)の開始から一週間後、デオキシコルチコステロン酢酸塩(DOCA)のペレット(100mg、90日間の放出時間、Innovative Research of America、Sarasota、FL)を皮下移植し、片側腎摘出術を実施する。ここで、動物にはまた、小型のげっ歯類用無線送信機を血圧測定のために手術で移植する(

詳細についてはアッセイ3を参照されたい)。動物は、適当な術後のケアを行いながら回復させる。研究の設計、データ記録、および測定するパラメータは、アッセイ3に対して記載されたものと同様である。

【0590】

アッセイ5

意識のある高血圧Dahl/SSラットモデルにおける抗高血圧作用のインビボでの評価

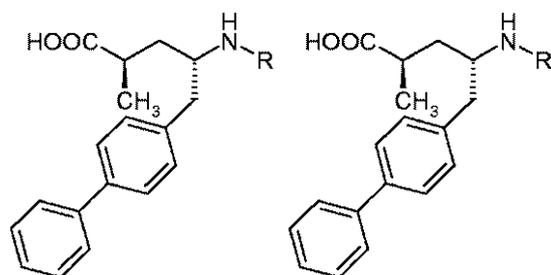
オスの、Dahl塩感受性ラット(Dahl/SS、6~7週齢、Charles River Laboratory、USA)を、試験場所に到着してから少なくとも48時間そこに順応させ、それから8%NaCl高塩分の食餌を与え(TD.92012、Harlan、USA)、次いで血圧測定のために小型のげっ歯類用無線送信機を手術で移植する(詳細についてはアッセイ3を参照されたい)。動物は、適当な術後のケアを行いながら回復させる。高塩分の食餌の開始から約4~5週目に、これらの動物は高血圧になると予想される。高血圧レベルが確認されたら、高塩分の食餌を継続してこれらの高血圧レベルを維持しながら、これらの動物を研究に使用する。研究の設計、データ記録、および測定するパラメータは、アッセイ3に記載されたものと同様である。

【0591】

(比較例1)

【0592】

【化212】



(2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-4-(オキサリル-アミノ)-ペンタン酸(比較化合物A; R = -C(O)-COOH)

(2R, 4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル(HCl塩; 527mg、0.2mmol)およびエチルオキサリルクロリド(18.4μL、1.1当量)を、DMF(0.3mL)/DCM(0.3mL)中のDIPEA(52.2μL、0.3mmol)と合わせた。反応が完了するまで、この混合物を室温で攪拌した。溶媒を除去し、残渣をEtOH(750μL)および1M水性NaOH(750μL)中に溶解させ、室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を分取HPLCで精製することによって、比較化合物Aを得た(11.2mg、100%純度)。C₂₀H₂₁NO₅に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 356.14; 測定値: 356.2。

【0593】

(2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸(比較化合物B; R = -C(O)-(CH₂)₂-COOH)

(2R, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-2-メチル-ペンタン酸エチルエステル(Na塩; 400mg、923μmol)をEtOH(7mL、0.1モル)、次いでTHF(6mL、0.1モル)と混合した。次いで1M水性NaOH(2.8mL、2.8mmol)を加え、生成した混合物を室温で4時間攪拌し、次いで濃縮した。生成物を分取HPLC(0.5%TFAを含む、10~60%MeCN:水)で精製することによって、比較化合物Bを得た(150mg、97%純度)。C₂₂H₂₅NO₅に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 384.

17 ; 測定値 : 384.6。

【0594】

比較化合物AおよびBを、アッセイ1に記載されている通りに試験し、ヒトNEPでの pK_i 値を以下の通り有することを見出した。

【0595】

【化213】

化合物	R	pK_i
比較化合物A	-C(O)-COOH	8.2
比較化合物B	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	8.2

10

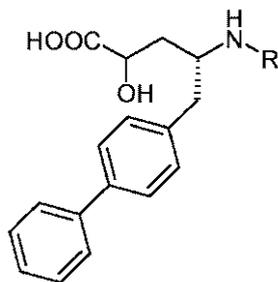
データは、比較化合物AおよびBは、NEPの阻害に対して同じ pK_i 値を有することを示している。

【0596】

(比較例2)

【0597】

【化214】



20

(R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - (2 - カルボキシアセチルアミノ) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (比較化合物C ; R = -C(O)-CH₂-COOH)

(R) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (HCl塩 ; 60.3 mg、0.2 mmol) およびメチルマロニルクロリド (21 μL、0.2 mmol) を、DMF (5 mL) 中のDIPEA (84 μL、0.5 mmol) と合わせた。反応が完了するまで (1時間)、この混合物を室温で撹拌した。溶媒を除去し、残渣をMeOH (3 mL) および10N NaOH (250 μL) 中に溶解させ、反応が完了するまで (1時間)、60 で撹拌した。氷酢酸 (250 μL) を加え、生成物を減圧下で蒸発させ、分取HPLCで精製することによって、比較化合物Cを得た (6.3 mg、98%純度)。C₂₀H₂₁NO₆ に対するMS m/z [M+H]⁺ 計算値 : 372.14 ; 測定値 : 372.2。

30

【0598】

(R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - (3 - カルボキシプロピオニルアミノ) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (比較化合物D ; R = -C(O)-(CH₂)₂-COOH)

(R) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (HCl塩 ; 60.3 mg、0.2 mmol) および3 - (カルボメトキシ) プロピオニルクロリド (24 μL、0.2 mmol) を、DMF (5 mL) 中のDIPEA (84 μL、0.5 mmol) と合わせた。反応が完了するまで (1時間)、この混合物を室温で撹拌した。溶媒を除去し、残渣をMeOH (3 mL) および10N NaOH (250 μL) 中に溶解させ、反応が完了するまで (1時間)、60 で撹拌した。氷酢酸 (250 μL) を加え、生成物を減圧下で蒸発させ、分取HPLCで精製することによって、比較化合物Dを得た (8.0 mg、100%純度)。C₂₁H₂₃NO₆ に対するMS m/z [M+H]⁺ 計算値 : 386.15 ; 測定値 : 386.2。

40

【0599】

(R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - (4 - カルボキシブチリルアミノ) - 2 - ヒドロキシペンタン酸 (比較化合物E ; R = -C(O)-(CH₂)₃-COOH)

50

(R)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-ヒドロキシペンタン酸エチルエステル(HCl塩; 60.3 mg、0.2 mmol)およびメチル5-クロロ-5-オキソバレレート(31.7 mg、0.2 mmol)を、DMF(5 mL)中のDIPEA(84 μL、0.5 mmol)と合わせた。反応が完了するまで(1時間)、この混合物を室温で撹拌した。溶媒を除去し、残渣をMeOH(3 mL)および10N NaOH(250 μL)中で溶解させ、反応が完了するまで(1時間)、60 で撹拌した。氷酢酸(250 μL)を加え、生成物を減圧下で蒸発させ、分取HPLCで精製することによって、比較化合物Eを得た(8.7 mg、100%純度)。C₂₂H₂₅NO₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 400.17; 測定値: 400.2。

【0600】

実施例1の化合物ならびに比較化合物C、D、およびEをアッセイ1に記載されている通りに試験し、ヒトNEPでのpK_i値を以下の通り有することを見出した。

【0601】

【化215】

化合物	R	pK _i
実施例1	-C(O)-COOH	7.9
比較化合物C	-C(O)-CH ₂ -COOH	6.7
比較化合物D	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	7.4
比較化合物E	-C(O)-(CH ₂) ₃ -COOH	7.3

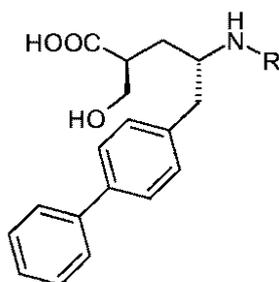
データは、実施例1の化合物は、NEPにおいて、比較化合物C、D、およびEよりも高い作用強度を有したことを示している。

【0602】

(比較例3)

【0603】

【化216】



(2S, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(2-カルボキシ-アセチルアミノ)-2-ヒドロキシメチルペンタン酸(比較化合物F; R = -C(O)-CH₂-COOH)

(2S, 4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-ヒドロキシメチルペンタン酸(HCl塩; 5 mg、10 μmol)を1M水性NaOH(119 μL、119 μmol)中に溶解させ、メチルマロニルクロリド(1.9 μL、18 μmol)およびMeCN(0.5 mL、10 mmol)の溶液にゆっくりと加えた。反応が完了するまで(一晚)、生成した溶液を室温で撹拌し、生成物を分取HPLCで精製することによって、比較化合物Fを得た(1.0 mg、95%純度)。C₂₁H₂₃NO₆に対するMS m/z [M+H]⁺計算値: 386.15; 測定値: 386.1。

【0604】

(2S, 4S)-5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシ-プロピオニルアミノ)-2-ヒドロキシメチルペンタン酸(比較化合物G; R = -C(O)-(CH₂)₂-COOH)

(2S, 4S)-4-アミノ-5-ビフェニル-4-イル-2-ヒドロキシメチルペンタン酸(HCl塩; 5 mg、10 μmol)を1M水性NaOH(119 μL、11

10

20

30

40

50

9 μmol) 中に溶解させ、3 - (カルボメトキシ) プロピオニルクロリド (2.2 μL 、18 μmol) および MeCN (0.5 mL、10 mmol) の溶液をゆっくりと加えた。反応が完了するまで (一晚)、生成した溶液を室温で攪拌し、生成物を分取 HPLC で精製することによって、比較化合物 G を得た (3.4 mg、95% 純度)。C₂₂H₂₅NO₆ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 400.17; 測定値: 400.3。

【0605】

(2S, 4S) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - (4 - カルボキシ - ブチリルアミノ) - 2 - ヒドロキシメチルペンタン酸 (比較化合物 H; R = -C(O)-(CH₂)₃-COOH)

(2S, 4S) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシメチル - ペンタン酸 (HCl 塩; (5 mg、10 μmol) を 1 M 水性 NaOH (119 μL 、119 μmol) 中に溶解させ、メチル 5 - クロロ - 5 - オキソバレレート (2.5 μL 、18 μmol) および MeCN (0.5 mL、10 mmol) の溶液にゆっくりと加えた。反応が完了するまで (一晚)、生成した溶液を室温で攪拌し、生成物を分取 HPLC で精製することによって、比較化合物 H を得た (3.0 mg、95% 純度)。C₂₃H₂₇NO₆ に対する MS m/z [M+H]⁺ 計算値: 414.18; 測定値: 414.7。

【0606】

実施例 5 A の化合物ならびに比較化合物 F、G、および H をアッセイ 1 に記載されている通りに試験し、ヒト NEP での pK_i 値を以下の通り有することを見出した。

【0607】

【化 217】

化合物	R	pK _i
実施例 5A	-C(O)-COOH	9.2
比較化合物 F	-C(O)-CH ₂ -COOH	8.2
比較化合物 G	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	9
比較化合物 H	-C(O)-(CH ₂) ₃ -COOH	8.6

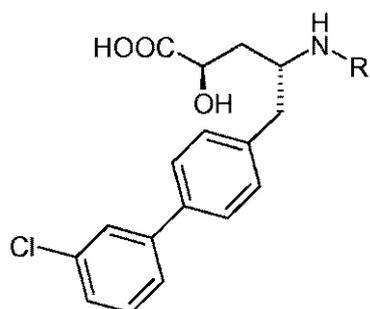
データは、実施例 5 A の化合物は、NEP において、比較化合物 F、G、および H より高い作用強度を有したことを示している。

【0608】

(比較例 4)

【0609】

【化 218】



(2R, 4R) - 4 - (2 - カルボキシ - アセチルアミノ) - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 (比較化合物 I; R = -C(O)-CH₂-COOH)

メチルマロニルクロリド (18.5 μL 、172 μmol) を、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (50.0 mg、144 μmol) および DIPEA (75.1 μL 、431 μmol) の DCM (1.5 mL、23.4 mmol) 溶液に加え、生成した混合物を室温

で30分間撹拌した。次いでこの混合物を濃縮することによって、黄色の液体を得た。1 M水性LiOH (719 μ L、719 μ mol)をこの油状物に滴下添加し、この混合物を60 で1時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、生成した残渣をAcOH (1.0 mL)中に溶解させ、分取HPLCで精製することによって、比較化合物Iを得た (2.0 mg、100%純度)。C₂₀H₂₀ClNO₆に対するMS m/z [M+H]⁺ 計算値：406.10；測定値：406.1。

【0610】

(2R, 4R) - 4 - (3 - カルボキシ - プロピオニルアミノ) - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 (比較化合物J；R = -C(O) - (CH₂)₂ - COOH)

3 - (カルボメトキシ)プロピオニルクロリド (21.2 μ L、172 μ mol)を、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (50.0 mg、144 μ mol)およびDIPEA (75.1 μ L、431 μ mol)のDCM (1.5 mL、23.4 mmol)溶液に加え、生成した混合物を室温で30分間撹拌した。次いでこの混合物を濃縮することによって、黄色の液体を得た。1 M水性LiOH (719 μ L、719 μ mol)をこの油状物に滴下添加し、この混合物を60 で1時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、生成した残渣をAcOH (1.0 mL)中に溶解させ、分取HPLCで精製することによって、比較化合物Jを得た (31.1 mg、100%純度)。C₂₁H₂₂ClNO₆に対するMS m/z [M+H]⁺ 計算値：420.11；測定値：420.2。

【0611】

(2R, 4R) - 4 - (4 - カルボキシ - ブチリルアミノ) - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 (比較化合物K；R = -C(O) - (CH₂)₃ - COOH)

メチル5 - クロロ - 5 - オキソバレレート (23.8 μ L、172 μ mol)を、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル (50.0 mg、144 μ mol)およびDIPEA (75.1 μ L、431 μ mol)のDCM (1.5 mL、23.4 mmol)溶液に加え、生成した混合物を室温で30分間撹拌した。次いでこの混合物を濃縮することによって、黄色の液体を得た。1 M水性LiOH (719 μ L、719 μ mol)をこの油状物に滴下添加し、この混合物を60 で1時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、生成した残渣をAcOH (1.0 mL)中に溶解させ、分取HPLCで精製することによって、比較化合物Kを得た (29.2 mg、100%純度)。C₂₂H₂₄ClNO₆に対するMS m/z [M+H]⁺ 計算値：434.13；測定値：434.2。

【0612】

実施例2Aの化合物ならびに比較化合物I、J、およびKをアッセイ1に記載されている通りに試験し、ヒトNEPでのpK_i値を以下の通り有することを見出した。

【0613】

【化219】

化合物	R	pK _i
実施例2A	-C(O)-COOH	9.7
比較化合物I	-C(O)-CH ₂ -COOH	8.4
比較化合物J	-C(O)-(CH ₂) ₂ -COOH	9.5
比較化合物K	-C(O)-(CH ₂) ₃ -COOH	9.3

データは、実施例2Aの化合物は、NEPにおいて、比較化合物I、J、およびKより高い作用強度を有したことを示している。

【0614】

本発明は、その特定の態様または実施形態を参照して記載してきたが、当業者であれば、本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更を行うことができるか

10

20

30

40

50

、または同等物に置換することができることを理解されよう。さらに、適用可能な特許法および規則で許される程度まで、本明細書中に引用されたすべての刊行物、特許および特許出願は、まるで各文書が個々に参照により本明細書中に組み込まれているのと同程度まで、これらの全体が参考として本明細書に援用されている。

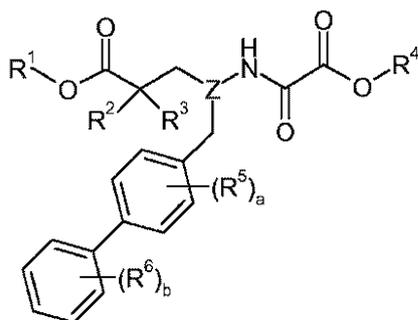
【0615】

(項目1)

式Iの化合物：

【0616】

【化220】



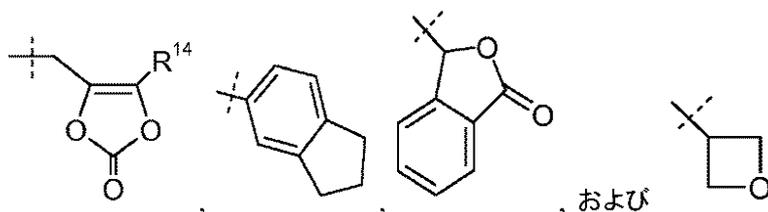
(I)

(式中、

R^1 は、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{13}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2-C_{1-6} アルキル、

【0617】

【化221】



から選択され、

R^{10} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH(R^{15})-NH_2$ 、 $-CH(R^{15})-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ から選択され、 R^{11} および R^{12} は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^{11} および R^{12} は、 $-(CH_2)_{3-6}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-$ 、もしくは $-(CH_2)_2O(C$

$H_2)_2$ -として一緒になり、 R^{13} は、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ベンジル、および $-NR^{11}R^{12}$ から選択され、 R^{14} は、 $-C_{1-6}$ アルキルまたは $-C_{0-6}$ アルキレン- C_{6-10} アリールであり、 R^{15} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、 R^2 は、 $-OR^{21}$ もしくは $-CH_2OR^{21}$ であり、 R^3 は、H もしくは $-CH_3$ であり、 R^{21} は、H、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-CH(R^{22})-NH_2$ 、 $-C(O)-CH(R^{22})-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、もしくは $-P(O)(OR^{23})_2$ であり、 R^{22} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、もしくはベンジルであり、 R^{23} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、もしくはフェニルであるか、または

10

20

30

40

50

R^2 は、 R^1 と一緒になって、 $-OCR^{15}R^{16}$ - もしくは $-CH_2O-CR^{15}R^{16}$ - を形成し、 R^3 は、H および $-CH_3$ から選択され、 R^{15} および R^{16} は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、および $-O-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択されるか、

もしくは R^{15} および R^{16} は、一緒になって、 $=O$ を形成するか、または

R^2 は、 R^3 と一緒になって、 $-CH_2-O-CH_2-$ もしくは $-CH_2-CH_2-$ を形成するか、または

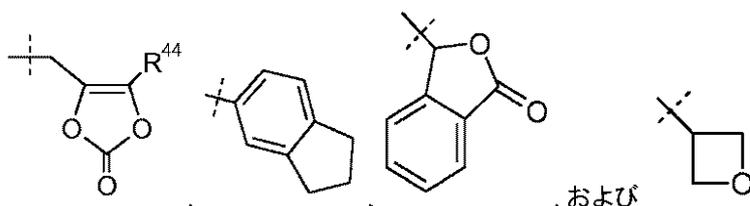
R^2 および R^3 は両方とも $-CH_3$ であり、

Z は、 $-CH-$ および $-N-$ から選択され、

R^4 は、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{40}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{41}R^{42}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{43}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2-C_{1-6} アルキル、

【0618】

【化222】



から選択され、

R^{40} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、 $-NR^{41}R^{42}$ 、 $-CH(R^{45})-NH_2$ 、 $-CH(R^{45})-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ から選択され、 R^{41} および R^{42} は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^{41} および R^{42} は、 $-(CH_2)_{3-6}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-$ 、もしくは $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ として一緒になり、 R^{43} は、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ベンジル、および $-NR^{41}R^{42}$ から選択され、 R^{44} は、 $-C_{1-6}$ アルキルまたは $-C_{0-6}$ アルキレン- C_{6-10} アリールであり、 R^{45} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、

a は、0 または 1 であり、 R^5 は、ハロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-CN$ から選択され、

b は、0 または 1~3 の整数であり、各 R^6 は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、および $-CF_3$ から選択され、

R^1 および R^4 における各アルキル基は、1~8 個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

前記ビフェニル上のメチレンリンカーは、1 または 2 つの $-C_{1-6}$ アルキル基またはシクロプロピルで場合によって置換されている)

または薬学的に許容されるその塩。

(項目 2)

R^1 が H である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R^1 が、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{13}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2-C_{1-6} アルキル、

10

20

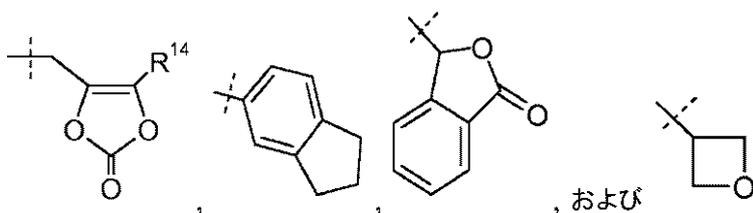
30

40

50

【0619】

【化223】



から選択されるか、

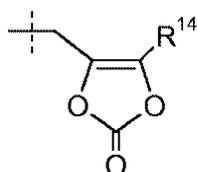
または R^1 が、 R^2 と一緒になって、 $-OCR^{15}R^{16}-$ もしくは $-CH_2O-CR^{15}R^{16}-$ を形成する、項目1に記載の化合物。 10

(項目4)

R^1 が、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、および

【0620】

【化224】



20

から選択され、

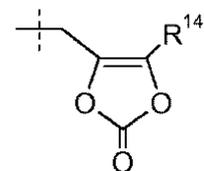
R^{10} が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、または $-CH[R^{15}]-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} が $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{15} が $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^1 における各アルキル基が、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換されている、項目1に記載の化合物。

(項目5)

R^1 が、H、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_6CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-CH_3$ 、および

【0621】

【化225】



40

から選択され、

R^{14} が $-CH_3$ である、項目4に記載の化合物。

(項目6)

R^2 が $-OR^{21}$ であり、 R^3 が H であり、 R^{21} が H である、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目7)

R^2 が $-OR^{21}$ であり、 R^3 が $-CH_3$ であり、 R^{21} が H である、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目8)

50

R^2 が $-CH_2OR^{21}$ であり、 R^3 が H であり、 R^{21} が H である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

R^2 が $-CH_2OR^{21}$ であり、 R^3 が $-CH_3$ であり、 R^{21} が H である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 10)

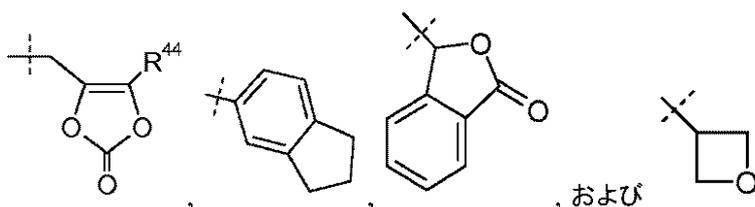
R^4 が H である、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 11)

R^4 が、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- O - C_{1-8} アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- O - C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{40}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{41}R^{42}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{43}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2 - C_{1-6} アルキル、

【0622】

【化226】



10

20

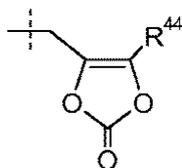
から選択される、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 12)

R^4 が、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- O - C_{1-8} アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- O - C_{6-10} アリール、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、および

【0623】

【化227】



30

から選択され、 R^{44} が $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^4 における各アルキル基が、1 ~ 8 個のフルオロ原子で場合によって置換されている、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

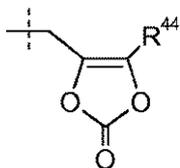
(項目 13)

R^4 が、H、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3-O-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-O$ -フェニル、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、および

【0624】

40

【化228】



から選択され、 R^{44} が $-CH_3$ である、項目12に記載の化合物。

(項目14)

aが0であるか、またはaが1であり、かつ R^5 がハロゲンである、項目1から13のいずれか一項に記載の化合物。 10

(項目15)

bが0であるか、またはbが1であり、かつ R^6 がハロゲンであるか、またはbが2であり、かつ各 R^6 が、独立して、ハロゲンおよび $-CH_3$ から選択される、項目1から14のいずれか一項に記載の化合物。

(項目16)

aが0であり、かつbが0であるか、または
aが0であり、bが1であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは4'-フルオロであるか、または
aが0であり、bが2であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、5'-クロロもしくは2'-メチル、5'-クロロもしくは2',5'-ジクロロであるか、または 20
aが1であり、 R^5 が3'-クロロであり、かつbが0であるか、または
aが1であり、 R^5 が3'-クロロであり、bが1であり、かつ R^6 が3'-クロロであるか、または
aが1であり、 R^5 が3'-クロロであり、bが2であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、5'-クロロである、項目1に記載の化合物。

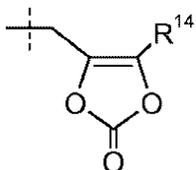
(項目17)

R^1 が、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C(O)R^{10}$ 、および

【0625】

【化229】

30



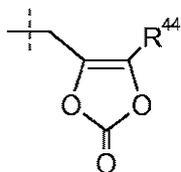
から選択され、 R^{10} が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、または $-CH[R^{15}] - NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} が $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{15} が $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^1 における各アルキル基が、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換されており、 40

Zが、 $-CH-$ および $-N-$ から選択され、

R^4 が、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{6-10}$ アリール、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、および

【0626】

【化230】



から選択され、 R^{44} が $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^4 における各アルキル基が、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

aが0であり、かつbが0であるか、またはaが0であり、bが1であり、かつ R^6 がハロであるか、またはaが0であり、bが2であり、かつ一方の R^6 がハロであり、他方の R^6 が、ハロもしくは $-CH_3$ であるか、またはaが1であり、 R^5 がハロであり、かつbが0であるか、またはaが1であり、 R^5 がハロであり、bが1であり、かつ R^6 がハロであるか、またはaが1であり、 R^5 がハロであり、bが2であり、かつ各 R^6 がハロであり、

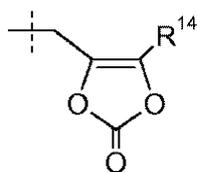
前記ビフェニル上のメチレンリンカーが、2つの $-CH_3$ 基で場合によって置換されている、項目6に記載の化合物。

(項目18)

R^1 が、 H 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_6CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-CH_3$ 、および

【0627】

【化231】

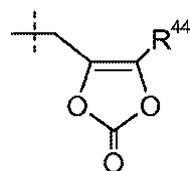


から選択され、 R^{14} が $-CH_3$ であり、

R^4 が、 H 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_3-O-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ フェニル、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、および

【0628】

【化232】



から選択され、 R^{44} が $-CH_3$ であり、

aが0であり、かつbが0であるか、またはaが0であり、bが1であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは4'-フルオロであるか、またはaが0であり、bが2であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、5'-クロロもしくは2'-メチル、5'-クロロもしくは2',5'-ジクロロであるか、またはaが1であ

10

20

30

40

50

り、 R^5 が3-クロロであり、かつ b が0であるか、または a が1であり、 R^5 が3-クロロであり、 b が1であり、かつ R^6 が3'-クロロであるか、または a が1であり、 R^5 が3-クロロであり、 b が2であり、かつ R^6 が2'-フルオロ、5'-クロロである、項目17に記載の化合物。

(項目19)

R^1 が、Hまたは $-C_{1-8}$ アルキルであり、 Z が $-N-$ であり、 R^4 が、Hまたは $-C_{1-8}$ アルキルであり、 a および b が0である、項目7に記載の化合物。

(項目20)

R^1 および R^4 がHである、項目19に記載の化合物。

(項目21)

R^1 が、Hまたは $-C_{1-8}$ アルキルであり、 Z が $-CH-$ であり、 R^4 が、Hまたは $-C_{1-8}$ アルキルであり、 a が0であるか、または a が1であり、かつ R^5 が八口であり、 b が0であるか、または b が1もしくは2であり、かつ R^6 が八口であり、前記ピフェニル上のメチレンリンカーが、2つの $-CH_3$ 基で場合によって置換されている、項目8に記載の化合物。

10

(項目22)

R^1 が、H、 $-CH_2CH_3$ 、または $-(CH_2)_3CH_3$ であり、 R^4 がHであり、 a が0であるか、または a が1であり、かつ R^5 が3-クロロであり、 b が0であるか、または b が1であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは4'-フルオロである、項目21に記載の化合物。

20

(項目23)

R^1 が、Hまたは $-C_{1-8}$ アルキルであり、 Z が $-CH-$ であり、 R^4 が、Hまたは $-C_{1-8}$ アルキルであり、 a が0であり、かつ b が0であるか、または b が1であり、かつ R^6 が八口である、項目9に記載の化合物。

(項目24)

R^1 が、Hまたは $-CH_2CH_3$ であり、 R^4 が、Hまたは $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり、 b が0であるか、または b が1であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは4'-フルオロである、項目23に記載の化合物。

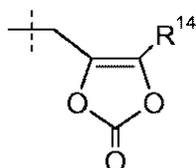
(項目25)

R^1 が、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OC(O)R^{10}$ 、および

30

【0629】

【化233】



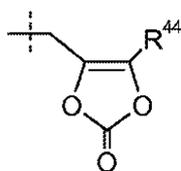
から選択され、 R^{10} が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、または $-CH[R^{15}]-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} が $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{15} が $-CH(CH_3)_2$ であり、 R^1 における各アルキル基が、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

40

R^4 が、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン $-O-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン $-O-C_{6-10}$ アリール、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、および

【0630】

【化234】



から選択され、 R^{44} が $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^4 における各アルキル基が、1~8個のフルオロ原子で場合によって置換されており、

aが0であり、かつbが0であるか、またはaが0であり、bが1であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、3'-フルオロ、3'-クロロ、もしくは4'-フルオロであるか、またはaが0であり、bが2であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、5'-クロロもしくは2'-メチル、5'-クロロもしくは2',5'-ジクロロであるか、またはaが1であり、 R^5 が3'-クロロであり、かつbが0であるか、またはaが1であり、 R^5 が3'-クロロであり、bが1であり、かつ R^6 が3'-クロロであるか、またはaが1であり、 R^5 が3'-クロロであり、bが2であり、かつ R^6 が、2'-フルオロ、5'-クロロであり、

前記ビフェニル上のメチレンリンカーが、2つの $-CH_3$ 基で場合によって置換されている、項目1に記載の化合物。

(項目26)

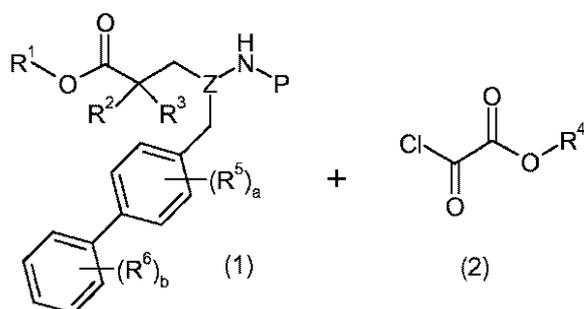
R^2 が、 $-OR^{21}$ または $-CH_2OR^{21}$ であり、 R^3 が、Hまたは $-CH_3$ であり、 R^{21} がHである、項目25に記載の化合物。

(項目27)

式1の化合物を、式2の化合物とカップリングすることによって、式Iの化合物を生成するステップ

【0631】

【化235】



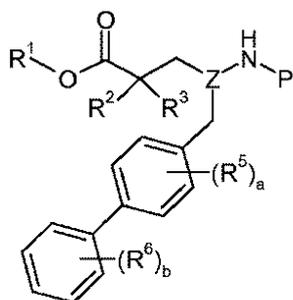
(式中、 $R^1 \sim R^6$ 、a、およびbは項目1で定義された通りであり、Pは、Hおよびアミノ保護基から選択され、前記アミノ保護基は、t-ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、およびt-ブチルジメチルシリルから選択される)を含み、Pがアミノ保護基である場合、前記式1の化合物を脱保護するステップをさらに含む、項目1から26のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセス。

(項目28)

式1の化合物：

【0632】

【化236】



(1)

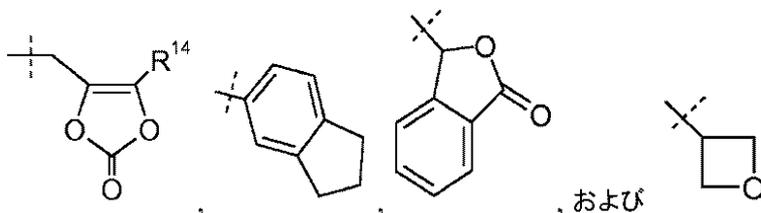
10

(式中、

R^1 は、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{6-10} アリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-9} ヘテロアリール、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-[(CH_2)_2O]_{1-3}CH_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{13}$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレンモルホリニル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- SO_2-C_{1-6} アルキル、

【0633】

【化237】



20

から選択され、

R^{10} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH(R^{15})-NH_2$ 、 $-CH(R^{15})-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$ から選択され、 R^{11} および R^{12} は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R^{11} および R^{12} は、 $-(CH_2)_{3-6}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3$ 、もしくは $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$ として一緒になり、 R^{13} は、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ベンジル、および $-NR^{11}R^{12}$ から選択され、 R^{14} は、 $-C_{1-6}$ アルキルまたは $-C_{0-6}$ アルキレン- C_{6-10} アリールであり、 R^{15} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、またはベンジルであり、

30

R^2 は、 $-OR^{21}$ もしくは $-CH_2OR^{21}$ であり、 R^3 は、H もしくは $-CH_3$ であり、 R^{21} は、H、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-CH(R^{22})-NH_2$ 、 $-C(O)-CH(R^{22})-NHC(O)O-C_{1-6}$ アルキル、もしくは $-P(O)(OR^{23})_2$ であり、 R^{22} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、もしくはベンジルであり、 R^{23} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、もしくはフェニルであるか、または

40

R^2 は、 R^1 と一緒になって、 $-OCR^{15}R^{16}$ もしくは $-CH_2O-CR^{15}R^{16}$ を形成し、 R^3 は、H および $-CH_3$ から選択され、 R^{15} および R^{16} は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、および $-O-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択されるか、もしくは R^{15} および R^{16} は、一緒になって、 $=O$ を形成するか、または

R^2 は、 R^3 と一緒になって、 $-CH_2-O-CH_2$ もしくは $-CH_2-CH_2$ を形成するか、または

R^2 および R^3 は両方とも $-CH_3$ であり、

Z は、 $-CH$ および $-N$ から選択され、

50

a は、0 または 1 であり、 R^5 は、ハロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-CN$ から選択され、

b は、0 または 1 ~ 3 の整数であり、各 R^6 は、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、および $-CF_3$ から選択され、

R^1 および R^4 における各アルキル基は、1 ~ 8 個のフルオロ原子で場合によって置換されており、前記ビフェニル上のメチレンリンカーは、1 または 2 つの $-C_{1-6}$ アルキル基またはシクロプロピルで場合によって置換されており、

P は、H であるか、または *t*-ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、トリメチルシリル、および *t*-ブチルジメチルシリルから選択されるアミノ保護基である)

10

またはその塩。

(項目 29)

項目 1 から 26 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物。

(項目 30)

アデノシン受容体アンタゴニスト、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 β_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 β_2 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、二重作用性 β_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ β_2 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、進行糖化終末産物ブレイカー、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害剤、アミノペプチダーゼ阻害剤、アンドロゲン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤および二重作用性アンジオテンシン変換酵素/ネプリライシン阻害剤、アンジオテンシン変換酵素 2 アクチベーターおよび刺激物質、アンジオテンシン-ⅠⅠワクチン、抗凝血剤、抗糖尿病剤、下痢止剤、抗緑内障剤、抗脂質剤、抗侵害受容性剤、抗血栓剤、 AT_1 受容体アンタゴニストおよび二重作用性 AT_1 受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤および多官能性アンジオテンシン受容体遮断剤、ブラジキニン受容体アンタゴニスト、カルシウムチャンネル遮断剤、チマーゼ阻害剤、ジゴキシン、利尿剤、ドーパミンアゴニスト、エンドセリン変換酵素阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、エストロゲン、エストロゲン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤、筋弛緩剤、ナトリウム利尿ペプチドおよびこれらの類似体、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体アンタゴニスト、ネプリライシン阻害剤、一酸化窒素ドナー、非ステロイド性抗炎症剤、N-メチル *D*-アスパラギン酸受容体アンタゴニスト、オピオイド受容体アゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン類似体、プロスタグランジン受容体アゴニスト、レニン阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ナトリウムチャンネル遮断剤、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激物質およびアクチベーター、三環式抗うつ剤、パソプレッシン受容体アンタゴニストならびにこれらの組合せから選択される治療剤をさらに含む、項目 29 に記載の薬学的組成物。

20

30

(項目 31)

前記治療剤が AT_1 受容体アンタゴニストである、項目 30 に記載の薬学的組成物。

(項目 32)

療法で使用するための、項目 1 から 26 のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目 33)

高血圧、心不全、または腎疾患の処置において使用するための、項目 32 に記載の化合物。

(項目 34)

高血圧、心不全、または腎疾患を処置するための医薬の製造のための、項目 1 から 26 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/216 (2006.01)	A 6 1 K	31/216
A 6 1 K	31/27 (2006.01)	A 6 1 K	31/27
A 6 1 K	31/357 (2006.01)	A 6 1 K	31/357
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
		A 6 1 P	13/12

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ヒューズ, アダム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 0 2, ベルモント, ジャドソン ストリート 1 2 2 1

(72)発明者 フェンスター, エリック

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 6 6, サン ブルーノ, ナショナル アベニュー 1 0 0 0, アパートメント 4 1 6

(72)発明者 フルーリー, メリッサ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 5, サン フランシスコ, ディヴィサデロ ストリート 1 0 2 3

(72)発明者 ジェンドロン, ローランド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 0, サン フランシスコ, 24ティーエイチ ストリート 2 6 3 7, ユニット 5

(72)発明者 モラン, エドモンド ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 2 7, サン フランシスコ, チャベス 1 3 1

審査官 小川 由美

(56)参考文献 米国特許出願公開第2010/0305145(US, A1)

特表2010-515698(JP, A)

特表2011-510097(JP, A)

国際公開第2010/136493(WO, A1)

特開平05-310664(JP, A)

特表2014-503534(JP, A)

特表2014-508755(JP, A)

Ksander, Gary M.; Ghai, Raj D.; deJesus, Reynalda; Diefenbacher, Clive; Yuan, Andrew; Berry, Carol; Sakane, Yumi; Trapani, Angelo, Dicarboxylic Acid Dipeptide Neutral Endop
eptidase Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 1995年, 38(10), 1689-1700

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C, C 0 7 D, A 6 1 K

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)