

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5944921号  
(P5944921)

(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
<b>C O 7 D 213/81 (2006.01)</b>	C O 7 D 213/81 C S P
<b>C O 7 D 213/82 (2006.01)</b>	C O 7 D 213/82
<b>C O 7 D 231/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 231/14
<b>C O 7 D 233/90 (2006.01)</b>	C O 7 D 233/90 A
<b>C O 7 D 237/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 237/04

請求項の数 30 (全 179 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-544730 (P2013-544730)  
 (86) (22) 出願日 平成23年12月14日 (2011.12.14)  
 (65) 公表番号 特表2014-503534 (P2014-503534A)  
 (43) 公表日 平成26年2月13日 (2014.2.13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/064829  
 (87) 国際公開番号 W02012/082853  
 (87) 国際公開日 平成24年6月21日 (2012.6.21)  
 審査請求日 平成26年9月30日 (2014.9.30)  
 (31) 優先権主張番号 61/423,180  
 (32) 優先日 平成22年12月15日 (2010.12.15)  
 (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 アイビー, 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

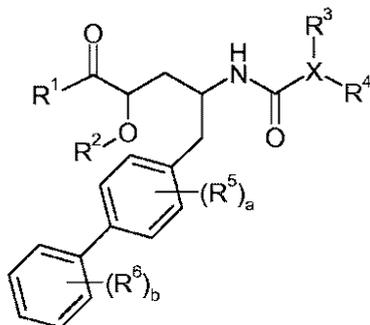
(54) 【発明の名称】 ネプリライシン阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物：

【化 2 1 6】



(式中、

R<sup>1</sup> は、-OR<sup>7</sup> および -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> から選択され、

R<sup>2</sup> は、H もしくは -P(O)(OH)<sub>2</sub> であり、

X は、-C<sub>1-9</sub> ヘテロアリアルであり、

R<sup>3</sup> は、存在しないか、または H ; 八口 ; -C<sub>0-5</sub> アルキレン - OH ; -NH<sub>2</sub> ; -C 20

$1 \sim 6$  アルキル;  $-CF_3$ ;  $-C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル;  $-C_{0 \sim 2}$  アルキレン - O - C  
 $1 \sim 6$  アルキル;  $-C(O)R^{20}$ ;  $-C_{0 \sim 1}$  アルキレン - COOR<sup>21</sup>;  $-C(O)$   
 $NR^{22}R^{23}$ ;  $-NHC(O)R^{24}$ ;  $=O$ ;  $-NO_2$ ;  $-C(CH_3)=N(OH)$   
 ; 八口、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、およびフェニルから独  
 立して選択される 1 もしくは 2 つの基で必要に応じて置換されているフェニル; ナフタレ  
 ニル; ピリジニル; ピラジニル; メチルで必要に応じて置換されているピラゾリル; メチ  
 ルもしくは八口で必要に応じて置換されているチオフェニル; フラニル; ならびに  $-CH_2$   
 $2$  - モルホリニルから選択され、 $R^3$  は、存在する場合、炭素原子に結合し、  
 $R^4$  は、存在しないか、または  $H$ ;  $-OH$ ;  $-C_{1 \sim 6}$  アルキル;  $-C_{1 \sim 2}$  アルキレン  
 $-COOR^{35}$ ;  $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$ ;  $-OCH_2OC(O)CH$  10  
 $(R^{36})NH_2$ ;  $-OCH_2OC(O)CH_3$ ;  $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ;  $-C$   
 $H_2CH(OH)CH_2OH$ ;  $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1 \sim 6}$   
 アルキル; ピリジニル; ならびに八口、 $-COOR^{35}$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、およ  
 び  $-SCF_3$  から選択される 1 つもしくは複数の基で必要に応じて置換されているフェニ  
 ルもしくはベンジルから選択され、 $R^4$  は、存在する場合、炭素または窒素原子に結合し  
 、

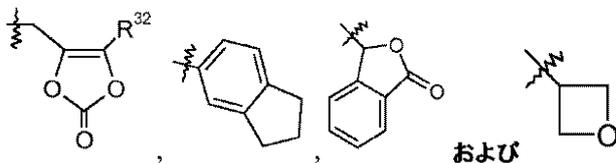
あるいは X が合計 5 ~ 10 個の環原子を有し、これらのうち 1 ~ 9 個が環炭素原子であり  
 、1 ~ 4 個が環ヘテロ原子であるヘテロアリールである場合、異なる原子上の  $R^3$  および  
 $R^4$  は一緒になって、 $-フェニレン-O-(CH_2)_{1 \sim 3}$  - または  $-フェニレン-O-$   
 $CH_2-CHOH-CH_2-$  を形成し、 20

a は、0 または 1 であり、 $R^5$  は、八口、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、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、八口、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、  
 $-OCH_3$ 、および  $-CF_3$  から選択され、

$R^7$  は、 $H$ 、 $-C_{1 \sim 8}$  アルキル、 $-C_{1 \sim 3}$  アルキレン -  $C_{6 \sim 10}$  アリール、 $-C_{1 \sim 3}$   
 アルキレン -  $C_{1 \sim 9}$  ヘテロアリール、 $-C_{3 \sim 7}$  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  
 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C_{1 \sim 6}$  アルキレン -  $C(O)R^{31}$ 、 $-C_{0 \sim 6}$  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、

【化 2 1 7】



から選択され、

$R^{10}$  は、 $-C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $-O-C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $-C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、  
 $-O-C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-CH$   
 $[CH(CH_3)_2]-NH_2$ 、 $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1 \sim 6}$  40  
 アルキル、および  $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$  から選択され、 $R^{12}$  および  $R^{13}$   
 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、独立して、 $H$ 、 $-C_{1 \sim 6}$  アルキル、およびベンジルから選択されるか、または  
 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、 $-(CH_2)_{3 \sim 6}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-$ 、もしくは  
 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$  として一つになり、 $R^{31}$  は、 $-O-C_{1 \sim 6}$  アルキル  
 、 $-O$ -ベンジル、および  $-NR^{12}R^{13}$  から選択され、 $R^{32}$  は、 $-C_{1 \sim 6}$  アルキ  
 ルまたは  $-C_{0 \sim 6}$  アルキレン -  $C_{6 \sim 10}$  アリールであり、

$R^8$  は、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-ピリ$   
 ジル、および  $-OC(S)NR^{15}R^{16}$  から選択され、 $R^{14}$  は、 $H$ 、 $-C_{1 \sim 6}$  アル  
 キル、 $-C_{6 \sim 10}$  アリール、 $-OCH_2-C_{6 \sim 10}$  アリール、 $-CH_2O-C_{6 \sim 1}$   
 $0$  アリール、および  $-NR^{15}R^{16}$  から選択され、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、独立して、 50

Hおよび - C<sub>1-4</sub> アルキルから選択され、

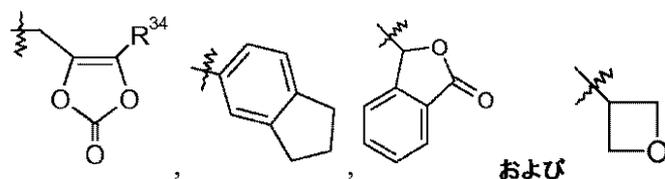
R<sup>9</sup> は、H、 - C<sub>1-6</sub> アルキル、および - C(O) - R<sup>17</sup> から選択され、R<sup>17</sup> は、H、 - C<sub>1-6</sub> アルキル、 - C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、 - C<sub>6-10</sub> アリール、および - C<sub>1-9</sub> ヘテロアリールから選択され、

R<sup>20</sup> は、Hおよび - C<sub>1-6</sub> アルキルから選択され、

R<sup>21</sup> および R<sup>35</sup> は、独立して、H、 - C<sub>1-6</sub> アルキル、 - C<sub>1-3</sub> アルキレン - C<sub>6-10</sub> アリール、 - C<sub>1-3</sub> アルキレン - C<sub>1-9</sub> ヘテロアリール、 - C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、 - [(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub> CH<sub>3</sub>、 - C<sub>1-6</sub> アルキレン - OC(O)R<sup>25</sup>、 - C<sub>1-6</sub> アルキレン - NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>、 - C<sub>1-6</sub> アルキレン - C(O)R<sup>33</sup>、 - C<sub>0-6</sub> アルキレンモルホリニル、 - C<sub>1-6</sub> アルキレン - SO<sub>2</sub> - C<sub>1-6</sub> アルキル

10

【化218】



から選択され、

20

R<sup>25</sup> は、 - C<sub>1-6</sub> アルキル、 - O - C<sub>1-6</sub> アルキル、 - C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、 - O - C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、フェニル、 - O - フェニル、 - NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>、 - CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NH<sub>2</sub>、 - CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)O - C<sub>1-6</sub> アルキル、および - CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub> から選択され、R<sup>27</sup> および R<sup>28</sup> は、独立して、H、 - C<sub>1-6</sub> アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R<sup>27</sup> および R<sup>28</sup> は、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> -、 - C(O) - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> -、もしくは - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - として一つになり、R<sup>33</sup> は、 - O - C<sub>1-6</sub> アルキル、 - O - ベンジル、および - NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup> から選択され、R<sup>34</sup> は、 - C<sub>1-6</sub> アルキルまたは - C<sub>0-6</sub> アルキレン - C<sub>6-10</sub> アリールであり、

R<sup>22</sup> および R<sup>23</sup> は、独立して、H、 - C<sub>1-6</sub> アルキル、 - CH<sub>2</sub>COOH、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、 - C<sub>0-1</sub> アルキレン - C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - イミダゾリルから選択されるか、または R<sup>22</sup> および R<sup>23</sup> は一緒になって、ハロ、 - OH、 - COOH、もしくは - CONH<sub>2</sub> で必要に応じて置換されており、環内に酸素原子を必要に応じて含有する、飽和もしくは部分的に不飽和の - C<sub>3-5</sub> ヘテロ環を形成し、

30

R<sup>24</sup> は、 - C<sub>1-6</sub> アルキル； - C<sub>0-1</sub> アルキレン - O - C<sub>1-6</sub> アルキル；ハロまたは - OCH<sub>3</sub> で必要に応じて置換されているフェニル；および - C<sub>1-9</sub> ヘテロアリールから選択され、

R<sup>36</sup> は、H、 - CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、フェニル、およびベンジルから選択され、

40

R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> の中の各アルキル基は、1~8個のフルオロ原子で必要に応じて置換されており、

ピフェニル上のメチレンリンカーは、1または2つの - C<sub>1-6</sub> アルキル基またはシクロプロピルで必要に応じて置換されている)

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

Xが、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、ピロール、テトラゾール、ピラジン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピラン、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、ピリ

50

ジリミダゾール、およびピリジルトリアゾールから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

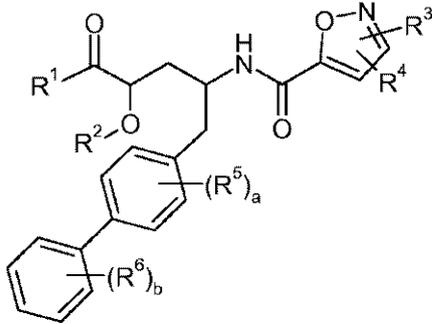
【請求項 3】

X が、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、テトラゾール、ピラジン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ベンゾオキサゾール、ピリジリミダゾール、およびピリジルトリアゾールから選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 I I I :

【化 2 1 9】



(III)

を有する、請求項 3 に記載の化合物。

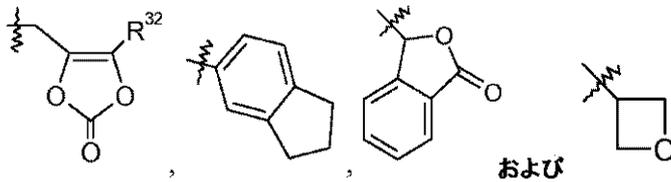
【請求項 5】

$R^1$  が、 $-OR^7$  および  $-NR^8R^9$  から選択され、 $R^7$  が H であり、 $R^8$  が、H または  $-OH$  であり、 $R^9$  が H である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

$R^1$  が  $-OR^7$  であり、 $R^7$  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- $NR^{12}R^{13}$ 、 $-C_{1-6}$  アルキレン- $C(O)R^{31}$ 、 $-C_{0-6}$  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 2 0】



および

から選択されるか、または

$R^1$  が  $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  が、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O$ -ベンジル、ピリジル、および  $-OC(S)NR^{15}R^{16}$  から選択され、 $R^9$  が H であるか、または

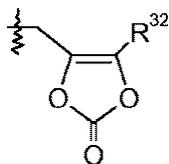
$R^1$  が  $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  が、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O$ -ベンジル、ピリジル、および  $-OC(S)NR^{15}R^{16}$  から選択され、 $R^9$  が、 $-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $-C(O)R^{17}$  であるか、または

$R^1$  が  $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  が、H および  $-OH$  から選択され、 $R^9$  が、 $-C_{1-6}$  アルキル、および  $-C(O)R^{17}$  から選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^1$  が  $-OR^7$  であり、 $R^7$  が、H、 $-C_{1-8}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキレン- $O$   
 $C(O)R^{10}$ 、 $-C_{0-6}$  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、および

【化 2 2 1】



10

から選択され、

$R^{10}$  が  $-O-C_{3-7}$  シクロアルキルであり、 $R^{32}$  が  $-CH_3$  である、請求項 1 から  
 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^1$  が  $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  が H であり、 $R^9$  が H である、請求項 1 から 4 のい  
 ずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^2$  が H である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^3$  が、存在しないか、または H ; ハロ ;  $-C_{0-5}$  アルキレン- $OH$  ;  $-NH_2$  ;  $-$   
 $C_{1-6}$  アルキル ;  $-CF_3$  ;  $-C_{3-7}$  シクロアルキル ;  $-C_{0-2}$  アルキレン- $O$ -  
 $C_{1-6}$  アルキル ;  $-C(O)R^{20}$  ;  $-C_{0-1}$  アルキレン- $COOR^{21}$  ;  $-C(O)$   
 $NR^{22}R^{23}$  ;  $-NHC(O)R^{24}$  ;  $=O$  ;  $-NO_2$  ;  $-C(CH_3)=N(OH)$   
 ) ; ハロ、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、およびフェニルから  
 独立して選択される 1 もしくは 2 つの基で必要に応じて置換されているフェニル ; ナフタ  
 レニル ; ピリジニル ; ピラジニル ; メチルで必要に応じて置換されているピラゾリル ; メ  
 チルもしくはハロで必要に応じて置換されているチオフェニル ; フラニル ; ならびに  $-C$   
 $H_2$ -モルホリニルから選択され、 $R^{21}$  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。

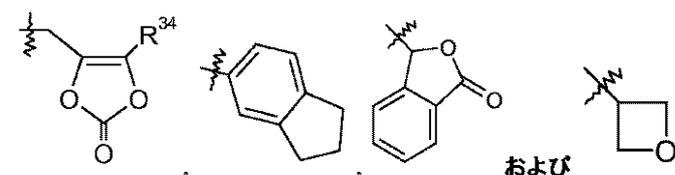
20

30

【請求項 11】

$R^3$  が  $-C_{0-1}$  アルキレン- $COOR^{21}$  であり、 $R^{21}$  が、 $-C_{1-6}$  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- $OC(O)R^{25}$ 、 $-C_{1-6}$  アルキレン- $NR^{27}R^{28}$ 、 $-C_{1-6}$  アル  
 キレン- $C(O)R^{33}$ 、 $-C_{0-6}$  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 2 2】



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。

【請求項 12】

$R^3$  が、存在しないか、または H ; ハロ ;  $-C_{0-5}$  アルキレン- $OH$  ;  $-NH_2$  ;  $-$   
 $C_{1-6}$  アルキル ;  $-CF_3$  ;  $-C_{3-7}$  シクロアルキル ;  $-C_{0-2}$  アルキレン- $O$ -  
 $C_{1-6}$  アルキル ;  $-C(O)R^{20}$  ;  $-C_{0-1}$  アルキレン- $COOR^{21}$  ;  $-C(O)$

50

)  $\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ ;  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{24}$ ;  $=\text{O}$ ;  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}(\text{OH})$ ; 八口、  
 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、およびフェニルから独立して選  
 択される 1 もしくは 2 つの基で必要に応じて置換されているフェニル; ナフタレニル; ピ  
 リジニル; プラジニル; メチルで置換されているピラゾリル; メチルもしくは八口で置換  
 されているチオフェニル; フラニル; ならびに  $-\text{CH}_2-$  モルホリニルから選択され、 $\text{R}^{20}$   
 $\text{R}^{20}$  が  $-\text{C}_{1-6}$  アルキルであり、 $\text{R}^{21}$  が、H および  $-\text{C}_{1-6}$  アルキルから選択され  
 $\text{R}^{22}$  が、H および  $-\text{C}_{1-6}$  アルキルから選択され、 $\text{R}^{23}$  が、H、 $-\text{C}_{1-6}$  アル  
 キル、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2$   
 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル、および  $-(\text{CH}_2)_2-$  イミダゾリルから  
 選択されるか、または  $\text{R}^{22}$  および  $\text{R}^{23}$  が一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、  
 ピペリジンもしくはモルホリン (これらはすべて、 $-\text{OH}$  または  $-\text{CONH}_2$  で必要に応  
 じて置換されている) を形成し、 $\text{R}^{24}$  が、 $-\text{C}_{1-6}$  アルキル;  $-\text{C}_{0-1}$  アルキレン  
 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  アルキル; 八口または  $-\text{OCH}_3$  で置換されているフェニル; およびピリ  
 ジンから選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

10

## 【請求項 13】

$\text{R}^4$  が、存在しないか、または H;  $-\text{OH}$ ;  $-\text{C}_{1-6}$  アルキル;  $-\text{C}_{1-2}$  アルキレ  
 ン  $-\text{COOR}^{35}$ ;  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^{36})\text{NH}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{C}$   
 $\text{H}_2\text{OH}$ ; ピリジニル; ならびに八口、 $-\text{COOR}^{35}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、およ  
 び  $-\text{SCF}_3$  から選択される 1 つもしくは複数の基で必要に応じて置換されているフェ  
 ニルもしくはベンジルから選択され、 $\text{R}^{35}$  が H である、請求項 1 から 12 のいずれか一項  
 に記載の化合物。

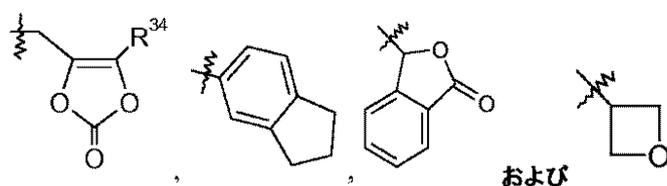
20

## 【請求項 14】

$\text{R}^4$  が、 $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ;  $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $-\text{C}_{1-2}$  アル  
 キレン  $-\text{COOR}^{35}$ ; および少なくとも 1 つの  $-\text{COOR}^{35}$  基で置換されているフェ  
 ニルまたはベンジルから選択され、 $\text{R}^{35}$  が、 $-\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $-\text{C}_{1-3}$  アルキ  
 レン  $-\text{C}_{6-10}$  アリール、 $-\text{C}_{1-3}$  アルキレン  $-\text{C}_{1-9}$  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  $-\text{OC}(\text{O})$   
 $\text{R}^{25}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  アルキレン  $-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  アルキレン  $-\text{C}(\text{O})$   
 $\text{R}^{33}$ 、 $-\text{C}_{0-6}$  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、

30

## 【化 223】



から選択される、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 15】

$\text{R}^4$  が、存在しないか、または H;  $-\text{OH}$ ;  $-\text{C}_{1-6}$  アルキル;  $-\text{C}_{1-2}$  アルキレ  
 ン  $-\text{COOR}^{35}$ ;  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^{36})\text{NH}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{C}$   
 $\text{H}_2\text{OH}$ ; ピリジニル; 1 つの八口基で必要に応じて置換されているフェニル; ならびに  
 八口、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、および  $-\text{SCF}_3$  から選択される 1 つもし  
 くは複数の基で必要に応じて置換されているベンジルから選択され、 $\text{R}^{35}$  が H であり、  
 $\text{R}^{36}$  が  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  であるか、あるいは異なる原子上の  $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  が一緒にな  
 って、 $-\text{フェニレン}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-3}-$  または  $-\text{フェニレン}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}$   
 $\text{OH}-\text{CH}_2-$  を形成する、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 16】

a が 0 であるか、または a が 1 であり、 $\text{R}^5$  が 3-クロロである、請求項 1 から 15 の

50

いずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

bが0であるか、またはbが1であり、かつR<sup>6</sup>が、3'-クロロ、3'-メチル、もしくは2'-メトキシであるか、またはbが2であり、かつR<sup>6</sup>が、2'-フルオロ-5'-クロロ、2',5'-ジクロロ、2'-メチル-5'-クロロ、もしくは3'-クロロ-5'-ヒドロキシである、請求項1から16のいずれか一項に記載の化合物。

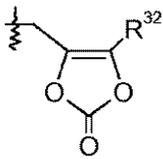
【請求項18】

前記ビフェニル上の前記メチレンリンカーが、2つのメチル基で置換されている、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

R<sup>1</sup>が-OR<sup>7</sup>であり、R<sup>7</sup>が、H、-C<sub>1-8</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキレン-O-C(O)R<sup>10</sup>、-C<sub>0-6</sub>アルキレンモルホリニル、-C<sub>1-6</sub>アルキレン-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキル、および

【化224】



から選択され、

R<sup>10</sup>が-O-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルであり、R<sup>32</sup>が-CH<sub>3</sub>であり、R<sup>8</sup>がHであり、R<sup>9</sup>がHであり、

R<sup>2</sup>がHであり、

Xが、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、テトラゾール、ピラジン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ベンゾオキサゾール、ピリジリイミダゾール、およびピリジルトリアゾールから選択され、

R<sup>3</sup>が、存在しないか、またはH；ハロ；-C<sub>0-5</sub>アルキレン-OH；-NH<sub>2</sub>；-C<sub>1-6</sub>アルキル；-CF<sub>3</sub>；-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル；-C<sub>0-2</sub>アルキレン-O-C<sub>1-6</sub>アルキル；-C(O)R<sup>20</sup>；-C<sub>0-1</sub>アルキレン-COOR<sup>21</sup>；-C(O)NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>；-NHC(O)R<sup>24</sup>；=O；-C(CH<sub>3</sub>)=N(OH)；ハロ、-OH、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、およびフェニルから独立して選択される1もしくは2つの基で必要に応じて置換されているフェニル；ナフタレニル；ピリジニル；ピラジニル；メチルで置換されているピラゾリル；メチルもしくはハロで置換されているチオフェニル；フラニル；ならびに-CH<sub>2</sub>-モルホリニルから選択され、

R<sup>4</sup>が、存在しないか、またはH；-OH；-C<sub>1-6</sub>アルキル；-C<sub>1-2</sub>アルキレン-COOR<sup>35</sup>；-CH<sub>2</sub>OC(O)CH(R<sup>36</sup>)NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH；ピリジニル；1つのハロ基で必要に応じて置換されているフェニル；ならびにハロ、-COOH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、および-SCF<sub>3</sub>から選択される1つもしくは複数の基で必要に応じて置換されているベンジルから選択されるか、

あるいは異なる原子上のR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、一緒になって、-フェニレン-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-または-フェニレン-O-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-を形成し、

aが0であるか、またはaが1であり、かつR<sup>5</sup>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<sup>6</sup>が、3'-クロロ、3'-メチル、もしくは2'-メトキシであるか、またはbが2であり、かつR<sup>6</sup>が、2'-フルオロ-5'-クロロ、2',5'-ジクロロ、2'-メチル-5'-クロロ、もしくは3'-クロロ-5'-ヒドロキシであり、

R<sup>20</sup>が-C<sub>1-6</sub>アルキルであり、

R<sup>21</sup>が、Hおよび-C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され、

10

20

30

40

50

$R^{22}$  が、Hおよび  $-C_{1-6}$  アルキルから選択され、 $R^{23}$  が、H、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-C_{3-7}$  シクロアルキル、および  $-(CH_2)_2$ -イミダゾリルから選択されるか、または  $R^{22}$  および  $R^{23}$  が一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、ペリジンもしくはモルホリン（これらはすべて、 $-OH$ または $-CONH_2$ で必要に応じて置換されている）を形成し、

$R^{24}$  が、 $-C_{1-6}$  アルキル； $-O-C_{1-6}$  アルキル； $-CH_2-O-C_{1-6}$  アルキル；ハ口または $-OCH_3$ で置換されているフェニル；およびピリジニルから選択され、

$R^{35}$  がHであり、

$R^{36}$  が $-CH(CH_3)_2$ であり、

前記ビフェニル上の前記メチレンリンカーが、2つのメチル基で必要に応じて置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項20】

$R^1$  が $-OR^7$ であり、

$R^2$  がHであり、

Xが、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、イソキサゾール、ピリダジン、ピリミジン、およびピリジルトリアゾールから選択され、

$R^3$  が、H；ハ口； $-C_{0-5}$  アルキレン-OH； $-C_{1-6}$  アルキル； $-CF_3$ ； $-C_{3-7}$  シクロアルキル； $-C_{0-2}$  アルキレン-O- $C_{1-6}$  アルキル； $-C(O)R^{20}$ ； $-C_{0-1}$  アルキレン-COOR<sup>21</sup>； $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ； $-NHC(O)R^{24}$ ；=O； $-C(CH_3)=N(OH)$ ；ハ口、 $-OH$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択される1または2つの基で必要に応じて置換されているフェニル；ピリジニル；ピラジニル；ならびにメチルまたはハ口で置換されているチオフェニルから選択され、

$R^4$  が、H； $-OH$ ； $-C_{1-6}$  アルキル； $-C_{1-2}$  アルキレン-COOR<sup>35</sup>； $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ ；ピリジニル；および1つのハ口基で必要に応じて置換されているフェニルから選択されるか、または異なる原子上の $R^3$ および $R^4$ が一緒になって、 $-フェニレン-O-(CH_2)_{1-3}-$ を形成し、

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、3'-クロロ、3'-メチル、もしくは2'-メトキシであるか、またはbは2であり、かつ $R^6$ が、2'-フルオロ-5'-クロロ、2'、5'-ジクロロ、2'-メチル-5'-クロロ、もしくは3'-クロロ-5'-ヒドロキシであり、

$R^{20}$  が $-C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^{21}$  がHであり、

$R^{22}$  が、Hおよび $-C_{1-6}$  アルキルから選択され、 $R^{23}$  が、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、および $-C_{3-7}$  シクロアルキルから選択されるか、または $R^{22}$  および $R^{23}$  が、一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、もしくはペリジン（これらはすべて、 $-OH$ または $-CONH_2$ で必要に応じて置換されている）を形成し、

$R^{24}$  が、ハ口または $-OCH_3$ で置換されているフェニルであり、

$R^{35}$  がHであり、

前記ビフェニル上の前記メチレンリンカーが、2つのメチル基で必要に応じて置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項21】

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

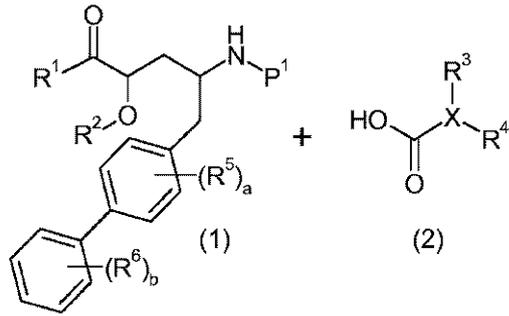
10

20

30

40

## 【化 2 2 5】



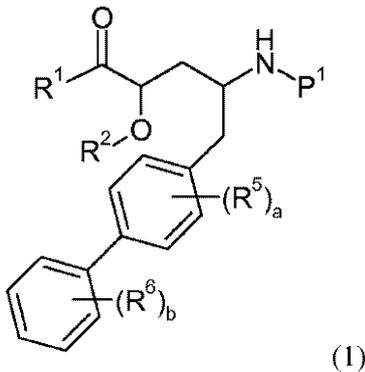
10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $a$ 、 $R^5$ 、 $b$ および $R^6$ は、請求項1に規定される通りであり、 $P^1$ 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、 $P^1$ 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20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。

## 【請求項 2 2】

式 1 :

## 【化 2 2 6】



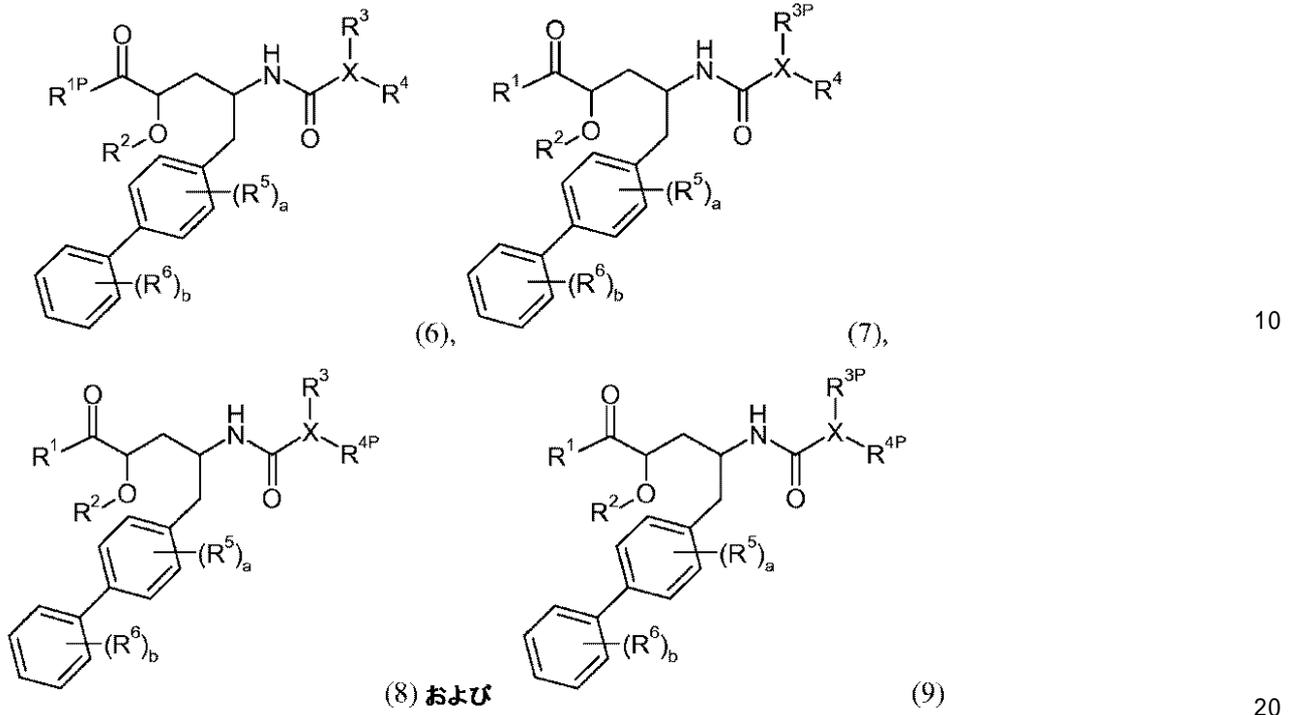
20

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $a$ 、 $R^5$ 、 $b$ および $R^6$ は、請求項1に規定される通りであり、 $P^1$ 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)を有する、請求項1から20のいずれか一項に記載の化合物の合成に有用な中間体またはその塩。

## 【請求項 2 3】

30

【化 2 2 7】



から選択される化合物またはその塩(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $a$ 、 $R^5$ 、 $b$  および  $R^6$  は、請求項 1 に規定される通りであり、 $R^{1P}$  は、 $-O-P^3$ 、 $-NH-P^2$ 、および  $-NH(O-P^4)$  から選択され、 $R^{3P}$  は、 $-C_{0-5}$  アルキレン- $O-P^4$ 、 $-C_{0-1}$  アルキレン- $COO-P^3$ 、および  $-O-P^4$  で置換されているフェニルから選択され、 $R^{4P}$  は、 $-O-P^4$ ； $-C_{1-2}$  アルキレン- $COO-P^3$ ；および  $-COO-P^3$  で置換されているフェニルまたはベンジルから選択され、 $P^2$  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り、 $P^3$  は、メチル、エチル、 $t$ -ブチル、ベンジル、 $p$ -メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、トリメチルシリル、 $t$ -ブチルジメチルシリル、およびジフェニルメチルから選択されるカルボキシ保護基であり、 $P^4$  は、 $-C_{1-6}$  アルキル、トリ  $C_{1-6}$  アルキルシリル、 $-C_{1-6}$  アルカノイル、ベンゾイル、ベンジル、 $p$ -メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、およびジフェニルメチルから選択されるヒドロキシル保護基である)を脱保護するステップを含む、請求項 1 から 20 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。

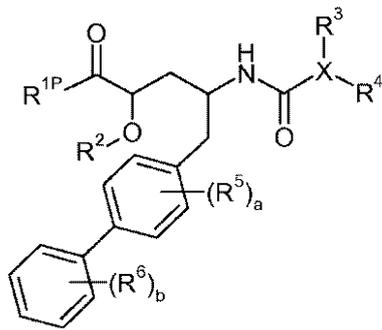
【請求項 2 4】

10

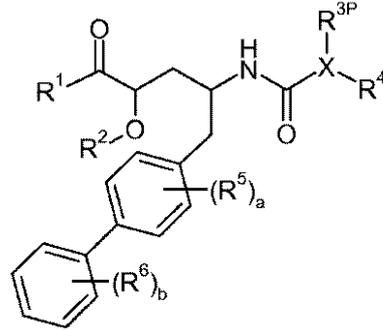
20

30

## 【化228】

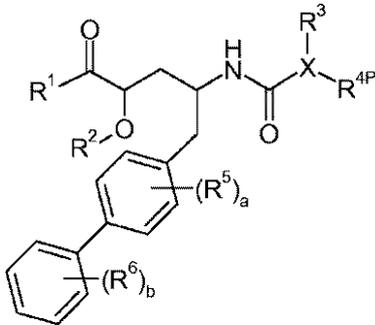


(6),

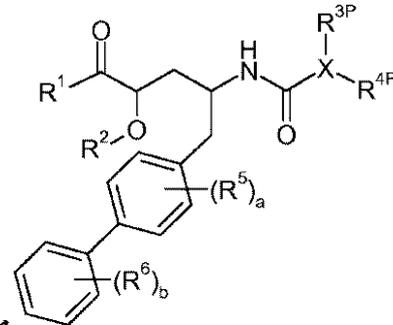


(7),

10



(8) および



(9)

20

から選択される、請求項1から20のいずれか一項に記載の化合物の合成に有用な中間体またはその塩(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $a$ 、 $R^5$ 、 $b$ および $R^6$ は、請求項1に規定される通りであり、 $R^{1P}$ は、 $-O-P^3$ 、 $-NH-P^2$ 、および $-NH(O-P^4)$ から選択され、 $R^{3P}$ は、 $-C_{0-5}$ アルキレン- $O-P^4$ 、 $-C_{0-1}$ アルキレン- $COO-P^3$ 、および $-O-P^4$ で置換されているフェニルから選択され、 $R^{4P}$ は、 $-O-P^4$ ； $-C_{1-2}$ アルキレン- $COO-P^3$ ；および $-COO-P^3$ で置換されているフェニルまたはベンジルから選択され、 $P^2$ 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り、 $P^3$ は、メチル、エチル、 $t$ -ブチル、ベンジル、 $p$ -メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、トリメチルシリル、 $t$ -ブチルジメチルシリル、およびジフェニルメチルから選択されるカルボキシ保護基であり、 $P^4$ は、 $-C_{1-6}$ アルキル、トリ $C_{1-6}$ アルキルシリル、 $-C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル、ベンジル、 $p$ -メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、およびジフェニルメチルから選択されるヒドロキシル保護基である)。

30

## 【請求項25】

請求項1から20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。

## 【請求項26】

アデノシン受容体アンタゴニスト、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、二重作用性 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ $\alpha_1$ -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

40

50

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、請求項25に記載の薬学的組成物。

10

【請求項27】

前記治療剤がAT<sub>1</sub>受容体アンタゴニストである、請求項26に記載の薬学的組成物。

【請求項28】

療法での使用のための組成物であって、請求項1から20のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項29】

高血圧、心不全、または腎疾患の処置における使用のための組成物であって、請求項28に記載の化合物を含む組成物。

【請求項30】

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20のいずれか一項に記載の化合物の使用。

20

【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。

30

【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、EC3.4.24.11)(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<sup>2+</sup>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。

40

【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薬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、非特許文献1に記載されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

50

【0004】

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

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

(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予期されている。

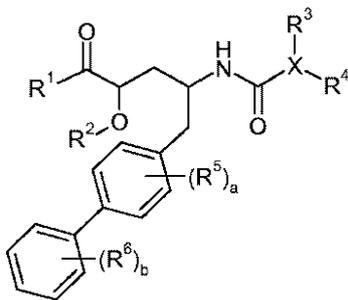
10

【0006】

本発明の一態様は、式Iの化合物:

【0007】

【化1】



(I)

20

(式中、

R<sup>1</sup>は、-OR<sup>7</sup>および-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>から選択され、

R<sup>2</sup>は、Hもしくは-P(O)(OH)<sub>2</sub>であるか、またはR<sup>2</sup>は、R<sup>7</sup>と一緒にあって、-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-を形成するか、もしくはR<sup>8</sup>と一緒にあって、-C(O)-を形成し、

Xは、-C<sub>1-9</sub>ヘテロアリールであり、

R<sup>3</sup>は、存在しないか、またはH; 八口; -C<sub>0-5</sub>アルキレン-OH; -NH<sub>2</sub>; -C<sub>1-6</sub>アルキル; -CF<sub>3</sub>; -C<sub>3-7</sub>シクロアルキル; -C<sub>0-2</sub>アルキレン-O-C<sub>1-6</sub>アルキル; -C(O)R<sup>20</sup>; -C<sub>0-1</sub>アルキレン-COOR<sup>21</sup>; -C(O)NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>; -NHC(O)R<sup>24</sup>; =O; -NO<sub>2</sub>; -C(CH<sub>3</sub>)=N(OH); 八口、-OH、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、およびフェニルから独立して選択される1もしくは2つの基で必要に応じて置換されているフェニル; ナフタレニル; ピリジニル; ピラジニル; メチルで必要に応じて置換されているピラゾリル; メチルもしくは八口で必要に応じて置換されているチオフェニル; フラニル; ならびに-CH<sub>2</sub>-モルホリニルから選択され、R<sup>3</sup>は、存在する場合、炭素原子に結合し、

30

R<sup>4</sup>は存在しないか、またはH; -OH; -C<sub>1-6</sub>アルキル; -C<sub>1-2</sub>アルキレン-COOR<sup>35</sup>; -CH<sub>2</sub>OC(O)CH(R<sup>36</sup>)NH<sub>2</sub>; -OCH<sub>2</sub>OC(O)CH(R<sup>36</sup>)NH<sub>2</sub>; -OCH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH; -CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub>アルキル; ピリジニル; ならびに八口、-COOR<sup>35</sup>、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、および-SF<sub>3</sub>から選択される1もしくは複数の基で必要に応じて置換されているフェニルもしくはベンジルから選択され、R<sup>4</sup>は、存在する場合、炭素または窒素原子に結合するか、

40

あるいはR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、一緒にあって、-フェニレン-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-または-フェニレン-O-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-を形成し、

aは0または1であり、R<sup>5</sup>は、八口、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、および-CNから選択され、

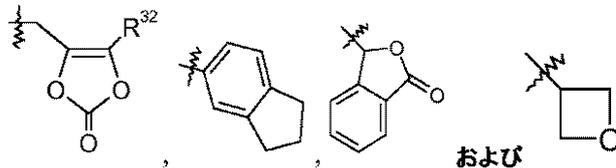
50

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

$R^7$  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、- $[(CH_2)_2 O]_{1-3} CH_3$ 、- $C_{1-6}$  アルキレン -  $OC(O)R^{10}$ 、- $C_{1-6}$  アルキレン -  $NR^{12}R^{13}$ 、- $C_{1-6}$  アルキレン -  $C(O)R^{31}$ 、- $C_{0-6}$  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、

【0008】

【化2】



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、- $C_{3-7}$  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、- $NR^{12}R^{13}$ 、- $CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$ 、- $CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}$  アルキル、および - $CH(NH_2)CH_2COOCH_3$  から選択され、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  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  $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、- $(CH_2)_{3-6}$ 、- $C(O)-(CH_2)_{3-6}$ 、もしくは - $(CH_2)_2O(CH_2)_2$  - として一つになり、 $R^{31}$  は、- $O-C_{1-6}$  アルキル、- $O$ -ベンジル、および - $NR^{12}R^{13}$  から選択され、 $R^{32}$  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、

20

$R^8$  は、H、-OH、- $OC(O)R^{14}$ 、- $CH_2COOH$ 、- $O$ -ベンジル、-ピリジル、および - $OC(S)NR^{15}R^{16}$  から選択され、 $R^{14}$  は、H、- $C_{1-6}$  アルキル、- $C_{6-10}$  アリール、- $OCH_2-C_{6-10}$  アリール、- $CH_2O-C_{6-10}$  アリール、および - $NR^{15}R^{16}$  から選択され、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、独立して、H および - $C_{1-4}$  アルキルから選択され、

30

$R^9$  は、H、- $C_{1-6}$  アルキル、および - $C(O)-R^{17}$  から選択され、 $R^{17}$  は、H、- $C_{1-6}$  アルキル、- $C_{3-7}$  シクロアルキル、- $C_{6-10}$  アリール、および - $C_{1-9}$  ヘテロアリールから選択され、

$R^{18}$  および  $R^{19}$  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  $R^{18}$  および  $R^{19}$  は、一緒になって =O を形成し、

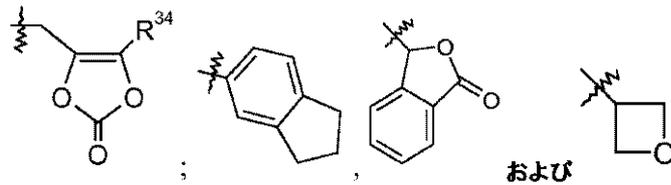
$R^{20}$  は、H および - $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{21}$  および  $R^{35}$  は、独立して、H、- $C_{1-6}$  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、- $[(CH_2)_2 O]_{1-3} CH_3$ 、- $C_{1-6}$  アルキレン -  $OC(O)R^{25}$ 、- $C_{1-6}$  アルキレン -  $NR^{27}R^{28}$ 、- $C_{1-6}$  アルキレン -  $C(O)R^{33}$ 、- $C_{0-6}$  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

【0009】

## 【化3】



から選択され、

$R^{25}$  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、 $-NR^{27}R^{28}$ 、 $-CH$  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、 $R^{27}$  および  $R^{28}$   
 $R^{27}$  および  $R^{28}$  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  
 $R^{27}$  および  $R^{28}$  は、 $-(CH_2)_{3-6}$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{3-6}$ 、もしくは  
 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$  として一つになり、 $R^{33}$  は、 $-O-C_{1-6}$  アルキル  
 $-O$ -ベンジル、および  $-NR^{27}R^{28}$  から選択され、 $R^{34}$  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、

$R^{22}$  および  $R^{23}$  は、独立して、 $H$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ ;  
 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-C_{0-1}$  アルキレン- $C_{3-7}$  シクロアルキル、および  $-(CH_2)_2$  20  
 $-イミダゾリル$  から選択されるか、または  $R^{22}$  および  $R^{23}$  は、一緒になって、ハロ  
 $-OH$ 、 $-COOH$ 、もしくは  $-CONH_2$  で必要に応じて置換されており、環内に酸素  
 原子を必要に応じて含有する、飽和もしくは部分的に不飽和の  $-C_{3-5}$  ヘテロ環を形成し、

$R^{24}$  は、 $-C_{1-6}$  アルキル； $-C_{0-1}$  アルキレン- $O-C_{1-6}$  アルキル；ハロまた  
 は  $-OCH_3$  で必要に応じて置換されているフェニル；および  $-C_{1-9}$  ヘテロアリール  
 から選択され、

$R^{36}$  は、 $H$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、フェニル、およびベンジルから選択され、

$R^1$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  の中の各アルキル基は、1～8個のフルオロ原子で必要に応じて  
 置換されており、 30

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  
 プロピルで必要に応じて置換されている)

または薬学的に許容されるその塩に関する。

## 【0010】

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  
 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 40  
 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關  
 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。

## 【0011】

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期されてい 50

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。

【0012】

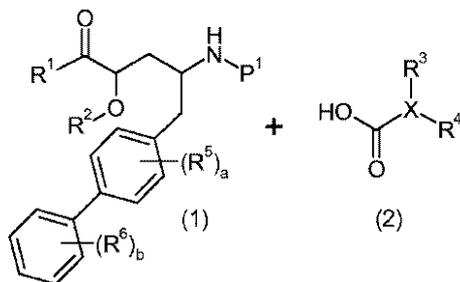
本発明の化合物は、NEP阻害活性を保有するので、これらはリサーチツールとしても有用である。したがって、本発明の一態様は、リサーチツールとして本発明の化合物を使用する方法であって、本発明の化合物を使用して生物学的アッセイを行うステップを含む方法に関する。本発明の化合物はまた新規化学物質を評価するために使用され得る。したがって、本発明の別の態様は、生物学的アッセイにおいて試験化合物を評価する方法であって、(a)試験化合物を用いて生物学的アッセイを行うことによって、第1のアッセイ値を得るステップと、(b)本発明の化合物を用いて生物学的アッセイを行うことによって、第2のアッセイ値を得るステップと、(c)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に行われる方法に関する。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。

【0013】

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

【0014】

【化4】



(式中、P<sup>1</sup>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<sup>1</sup>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<sup>1</sup>~R<sup>6</sup>、a、b、およびX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、6、7、8、もしくは9、またはその塩を有する。

【0015】

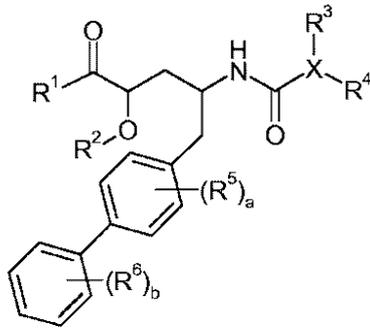
本発明のさらに別の態様は、医薬の製造のための、特に高血圧、心不全、または腎疾患を処置するのに有用な医薬の製造のための、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用に関する。本発明の別の態様は、哺乳動物における NEP 酵素を阻害するための本発明の化合物の使用に関する。本発明のさらに別の態様は、リサーチツールとしての本発明の化合物の使用に関する。本発明の他の態様および実施形態は、本明細書中に開示されている。

本発明の好ましい実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I の化合物：

【化 216】



(I)

(式中、

$R^1$  は、 $-OR^7$  および  $-NR^8R^9$  から選択され、

$R^2$  は、H もしくは  $-P(O)(OH)_2$  であるか、または、 $R^2$  は、 $R^7$  と一緒になって、 $-CR^{18}R^{19}$  を形成するか、もしくは  $R^8$  と一緒になって、 $-C(O)-$  を形成し、

X は、 $-C_{1-9}$  ヘテロアリアルであり、

$R^3$  は、存在しないか、または H；ハロ； $-C_{0-5}$  アルキレン-OH； $-NH_2$ ； $-C_{1-6}$  アルキル； $-CF_3$ ； $-C_{3-7}$  シクロアルキル； $-C_{0-2}$  アルキレン- $O-C_{1-6}$  アルキル； $-C(O)R^{20}$ ； $-C_{0-1}$  アルキレン- $COOR^{21}$ ； $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ； $-NHC(O)R^{24}$ ； $=O$ ； $-NO_2$ ； $-C(CH_3)=N(OH)$ ；ハロ、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、およびフェニルから独立して選択される 1 もしくは 2 つの基で必要に応じて置換されているフェニル；ナフタレニル；ピリジニル；ピラジニル；メチルで必要に応じて置換されているピラゾリル；メチルもしくはハロで必要に応じて置換されているチオフェニル；フラニル；ならびに  $-CH_2$ -モルホリニルから選択され、 $R^3$  は、存在する場合、炭素原子に結合し、

$R^4$  は、存在しないか、または H； $-OH$ ； $-C_{1-6}$  アルキル； $-C_{1-2}$  アルキレン- $COOR^{35}$ ； $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$ ； $-OCH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$ ； $-OCH_2OC(O)CH_3$ ； $-CH_2OP(O)(OH)_2$ ； $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ ； $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}$  アルキル；ピリジニル；ならびにハロ、 $-COOR^{35}$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、および  $-SCF_3$  から選択される 1 つもしくは複数の基で必要に応じて置換されているフェニルもしくはベンジルから選択され、 $R^4$  は、存在する場合、炭素または窒素原子に結合し、

あるいは  $R^3$  および  $R^4$  は一緒になって、 $-フェニレン-O-(CH_2)_{1-3}$  または  $-フェニレン-O-CH_2-CHOH-CH_2-$  を形成し、

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、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、および  $-CF_3$  から選択され、

10

20

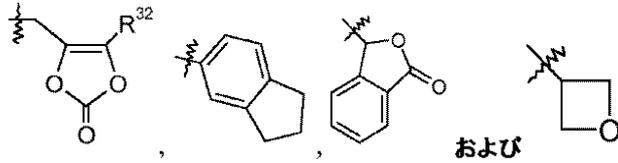
30

40

50

$R^7$  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- $NR^{12}R^{13}$ 、 $-C_{1-6}$  アルキレン- $C(O)R^{31}$ 、 $-C_{0-6}$  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217】



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、 $-C_{3-7}$  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、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$ 、 $-CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)O-C_{1-6}$  アルキル、および  $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$  から選択され、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  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  $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-$ 、もしくは  $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$  として一つになり、 $R^{31}$  は、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O$ -ベンジル、および  $-NR^{12}R^{13}$  から選択され、 $R^{32}$  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、

20

$R^8$  は、 $H$ 、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-ピリジル$ 、および  $-OC(S)NR^{15}R^{16}$  から選択され、 $R^{14}$  は、 $H$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{6-10}$  アリール、 $-OCH_2-C_{6-10}$  アリール、 $-CH_2O-C_{6-10}$  アリール、および  $-NR^{15}R^{16}$  から選択され、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、独立して、 $H$  および  $-C_{1-4}$  アルキルから選択され、

$R^9$  は、 $H$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル、および  $-C(O)-R^{17}$  から選択され、 $R^{17}$  は、 $H$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C_{6-10}$  アリール、および  $-C_{1-9}$  ヘテロアリールから選択され、

30

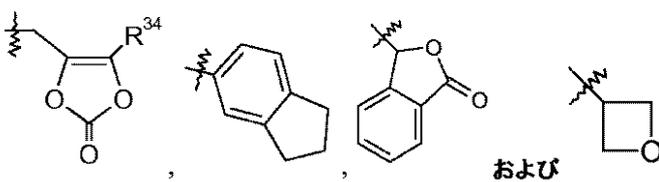
$R^{18}$  および  $R^{19}$  は、独立して、 $H$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル、および  $-O-C_{3-7}$  シクロアルキルから選択されるか、または  $R^{18}$  および  $R^{19}$  は一緒になって、 $=O$  を形成し、

$R^{20}$  は、 $H$  および  $-C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{21}$  および  $R^{35}$  は、独立して、 $H$ 、 $-C_{1-6}$  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- $OC(O)R^{25}$ 、 $-C_{1-6}$  アルキレン- $NR^{27}R^{28}$ 、 $-C_{1-6}$  アルキレン- $C(O)R^{33}$ 、 $-C_{0-6}$  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

【化218】



から選択され、

$R^{25}$  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、

50

- O - C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、フェニル、- O - フェニル、- NR<sup>2 7</sup> R<sup>2 8</sup>、- CH [ CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> ] - NH<sub>2</sub>、- CH [ CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> ] - NHC ( O ) O - C<sub>1-6</sub> アルキル、および - CH ( NH<sub>2</sub> ) CH<sub>2</sub> COOCH<sub>3</sub> から選択され、R<sup>2 7</sup> および R<sup>2 8</sup> は、独立して、H、- C<sub>1-6</sub> アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R<sup>2 7</sup> および R<sup>2 8</sup> は、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>3-6</sub> -、- C ( O ) - ( CH<sub>2</sub> )<sub>3</sub> -、もしくは - ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> O ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - として一つになり、R<sup>3 3</sup> は、- O - C<sub>1-6</sub> アルキル、- O - ベンジル、および - NR<sup>2 7</sup> R<sup>2 8</sup> から選択され、R<sup>3 4</sup> は、- C<sub>1-6</sub> アルキルまたは - C<sub>0-6</sub> アルキレン - C<sub>6-10</sub> アリールであり、R<sup>2 2</sup> および R<sup>2 3</sup> は、独立して、H、- C<sub>1-6</sub> アルキル、- CH<sub>2</sub> COOH、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> OH、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> OCH<sub>3</sub>、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> N ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- C<sub>0-1</sub> アルキレン - C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、および - ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - イミダゾリルから選択されるか、または R<sup>2 2</sup> および R<sup>2 3</sup> は一緒になって、ハロ、- OH、- COOH、もしくは - CONH<sub>2</sub> で必要に応じて置換されており、環内に酸素原子を必要に応じて含有する、飽和もしくは部分的に不飽和の - C<sub>3-5</sub> ヘテロ環を形成し、R<sup>2 4</sup> は、- C<sub>1-6</sub> アルキル；- C<sub>0-1</sub> アルキレン - O - C<sub>1-6</sub> アルキル；ハロまたは - OCH<sub>3</sub> で必要に応じて置換されているフェニル；および - C<sub>1-9</sub> ヘテロアリールから選択され、R<sup>3 6</sup> は、H、- CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、フェニル、およびベンジルから選択され、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> の中の各アルキル基は、1 ~ 8 個のフルオロ原子で必要に応じて置換されており、

ビフェニル上のメチレンリンカーは、1 または 2 つの - C<sub>1-6</sub> アルキル基またはシクロプロピルで必要に応じて置換されている )

または薬学的に許容されるその塩。

( 項目 2 )

X が、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、ピロール、テトラゾール、ピラジン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピラン、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、ピリジリイミダゾール、およびピリジリトリアゾールから選択される、項目 1 に記載の化合物

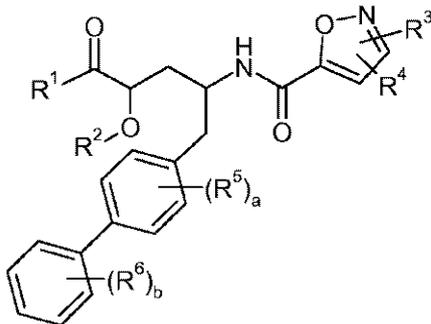
( 項目 3 )

X が、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、テトラゾール、ピラジン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ベンゾオキサゾール、ピリジリイミダゾール、およびピリジリトリアゾールから選択される、項目 2 に記載の化合物。

( 項目 4 )

式 III :

【化 2 1 9】



(III)

10

20

30

40

50

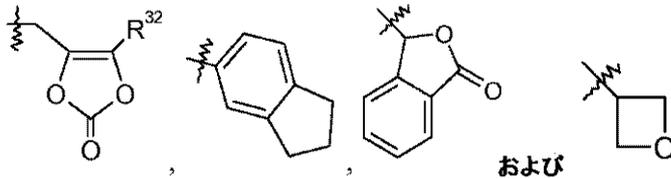
を有する、項目3に記載の化合物。

(項目5)

$R^1$  が、 $-OR^7$  および  $-NR^8R^9$  から選択され、 $R^7$  が H であり、 $R^8$  が、H または  $-OH$  であり、 $R^9$  が H である、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(項目6)

$R^1$  が  $-OR^7$  であり、 $R^7$  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- $NR^{12}R^{13}$ 、 $-C_{1-6}$  アルキレン- $C(O)R^{31}$ 、 $-C_{0-6}$  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220】



から選択されるか、または

$R^1$  が  $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  が、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O$ -ベンジル、ピリジル、および  $-OC(S)NR^{15}R^{16}$  から選択され、 $R^9$  が H であるか、  
または

$R^1$  が  $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  が、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O$ -ベンジル、ピリジル、および  $-OC(S)NR^{15}R^{16}$  から選択され、 $R^9$  が、 $-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $-C(O)R^{17}$  であり、

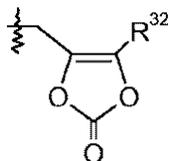
$R^1$  が  $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  が、H および  $-OH$  から選択され、 $R^9$  が、 $-C_{1-6}$  アルキル、および  $-C(O)R^{17}$  から選択され、

$R^1$  が  $-OR^7$  であり、 $R^2$  が  $R^7$  と一緒になって、 $-CR^{18}R^{19}$  を形成するか、  
または

$R^1$  が  $-NR^8R^9$  であり、 $R^2$  が  $R^8$  と一緒になって、 $-C(O)-$  を形成する、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(項目7)

$R^1$  が  $-OR^7$  であり、 $R^7$  が、H、 $-C_{1-8}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{0-6}$  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、および  
【化221】



から選択され、

$R^{10}$  が  $-O$ - $C_{3-7}$  シクロアルキルであり、 $R^{32}$  が  $-CH_3$  である、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(項目8)

$R^1$  が  $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  が H であり、 $R^9$  が H である、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(項目9)

10

20

30

40

50

$R^2$  が H である、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 10)

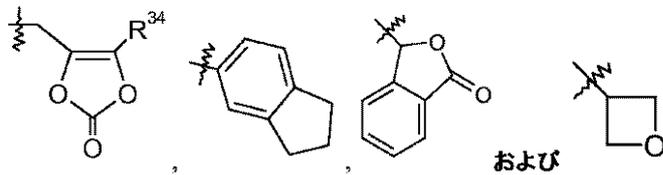
$R^3$  が、存在しないか、または H ; 八口 ;  $-C_{0-5}$  アルキレン - OH ;  $-NH_2$  ;  $-C_{1-6}$  アルキル ;  $-CF_3$  ;  $-C_{3-7}$  シクロアルキル ;  $-C_{0-2}$  アルキレン - O -  $-C_{1-6}$  アルキル ;  $-C(O)R^{20}$  ;  $-C_{0-1}$  アルキレン -  $COOR^{21}$  ;  $-C(O)NR^{22}R^{23}$  ;  $-NHC(O)R^{24}$  ;  $=O$  ;  $-NO_2$  ;  $-C(CH_3)=N(OH)$  ; 八口、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、およびフェニルから独立して選択される 1 もしくは 2 つの基で必要に応じて置換されているフェニル ; ナフタレニル ; ピリジニル ; ピラジニル ; メチルで必要に応じて置換されているピラゾリル ; メチルもしくは八口で必要に応じて置換されているチオフェニル ; フラニル ; ならびに  $-CH_2$  - モルホリニルから選択され、 $R^{21}$  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。

10

(項目 11)

$R^3$  が  $-C_{0-1}$  アルキレン -  $COOR^{21}$  であり、 $R^{21}$  が、 $-C_{1-6}$  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 -  $OC(O)R^{25}$ 、 $-C_{1-6}$  アルキレン -  $NR^{27}R^{28}$ 、 $-C_{1-6}$  アルキレン -  $C(O)R^{33}$ 、 $-C_{0-6}$  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 222】



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)

$R^3$  が、存在しないか、または H ; 八口 ;  $-C_{0-5}$  アルキレン - OH ;  $-NH_2$  ;  $-C_{1-6}$  アルキル ;  $-CF_3$  ;  $-C_{3-7}$  シクロアルキル ;  $-C_{0-2}$  アルキレン - O -  $-C_{1-6}$  アルキル ;  $-C(O)R^{20}$  ;  $-C_{0-1}$  アルキレン -  $COOR^{21}$  ;  $-C(O)NR^{22}R^{23}$  ;  $-NHC(O)R^{24}$  ;  $=O$  ;  $-C(CH_3)=N(OH)$  ; 八口、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、およびフェニルから独立して選択される 1 もしくは 2 つの基で必要に応じて置換されているフェニル ; ナフタレニル ; ピリジニル ; ピラジニル ; メチルで置換されているピラゾリル ; メチルもしくは八口で置換されているチオフェニル ; フラニル ; ならびに  $-CH_2$  - モルホリニルから選択され、 $R^{20}$  が  $-C_{1-6}$  アルキルであり、 $R^{21}$  が、H および  $-C_{1-6}$  アルキルから選択され、 $R^{22}$  が、H および  $-C_{1-6}$  アルキルから選択され、 $R^{23}$  が、H、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-C_{3-7}$  シクロアルキル、および  $-(CH_2)_2$  - イミダゾリルから選択されるか、または  $R^{22}$  および  $R^{23}$  が一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンもしくはモルホリン (これらはすべて、 $-OH$  または  $-CONH_2$  で必要に応じて置換されている) を形成し、 $R^{24}$  が、 $-C_{1-6}$  アルキル ;  $-C_{0-1}$  アルキレン - O -  $-C_{1-6}$  アルキル ; 八口または  $-OCH_3$  で置換されているフェニル ; およびピリジンから選択される、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

30

40

(項目 13)

$R^4$  が、存在しないか、または H ;  $-OH$  ;  $-C_{1-6}$  アルキル ;  $-C_{1-2}$  アルキレン -  $COOR^{35}$  ;  $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$  ;  $-CH_2CH(OH)CH_2OH$  ; ピリジニル ; ならびに八口、 $-COOR^{35}$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、およ

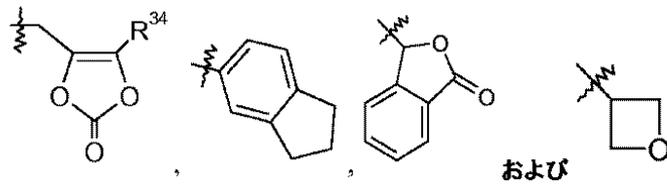
50

び - S C F<sub>3</sub> から選択される 1 つもしくは複数の基で必要に応じて置換されているフェニルもしくはベンジルから選択され、R<sup>3 5</sup> が H である、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 4)

R<sup>4</sup> が、- O C H<sub>2</sub> O C ( O ) C H<sub>3</sub> ; - C H<sub>2</sub> O P ( O ) ( O H )<sub>2</sub> ; - C<sub>1 - 2</sub> アルキレン - C O O R<sup>3 5</sup> ; および少なくとも 1 つの - C O O R<sup>3 5</sup> 基で置換されているフェニルまたはベンジルから選択され、R<sup>3 5</sup> が、- C<sub>1 - 6</sub> アルキル、- C<sub>1 - 3</sub> アルキレン - C<sub>6 - 10</sub> アリール、- C<sub>1 - 3</sub> アルキレン - C<sub>1 - 9</sub> ヘテロアリール、- C<sub>3 - 7</sub> シクロアルキル、- [ ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> O ]<sub>1 - 3</sub> C H<sub>3</sub>、- C<sub>1 - 6</sub> アルキレン - O C ( O ) R<sup>2 5</sup>、- C<sub>1 - 6</sub> アルキレン - N R<sup>2 7</sup> R<sup>2 8</sup>、- C<sub>1 - 6</sub> アルキレン - C ( O ) R<sup>3 3</sup>、- C<sub>0 - 6</sub> アルキレンモルホリニル、- C<sub>1 - 6</sub> アルキレン - S O<sub>2</sub> - C<sub>1 - 6</sub> アルキル、

【化 2 2 3】



から選択される、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 5)

R<sup>4</sup> が、存在しないか、または H ; - O H ; - C<sub>1 - 6</sub> アルキル ; - C<sub>1 - 2</sub> アルキレン - C O O R<sup>3 5</sup> ; - C H<sub>2</sub> O C ( O ) C H ( R<sup>3 6</sup> ) N H<sub>2</sub> ; - C H<sub>2</sub> C H ( O H ) C H<sub>2</sub> O H ; ピリジニル ; 1 つのハロ基で必要に応じて置換されているフェニル ; ならびにハロ、- C O O H、- O C H<sub>3</sub>、- O C F<sub>3</sub>、および - S C F<sub>3</sub> から選択される 1 つもしくは複数の基で必要に応じて置換されているベンジルから選択され、R<sup>3 5</sup> が H であり、R<sup>3 6</sup> が - C H ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> であるか、あるいは R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が一緒になって、- フェニレン - O - ( C H<sub>2</sub> )<sub>1 - 3</sub> - または - フェニレン - O - C H<sub>2</sub> - C H O H - C H<sub>2</sub> - を形成する、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 6)

a が 0 であるか、または a が 1 であり、R<sup>5</sup> が 3 - クロロである、項目 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 7)

b が 0 であるか、または b が 1 であり、かつ R<sup>6</sup> が、3' - クロロ、3' - メチル、もしくは 2' - メトキシであるか、または b が 2 であり、かつ R<sup>6</sup> が、2' - フルオロ - 5' - クロロ、2' , 5' - ジクロロ、2' - メチル - 5' - クロロ、もしくは 3' - クロロ - 5' - ヒドロキシである、項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 8)

前記ビフェニル上の前記メチレンリンカーが、2 つのメチル基で置換されている、項目 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 9)

R<sup>1</sup> が - O R<sup>7</sup> であり、R<sup>7</sup> が、H、- C<sub>1 - 8</sub> アルキル、- C<sub>1 - 6</sub> アルキレン - O C ( O ) R<sup>1 0</sup>、- C<sub>0 - 6</sub> アルキレンモルホリニル、- C<sub>1 - 6</sub> アルキレン - S O<sub>2</sub> - C<sub>1 - 6</sub> アルキル、および

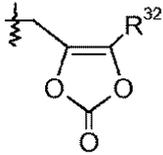
10

20

30

40

## 【化 2 2 4】



から選択され、

$R^{10}$  が  $-O-C_{3-7}$  シクロアルキルであり、 $R^{32}$  が  $-CH_3$  であり、 $R^8$  が H であり、 $R^9$  が H であり、

$R^2$  が H であり、

X が、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、テトラゾール、ピラジン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ベンゾオキサゾール、ピリジリイミダゾール、およびピリジリトリアゾールから選択され、

$R^3$  が、存在しないか、または H；ハロ； $-C_{0-5}$  アルキレン-OH； $-NH_2$ ； $-C_{1-6}$  アルキル； $-CF_3$ ； $-C_{3-7}$  シクロアルキル； $-C_{0-2}$  アルキレン-O-C<sub>1-6</sub> アルキル； $-C(O)R^{20}$ ； $-C_{0-1}$  アルキレン-COOR<sup>21</sup>； $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ； $-NHC(O)R^{24}$ ；=O； $-C(CH_3)=N(OH)$ ；ハロ、-OH、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、およびフェニルから独立して選択される 1 もしくは 2 つの基で必要に応じて置換されているフェニル；ナフタレニル；ピリジニル；ピラジニル；メチルで置換されているピラゾリル；メチルもしくはハロで置換されているチオフェニル；フラニル；ならびに  $-CH_2-$  モルホリニルから選択され、

$R^4$  が、存在しないか、または H；-OH； $-C_{1-6}$  アルキル； $-C_{1-2}$  アルキレン-COOR<sup>35</sup>； $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$ ； $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ ；ピリジニル；1 つのハロ基で必要に応じて置換されているフェニル；ならびにハロ、 $-COOH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、および  $-SCF_3$  から選択される 1 つもしくは複数の基で必要に応じて置換されているベンジルから選択されるか、

あるいは  $R^3$  および  $R^4$  が、一緒になって、 $-フェニレン-O-(CH_2)_{1-3}-$  または  $-フェニレン-O-CH_2-CHOH-CH_2-$  を形成し、

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、3'-クロロ、3'-メチル、もしくは 2'-メトキシであるか、または b が 2 であり、かつ  $R^6$  が、2'-フルオロ-5'-クロロ、2'、5'-ジクロロ、2'-メチル-5'-クロロ、もしくは 3'-クロロ-5'-ヒドロキシであり、

$R^{20}$  が  $-C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^{21}$  が、H および  $-C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{22}$  が、H および  $-C_{1-6}$  アルキルから選択され、 $R^{23}$  が、H、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-C_{3-7}$  シクロアルキル、および  $-(CH_2)_2-$  イミダゾリルから選択されるか、または  $R^{22}$  および  $R^{23}$  が一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、ペリジンもしくはモルホリン（これらはすべて、-OH または  $-CONH_2$  で必要に応じて置換されている）を形成し、

$R^{24}$  が、 $-C_{1-6}$  アルキル； $-O-C_{1-6}$  アルキル； $-CH_2-O-C_{1-6}$  アルキル；ハロまたは  $-OCH_3$  で置換されているフェニル；およびピリジニルから選択され、

$R^{35}$  が H であり、

$R^{36}$  が  $-CH(CH_3)_2$  であり、

前記ピフェニル上の前記メチレンリンカーが、2 つのメチル基で必要に応じて置換されている、項目 1 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

## (項目20)

$R^1$  が  $-OR^7$  であり、

$R^2$  が H であり、

X が、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、イソキサゾール、ピリダジン、ピリミジン、およびピリジルトリアゾールから選択され、

$R^3$  が、H；ハロ； $-C_{0-5}$  アルキレン-OH； $-C_{1-6}$  アルキル； $-CF_3$ ； $-C_{3-7}$  シクロアルキル； $-C_{0-2}$  アルキレン-O- $-C_{1-6}$  アルキル； $-C(O)R^{20}$ ； $-C_{0-1}$  アルキレン-COOR<sup>21</sup>； $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ； $-NHC(O)R^{24}$ ；=O； $-C(CH_3)=N(OH)$ ；ハロ、 $-OH$ 、および  $-OCH_3$  から独立して選択される1または2つの基で必要に応じて置換されているフェニル；ピリジニル；ピラジニル；ならびにメチルまたはハロで置換されているチオフェニルから選択され、

$R^4$  が、H； $-OH$ ； $-C_{1-6}$  アルキル； $-C_{1-2}$  アルキレン-COOR<sup>35</sup>； $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ ；ピリジニル；および1つのハロ基で必要に応じて置換されているフェニルから選択されるか、または  $R^3$  および  $R^4$  が一緒になって、 $-フェニレン-O-(CH_2)_{1-3}-$  を形成し、

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、3'-クロロ、3'-メチル、もしくは 2'-メトキシであるか、または b は 2 であり、かつ  $R^6$  が、2'-フルオロ-5'-クロロ、2'、5'-ジクロロ、2'-メチル-5'-クロロ、もしくは 3'-クロロ-5'-ヒドロキシであり、

$R^{20}$  が  $-C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^{21}$  が H であり、

$R^{22}$  が、H および  $-C_{1-6}$  アルキルから選択され、 $R^{23}$  が、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、および  $-C_{3-7}$  シクロアルキルから選択されるか、または  $R^{22}$  および  $R^{23}$  が、一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、もしくはピペリジン（これらはすべて、 $-OH$  または  $-CONH_2$  で必要に応じて置換されている）を形成し、

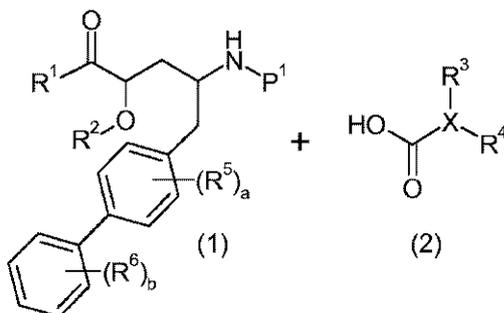
$R^{24}$  が、ハロまたは  $-OCH_3$  で置換されているフェニルであり、

$R^{35}$  が H であり、

前記ビフェニル上の前記メチレンリンカーが、2つのメチル基で必要に応じて置換されている、項目1に記載の化合物。

## (項目21)

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【化225】



(式中、 $P^1$  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、 $P^1$  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20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22)

式1：

10

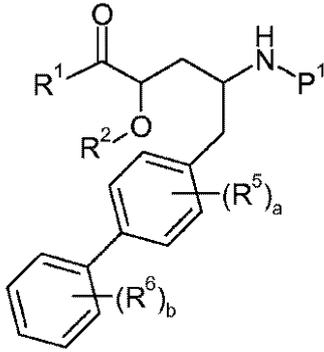
20

30

40

50

## 【化226】

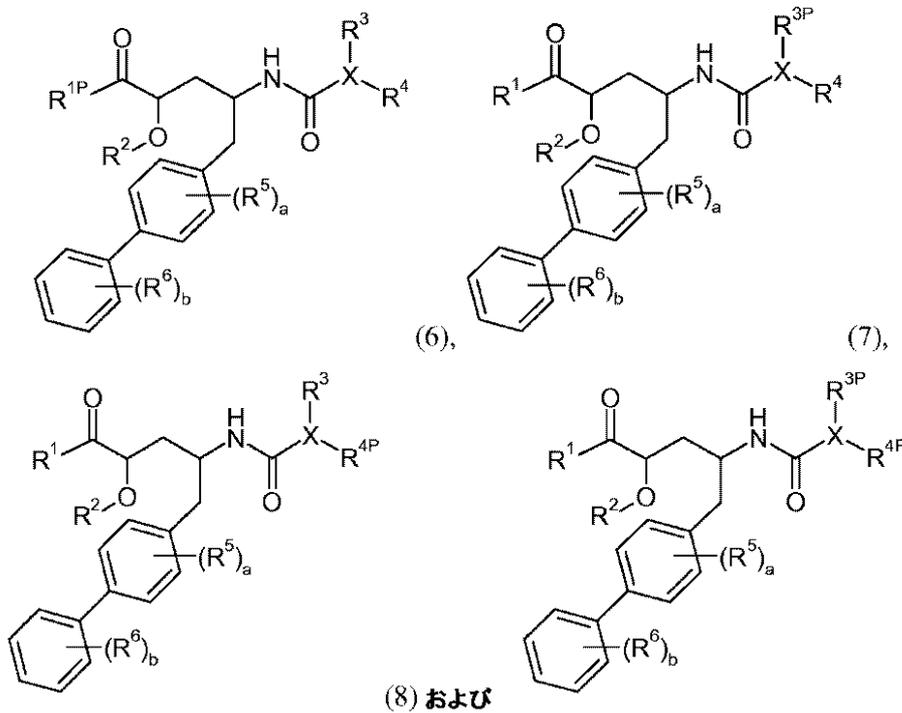


10

(式中、 $P^1$  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) を有する、項目1から20のいずれか一項に記載の化合物の合成に有用な中間体またはその塩。

(項目23)

## 【化227】



20

30

から選択される化合物またはその塩(式中、 $R^{1P}$  は、 $-O-P^3$ 、 $-NH-P^2$ 、および  $-NH(O-P^4)$  から選択され、 $R^{3P}$  は、 $-C_{0-5}$  アルキレン- $O-P^4$ 、 $-C_{0-1}$  アルキレン- $COO-P^3$ 、および  $-O-P^4$  で置換されているフェニルから選択され、 $R^{4P}$  は、 $-O-P^4$ ； $-C_{1-2}$  アルキレン- $COO-P^3$ ；および  $-COO-P^3$  で置換されているフェニルまたはベンジルから選択され、 $P^2$  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り、 $P^3$  は、メチル、エチル、*t*-ブチル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、およびジフェニルメチルから選択されるカルボキシ保護基であり、 $P^4$  は、 $-C_{1-6}$  アルキル、トリ  $C_{1-6}$  アルキルシリル、 $-C_{1-6}$  アルカノイル、ベンゾイル、ベンジル、*p*-メトキシ

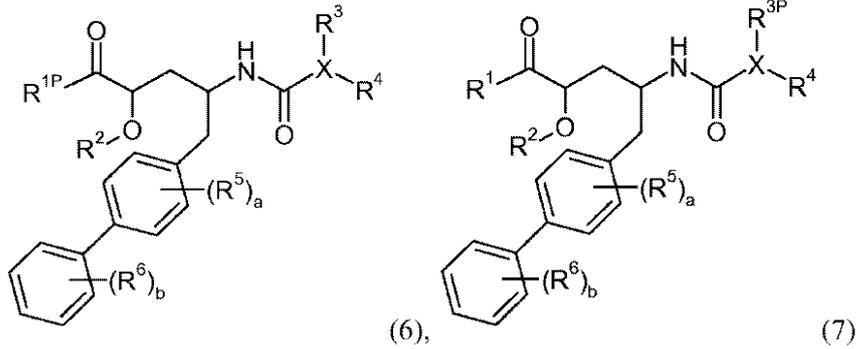
40

50

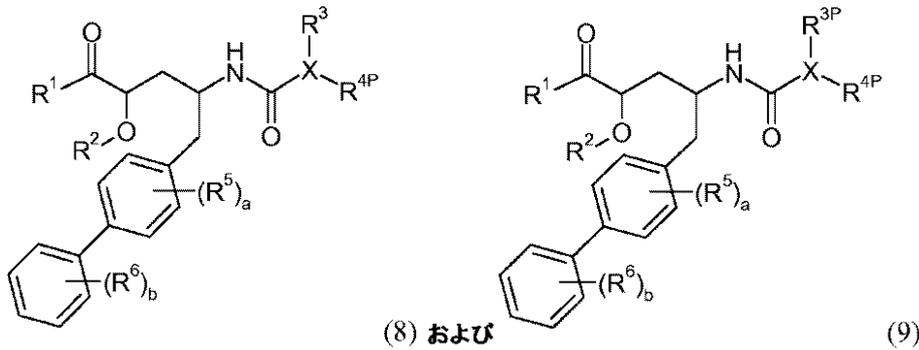
ベンジル、9-フルオレニルメチル、およびジフェニルメチルから選択されるヒドロキシル保護基である)を脱保護するステップを含む、項目1から20のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセス。

(項目24)

【化228】



10



20

から選択される、項目1から20のいずれか一項に記載の化合物の合成に有用な中間体またはその塩(式中、 $R^{1P}$ は、 $-O-P^3$ 、 $-NHP^2$ 、および $-NH(O-P^4)$ から選択され、 $R^{3P}$ は、 $-C_{0-5}$ アルキレン- $O-P^4$ 、 $-C_{0-1}$ アルキレン- $COO-P^3$ 、および $-O-P^4$ で置換されているフェニルから選択され、 $R^{4P}$ は、 $-O-P^4$ ； $-C_{1-2}$ アルキレン- $COO-P^3$ ；および $-COO-P^3$ で置換されているフェニルまたはベンジルから選択され、 $P^2$ は、*t*-ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジロキシカルボニル、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り、 $P^3$ は、メチル、エチル、*t*-ブチル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、およびジフェニルメチルから選択されるカルボキシ保護基であり、 $P^4$ は、 $-C_{1-6}$ アルキル、トリ $C_{1-6}$ アルキルシリル、 $-C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、およびジフェニルメチルから選択されるヒドロキシル保護基である)。

30

(項目25)

項目1から20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。

40

(項目26)

アデノシン受容体アンタゴニスト、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、二重作用性 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ $\alpha_1$ -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-I I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

50

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、プ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、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25に記載の薬学的組成物。

10

(項目27)

前記治療剤が  $AT_1$  受容体アンタゴニストである、項目26に記載の薬学的組成物。

(項目28)

療法での使用のための、項目1から20のいずれか一項に記載の化合物。

(項目29)

高血圧、心不全、または腎疾患の処置における使用のための、項目28に記載の化合物。

20

(項目30)

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20のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【発明を実施するための形態】

【0016】

(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。

30

【0017】

「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、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキル、 $-C_{2-5}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルキルまた $-C_{1-10}$ 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、n-デシルなどが挙げられる。

40

【0018】

50

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、「 $-C_{1-6}$ 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「 $-C_{3-7}$ 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。

【0019】

「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、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。

10

【0020】

「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、ナフタレン-2-イルなどが挙げられる。

20

【0021】

「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、シクロヘキシルなどが挙げられる。

30

【0022】

「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。

【0023】

「ヘテロ環」という用語は、単環または2つの縮合環を有する一価の不飽和の(芳香族)ヘテロ環ならびに単環または複数の縮合環を有する一価の飽和および部分的に不飽和の基を含むことが意図される。ヘテロ環は、合計3～15個の環原子を含有することができ、このうち1～14個は環炭素原子であり、1～4個は、窒素、酸素または硫黄から選択される環ヘテロ原子である。しかし、通常ヘテロ環は、合計3～10個の環原子を含有し、このうち1～9個は環炭素原子であり、1～4個は環ヘテロ原子である。結合点は、任意の使用可能な炭素または窒素環原子である。典型的なヘテロ環として、例えば、 $-C_{1-7}$ ヘテロ環、 $-C_{3-5}$ ヘテロ環、 $-C_{2-6}$ ヘテロ環、 $-C_{3-12}$ ヘテロ環、 $-C_{5-9}$ ヘテロ環、 $-C_{1-9}$ ヘテロ環、 $-C_{1-11}$ ヘテロ環、および $-C_{1-14}$ ヘテロ環(heterocycle)などが挙げられる。

40

【0024】

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2H-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

50

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、1H-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、1H-インドール-2-イル、1H-インドール-4-イルおよび1H-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、キノキサリンなどが挙げられる。

10

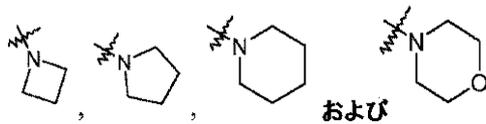
## 【0025】

一価の飽和ヘテロ環は通常、合計3~10個の環原子を含有し、このうち2~9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<sub>3-5</sub>ヘテロ環が挙げられる。代表的な一価の飽和ヘテロ環は、例として、一価の種属のピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、1,4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、3-ピロリンなどが挙げられる。場合によっては、部分は、これらが一緒になって、環内に酸素原子を必要に応じて含有する飽和-C<sub>3-5</sub>ヘテロ環を形成するものとして記載されてもよい。このような基として、

20

## 【0026】

## 【化5】



が挙げられる。

## 【0027】

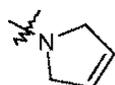
一価の部分的に不飽和のヘテロ環は通常、合計3~10個の環原子を含有し、このうち2~11個は環炭素原子であり、1~3個は環ヘテロ原子であり、例えば-C<sub>3-5</sub>ヘテロ環および-C<sub>2-12</sub>ヘテロ環が挙げられる。代表的な一価の部分的に不飽和のヘテロ環は、例として、ピラン、ベンゾピラン、ベンゾジオキソール(例えば、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)、テトラヒドロピリダジン、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロトリアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピロロキノキサリン、およびジヒドロオキサジアザベンゾ[e]アズレンが挙げられる。場合によっては、部分は、これらが一緒になって、部分的に不飽和の-C<sub>3-5</sub>ヘテロ環を形成するものとして記載されてもよい。このような基として、

30

40

## 【0028】

## 【化6】



が挙げられる。

## 【0029】

「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

50

得ることを意味する。例えば、ハロ原子で「必要に応じて置換されている」フェニル基は、非置換であり得るか、または1、2、3、4、もしくは5個のハロ原子を含有し得、フルオロ原子で「必要に応じて置換されている」アルキル基は、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<sub>1-6</sub> 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<sub>1-6</sub> アルキル基を含有し得る。

【0030】

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。

10

【0031】

「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。

【0032】

「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、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、ベタイン、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、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、ラクチオン酸、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

20

30

40

50

- 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)、キシナホ酸などの塩が挙げられる。

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下、例えば、正常な代謝プロセスにおいて、体内で薬物の活性形態に変換される不活性な(または著しく活性の低い)薬物前駆体を意味することが意図される。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。典型的なプロドラッグとして、エステル、例えばC<sub>1</sub> - 6アルキルエステルおよびアリール - C<sub>1</sub> - 6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)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>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、または生理学的条件下で遊離カルボキシル化合物へと変換する。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が意図される。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。

【 0 0 3 4 】

「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。

【 0 0 3 5 】

「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ある、ヒトなどの哺乳動物を含むことが意図される。

【 0 0 3 6 】

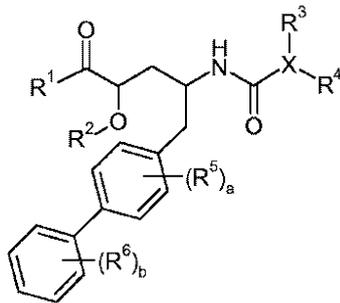
本明細書中で使用される他のすべての用語は、これらが関連する技術分野の当業者であれば理解されるようなこれらの普通の意味を有することが意図される。

【 0 0 3 7 】

一態様では、本発明は、式 I の化合物：

【 0 0 3 8 】

【 化 7 】



(I)

10

または薬学的に許容されるその塩に関する。

【 0 0 3 9 】

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 により包含されるすべての化合物、例えば式 I a ~ d で具体化された種、ならびに式 I I および I I I、ならびにこれらの種により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。

20

【 0 0 4 0 】

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が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の手段、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。

30

40

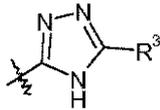
【 0 0 4 1 】

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。例えば、X が：

【 0 0 4 2 】

50

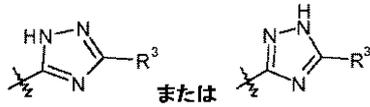
## 【化 8】



と描写されている ( $R^4$  は水素) 場合、化合物は、互変異性体形態、例えば

## 【0043】

## 【化 9】



10

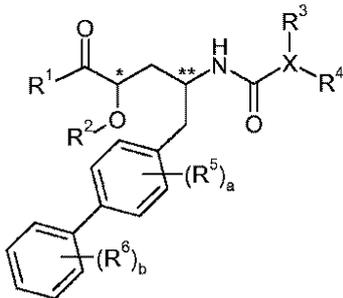
などでも存在し得ることを理解されたい。

## 【0044】

さらに具体的には、式 I の化合物は、以下の式において、記号 \* および \*\* で指摘された少なくとも 2 つのキラル中心を含有することができる。

## 【0045】

## 【化 10】



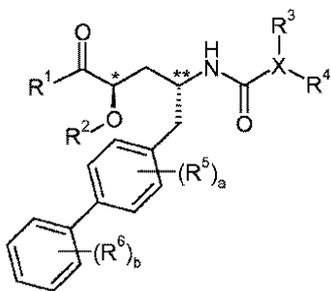
20

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。本発明のこの実施形態は、式 I a で示される。

## 【0046】

30

## 【化 11】



(Ia)

40

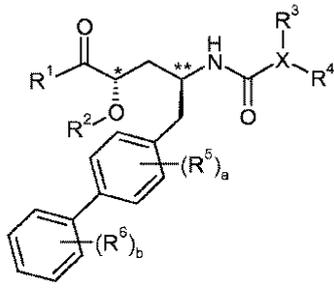
本実施形態では、化合物は、\* および \*\* の炭素原子において (R, R) 配置を有するか、またはこれら炭素原子において (R, R) 配置を有する立体異性形態を豊富に含む。

## 【0047】

別の立体異性体では、\* および \*\* の記号で特定された両炭素原子は、(S) 配置を有する。本発明のこの実施形態は、式 I b で示される。

## 【0048】

## 【化 1 2】



10

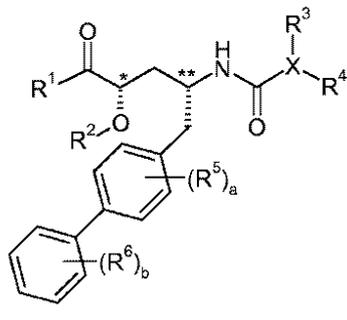
本実施形態では、化合物は、\* および \*\* 炭素原子において (S, S) 配置を有するか、またはこれら炭素原子において (S, S) 配置を有する立体異性形態を豊富に含む。

## 【0049】

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。本発明のこの実施形態は、式Icで示される。

## 【0050】

## 【化 1 3】



20

本実施形態では、化合物は、\* および \*\* 炭素原子において (S, R) 配置を有するか、またはこれら炭素原子において (S, R) 配置を有する立体異性形態を豊富に含む。

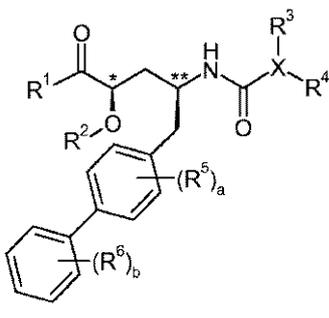
## 【0051】

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。本発明のこの実施形態は式Idで示される。

30

## 【0052】

## 【化 1 4】



40

本実施形態では、化合物は、\* および \*\* 炭素原子において (R, S) 配置を有するか、またはこれら炭素原子において (R, S) 配置を有する立体異性形態を豊富に含む。

## 【0053】

式IaおよびIbの化合物は、鏡像異性体であり、したがって、別々の態様では、本発明は、それぞれ個々の鏡像異性体(すなわち、IaまたはIb)、IaおよびIbのラセ

50

ミ混合物、または主に I a もしくは主に I b を含む、鏡像異性体を豊富に含む I a および I b の混合物に関する。同様に、式 I c および I d の化合物は、鏡像異性体であり、したがって、別々の態様では、本発明は、それぞれ個々の鏡像異性体（すなわち、I c または I d）、I c および I d のラセミ混合物、または主に I c もしくは主に I d を含む、鏡像異性体を豊富に含む I c および I d の混合物に関する。

【0054】

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 \* \* の記号で特定された炭素原子が、ある特定の (R, R)、(S, S)、(S, R)、もしくは (R, S) 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を豊富に含むことが望ましいこともある。例えば、一実施形態では、本発明の化合物は、式 I c の (S, R) 配置を有するか、または (S, R) 配置を有する立体異性形態を豊富に含み、別の実施形態では、本発明の化合物は、式 I d の (R, S) 配置を有するか、または (R, S) 配置を有する立体異性形態を豊富に含む。他の実施形態では、本発明の化合物は、ラセミ混合物として、例えば式 I a および I b の鏡像異性体の混合物として、または式 I c および I d の鏡像異性体の混合物として存在する。

10

【0055】

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、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、および  $^{18}\text{F}$  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  $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$  および  $^{13}\text{N}$  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。

20

【0056】

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。

30

【0057】

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。

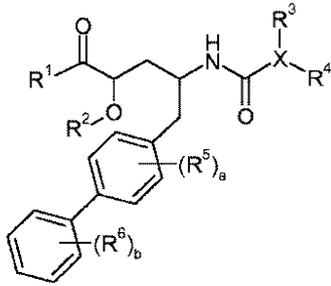
40

【0058】

一態様では、本発明は、式 I の化合物に関する。

【0059】

## 【化15】



R<sup>1</sup> は、-OR<sup>7</sup> および -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> から選択される。R<sup>7</sup> 部分は、  
H ;

-C<sub>1-8</sub> アルキル、例えば、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub> ;

-C<sub>1-3</sub> アルキレン-C<sub>6-10</sub> アリール、例えば、ベンジル ;

-C<sub>1-3</sub> アルキレン-C<sub>1-9</sub> ヘテロアリール、例えば、-CH<sub>2</sub>-ピリジニルおよび-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-ピリジニル ;

-C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、例えば、シクロペンチル ;

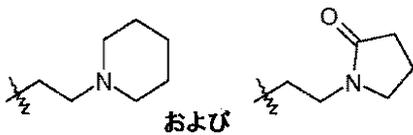
-[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>、例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> および -[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ;

-C<sub>1-6</sub> アルキレン-OC(O)R<sup>10</sup>、例えば、-CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)OC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)OC(O)O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OC(O)-シクロペンチル、-CH<sub>2</sub>OC(O)O-シクロプロピル、-CH(CH<sub>3</sub>)-OC(O)-O-シクロヘキシル、-CH<sub>2</sub>OC(O)O-シクロペンチル、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OC(O)-フェニル、-CH<sub>2</sub>OC(O)O-フェニル、-CH<sub>2</sub>OC(O)-CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)-CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)OCH<sub>3</sub>、および-CH(CH<sub>3</sub>)OC(O)-CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub> ;

-C<sub>1-6</sub> アルキレン-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、

## 【0060】

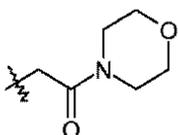
## 【化16】



-C<sub>1-6</sub> アルキレン-C(O)R<sup>31</sup>、例えば、-CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)O-ベンジル、-CH<sub>2</sub>C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および

## 【0061】

## 【化17】



-C<sub>0-6</sub> アルキレンモルホリニル、例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-モルホリニルおよび -

10

20

30

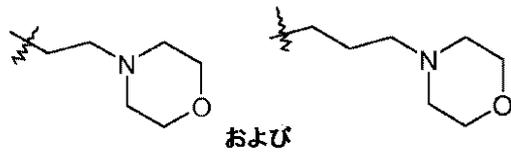
40

50

(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - モルホリニル :

【0062】

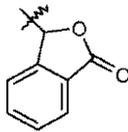
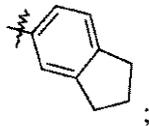
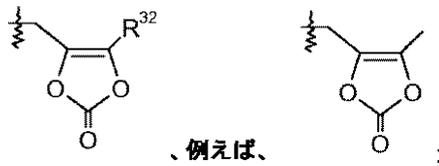
【化18】



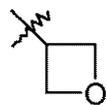
- C<sub>1</sub> - 6 アルキレン - SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、例えば、- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> SO<sub>2</sub> C<sub>10</sub>H<sub>3</sub> ;

【0063】

【化19】



; ならびに



から選択される。

R<sup>10</sup> 部分は、

- C<sub>1</sub> - 6 アルキル、例えば、- CH<sub>3</sub> および - CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub> ;
- O - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、例えば、- OCH<sub>3</sub>、- O - CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>、および - O - C<sub>10</sub>H(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ;
- C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、例えば、シクロペンチル) ;
- O - C<sub>3</sub> - 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 ;
- NR<sup>12</sup> R<sup>13</sup> ;
- CH [ CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ] - NH<sub>2</sub> ;
- CH [ CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ] - NHC (O) O - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、例えば、- CH [ CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ] - NHC (O) OCH<sub>3</sub> ; および
- CH (NH<sub>2</sub>) CH<sub>2</sub> COOCH<sub>3</sub>

から選択される。

R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> 部分は、独立して、H、- C<sub>1</sub> - 6 アルキル (例えば、CH<sub>3</sub>)、およびベンジルから選択される。あるいは、R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> 部分は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - 6 -、- C (O) - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> -、または - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> O (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - として一つ

になって、例えば、

20

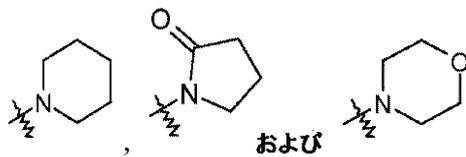
30

40

50

【0064】

【化20】

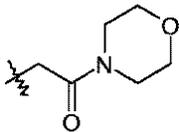


などの基を形成することもできる。

$R^{31}$  部分は、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、例えば、 $-OCH_3$ 、 $-O$ -ベンジル、および  $-NR^{12}R^{13}$ 、例えば、 $-N(CH_3)_2$  および

【0065】

【化21】



などから選択される。

$R^{32}$  部分は、 $-C_{1-6}$  アルキル（例えば、 $-CH_3$  および  $-C(CH_3)_3$ ）または  $-C_{0-6}$  アルキレン -  $C_{6-10}$  アリールである。

【0066】

$R^8$  部分は、

H；

$-OH$ ；

$-OC(O)R^{14}$ 、例えば、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)$ -フェニル、 $-OC(O)-OCH_2$ -フェニル、 $-OC(O)-CH_2O$ -フェニル、 $-OC(O)(NH_2)$ 、および  $-OC(O)[N(CH_3)_2]$ ；

$-CH_2COOH$ ；

$-O$ -ベンジル；

ピリジル；および

$-OC(S)NR^{15}R^{16}$ 、例えば、 $-OC(S)NH_2$  および  $-OC(S)N(CH_3)_2$

から選択される。

$R^{14}$  部分は、

H；

$-C_{1-6}$  アルキル、例えば、 $-CH_3$ ；

$-C_{6-10}$  アリール、例えば、フェニル；

$-OCH_2-C_{6-10}$  アリール、例えば、 $-OCH_2$ -フェニル；

$-CH_2O-C_{6-10}$  アリール、例えば、 $-CH_2O$ -フェニル；および

$-NR^{15}R^{16}$ 、例えば、 $-NH_2$  および  $N(CH_3)_2$

から選択される。

$R^{15}$  および  $R^{16}$  部分は、独立して、H および  $-C_{1-4}$  アルキルから選択される。

【0067】

$R^9$  は、H、 $-C_{1-6}$  アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）、および  $-C(O)R^{17}$ （例えば、 $-C(O)H$ ）から選択される部分である。 $R^{17}$  部分は、H、 $-C_{1-6}$  アルキル（例えば、 $-CH_2CH_3$ ）、 $-C_{3-7}$  シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、 $-C_{6-10}$  アリール（例えば、フェニル）、および  $-C_{1-9}$  ヘテロアリール（例えば、ピリジン）から選択される。

【0068】

さらに、 $R^1$  の中の各アルキル基は、1～8個のフルオロ原子で必要に応じて置換され

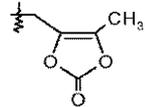
ている。例えば、 $R^1$  が  $-OR^7$  であり、 $R^7$  が  $-C_{1-8}$  アルキルである場合、 $R^1$  はまた、 $-OCH(CH_3)CF_3$ 、 $-OCH_2CF_2CF_3$ 、 $-OCH(CF_3)_2$ 、 $-O(CH_2)_2CF_3$ 、 $-OCH(CH_2F)_2$ 、 $-OC(CF_3)_2CH_3$ 、および  $-OCH(CH_3)CF_2CF_3$  などの基であり得る。

## 【0069】

一実施形態では、 $R^1$  は、 $-OR^7$  から選択され、 $R^7$  は、 $H$ 、 $-C_{1-8}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{0-6}$  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、および

## 【0070】

## 【化22】



から選択され、 $R^{10}$  は、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、および  $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  は  $H$  であり、 $R^9$  は  $H$  である。別の実施形態では、これらの化合物は、式 III を有する。

## 【0071】

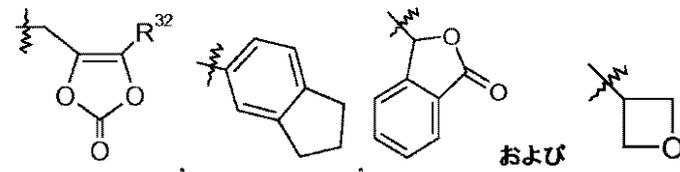
一実施形態では、 $R^1$  は、 $-OR^7$  および  $-NR^8R^9$  から選択され、 $R^7$  は  $H$  であり、 $R^8$  は  $H$  または  $-OH$  であり、 $R^9$  は  $H$  である。別の実施形態ではこれらの化合物は式 III を有する。

## 【0072】

別の実施形態では、 $R^1$  は  $-OR^7$  であり、 $R^7$  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- $NR^{12}R^{13}$ 、 $-C_{1-6}$  アルキレン- $C(O)R^{31}$ 、 $-C_{0-6}$  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；

## 【0073】

## 【化23】



から選択される。

さらに別の実施形態では、 $R^1$  は  $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  は、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O$ -ベンジル、ピリジル、および  $-OC(S)NR^{15}R^{16}$  から選択され、 $R^9$  は  $H$  である。さらに別の実施形態では、 $R^1$  は  $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  は  $H$  または  $-OH$  であり、 $R^9$  は  $-C_{1-6}$  アルキルまたは  $-C(O)R^{17}$  である。さらに別の実施形態では、 $R^1$  は  $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  は、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O$ -ベンジル、ピリジル、および  $-OC(S)NR^{15}R^{16}$  から選択され、 $R^9$  は  $-C_{1-6}$  アルキルまたは  $-C(O)R^{17}$  である。別の実施形態ではこれらの化合物は式 III を有する。本発明の一態様では、これらの化合物に、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の特定の有用性を見出すことができる。例えば、一実施形態では、 $R^1$  は、 $-OR^7$  であり、 $R^7$  は  $-C_{1-6}$  アルキレン- $OC(O)R^{10}$ 、例えば  $-O-CH(CH_3)OC(O)-O$ -シクロヘキシルなどであり、

## 【0074】

10

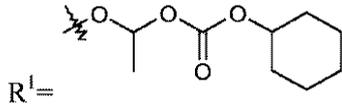
20

30

40

50

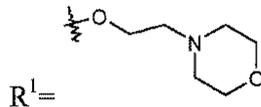
## 【化24】



とすることにより、化合物をシレキセチルエステルとするか、またはR<sup>1</sup>は、-OR<sup>7</sup>であり、R<sup>7</sup>は、-C<sub>0-6</sub>アルキレンモルホリニル、例えば-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-モルホリニルなどであり、

## 【0075】

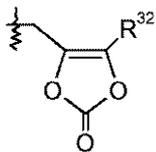
## 【化25】



とすることにより、化合物を2-モルホリノエチルもしくはモフェチルエステルとするか、またはR<sup>1</sup>は、-OR<sup>7</sup>であり、R<sup>7</sup>は、

## 【0076】

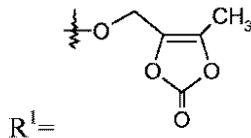
## 【化26】



であり、例えば-O-CH<sub>2</sub>-5-メチル-[1,3]ジオキソール-2-オンであり、

## 【0077】

## 【化27】



とすることにより、化合物をメドキシミルエステルとする。

## 【0078】

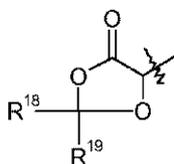
R<sup>2</sup>はHまたは-P(O)(OH)<sub>2</sub>である。R<sup>2</sup>はまた、R<sup>7</sup>と一緒にあって、-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-を形成することができるか、またはR<sup>8</sup>と一緒にあって、-C(O)-を形成することができる。R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>は、独立して、H、-C<sub>1-6</sub>アルキル、および-O-C<sub>3-7</sub>シクロアルキルから選択されるか、またはR<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>は、一緒にあって、=Oを形成することができる。一実施形態では、R<sup>2</sup>はHである。別の実施形態ではこの化合物は式IIIを有する。

## 【0079】

R<sup>2</sup>がR<sup>7</sup>と一緒にあって-CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>-を形成する場合、本実施形態は、

## 【0080】

## 【化28】



10

20

30

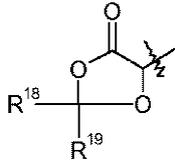
40

50

と描写することができ、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  が一緒になって  $=O$  を形成する場合、本実施形態は、

【0081】

【化29】



10

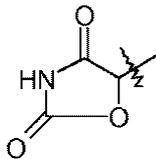
と描写することができる。

【0082】

$R^2$  が  $R^8$  と一緒になって  $-C(O)-$  を形成する場合、本実施形態は、

【0083】

【化30】



20

と描写することができる。

【0084】

本発明の一態様では、これらの化合物に、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の特定の有用性を見出すことができる。別の実施形態ではこれらの化合物は式IIIを有する。また、 $R^2$  が  $-P(O)(OH)_2$  である化合物に、プロドラッグとしての有用性を見出すことができる。

【0085】

「X」部分は、 $-C_{1-9}$  ヘテロアリアルであり、結合点は、任意の使用可能な炭素または窒素環原子の位置にある。いくつかの実施形態では、 $R^3$  および/または  $R^4$  は存在しなくてもよいことを注意されたい。存在する場合、 $R^3$  は、任意の使用可能な炭素原子

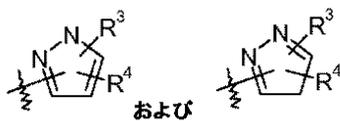
30

上にある。存在する場合、 $R^4$  は任意の使用可能な炭素原子または窒素原子上にある。典型的な  $-C_{1-9}$  ヘテロアリアル環は、例示として、これらに限定されずに、以下が挙げられる：

ピラゾール環（例えば

【0086】

【化31】

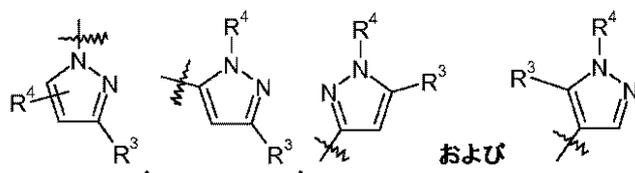


40

であり、これらの具体例として、

【0087】

【化32】



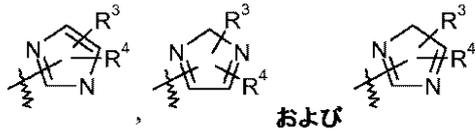
が挙げられる)、

50

イミダゾール環（例えば

【0088】

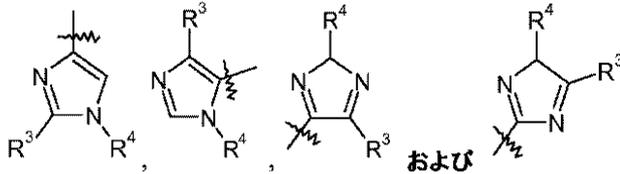
【化33】



であり、これらの具体例として、

【0089】

【化34】



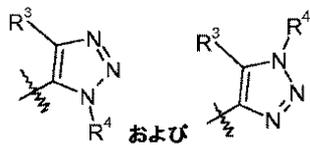
10

が挙げられる)、

トリアゾール環（1, 2, 3 - トリアゾール（例えば

【0090】

【化35】

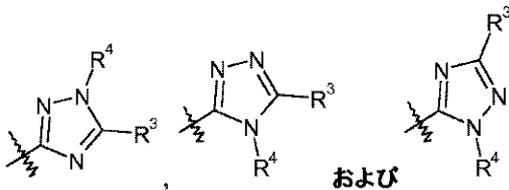


20

である)ならびに1, 2, 4 - トリアゾール（例えば

【0091】

【化36】



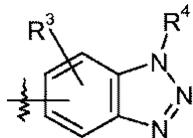
30

である)が挙げられる)、

ベンゾトリアゾール環（例えば

【0092】

【化37】



40

であり、これらの具体例として、

【0093】

【化38】

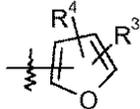


が挙げられる)、

フラン環(

【0094】

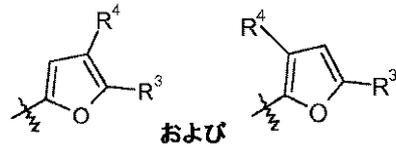
【化39】



であり、この具体例として、

【0095】

【化40】

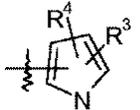


が挙げられる)、

ピロール環(

【0096】

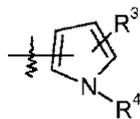
【化41】



であり、この具体例として、

【0097】

【化42】

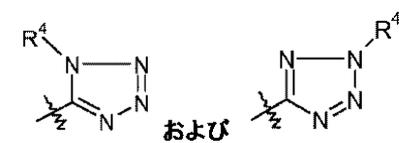


が挙げられる)、

テトラゾール環(例えば

【0098】

【化43】



である)、

ピラジン環(

【0099】

10

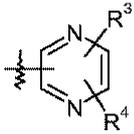
20

30

40

50

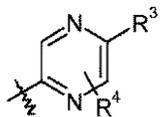
【化44】



であり、この具体例として、

【0100】

【化45】



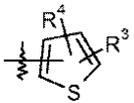
10

が挙げられる)、

チオフェン環(

【0101】

【化46】

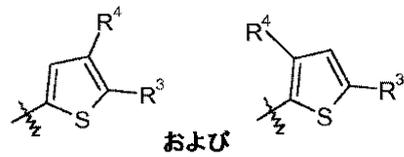


20

であり、この具体例として、

【0102】

【化47】



が挙げられる)、

オキサゾール環(

【0103】

【化48】

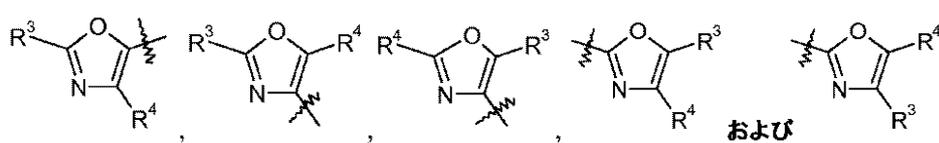


30

であり、この具体例として、

【0104】

【化49】



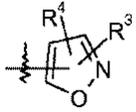
40

が挙げられる)、

イソキサゾール環(

【0105】

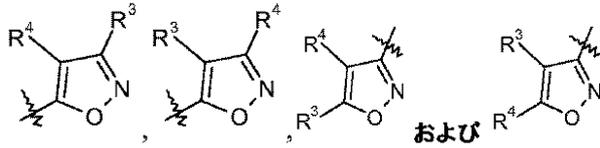
【化50】



であり、この具体例として、

【0106】

【化51】



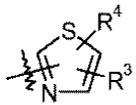
10

が挙げられる)、

チアゾール環(

【0107】

【化52】

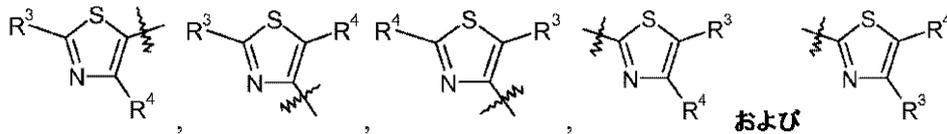


20

であり、この具体例として、

【0108】

【化53】



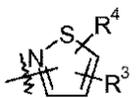
30

が挙げられる)、

イソチアゾール環(

【0109】

【化54】

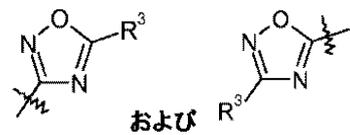


)、

オキサジアゾール環([1,2,4]オキサジアゾール(例えば

【0110】

【化55】

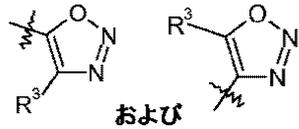


40

である)、ならびに[1,2,3]オキサジアゾール(例えば

【0111】

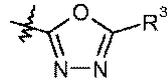
【化56】



である)、および [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール (

【 0 1 1 2 】

【化57】



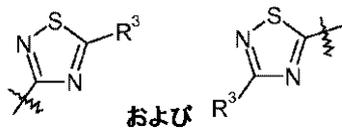
10

) が挙げられる)、

チアジアゾール環 ( [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾール ( 例えば

【 0 1 1 3 】

【化58】

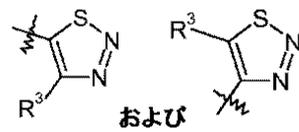


20

である)、ならびに [ 1 , 2 , 3 ] チアジアゾール ( 例えば

【 0 1 1 4 】

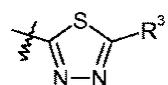
【化59】



である)、および [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール (

【 0 1 1 5 】

【化60】



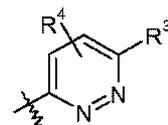
30

) が挙げられる)、

ピリダジン環 (

【 0 1 1 6 】

【化61】



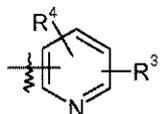
40

である)、

ピリジン環 (

【 0 1 1 7 】

【化62】



であり、この具体例として、

【 0 1 1 8 】

50

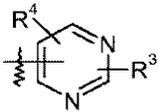
【化63】



が挙げられる)、  
ピリミジン環 (

【0119】

【化64】

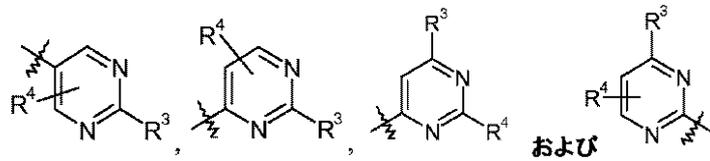


10

であり、この具体例として、

【0120】

【化65】

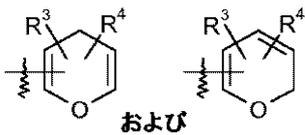


20

が挙げられる)、  
ピラン環 (例えば

【0121】

【化66】

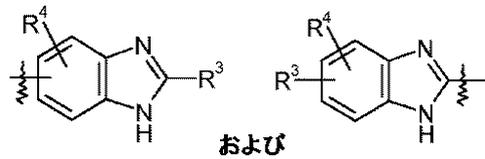


30

である)、  
ベンゾイミダゾール環 (例えば

【0122】

【化67】

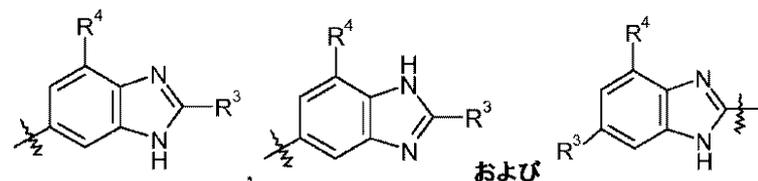


40

であり、これらの具体例として、

【0123】

【化68】



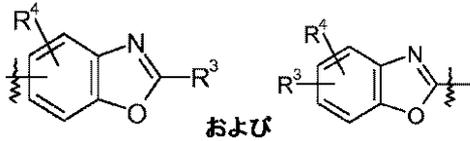
が挙げられる)、

50

ベンゾオキサゾール環（例えば

【0124】

【化69】

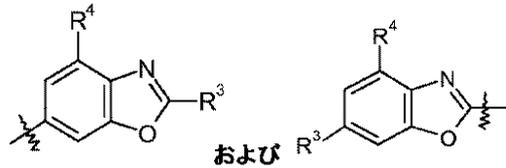


および

であり、これらの具体例として、

【0125】

【化70】



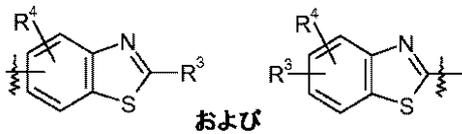
および

が挙げられる）、

ベンゾチアゾール環（例えば

【0126】

【化71】

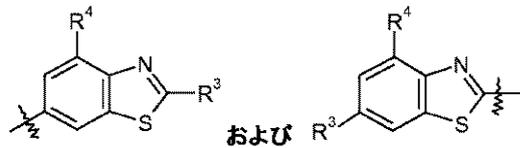


および

であり、これらの具体例として、

【0127】

【化72】



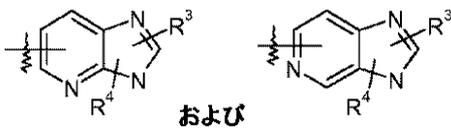
および

が挙げられる）、

ピリジリミダゾール環（例えば

【0128】

【化73】

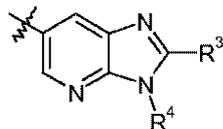


および

であり、これらの具体例として、

【0129】

【化74】



が挙げられる）、ならびに

ピリジルトリアゾール環（例えば

【0130】

10

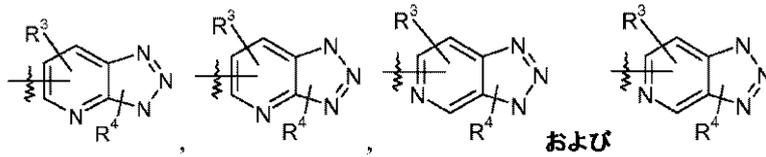
20

30

40

50

## 【化75】



が挙げられ、  
これらの具体例として、

## 【0131】

## 【化76】



が挙げられる)。

## 【0132】

1つの特定の実施形態では、Xは、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、ピロール、テトラゾール、ピラジン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピラン、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、ピリジリイミダゾール、およびピリジルトリアゾールから選択される。

## 【0133】

いくつかの - C<sub>1-9</sub> ヘテロアリアル環は、互変異性体の形態で存在することができ、このような互変異性体の形態は、本発明の一部であり、「ヘテロアリアル」という用語で包含されることを理解されたい。したがって、化合物が - C<sub>1-9</sub> ヘテロアリアル環と共に描写されている場合、化合物は互変異性体の形態でも存在することもでき、逆もまた同様であり、両方の形態が本発明に包含されていることを理解されたい。

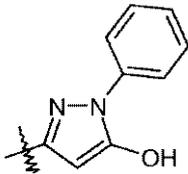
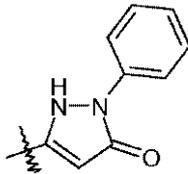
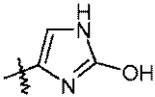
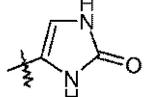
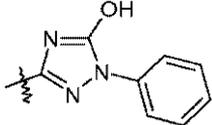
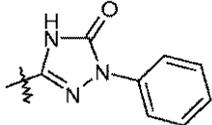
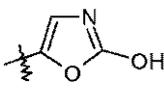
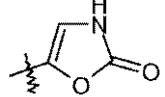
## 【0134】

10

20

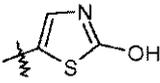
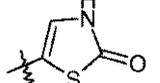
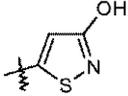
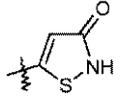
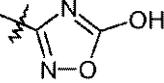
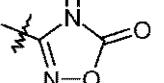
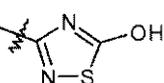
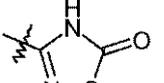
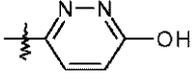
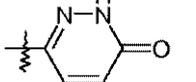
30

## 【化 77 - 1】

-C <sub>1-9</sub> ヘテロアリール環	典型的な環	典型的な互変異性体(複数可)
ピラゾール		
イミダゾール		
トリアゾール		
オキサゾール		

【 0 1 3 5 】

## 【化 77 - 2】

-C <sub>1-9</sub> ヘテロアリール環	典型的な環	典型的な互変異性体(複数可)
チアゾール		
イソチアゾール		
オキサジアゾール		
チアジアゾール		
ピリダジン		

1つの特定の実施形態では、Xは、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、テトラゾール、ピラジン、チオフエン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ベンゾオキサゾール、ピリジリイミダゾール、およびピリジルトリアゾールから選択される。別の実施形態では、Xは、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、イソオキサゾール、ピリダジン、ピリミジン、およびピリジルトリアゾールから選択される。さらなる別の実施形態では、Xはイソオキサゾールであり、1つの特定の実施形態では、式 I I I :

【 0 1 3 6 】

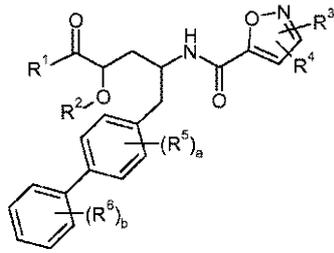
10

20

30

40

## 【化78】



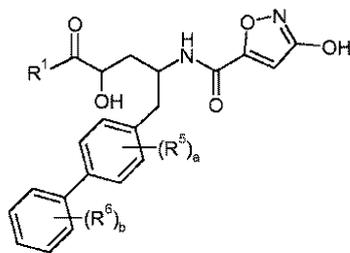
(III)

(式中、 $R^1 \sim R^6$ 、 $a$ 、および $b$ は式Iに対して定義された通りである)を有する。さら  
10

に別の実施形態では、本発明の化合物は、式IIIa:

## 【0137】

## 【化79】



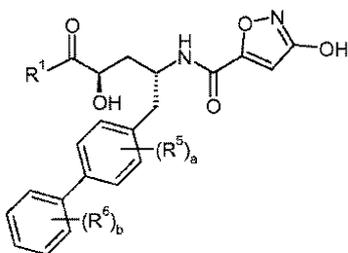
(IIIa)

20

(式中、 $R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $a$ 、および $b$ は式Iに対して定義された通りである)を有す  
る。さらなる別の実施形態では、本発明の化合物は、式IIIb:

## 【0138】

## 【化80】



(IIIb)

30

(式中、 $R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $a$ 、および $b$ は、式Iに対して定義された通りである)を有  
する。

## 【0139】

$R^3$ 部分は、存在しなくともよい。存在する場合、 $R^3$ は、「X」基中の炭素原子に  
結合し、

H;

ハロ、例えば、クロロおよびフルオロ;

- $C_{0-5}$ アルキレン-OH、例えば、-OH、- $CH_2OH$ 、- $CH(OH)CH_3$   
、および- $C(CH_3)_2-OH$ ;

- $NH_2$ ;

- $C_{1-6}$ アルキル、例えば、- $CH_3$ 、- $(CH_2)_2CH_3$ 、- $CH(CH_3)_2$   
、および- $(CH_2)_3-CH_3$ ;

- $CF_3$ ;

- $C_{3-7}$ シクロアルキル、例えば、シクロプロピルおよびシクロヘキシル;

- $C_{0-2}$ アルキレン-O- $C_{1-6}$ アルキル、例えば、- $OCH_3$ 、- $OCH_2CH_3$   
、- $CH_2-OCH_3$ 、および- $(CH_2)_2-OCH_3$ ;

- $C(O)R^{20}$ 、例えば、- $C(O)H$ および- $C(O)CH_3$ ;

50

- C<sub>0-1</sub> アルキレン - COOR<sup>2 1</sup>、例えば、- COOH、- CH<sub>2</sub> - COOH、- C(O)O - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- C(O)O - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、- C(O)O - CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> - C(O)O - CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、- C(O)O - CH<sub>2</sub>OC(O)O - CH<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> - C(O)O - CH<sub>2</sub>OC(O)O - CH<sub>3</sub>、- C(O)O - CH(CH<sub>3</sub>)OC(O)O - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- C(O)O - CH(CH<sub>3</sub>)OC(O)O - CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- C(O)O - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OC(O) - シクロペンチル、- C(O)O - CH<sub>2</sub>OC(O)O - シクロプロピル、- C(O)O - CH(CH<sub>3</sub>) - OC(O) - O - シクロヘキシル、- C(O)O - CH<sub>2</sub>OC(O)O - シクロペンチル、- C(O)O - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OC(O) - フェニル、- C(O)O - CH<sub>2</sub>OC(O)O - フェニル、- C(O)O - CH<sub>2</sub> - ピリジン、- C(O)O - CH<sub>2</sub> - ピロリジン、- C(O)O - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - モルホリニル、- C(O)O - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - モルホリニル、および - C(O)O - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - SO<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub> ;

- C(O)NR<sup>2 2</sup>R<sup>2 3</sup>、例えば、- C(O)NH<sub>2</sub>、- C(O)NHCH<sub>3</sub>、- C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- C(O)NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- C(O)NH - CH<sub>2</sub>COOH、- C(O)NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - OH、- C(O)NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- C(O)NH - シクロプロピル、- C(O)NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - イミダゾリル、- C(O)N(CH<sub>3</sub>) - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および - C(O)N(CH<sub>3</sub>) [(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>] ;

- NHC(O)R<sup>2 4</sup>、例えば、- NHC(O) - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- NHC(O) - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、- NHC(O)O - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- NHC(O) - CH<sub>2</sub> - OCH<sub>3</sub>、- NHC(O) - 2 - メトキシフェニル、- NHC(O) - 2 - クロロフェニル、および - NHC(O) - 2 - ピリジン ;

= O ;

- NO<sub>2</sub> ;

- C(CH<sub>3</sub>) = N(OH) ;

八口、- OH、- CF<sub>3</sub>、- OCH<sub>3</sub>、- NHC(O)CH<sub>3</sub>、およびフェニルから独立して選択される1または2つの基で必要に応じて置換されているフェニル(例えば、フェニル、2 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、2 - ヒドロキシフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - クロロフェニル、3 - フルオロフェニル、3 - メトキシフェニル、3 - NHC(O)CH<sub>3</sub> - フェニル、4 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - ビフェニル、2, 5 - ジクロロフェニル、2, 5 - ジメトキシフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2 - メトキシ、5 - フルオロフェニル、および3, 4 - ジクロロフェニル) ;

ナフタレニル ;

ピリジニル ;

ピラジニル ;

メチルで必要に応じて置換されているピラゾリル ;

メチルまたは八口(例えば、クロロ)で必要に応じて置換されているチオフェニル ;

フラニル ; ならびに

- CH<sub>2</sub> - モルホリニルから選択される。

【0140】

R<sup>2 0</sup> 部分は、Hおよび - C<sub>1-6</sub> アルキル(例えば、- CH<sub>3</sub>)から選択される。R<sup>2 1</sup> 部分は、

H ;

- C<sub>1-6</sub> アルキル、例えば、- CH<sub>3</sub> および - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ;

- C<sub>1-3</sub> アルキレン - C<sub>6-10</sub> アリール ;

- C<sub>1-3</sub> アルキレン - C<sub>1-9</sub> ヘテロアリール、例えば、- CH<sub>2</sub> - ピリジン ;

- C<sub>3-7</sub> シクロアルキル ;

- [(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-3</sub> CH<sub>3</sub>、例えば、- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> ;

- C<sub>1-6</sub> アルキレン - OC(O)R<sup>2 5</sup>、例えば、- CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、- C

$H_2OC(O)O-CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)O-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)OC(O)O-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)OC(O)O-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OC(O)-$ シクロペンチル、 $-CH_2OC(O)O-$ シクロプロピル、 $-CH(CH_3)-OC(O)-O-$ シクロヘキシル、 $-CH_2OC(O)O-$ シクロペンチル、 $-CH_2CH(CH_3)OC(O)-$ フェニル、および  $-CH_2OC(O)O-$ フェニル；

-  $C_{1-6}$  アルキレン -  $NR^{27}R^{28}$ 、例えば、 $-CH_2-$ ピロリジン；

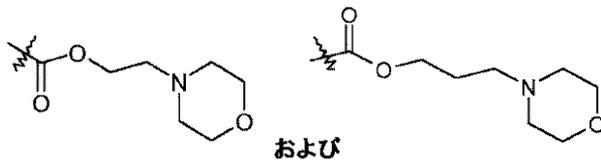
-  $C_{1-6}$  アルキレン -  $C(O)R^{33}$ ；

-  $C_{0-6}$  アルキレンモルホリニル、例えば、 $-(CH_2)_2-$ モルホリニルおよび  $(CH_2)_3-$ モルホリニル；

10

【0141】

【化81】

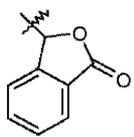
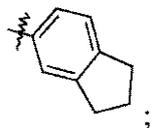
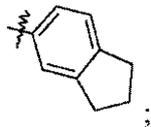
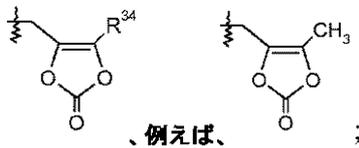


-  $C_{1-6}$  アルキレン -  $SO_2$  -  $C_{1-6}$  アルキル、例えば、 $-(CH_2)_2-SO_2-CH_3$ ；

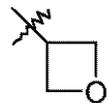
【0142】

20

【化82】



；ならびに



30

40

から選択される。

【0143】

$R^{22}$  および  $R^{23}$  部分は、独立して

H；

-  $C_{1-6}$  アルキル、例えば、 $-CH_3$  および  $-(CH_2)_2CH_3$ ；

-  $CH_2COOH$ ；

-  $(CH_2)_2OH$ ；

-  $(CH_2)_2OCH_3$ ；

-  $(CH_2)_2SO_2NH_2$ ；

50

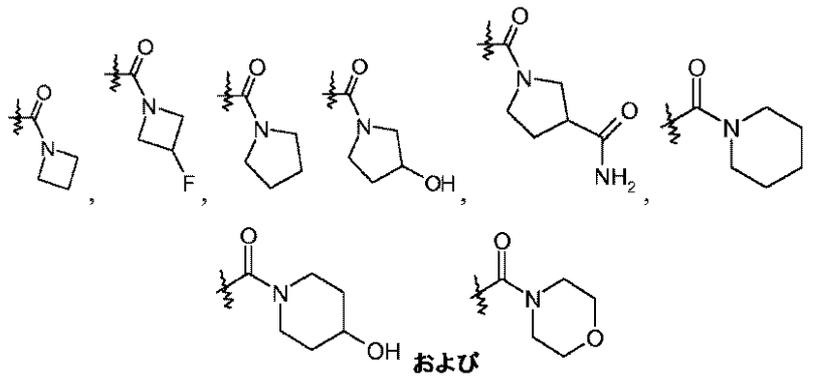
- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ;  
 - C<sub>0</sub> - <sub>1</sub> アルキレン - C<sub>3</sub> - <sub>7</sub> シクロアルキル、例えば、シクロプロピルおよび - C  
 H<sub>2</sub> - シクロプロピル ; および  
 - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - イミダゾリル  
 から選択される。

【0144】

R<sup>2 2</sup> および R<sup>2 3</sup> はまた、一緒になって、ハロ、-OH、-COOH、または -CO  
 NH<sub>2</sub> で必要に応じて置換されており、環内に酸素原子を必要に応じて含有する、飽和ま  
 たは部分的に不飽和の - C<sub>3</sub> - <sub>5</sub> ヘテロ環を形成してもよい。飽和 - C<sub>3</sub> - <sub>5</sub> ヘテロ環と  
 して、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンおよびモルホリンが挙げられ、よって、典型  
 的な R<sup>3</sup> 基として、

【0145】

【化83】



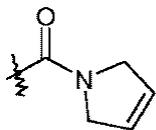
が挙げられる。

【0146】

部分的に不飽和の - C<sub>3</sub> - <sub>5</sub> ヘテロ環として、2,5-ジヒドロ-1H-ピロールが挙  
 げられ、よって、典型的な R<sup>3</sup> 基として、

【0147】

【化84】



が挙げられる。

【0148】

R<sup>2 4</sup> 部分は、

- C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、例えば、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> および -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> ;  
 - C<sub>0</sub> - <sub>1</sub> アルキレン - O - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、例えば、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> および - C  
 H<sub>2</sub> - OCH<sub>3</sub> ;

ハロまたは -OCH<sub>3</sub> で必要に応じて置換されているフェニル、例えば、-2クロロフェ  
 ニルまたは -2-メトキシフェニル ; ならびに

- C<sub>1</sub> - <sub>9</sub> ヘテロアリール、例えば 2 - ピリジン

から選択される。

【0149】

R<sup>2 5</sup> は、

- C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、例えば、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> ;

- O - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、例えば、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、および -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ;

- C<sub>3</sub> - <sub>7</sub> シクロアルキル、例えば、シクロペンチル ;

10

20

30

40

50

- O - C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、例えば、- O - シクロプロピル、- O - シクロペンチル、および - O - シクロヘキシル；

フェニル；

- O - フェニル；

- NR<sup>2 7</sup> R<sup>2 8</sup>；

- CH [ CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> ] - NH<sub>2</sub>；

- CH [ CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> ] - NHC ( O ) O - C<sub>1-6</sub> アルキル、例えば、- CH [ CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> ] - NHC ( O ) OCH<sub>3</sub>；および

- CH ( NH<sub>2</sub> ) CH<sub>2</sub> COOCH<sub>3</sub>

から選択される。

10

#### 【0150】

R<sup>2 7</sup> および R<sup>2 8</sup> は、独立して、H、- C<sub>1-6</sub> アルキル、およびベンジルから選択されるか、または R<sup>2 7</sup> および R<sup>2 8</sup> は、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>3-6</sub> -、- C ( O ) - ( CH<sub>2</sub> )<sub>3</sub> -、または - ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> O ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - として一つになり、R<sup>3 3</sup> は、- O - C<sub>1-6</sub> アルキル、- O - ベンジル、および - NR<sup>2 7</sup> R<sup>2 8</sup> から選択され、R<sup>3 4</sup> は、- C<sub>1-6</sub> アルキル（例えば、- CH<sub>3</sub> および - C ( CH<sub>3</sub> )<sub>3</sub>）または - C<sub>0-6</sub> アルキレン - C<sub>6-10</sub> アリールである。

#### 【0151】

さらに、R<sup>3</sup> の中の各アルキル基は、1 ~ 8 個のフルオロ原子で必要に応じて置換されている。例えば、R<sup>3</sup> が - C<sub>0-1</sub> アルキレン - COOR<sup>2 1</sup> であり、R<sup>2 1</sup> が - C<sub>1-6</sub> アルキルである場合、R<sup>3</sup> はまた、- COOCH ( CH<sub>3</sub> ) CF<sub>3</sub>、- COOCH<sub>2</sub> CF<sub>2</sub> CF<sub>3</sub>、- COOCH ( CF<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- COO ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> CF<sub>3</sub>、- COOCH ( CH<sub>2</sub> F )<sub>2</sub>、- COOC ( CF<sub>3</sub> )<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>、および - COOCH ( CH<sub>3</sub> ) CF<sub>2</sub> CF<sub>3</sub> などの基であることもできる。

20

#### 【0152】

一実施形態では、R<sup>3</sup> は存在しないか、または H；ハロ；- C<sub>0-5</sub> アルキレン - OH；- NH<sub>2</sub>；- C<sub>1-6</sub> アルキル；- CF<sub>3</sub>；- C<sub>3-7</sub> シクロアルキル；- C<sub>0-2</sub> アルキレン - O - C<sub>1-6</sub> アルキル；- C ( O ) R<sup>2 0</sup>；- C<sub>0-1</sub> アルキレン - COOR<sup>2 1</sup>；- C ( O ) NR<sup>2 2</sup> R<sup>2 3</sup>；- NHC ( O ) R<sup>2 4</sup>；= O；- C ( CH<sub>3</sub> ) = N ( OH )；ハロ、- OH、- CF<sub>3</sub>、- OCH<sub>3</sub>、- NHC ( O ) CH<sub>3</sub>、およびフェニルから独立して選択される 1 もしくは 2 つの基で必要に応じて置換されているフェニル；ナフタレニル；ピリジニル；ピラジニル；メチルで置換されているピラゾリル；メチルもしくはハロで置換されているチオフェニル；フラニル；ならびに - CH<sub>2</sub> - モルホリニルから選択され、R<sup>2 0</sup> は、- C<sub>1-6</sub> アルキルであり、R<sup>2 1</sup> は、H および - C<sub>1-6</sub> アルキルから選択され、R<sup>2 2</sup> は、H および - C<sub>1-6</sub> アルキルから選択され、R<sup>2 3</sup> は、H、- C<sub>1-6</sub> アルキル、- CH<sub>2</sub> COOH、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> OH、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> OCH<sub>3</sub>、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> N ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、および - ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - イミダゾリルから選択されるか、または R<sup>2 2</sup> および R<sup>2 3</sup> は、一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンもしくはモルホリン（これらはすべて、- OH または - CONH<sub>2</sub> で必要に応じて置換されている）を形成し、R<sup>2 4</sup> は、- C<sub>1-6</sub> アルキル；- C<sub>0-1</sub> アルキレン - O - C<sub>1-6</sub> アルキル；ハロまたは - OCH<sub>3</sub> で置換されているフェニル；およびピリジンから選択される。他の実施形態では、これらの化合物は、式 I I を有する。

30

40

#### 【0153】

一実施形態では、R<sup>3</sup> は、存在しないか、または、H；ハロ；- C<sub>0-5</sub> アルキレン - OH；- NH<sub>2</sub>；- C<sub>1-6</sub> アルキル；- CF<sub>3</sub>；- C<sub>3-7</sub> シクロアルキル；- C<sub>0-2</sub> アルキレン - O - C<sub>1-6</sub> アルキル；- C ( O ) R<sup>2 0</sup>；- C<sub>0-1</sub> アルキレン - COOR<sup>2 1</sup>；- C ( O ) NR<sup>2 2</sup> R<sup>2 3</sup>；- NHC ( O ) R<sup>2 4</sup>；= O；- NO<sub>2</sub>；- C ( CH<sub>3</sub> ) = N ( OH )；ハロ、- OH、- CF<sub>3</sub>、- OCH<sub>3</sub>、- NHC ( O ) CH<sub>3</sub>、およびフェニルから独立して選択される 1 もしくは 2 つの基で必要に応じて置換されてい

50

るフェニル；ナフタレニル；ピリジニル；ピラジニル；メチルで必要に応じて置換されているピラゾリル；メチルもしくはハロで必要に応じて置換されているチオフェニル；フランニル；ならびに -CH<sub>2</sub>-モルホリニルから選択され、R<sup>2 1</sup> はHである。他の実施形態ではこれらの化合物は、式 I I I を有する。

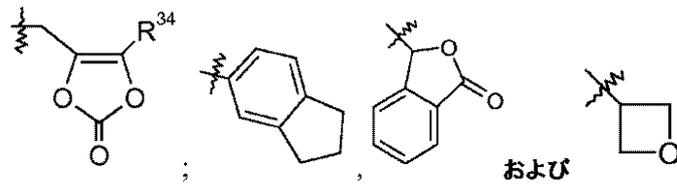
## 【0154】

別の実施形態では、R<sup>3</sup> は、-C<sub>0-1</sub>アルキレン-COOR<sup>2 1</sup>であり、R<sup>2 1</sup> は、-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-3</sub>アルキレン-C<sub>6-10</sub>アリール、-C<sub>1-3</sub>アルキレン-C<sub>1-9</sub>ヘテロアリール、-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-[ (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O ]<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>、-C<sub>1-6</sub>アルキレン-OC(O)R<sup>2 5</sup>；-C<sub>1-6</sub>アルキレン-NR<sup>2 7</sup>R<sup>2 8</sup>、-C<sub>1-6</sub>アルキレン-C(O)R<sup>3 3</sup>、-C<sub>0-6</sub>アルキレンモルホリニル、-

10

## 【0155】

## 【化85】



から選択される。

20

## 【0156】

本発明の一態様では、これらの化合物に、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の特定の有用性を見出すことができる。他の実施形態ではこれらの化合物は式 I I I を有する。

## 【0157】

R<sup>4</sup> 部分は、存在しなくともよい。存在する場合、R<sup>4</sup> は、「X」基の中の炭素原子または窒素原子に結合し、

- H；
- OH；
- C<sub>1-6</sub>アルキル、例えば、-CH<sub>3</sub>；
- C<sub>1-2</sub>アルキレン-COOR<sup>3 5</sup>、例えば、-CH<sub>2</sub>COOHおよび-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH；
- CH<sub>2</sub>OC(O)CH(R<sup>3 6</sup>)NH<sub>2</sub>、例えば、-CH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>；
- OCH<sub>2</sub>OC(O)CH(R<sup>3 6</sup>)NH<sub>2</sub>、例えば、-OCH<sub>2</sub>OC(O)CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NH<sub>2</sub>；
- OCH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>；
- CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>；
- CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH；
- CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-NHC(O)O-C<sub>1-6</sub>アルキル；

30

40

ピリジニル；ならびに

ハロ、-COOR<sup>3 5</sup>、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、および-SCF<sub>3</sub>から選択される1つまたは複数の基で必要に応じて置換されているフェニルまたはベンジル（例えば、4-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-クロロ、5-フルオロフェニル、3-トリフルオロメトキシ、4-クロロフェニル、3-トリフルオロメチルスルファニル、4-クロロフェニル、2,6-ジフルオロ、4-クロロフェニル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、3-カルボキシベンジル、4-カルボキシベンジル、3-メトキシベンジル、2-クロロ、5-フルオロベンジル、3-クロロ、5-フルオロベンジル、2-フルオロ、4-クロロベンジル、3-クロロ、4-フルオロベンジル、3-OCF<sub>3</sub>、4-クロロベン

50

ジル、3 - S C F 3、4 - クロロベンジル、2, 6 - ジフルオロ、3 - クロロベンジル、2, 6 - ジフルオロ、4 - クロロベンジル、および 2, 3, 5, 6 - テトラフルオロ、4 - メトキシベンジル)

から選択される。

【0158】

R<sup>3 5</sup> 部分は、

H ;

- C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、例えば、- CH<sub>3</sub> および - CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub> ;

- C<sub>1 ~ 3</sub> アルキレン - C<sub>6 ~ 10</sub> アリール ;

- C<sub>1 ~ 3</sub> アルキレン - C<sub>1 ~ 9</sub> ヘテロアリール、例えば、- CH<sub>2</sub> - ピリジン ;

- C<sub>3 ~ 7</sub> シクロアルキル ;

- [ ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> O ]<sub>1 ~ 3</sub> CH<sub>3</sub>、例えば、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> O CH<sub>3</sub> ;

- C<sub>1 ~ 6</sub> アルキレン - OC ( O ) R<sup>2 5</sup>、例えば、- CH<sub>2</sub> OC ( O ) CH<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> OC ( O ) O - CH<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> OC ( O ) O - CH<sub>3</sub>、- CH ( CH<sub>3</sub> ) OC ( O ) O - CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>、- CH ( CH<sub>3</sub> ) OC ( O ) O - CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub> CH ( CH<sub>3</sub> ) OC ( O ) - シクロペンチル、- CH<sub>2</sub> OC ( O ) O - シクロプロピル、- CH ( CH<sub>3</sub> ) - OC ( O ) - O - シクロヘキシル、- CH<sub>2</sub> OC ( O ) O - シクロペンチル、- CH<sub>2</sub> CH ( CH<sub>3</sub> ) OC ( O ) - フェニル、および - CH<sub>2</sub> OC ( O ) O - フェニル ;

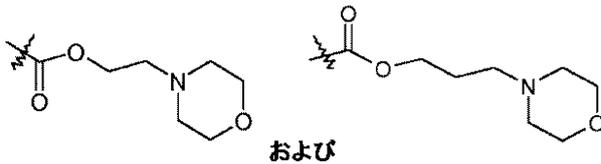
- C<sub>1 ~ 6</sub> アルキレン - NR<sup>2 7</sup> R<sup>2 8</sup>、例えば、- CH<sub>2</sub> - ピロリジン ;

- C<sub>1 ~ 6</sub> アルキレン - C ( O ) R<sup>3 3</sup> ;

- C<sub>0 ~ 6</sub> アルキレンモルホリニル、例えば、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - モルホリニルおよび - ( CH<sub>2</sub> )<sub>3</sub> - モルホリニル ;

【0159】

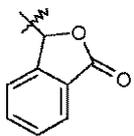
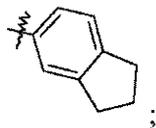
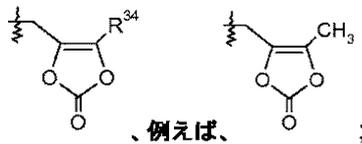
【化86】



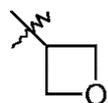
- C<sub>1 ~ 6</sub> アルキレン - SO<sub>2</sub> - C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、例えば、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - SO<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub> ;

【0160】

【化87】



; ならびに



10

20

30

40

50

から選択される。

【0161】

$R^{25}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{33}$ 、および $R^{34}$ 部分は上で定義されている。 $R^{36}$ 部分は、H、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、フェニル、およびベンジルから選択される。

【0162】

さらに、 $R^4$ の中の各アルキル基は、1～8個のフルオロ原子で、必要に応じて置換されている。例えば、 $R^4$ が $-\text{C}_{1-2}$ アルキレン $-\text{COOR}^{35}$ であり、かつ $R^{35}$ が $-\text{C}_{1-6}$ アルキルである場合、 $R^4$ はまた、 $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOCH}(\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOCH}(\text{CH}_2\text{F})_2$ 、 $-\text{COOC}(\text{CF}_3)_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ などの基であり得る。

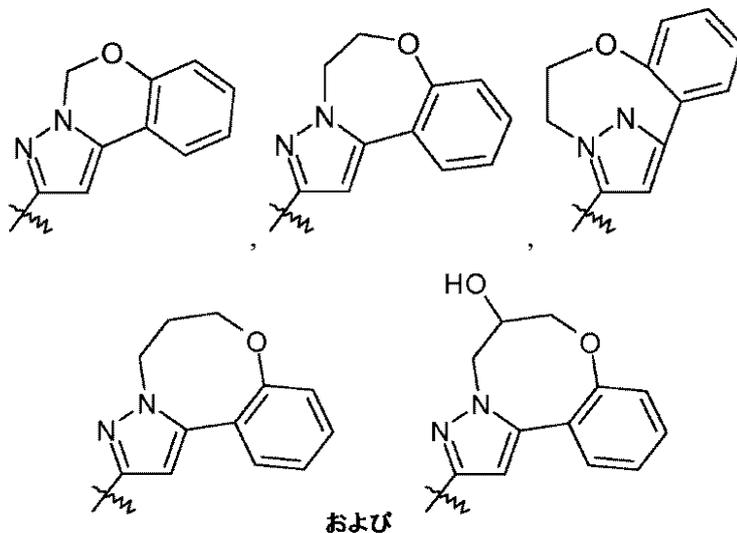
10

【0163】

$R^4$ 部分はまた、 $R^3$ と一緒に、 $-\text{フェニレン}-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_{1-3}$ または $-\text{フェニレン}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ を形成することができる。例示のみの目的で、これらの実施形態は以下に描写されており、Xはピラゾールである。他のX基もまた使用することができることを理解されたい。

【0164】

【化88】



20

30

別の特定の実施形態では、 $R^4$ は存在しないか、またはH； $-\text{OH}$ ； $-\text{C}_{1-6}$ アルキル； $-\text{C}_{1-2}$ アルキレン $-\text{COOR}^{35}$ ； $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^{36})\text{NH}_2$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ；ピリジニル；1つの八口基で必要に応じて置換されているフェニル；ならびに八口、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、および $-\text{SCF}_3$ から選択される1つもしくは複数の基で必要に応じて置換されているベンジルから選択され、 $R^{35}$ はHであり、 $R^{36}$ は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であるか、あるいは $R^3$ および $R^4$ は、一緒になって、 $-\text{フェニレン}-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_{1-3}$ または $-\text{フェニレン}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ を形成する。他の実施形態ではこれらの化合物は、式IIIを有する。

40

【0165】

一実施形態では、 $R^4$ は存在しないか、またはH； $-\text{OH}$ ； $-\text{C}_{1-6}$ アルキル； $-\text{C}_{1-2}$ アルキレン $-\text{COOR}^{35}$ ； $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^{36})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ；ピリジニル；ならびに八口、 $-\text{COOR}^{35}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、および $-\text{SCF}_3$ から選択される1つもしくは複数の基で必要に応じて置換されているフェニルもしくはベンジルから選択され、 $R^{35}$ はHである。他の実施形態ではこれらの化合物は、式IIIを有する。

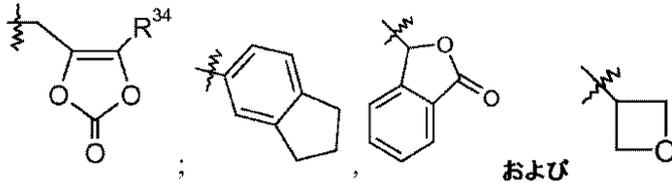
【0166】

50

別の実施形態では、 $R^4$  は、 $-OCH_2OC(O)CH_3$  ;  $-CH_2OP(O)(OH)_2$  ;  $-C_{1-2}$  アルキレン- $COOR^{35}$  ; および少なくとも1つの  $-COOR^{35}$  基で置換されているフェニルまたはベンジルから選択され、 $R^{35}$  は、 $-C_{1-6}$  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- $OC(O)R^{25}$  ;  $-C_{1-6}$  アルキレン- $NR^{27}R^{28}$ 、 $-C_{1-6}$  アルキレン- $C(O)R^{33}$ 、 $-C_{0-6}$  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、

【0167】

【化89】



から選択される。

【0168】

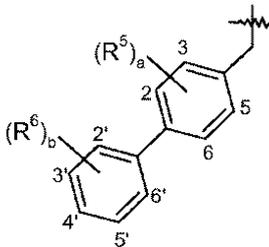
本発明の一態様では、これらの化合物に、プロドラッグとして、または本明細書中に記載されている合成手順の中間体としての特定の有用性を見出すことができる。他の実施形態では、これらの化合物は式 I I I を有する。

【0169】

$R^5$  および  $R^6$  基に対する付番は、以下の通りである：

【0170】

【化90】



整数「a」は0または1である。 $R^5$  部分は、存在する場合、ハロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、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  $R^5$  はハロ、例えば3-クロロまたは3-フルオロなどである。整数「b」は0であるか、または1~3の整数である。 $R^6$  部分は、存在する場合、独立して、ハロ、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、および  $-CF_3$  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  $R^6$  は、 $C1$ 、 $F$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、および  $-CF_3$  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、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  $R^6$  はハロ、 $-CH_3$ 、または  $-OCH_3$  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。一実施形態では、bは2であり、かつ  $R^6$  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'-ヒドロキシ-5'-クロロ、または2'-ヒドロキシ-3'-クロロであり、別の実施形態では、bは2であり、かつ各  $R^6$  は、独立して、ハロ、例えば、2'-フルオロ-5'-クロロおよび2',5'-ジクロロなどである

10

20

30

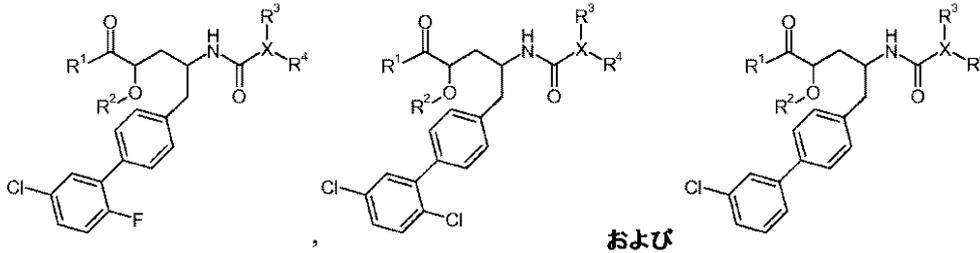
40

50

。別の実施形態では、 $b$ は3であり、かつ各 $R^6$ は独立して、ハロまたは $-CH_3$ 、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。さらに別の実施形態では、 $a$ は1であり、 $b$ は1であり、かつ $R^5$ および $R^6$ は独立して、ハロ、例えば、3'-クロロおよび3'-クロロである。他の実施形態ではこれらの化合物は、式IIIを有する。特に興味深いのは、式：

【0171】

【化91】



10

の化合物である。

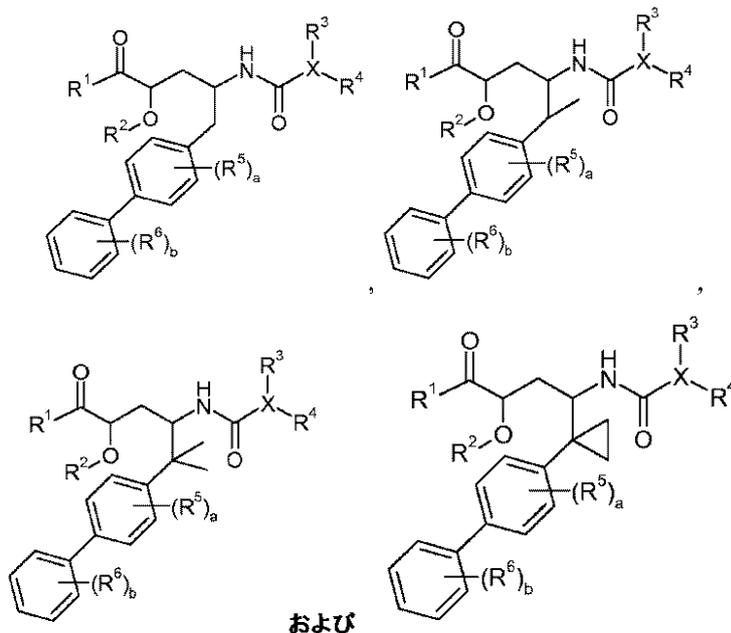
【0172】

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必要に応じて置換されている。例えば、一実施形態では、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、ビフェニル上のメチレンリンカーは、1つの $-C_{1-6}$ アルキル基（例えば、 $-CH_3$ ）で置換されており、さらに別の実施形態では、ビフェニル上のメチレンリンカーは、2つの $-C_{1-6}$ アルキル基（例えば、2つの $-CH_3$ 基）で置換されており、別の実施形態では、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、

20

【0173】

【化92】



30

40

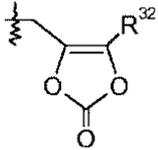
と描写される。

【0174】

別の実施形態では、 $R^7$ は、 $H$ 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OC(O)R^{10}$ 、 $-C_{0-6}$ 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、および

【0175】

## 【化93】



から選択され、

$R^{10}$  は、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキルであり、 $R^8$  はHであり、 $R^9$  はHであり、 $R^2$  はHであり、 $R^3$  は存在しないか、またはH；ハロ； $-C_{0-5}$  アルキレン-OH； $-NH_2$ ； $-C_{1-6}$  アルキル； $-CF_3$ ； $-C_{3-7}$  シクロアルキル； $-C_{0-2}$  アルキレン-O- $C_{1-6}$  アルキル； $-C(O)R^{20}$ ； $-C_{0-1}$  アルキレン-COOR<sup>21</sup>； $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ； $-NHC(O)R^{24}$ ；=O； $-C(CH_3)=N(OH)$ ；ハロ、-OH、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、およびフェニルから独立して選択される1もしくは2つの基で必要に応じて置換されているフェニル；ナフタレニル；ピリジニル；ピラジニル；メチルで置換されているピラゾリル；メチルもしくはハロで置換されているチオフェニル；フラニル；ならびに $-CH_2-$ モルホリニルから選択され、 $R^{20}$  は $-C_{1-6}$  アルキルであり、 $R^{21}$  はHまたは $-C_{1-6}$  アルキルであり、 $R^{22}$  はHまたは $-C_{1-6}$  アルキルであり、 $R^{23}$  は、H、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-C_{3-7}$  シクロアルキル、および $-(CH_2)_2-$ イミダゾリルから選択されるか、または $R^{22}$  および $R^{23}$  は一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリン（これらはすべて、-OHまたは $-CONH_2$ で必要に応じて置換されている）を形成し、 $R^{24}$  は $-C_{1-6}$  アルキル； $-C_{0-1}$  アルキレン-O- $C_{1-6}$  アルキル；ハロまたは $-OCH_3$ で置換されているフェニルおよびピリジニルから選択され、 $R^4$  は存在しないか、またはH；-OH； $-C_{1-6}$  アルキル； $-C_{1-2}$  アルキレン-COOR<sup>35</sup>； $-CH_2OC(O)CH(R^{36})NH_2$ ； $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ ；ピリジニル；1つのハロ基で必要に応じて置換されているフェニル；ならびにハロ、 $-COOH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、および $-SCF_3$ から選択される1つもしくは複数の基で必要に応じて置換されているベンジルから選択され、 $R^{35}$  はHであり、 $R^{36}$  は $-CH(CH_3)_2$ であるか、あるいは $R^3$  および $R^4$  は一緒になって、 $-フェニレン-O-(CH_2)_{1-3}-$ または $-フェニレン-O-CH_2-CHOH-CH_2-$ を形成し、aは0であるか、またはaは1であり、かつ $R^5$  は3-クロロであり、bは0であるか、もしくはbは1であり、かつ $R^6$  は3'-クロロ、3'-メチル、もしくは2'-メトキシであるか、またはbは2であり、かつ $R^6$  は2'-フルオロ-5'-クロロ、2',5'-ジクロロ、2'-メチル-5'-クロロ、もしくは3'-クロロ-5'-ヒドロキシであり、ピフェニル上のメチレンリンカーは、2つのメチル基で必要に応じて置換されている。一実施形態では、Xは、ピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、フラン、テトラゾール、ピラジン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ベンゾオキサゾール、ピリジリイミダゾール、およびピリジルトリアゾールから選択される。

## 【0176】

さらなる別の実施形態では、 $R^1$  は $-OR^7$ であり、 $R^2$  はHであり、Xはピラゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、イソオキサゾール、ピリダジン、ピリミジン、およびピリジルトリアゾールから選択され、 $R^3$  はH；ハロ； $-C_{0-5}$  アルキレン-OH； $-C_{1-6}$  アルキル； $-CF_3$ ； $-C_{3-7}$  シクロアルキル； $-C_{0-2}$  アルキレン-O- $C_{1-6}$  アルキル； $-C(O)R^{20}$ ； $-C_{0-1}$  アルキレン-COOR<sup>21</sup>； $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ； $-NHC(O)R^{24}$ ；=O； $-C(CH_3)=N(OH)$ ；ハロ、-OH、および $-OCH_3$ から独立して選択される1もしくは2つの基で必要に応じて置換されているフェニル；ピリジニル；ピラジニル；およびメチルもしくはハロで置換されているチオフェニルから選択され、 $R^4$  は、H；-OH； $-C_{1-6}$  アルキル； $-C$

$1-2$  アルキレン -  $\text{COOR}^{35}$  ;  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$  ; ピリジニル ; および 1つのハロ基で必要に応じて置換されているフェニルから選択されるか、または  $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は一緒になって、 $-\text{フェニレン}-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_{1-3}-$  を形成し、 $a$  は 0 であるか、または  $a$  は 1 であり、かつ  $\text{R}^5$  は 3-クロロであり、 $b$  は 0 であるか、もしくは  $b$  は 1 であり、かつ  $\text{R}^6$  は、3'-クロロ、3'-メチル、もしくは 2'-メトキシであるか、または  $b$  は 2 であり、かつ  $\text{R}^6$  は 2'-フルオロ-5'-クロロ、2', 5'-ジクロロ、2'-メチル-5'-クロロ、もしくは 3'-クロロ-5'-ヒドロキシであり、 $\text{R}^{20}$  は  $-\text{C}_{1-6}$  アルキルであり、 $\text{R}^{21}$  は H であり、 $\text{R}^{22}$  は、H および  $-\text{C}_{1-6}$  アルキルから選択され、 $\text{R}^{23}$  は、 $-\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、および  $-\text{C}_{3-7}$  シクロアルキルから選択されるか、または  $\text{R}^{22}$  および  $\text{R}^{23}$  は一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、もしくはピペリジン（これらはすべて、 $-\text{OH}$  または  $-\text{CONH}_2$  で必要に応じて置換されている）を形成し、 $\text{R}^{24}$  はハロまたは  $-\text{OCH}_3$  で置換されているフェニルであり、 $\text{R}^{35}$  は H であり、ビフェニル上のメチレンリンカーは、2つのメチル基で必要に応じて置換されており、 $\text{R}^7$  は式 I に対して定義された通りである。

10

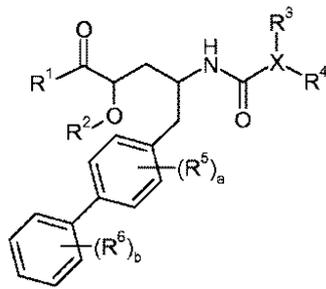
## 【0177】

ある特定の群の式 I の化合物が、2010年12月15日に出願された米国仮出願第 61/423,180号に開示されている。この群は、式 II の化合物：

## 【0178】

## 【化94】

20



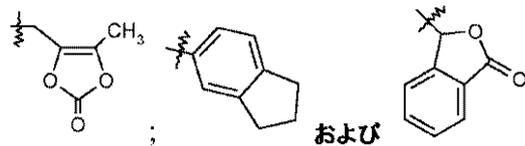
(II)

(式中、 $\text{R}^1$  は、 $-\text{OR}^7$  および  $-\text{NR}^8\text{R}^9$  から選択され、 $\text{R}^7$  は、H ;  $-\text{C}_{1-6}$  アルキル ;  $-\text{C}_{1-3}$  アルキレン- $\text{C}_{6-10}$  アリール ;  $-\text{C}_{1-3}$  アルキレン- $\text{C}_{1-9}$  ヘテロアリール ;  $-\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル ;  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$  ;  $-\text{C}_{1-6}$  アルキレン- $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$  ;  $-\text{CH}_2$ -ピリジン ;  $-\text{CH}_2$ -ピロリジン ;  $-\text{C}_{0-6}$  アルキレンモルホリン ;  $-\text{C}_{1-6}$  アルキレン- $\text{SO}_2$ - $\text{C}_{1-6}$  アルキル ;

30

## 【0179】

## 【化95】



40

から選択され、 $\text{R}^{10}$  は、 $-\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $-\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル、フェニル、 $-\text{O}-$ フェニル、 $-\text{NR}^{12}$   $\text{R}^{13}$ 、および  $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$  から選択され、 $\text{R}^{12}$  および  $\text{R}^{13}$  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  $\text{R}^{12}$  および  $\text{R}^{13}$  は、 $-(\text{CH}_2)_{3-6}$  -として一つになり、 $\text{R}^8$  は、H ;  $-\text{OH}$  ;  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$  ;  $-\text{CH}_2\text{COOH}$  ;  $-\text{O}-$ ベンジル ; ピリジル ; および  $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  から選択され、 $\text{R}^{14}$  は、H、 $-\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $-\text{C}_{6-10}$  アリール、 $-\text{OCH}_2-\text{C}_{6-10}$  アリール、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{6-10}$  アリール、および  $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  から選択され、 $\text{R}^{15}$  および  $\text{R}^{16}$  は、独立して、H および  $-\text{C}_{1-4}$  アルキル

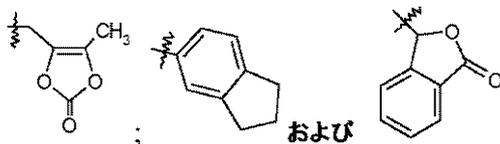
50

から選択され、 $R^9$  は、H； $-C_{1-6}$  アルキル；および  $-C(O)R^{17}$  から選択され、 $R^{17}$  はH； $-C_{1-6}$  アルキル； $-C_{3-7}$  シクロアルキル； $-C_{6-10}$  アリール；および  $-C_{1-9}$  ヘテロアリールから選択され、 $R^2$  はHであるか、または  $R^1$  と一緒になって、 $-OCHR^{18}R^{19}$  - または  $-NHC(O)-$  を形成し、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  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  $R^{18}$  および  $R^{19}$  は一緒になって、 $=O$  を形成し、 $X$  は  $-C_{1-9}$  ヘテロアリールまたは部分的に不飽和の  $-C_{3-5}$  ヘテロ環であり、 $R^3$  は存在しないか、またはH；ハロ； $-C_{0-5}$  アルキレン-OH； $-NH_2$ ； $-C_{1-6}$  アルキル； $-C_{3-7}$  シクロアルキル； $-C_{0-1}$  アルキレン-O- $C_{1-6}$  アルキル； $-C(O)R^{20}$ ； $-C_{0-1}$  アルキレン- $C(O)OR^{21}$ ； $-C(O)NR^{22}R^{23}$ ； $-NHC(O)R^{24}$ ；ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、およびフェニルから

10

【0180】

【化96】



20

から選択され、

$R^{25}$  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、 $-NR^{27}R^{28}$ 、および  $-CH(NH_2)CH_2COOCH_3$  から選択され、 $R^{27}$  および  $R^{28}$  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  $R^{27}$  および  $R^{28}$  は  $-(CH_2)_{3-6}$  - として一つになり、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  は、独立して、H； $-C_{1-6}$  アルキル； $-CH_2COOH$ ； $-(CH_2)_2OH$ ； $-(CH_2)_2OCH_3$ ； $-(CH_2)_2SO_2NH_2$ ； $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ ； $-C_{3-7}$  シクロアルキル；および  $-(CH_2)_2$ -イミダゾールから選択されるか、または  $R^{22}$  および  $R^{23}$  は一緒になって、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、もしくは  $-CONH_2$  で必要に応じて置換されており、環内に酸素原子を必要に応じて含有する飽和もしくは部分的に不飽和の  $-C_{3-5}$  ヘテロ環を形成し、 $R^{24}$  は、 $-C_{1-6}$  アルキル； $-O-C_{1-6}$  アルキル； $-CH_2-O-C_{1-6}$  アルキル； $-OCH_3$  で置換されているフェニル；およびピリジンから

30

40

【0181】

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。

【0182】

一般的合成手順

50

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。通常の場合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。

#### 【0183】

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しての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。

#### 【0184】

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)、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)、ベンジロキシカルボニル (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、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、シリル基 (トリC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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 (TES)、および *tert*-ブチルジメチルシリル (TBDMs) など) を含む)；C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>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。

#### 【0185】

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、H<sub>2</sub>/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、H<sub>2</sub> (1 atm) およびアルコール

10

20

30

40

50

溶媒中の10% Pd/C (「H<sub>2</sub>/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。H<sub>2</sub>/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の場合に使用される。

【0186】

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-ジアザビシクロ-[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。

10

【0187】

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(CHCl<sub>3</sub>)、四塩化炭素(CCl<sub>4</sub>)、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水などが挙げられる。

【0188】

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)、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(EDCI)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、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、DIPEA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。

20

【0189】

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1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、CHCl<sub>3</sub>、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NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5%)、CHCl<sub>3</sub>または1M NaOHを用いて)；乾燥させる(例えば、MgSO<sub>4</sub>で、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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)。

30

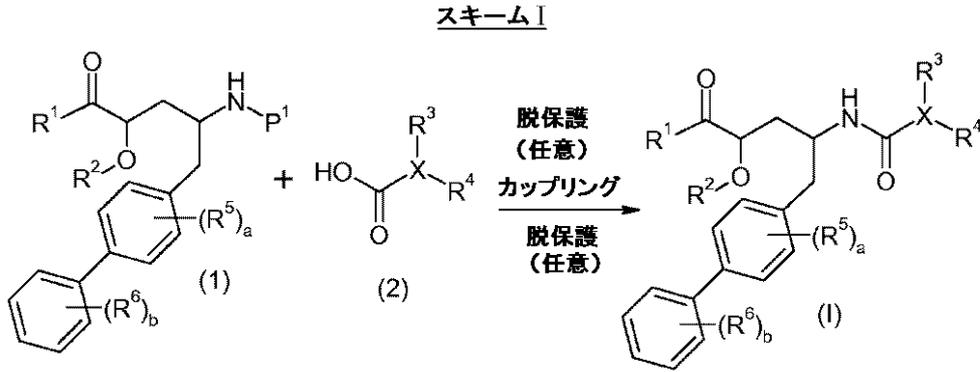
40

【0190】

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。

【0191】

【化97】



10

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、 $R^1 \sim R^6$ 、 $X$ 、 $a$ および $b$ は、式Iに対して定義された通りであり、 $P^1$ はH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る。 $P^1$ がアミノ保護基の場合、本プロセスは、カップリングステップ前に、またはインサイチュで、式1の化合物を脱保護するステップをさらに含む。

【0192】

20

$R^1$ が $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ などの基の場合、カップリングステップの後に、脱保護ステップを行うことによって、 $R^1$ 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をカップリングすることを、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ための任意の脱保護ステップと共に含む。

【0193】

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。

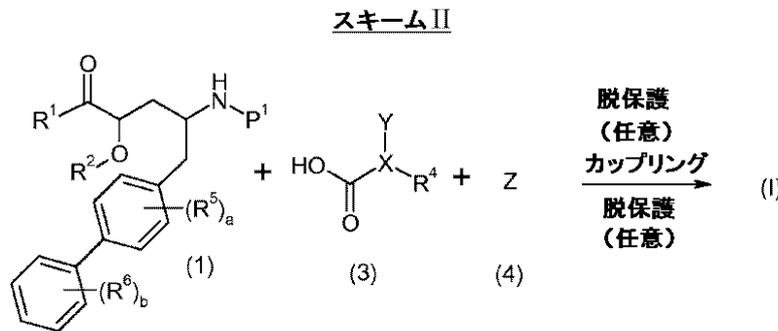
【0194】

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

30

【0195】

【化98】



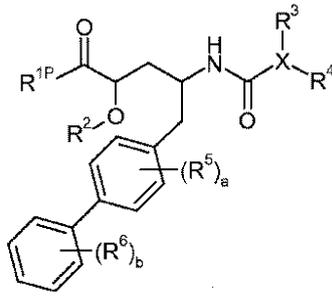
40

第1ステップにおいて、化合物1を化合物3とカップリングし、化合物3を化合物4とカップリングする。ここで、 $Y$ および $Z$ を、インサイチュで反応させて、 $R^3$ 部分を形成する。例えば、 $R^3$ が $-C(O)NR^2R^3$ の場合、 $Y$ は $-COOH$ であり、 $Z$ は $HN R^2R^3$ である。あるいは、化合物3を最初に化合物4とカップリングし、次いで、得られた化合物を化合物1とカップリングする。スキームIと同様に、 $R^1$ が $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ などの基の場合、カップリングステップの後に脱保護ステップを続けて、式Iの化合物(式中、 $R^1$ は $-OH$ などの基である)を得ることができる。した

50



## 【化101】



(6)

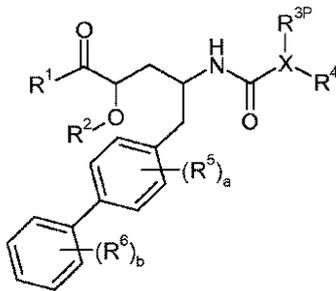
10

を有するものまたはその塩である（式中、R<sup>1P</sup>は、-O-P<sup>3</sup>、-NH-P<sup>2</sup>、および-NH(O-P<sup>4</sup>)から選択され、P<sup>2</sup>は、t-ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジロキシカルボニル、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り、P<sup>3</sup>は、メチル、エチル、t-ブチル、ベンジル、p-メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、およびジフェニルメチルから選択されるカルボキシ保護基であり、P<sup>4</sup>は、-C<sub>1-6</sub>アルキル、トリC<sub>1-6</sub>アルキルシリル、-C<sub>1-6</sub>アルカノイル、ベンゾイル、ベンジル、p-メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、およびジフェニルメチルから選択されるヒドロキシル保護基であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、a、b、およびXは、式Iに対して定義された通りである）。本発明の別の中間体は、式7

20

## 【0202】

## 【化102】



(7)

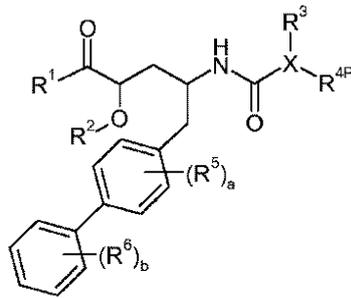
30

を有するものまたはその塩である（式中、R<sup>3P</sup>は、-C<sub>0-5</sub>アルキレン-O-P<sup>4</sup>、-C<sub>0-1</sub>アルキレン-COO-P<sup>3</sup>、および-O-P<sup>4</sup>で置換されているフェニルから選択され、P<sup>3</sup>は、メチル、エチル、t-ブチル、ベンジル、p-メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、およびジフェニルメチルから選択されるカルボキシ保護基であり、P<sup>4</sup>は、-C<sub>1-6</sub>アルキル、トリC<sub>1-6</sub>アルキルシリル、-C<sub>1-6</sub>アルカノイル、ベンゾイル、ベンジル、p-メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、およびジフェニルメチルから選択されるヒドロキシル保護基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、a、b、およびXは、式Iに対して定義された通りである）。本発明のさらなる別の中間体は、式8

40

## 【0203】

## 【化103】

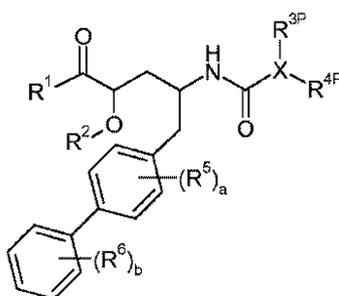


(8)

を有するものまたはその塩である（式中、 $R^{4P}$ は、 $-O-P^4$ ； $-C_{1-2}$ アルキレン- $COO-P^3$ ；および $-COO-P^3$ で置換されているフェニルまたはベンジルから選択され、 $P^3$ は、メチル、エチル、*t*-ブチル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、およびジフェニルメチルから選択されるカルボキシ保護基であり、 $P^4$ は、 $-C_{1-6}$ アルキル、トリ $C_{1-6}$ アルキルシリル、 $-C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、およびジフェニルメチルから選択されるヒドロキシル保護基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $a$ 、 $b$ 、および $X$ は、式Iに対して定義された通りである）。本発明のさらに別の中間体は、式9

## 【0204】

## 【化104】



(9)

を有するものまたはその塩である（式中、 $R^{3P}$ は、 $-C_{0-5}$ アルキレン- $O-P^4$ 、 $-C_{0-1}$ アルキレン- $COO-P^3$ 、および $-O-P^4$ で置換されているフェニルから選択され、 $R^{4P}$ は、 $-O-P^4$ ； $-C_{1-2}$ アルキレン- $COO-P^3$ 、および $-COO-P^3$ で置換されているフェニルまたはベンジルから選択され、 $P^3$ は、メチル、エチル、*t*-ブチル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、およびジフェニルメチルから選択されるカルボキシ保護基であり、 $P^4$ は、 $-C_{1-6}$ アルキル、トリ $C_{1-6}$ アルキルシリル、 $-C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、9-フルオレニルメチル、およびジフェニルメチルから選択されるヒドロキシル保護基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $a$ 、 $b$ 、および $X$ は、式Iに対して定義された通りである）。したがって、本発明の化合物を調製する別の方法は、式1、6、7、8、9の化合物またはその塩を脱保護するステップを含む。

## 【0205】

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。

## 【0206】

## 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

10

20

30

40

50

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 以上の  $pK_i$  を有するもの、特に 7.0 以上の  $pK_i$  を有するもの、さらにより具体的には 8.0 以上の  $pK_i$  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 以上の範囲の  $pK_i$  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。

**【0207】**

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 以上の  $pIC_{50}$  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。

**【0208】**

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。

**【0209】**

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。

**【0210】**

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量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

10

20

30

40

50

感受性 ( D S S ) 高血圧ラットモデルは、食塩 ( N a C l ) 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 ) H y p e r t e n s i o n、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 . C a r d i o v a s c . P h a r m a c o l . 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 ( A Vシャント ) などが挙げられるが、後者は、例えば、Norlingら、( 1996年 ) J . A m e r . S o c . N e p h r o l . 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、

10

#### 【0211】

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、当業者に周知の他のインビトロの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。

20

#### 【0212】

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。

30

#### 【0213】

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、 $R^1$  は  $-OR^7$  および  $-NR^8R^9$  から選択され、 $R^7$  はHであり、 $R^8$  はHまたは  $-OH$  であり、 $R^9$  はHであり、 $R^2 \sim R^6$ 、a、b、およびX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。

40

#### 【0214】

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、 $R^1$  は  $-OR^7$  および  $-NR^8R^9$  から選択され、 $R^7$  はHであり、 $R^8$  はHまたは  $-OH$  であり、 $R^9$  はHであり、 $R^2 \sim R^6$ 、a、b、およびX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。典型的な実施形態では、患者は、インビトロで代謝されることによって、式IIIの化合物 ( 式中、 $R^1$  は  $-OR^7$  であり、 $R^7$  はH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。

#### 【0215】

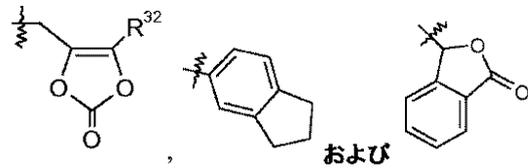
50

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、 $-OR^7$ であり、 $R^7$ 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- $NR^{12}R^{13}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R^{31}$ 、 $-C_{0-6}$ 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、

【0216】

【化105】



10

から選択されるか、または

$R^1$ は、 $-NR^8R^9$ であり、 $R^8$ は、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O$ -ベンジル、ピリジル、および $-OC(S)NR^{15}R^{16}$ から選択され、 $R^9$ はHであるか、または

$R^1$ は $-NR^8R^9$ であり、 $R^8$ は、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-O$ -ベンジル、ピリジル、および $-OC(S)NR^{15}R^{16}$ から選択され、 $R^9$ は、 $-C_{1-6}$ アルキルもしくは $-C(O)R^{17}$ であり、

20

$R^1$ は、 $-NR^8R^9$ であり、 $R^8$ は、Hもしくは $-OH$ から選択され、 $R^9$ は、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C(O)R^{17}$ から選択され、

$R^1$ は $-OR^7$ であり、 $R^2$ は $R^7$ と一緒に $-CR^{18}R^{19}$ -を形成するか、または

$R^1$ は $-NR^8R^9$ であり、 $R^2$ は $R^8$ と一緒に $-C(O)-$ を形成し、

$R^{10}$ 、 $R^{12} \sim R^{17}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^3 \sim R^6$ 、a、b、およびX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。典型的な実施形態では、患者は、 $R^1$ 基においてそのプロドラッグ形態であり、式IIIを有する本発明の化合物を投与することによって処置される。

30

【0217】

#### 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。

40

【0218】

50

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<sub>1</sub>受容体アンタゴニストおよび二重作用性AT<sub>1</sub>受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、二重作用性 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ $\alpha_1$ -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、AT<sub>1</sub>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て、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<sub>1</sub>受容体アンタゴニストと組み合わせて、付随的腎疾患を伴う高血圧を処置するために使用される。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。

10

20

## 【0219】

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 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 $\alpha_2$ -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。

30

## 【0220】

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<sub>1</sub>受容体アンタゴニスト、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、二重作用性 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ $\alpha_1$ -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

40

50

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、 $\alpha_1$ -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。

#### 【0221】

##### 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；Fার্থিং(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。

10

#### 【0222】

##### 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、(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(Sharkovskaら、(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、 $AT_1$ 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。

20

#### 【0223】

##### 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。

30

#### 【0224】

##### 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。

40

#### 【0225】

##### 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、

50

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<sub>1D</sub>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。

【0226】

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の剤のうちの一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使用する場合、有用性を有することが予期される。

【0227】

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。Copey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。

【0228】

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

10

20

30

40

50

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。

#### 【0229】

##### 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、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、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。

#### 【0230】

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。

#### 【0231】

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。

【 0 2 3 2 】

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。

10

【 0 2 3 3 】

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。

【 0 2 3 4 】

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。

20

【 0 2 3 5 】

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、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。

30

40

【 0 2 3 6 】

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

50

油、ベニバナ油、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。

#### 【0237】

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、従来の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、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。

10

#### 【0238】

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性剤を含有する。

20

#### 【0239】

固形剤形（カプセル剤、錠剤、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。

30

#### 【0240】

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、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、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、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、リン酸など。

40

#### 【0241】

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

50

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。

#### 【0242】

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、ペントナイト、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。

#### 【0243】

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、丸剤などであってよい。

#### 【0244】

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ビタン、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、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。

#### 【0245】

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

10

20

30

40

50

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、アミラーゼ、 $\alpha$ -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- $\beta$ -シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル- $\beta$ -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。

10

## 【0246】

20

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、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。

## 【0247】

## 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、 $\alpha$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 $\beta_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、二重作用性 $\beta$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト/ $\beta_1$ -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-EE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<sub>1</sub>受容体アンタゴニストおよび二重作用性AT<sub>1</sub>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

30

40

50

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。

【0248】

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。

【0249】

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投与する。

【0250】

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。

【0251】

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。

【0252】

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。

【0253】

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

10

20

30

40

50

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。

【0254】

一実施形態では、本発明の化合物は、 $\beta_1$ -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。

【0255】

本発明の化合物はまた  $\beta_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト（「 $\beta_1$ 遮断剤」）と組み合わせて投与することができる。代表的な  $\beta_1$ 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、ボピンドロール、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、ナドロール、ナドキシソロール、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、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、 $\beta_1$ -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、 $\beta_1$ 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。

【0256】

一実施形態では、本発明の化合物は、 $\beta_2$ -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、ピランテロールなどが挙げられる。通常、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストは、投与1回あたり約0.05~500 $\mu$ gを提供するのに十分な量で投与される。

【0257】

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。

【0258】

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。

【0259】

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。

【0260】

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

10

20

30

40

50

ラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラート、ホシノプリル、ホシノプリラート、イミダプリル、リシノプリル、モエキシプリル、モノプリル、モベルチプリル、ペントプリル、ペリンドプリル、キナプリル、キナプリラート、ラミプリル、ラミプリラート、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。

#### 【0261】

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-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]メチルホスホン酸)；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；ファシドトリレート；エナラプリラート；ER-32935((3R, 6S, 9aR)-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)；ジェムパトリラート；MDL-101264((4S, 7S, 12bR)-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, 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)；MDL-101287([4S-[4, 7(R\*), 12b]]-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, 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)；オマパトリラート；RB-105(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)；サムパトリラート；SA-898((2R, 4R)-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-50690(N-[1(S)-カルボキシ-2-[N2-(メタンスルホニル)-L-リシルアミノ]エチル]-L-バリン-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-7688、エナラプリラート、ファシドトリル、ファシドトリレート、オマパトリラート、サムパトリラート、およびこれらの組合せから選択される。

#### 【0262】

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(ACE2)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。

#### 【0263】

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、ATR12181およびCYT006-AngQbが挙げられる。

#### 【0264】

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

10

20

30

40

50

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。

【0265】

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：ピグアナイド、例えばメトホルミンなど；グルカゴンアンタゴニスト； $\alpha$ -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 I V 阻害剤（DPP-IV 阻害剤）例えばアログリプチン、デナグリプチン、リナグリプチン、サキサグリプチン、シタグリプチン、およびビルダグリプチンなど；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。

10

【0266】

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ズが挙げられる。

20

【0267】

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： $\alpha$ -アドレナリンアゴニスト、例えばプリモニジンなど； $\beta_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト；局所用 $\beta_1$ 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。

【0268】

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。

30

【0269】

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。

40

【0270】

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 AT<sub>1</sub> 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、EXP 3174、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）、オボミサルタン、プラトサルタン、リビサルタン、サプリサルタン、サララシン、サルメシ、TAK-591、タソサ

50

ルトン、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、A R B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シミル、サブリサルタン、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、A R Bは、投与1回あたり約4 ~ 600 mg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 ~ 320 mgの範囲である。

10

## 【0271】

本発明の化合物はまた、二重作用性剤、例えばA T<sub>1</sub>受容体アンタゴニスト/ネプリライシン阻害剤(A R B / N E P)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A l l e g r e t t iらにより2008年4月23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。

20

## 【0272】

本発明の化合物はまた、K u r t z & K l e i n(2009年)、H y p e r t e n s i o n R e s e a r c h、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。

## 【0273】

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(H O E - 1 4 0)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。と予期されている。

## 【0274】

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、ベプリジル、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、ペルヘキシリン、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。ある特定の実施形態では、カルシウムチャネル遮断剤は、アムロジピン、ベプリジル、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。

30

40

## 【0275】

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T P C - 8 0 6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(N K 3 2 0 1)などと組み合わせて投与される。

## 【0276】

50

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、アゾセミド、ブメタニド、ブタゾラミド、クロラミノフェナミド、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、エトキスゾラミド、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、例えばスピロノラクトン、およびNa<sup>+</sup>チャンネル阻害剤、例えばアミロリドおよびトリウ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。ある特定の実施形態では、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、トリウムテレン、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5～50mg、さらに通常一日あたり6～25mg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6.25mg、12.5mgまたは25mgである。

10

20

## 【0277】

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、CGS26303、およびこれらの組合せが挙げられる。

## 【0278】

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。

30

## 【0279】

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。

40

## 【0280】

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

50

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。

【0281】

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。

10

【0282】

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。

20

【0283】

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；レトクチオルファン；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）-

30

40

50

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 - 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 - メチルペンタン酸および 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 ( 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、ダグルトリルなどの化合物であり、これらはまた、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 ~ 800 mg 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 ~ 700 mg 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 ~ 300 mg の範囲である。

#### 【 0284 】

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。

#### 【 0285 】

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、アロキシブリン、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、フルルビプロフェン、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、フルルビプロフェン、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

30

40

50

## 【0286】

－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 ( N M D A ) 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ァン、デキストロプロポキシフェン、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。

## 【0287】

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、プロポキシフェン、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。

10

## 【0288】

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 ( P D E ) 阻害剤、特に P D E - V 阻害剤と組み合わせて投与される。代表的な P D E - 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 ( R e v a t i o ( 登録商標 ) )、タダラフィル ( A d c i r c a ( 登録商標 ) )、バルデナフィル ( L e v i t r a ( 登録商標 ) )、およびウデナフィルが挙げられる。

20

## 【0289】

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、特に興味深いのはピマトプロスト、ラタノプロスト、およびタフルプロストである。

## 【0290】

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、ピマトプロスト、ラタノプロスト、トラボプロストなどが挙げられる。

30

## 【0291】

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。

## 【0292】

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 ( S S R I ) と組み合わせて投与される。代表的な S S R I 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。

40

## 【0293】

－実施形態では、本発明の化合物は、5 - H T <sub>1D</sub> 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。

50

## 【 0 2 9 4 】

一実施形態では、本発明の化合物は、ナトリウムチャン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、ラモトリジン、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。

## 【 0 2 9 5 】

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。

10

## 【 0 2 9 6 】

一実施形態では、本発明の化合物は、三環式抗うつ剤 ( T C A ) 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、ピボフェジン、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。

## 【 0 2 9 7 】

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。

20

## 【 0 2 9 8 】

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 A R B、またはカルシウムチャンネル遮断剤と A R B、または利尿剤と A C E 阻害剤、またはカルシウムチャン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、A C E 阻害剤エナラプリル ( マレイン酸塩形態 ) と利尿剤ヒドロクロロチアジド ( V a s e r e t i c ( 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ンネル遮断剤アムロジピン ( ベシル酸塩形態 ) と A R B 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ン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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとして、クロニジン、デクスメドミジン、およびグアンファシンが挙げられる。

30

## 【 0 2 9 9 】

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。

## 【 0 3 0 0 】

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 ( 5 0 g )、スプレー乾燥したラクトース 4 4 0 g およびステアリン酸マグネシウム 1 0 g 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 5 0 0 m g )。あるいは、本発明の化合物 ( 2 0 m g ) をデンブン ( 8 9 m g )、微結晶性セルロース ( 8 9 m g ) およびステアリン酸マグネシウム ( 2 m g ) と十分にブレンドする。次いでこの混合物を米国製の 4 5 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 2 0 0 m g )。

40

## 【 0 3 0 1 】

あるいは、本発明の化合物 ( 3 0 g )、第2の剤 ( 2 0 g )、スプレー乾燥したラクトース 4 4 0 g およびステアリン酸マグネシウム 1 0 g を十分にブレンドし、上記のように処理する。

50

## 【0302】

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)。

## 【0303】

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)。

## 【0304】

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。

## 【0305】

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665mg)。

## 【0306】

あるいは、本発明の化合物(400mg)を、コーンスターチ(50mg)、クロスカルメロースナトリウム(25mg)、ラクトース(120mg)、およびステアリン酸マグネシウム(5mg)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600mg)。

## 【0307】

あるいは、本発明の化合物(100mg)を、コーンスターチ(100mg)と、ゼラチン(20mg)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(50mg)およびステアリン酸マグネシウム(5mg)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100mg)。

## 【0308】

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10mLあたり、本発明の化合物100mgを含有する懸濁液を形成する。

## 【0309】

10

20

30

40

## 【化 1 0 6】

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

10

## 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（DMSOと予備混合しておいてもよい）を、100 mMクエン酸アンモニウム緩衝剤とブレンドし、pHをpH5に調整するか、または100 mMクエン酸溶液とブレンドし、pHをpH2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、10重量%のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを含んでもよい。

20

## 【0310】

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% NaHCO<sub>3</sub>溶液が挙げられる。

## 【0311】

## 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 mL）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pHをpH4に調整し、次いで注射のための十分な水を加えて、総容量を20 mLとする。次いでこの混合物を、無菌フィルター（0.22ミクロン）

30

## 【0312】

## 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。

## 【0313】

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。

40

## 【0314】

あるいは、本発明の化合物（25 mg）を、クエン酸緩衝液（pH5）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pH5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。

50

## 【実施例】

## 【0315】

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。

## 【0316】

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。

## 【0317】

A c O H	酢酸	
( B o c ) <sub>2</sub> O	二炭酸ジ - t - ブチル	
D C C	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D C M	ジクロロメタンまたは塩化メチレン	
D I B A L	水素化ジイソブチルアルミニウム	
D I P E A	N, N - ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン	
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D n p	2, 4 - ジニトロフェニル	10
E D C I	N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N ' - エチルカルボジイミド	
E t <sub>3</sub> N	トリエチルアミン	
E t <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
H A T U	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	
H C T U	( 2 - ( 6 - クロロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルアミニウム ( t e t r a m e t h y l a m i n i u m ) ヘキサフルオロホスフェート )	20
H E P E S	4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸	
H O A t	1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール	
L i H M D S	リチウムヘキサメチルジシラジド	
M c a	( 7 - メトキシクマリン - 4 - イル ) アシル	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 )	
S i l i c a C a t	( 登録商標 ) D P P - P d シリカベースのジフェニルホスフィンパラジウム ( I I ) 触媒	
S i l i c a C a t	( 登録商標 ) P d ( 0 ) シリカベースのパラジウム ( 0 ) 触媒	30
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン。	40

## 【0318】

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、Fluka Riedel - de Haenなど) から購入し、さらなる精製なしで使用した。

## 【0319】

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 ( T L C )、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<sub>2</sub>O / 2% MeCN / 1.0 mL / LのTFA；溶媒Bは、90% MeCN / 10% H<sub>2</sub>O / 1.0 mL / LのTFAであった。

#### 【0320】

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<sup>1</sup>H-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<sub>3</sub>OD、CDCl<sub>3</sub>、またはDMSO-d<sub>6</sub>)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、<sup>1</sup>H-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。

#### 【0321】

##### 調製1

オキソジペルオキシモリブデン(ピリジン)(ヘキサメチルリン酸トリアミド(hexamethylphosphoric triamide))

MoO<sub>3</sub> MoO<sub>5</sub> · H<sub>2</sub>O · (Me<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>PO MoO<sub>5</sub> · (Me<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>PO MoO<sub>5</sub> · Py · (Me<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>PO

モリブデン酸化物(MoO<sub>3</sub>; 30 g、0.2モル)および30%過酸化水素(150 mL)を攪拌しながら混合した。反応容器を40 で平衡化した油浴中に置き、内部温度が35 に到達するまで加熱した。次いで加熱槽を取り除き、水槽と置き換えることによって、内部温度35 ~ 40 が維持されるように、穏やかな発熱反応を制御した。初期の発熱性期間(約30分間)の後、反応容器を40 の油浴に戻し、全部で3.5時間攪拌することによって、少量の懸濁した白色の固体を有する黄色の溶液を形成した。20 に冷却後、溶液を濾過し、得られた黄色の濾液を10 に冷却し(氷浴攪拌しながら)、ヘキサメチルリン酸トリアミド((Me<sub>2</sub>N)<sub>3</sub>PO; HMPA; 37.3 g、0.2モル)を5分間にわたり滴下添加すると、結晶性の黄色の沈殿物が形成された。攪拌を10 で、全部で15分間継続し、生成物を濾過し、圧縮乾燥した。真空下で30分後、フィルターケーキをMeOH(20 mL)と混合し、40 で攪拌した。さらなるMeOHを固体が溶解するまでゆっくりと加えた。飽和溶液を冷蔵庫内で冷却すると、黄色の固体が生成した(針のようにみえた)。この固体の塊を物理的に破壊し、濾過し、冷たいMeOH(20 ~ 30 mL)で洗浄することによって、オキソジペルオキシモリブデン(アクア)(ヘキサメチルリン酸トリアミド)を得た(MoO<sub>5</sub> · H<sub>2</sub>O · HMPA、46 ~ 50 g)。

#### 【0322】

MoO<sub>5</sub> · H<sub>2</sub>O · HMPAを、光を遮蔽した真空デシケーター内で、0.2 mmHgで24時間、酸化リン上で乾燥させ、いくらか吸湿性の黄色の固体、MoO<sub>5</sub> · HMPAを得た。MoO<sub>5</sub> · HMPA(36.0 g、0.1モル)をTHF(150 mL)に溶解させ、溶液を濾過することによって、あらゆる沈殿物を除去した。次いで、乾燥ピリジン(8.0 g、0.1モル)を10分間にわたり加えながら、濾液を20 で攪拌した。結晶性の、黄色の生成物を収集し、乾燥THF(25 mL)および無水エーテル(200 mL)で洗浄し、真空デシケーター(1時間、0.2 mmHg)内で乾燥させることによって、微細に分割された黄色の固体として、表題化合物、オキソジペルオキシモリブデン(ピリジン)(ヘキサメチルリン酸トリアミド)(MoO<sub>5</sub> · Py · HMPA)を得た(3

6 ~ 38 g)。

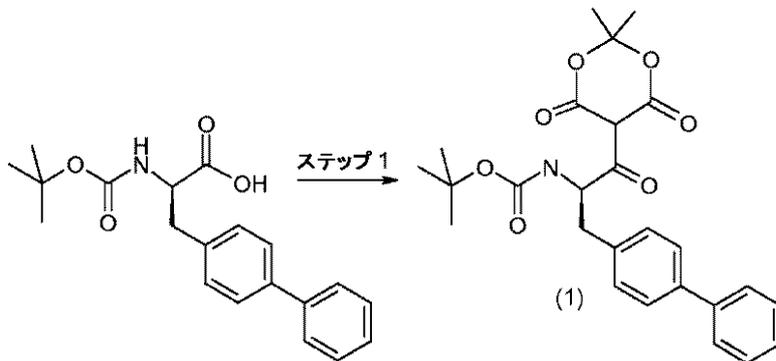
【0323】

調製2

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

【0324】

【化107】



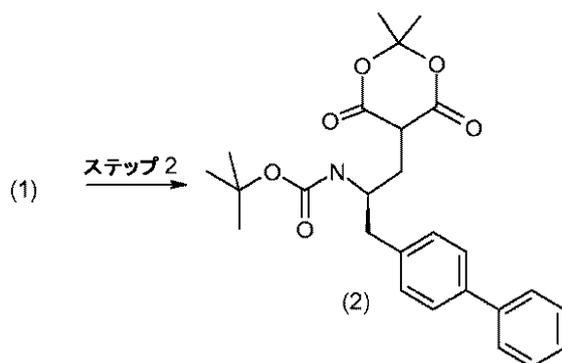
10

無水DCM (500 mL) 中の (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、146.5 mmol)、メルドラム酸 (23.3 g、161.1 mmol) および DMAP (27.8 g、227 mmol) の攪拌溶液に、DCC (33.3 g、161.1 mmol) の無水DCM (200 mL) 溶液を窒素下で、-5 で1時間にわたり加えた。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、極めて小さな結晶のジシクロヘキシル尿素が沈殿した。濾過後、この混合物を 5% KHSO<sub>4</sub> (4 × 200 mL)、飽和水性 NaCl (1 × 200 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で一晩乾燥させた。得られ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: [M<sup>+</sup>Na]: 490、[2M<sup>+</sup>Na]: 957。

20

【0325】

【化108】



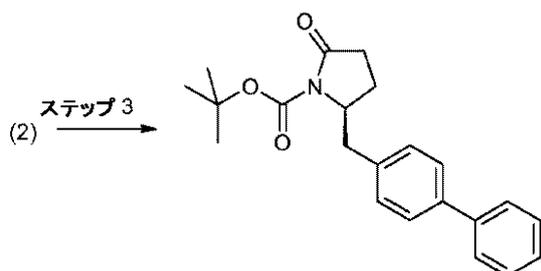
30

粗製の化合物 1 (68 g、146.5 mmol) の無水DCM (1000 mL) 溶液に、窒素下で、-5 で AcOH (96.8 g、1.6 mol) を加えた。得られた混合物を -5 で 0.5 時間攪拌し、次いで NaBH<sub>4</sub> (13.9 g、366 mmol) を少量ずつ 2 時間にわたり加えた。もう 1 時間 -5 で攪拌後、飽和水性 NaCl (300 mL) を加えた。有機層を、飽和水性 NaCl (2 × 300 mL) で洗浄し、次いで水 (2 × 300 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 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 2 を得た。これをさらに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、淡黄色の固体として、精製された化合物 2 を得た (46 g)。LC-MS: [M<sup>+</sup>Na]: 476、[2M<sup>+</sup>Na]: 929。

40

【0326】

## 【化109】



無水トルエン (300 mL) 中の精製された化合物 2 (46 g、101 mmol) の攪拌溶液を窒素下で3時間加熱還流した。溶媒の蒸発後、残渣をクロマトグラフィーで (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、表題化合物を得た (27 g)。

10

## 【0327】

LC-MS : [M<sup>+</sup>Na] : 374、[2M<sup>+</sup>Na] : 725 ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 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

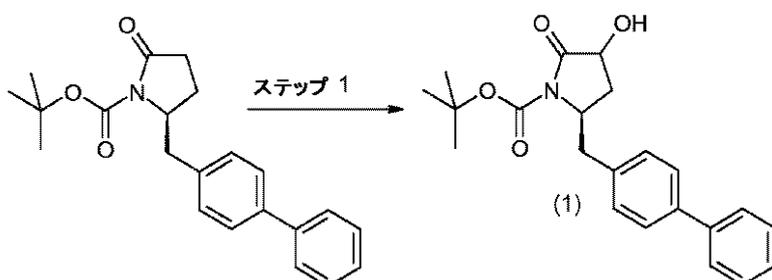
## 【0328】

## 調製3

(2R, 4R) - 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および (2R, 4S) - 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

## 【0329】

## 【化110】



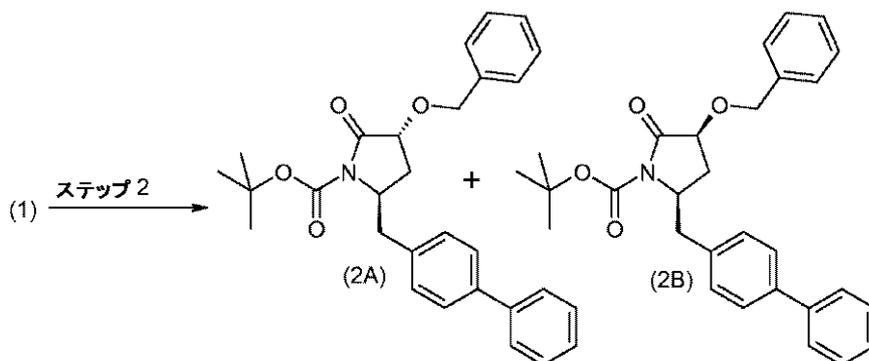
30

ステップ1 : 無水THF (70 mL) 中の (S) - 2 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 5 - オキシピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (4.4 g、12.4 mmol) の攪拌溶液に、1 M LiHMDSのTHF (28 mL) 溶液を、窒素下、-65で15分間にわたり加えた。3時間 -65で攪拌後、オキソジベルオキシモリブデン (ピリジン) (ヘキサメチルリン酸トリアミド) (9 g、18.6 mmol) を加えた。この混合物を -35でもう2時間攪拌し、次いで飽和水性Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (60 mL) を加えた。有機層を収集し、飽和水性NH<sub>4</sub>Cl (60 mL x 3) で洗浄し、飽和水性NaCl (60 mL x 2) で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去することによって、粗生成物を得た。これをさらに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1を得た (1.8 g)。LC-MS : [2M + Na] : 757。

40

## 【0330】

## 【化 1 1 1】



10

ステップ 2 : 化合物 1 ( 1 . 8 g 、 5 . 0 m m o l ) の無水 D C M ( 5 0 m L ) 溶液に、窒素下、0 ° で、D M A P ( 1 2 2 m g 、 1 m m o l ) および E t <sub>3</sub> N ( 1 . 5 g 、 1 4 . 9 m m o l ) を加えた。0 ° で 0 . 5 時間 攪拌 後、塩化ベンジル ( 1 . 0 g 、 7 . 4 m m o l ) を 1 5 分 間 に わ た り 加 えた。この混合物を 0 ° で さらに 2 時間 攪拌 し、次いで飽和水性 N a H C O <sub>3</sub> ( 5 0 m L ) を加えた。有機層を収集し、飽和水性 N a H C O <sub>3</sub> ( 5 0 m L × 2 ) で洗淨し、飽和水性 N a C l ( 5 0 m L × 1 ) で洗淨し、次いで N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させた。固体を濾過して除き、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 : E t O A c = 4 : 1 ) でさらに精製することによって、白色の固体として、化合物 2 A ( 4 7 1 m g ) および化合物 2 B ( 8 8 3 m g ) を得た。LC - MS : [ M + N a ] : 4 9 4 ; [ 2 M + N a ] : 9 6 5 。

20

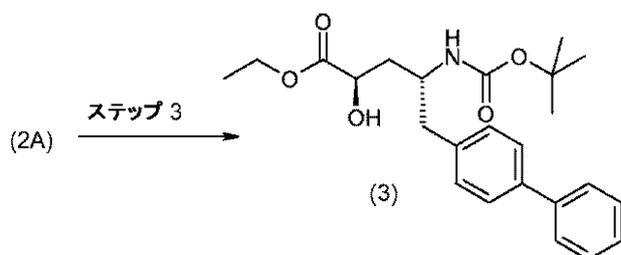
化合物 2 A : <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : ( p p m ) = 8 . 0 2 ( m , 2 H ) , 7 . 5 7 - 7 . 2 5 ( m , 1 2 H ) , 5 . 4 2 ( m , 1 H ) , 4 . 5 0 ( m , 1 H ) , 3 . 2 6 - 3 . 2 1 ( m , 1 H ) , 2 . 9 0 ( m , 1 H ) , 2 . 5 8 ( m , 1 H ) , 2 . 1 5 - 2 . 0 5 ( m , 1 H ) , 1 . 6 2 ( m , 9 H ) 。

化合物 2 B : <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : ( p p m ) = 8 . 0 6 ( m , 2 H ) , 7 . 5 8 - 7 . 1 8 ( m , 1 2 H ) , 5 . 5 3 - 5 . 4 1 ( m , 1 H ) , 4 . 3 9 ( m , 1 H ) , 3 . 5 7 - 3 . 5 4 ( m , 1 H ) , 2 . 8 7 - 2 . 8 0 ( m , 1 H ) , 2 . 4 8 - 2 . 4 4 ( m , 1 H ) , 1 . 9 8 ( m , 1 H ) , 1 . 6 3 ( m , 9 H ) 。

30

## 【 0 3 3 1 】

## 【化 1 1 2】



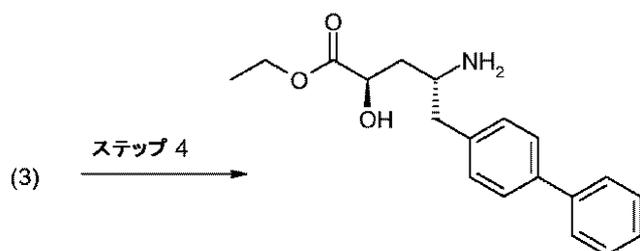
40

ステップ 3 : 無水 E t O H ( 1 0 m L ) 中の化合物 2 A ( 4 7 1 m g 、 1 m m o l ) の攪拌溶液に、窒素下、室温で無水 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 6 9 1 m g 、 5 m m o l ) を加えた。室温で 2 0 時間 攪拌 後、固体を濾過して除いた。濾液に、水 ( 3 0 m L ) 、 D C M ( 3 0 m L ) および飽和水性 N a C l ( 5 m L ) を加えた。水層を分離し、D C M ( 3 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 N a C l ( 5 0 m L ) で洗淨し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 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 : E t O A c = 6 : 1 ) でさらに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 ( 2 7 5 m g ) 。LC - MS : [ M + N a ] : 4 3 6 、 [ 2 M + N a ] : 8 4 9 。

50

【 0 3 3 2 】

【 化 1 1 3 】

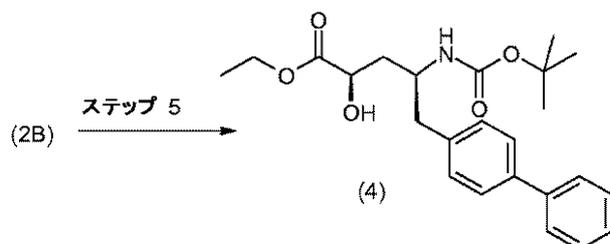


ステップ 4 : E t O H ( 5 m L ) に、 - 3 0 で塩化アセチル ( 6 8 5 m g ) を加えた。 - 3 0 で 1 時間 攪拌 後、化合物 3 ( 2 7 5 m g 、 6 6 5  $\mu$  m o l ) の無水 E t O H ( 5 m L ) 溶液を加えた。この混合物を 2 5 に加熱し、2 5 で 3 時間 攪拌 した。溶媒の蒸発後、残渣を冷たい無水 E t <sub>2</sub> O ( 1 0 m L ) で洗浄することによって、白色固体の H C l 塩として、( 2 R , 4 R ) - 4 - アミノ - 5 - ピフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステルを得た ( 2 0 7 m g )。LC - MS : [ M + H ] : 3 1 4 、 [ 2 M + N a ] : 6 4 9。

<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : ( p p m ) = 7 . 9 9 ( m , 3 H ) , 7 . 6 6 - 7 . 6 4 ( m , 4 H ) , 7 . 4 8 - 7 . 3 5 ( m , 5 H ) , 6 . 0 8 ( m , 1 H ) , 4 . 2 1 ( m , 1 H ) , 4 . 0 9 - 4 . 0 5 ( m , 2 H ) , 3 . 5 2 ( m , 1 H ) , 2 . 9 7 - 2 . 9 5 ( m , 2 H ) , 1 . 8 9 - 1 . 8 7 ( m , 2 H ) , 1 . 1 9 - 1 . 1 4 ( m , 3 H )。

【 0 3 3 3 】

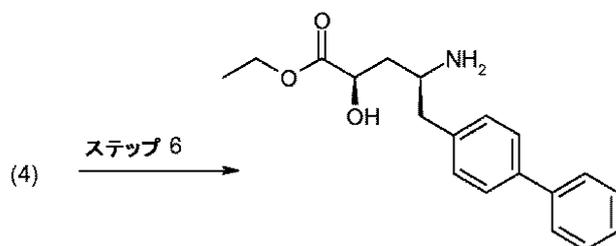
【 化 1 1 4 】



ステップ 5 : 無水 E t O H ( 1 5 m L ) 中の化合物 2 B ( 8 8 3 m g 、 1 . 9 m m o l ) の攪拌溶液に、窒素下、室温で、無水 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 1 2 9 3 m g 、 9 . 4 m m o l ) を加えた。室温で 2 0 時間 攪拌 後、固体を濾過して除いた。濾液に水 ( 3 0 m L ) 、 D C M ( 3 0 m L ) および飽和水性 N a C l ( 5 m L ) を加えた。水層を分離し、D C M ( 3 0 m L  $\times$  3 ) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 N a C l ( 5 0 m L ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 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 : E t O A c = 6 : 1 ) でさらに精製することによって、白色の固体として、化合物 4 を得た ( 5 2 4 m g )。LC - MS : [ M + N a ] : 4 3 6 、 [ 2 M + N a ] : 8 4 9。

【 0 3 3 4 】

【 化 1 1 5 】



ステップ 6 : E t O H ( 8 m L ) に、 - 3 0 で塩化アセチル ( 1 3 0 0 m g ) を加えた。 - 3 0 で 1 時間 攪拌 後、化合物 4 ( 5 2 4 m g 、 1 . 3 m m o l ) の無水 E t O H

(8 mL) 溶液を加えた。この混合物を 25 で加熱し、25 で3時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣を冷たい無水 Et<sub>2</sub>O (10 mL) で洗浄することによって、白色固体の HCl 塩として、(2R, 4S) - 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を得た (395 mg)。LC-MS: [M+H]: 314、[2M+Na]: 649。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (ppm) = 8.14 (m, 3H), 7.66 - 7.62 (m, 4H), 7.47 - 7.31 (m, 5H), 5.87 - 5.85 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.85 - 2.81 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.15 - 1.10 (m, 3H)。

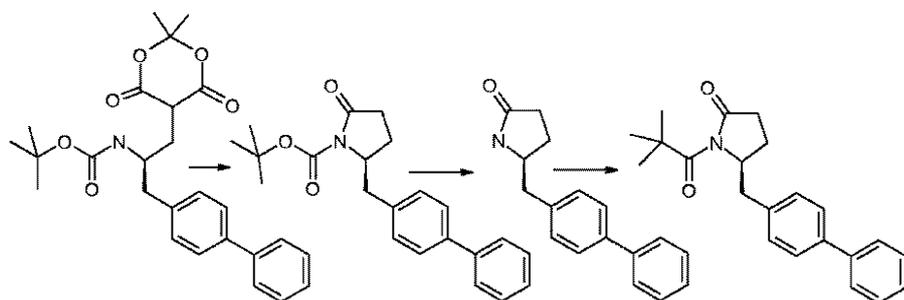
10

【0335】

(2R, 4R) - 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の代替の合成

【0336】

【化116】



20

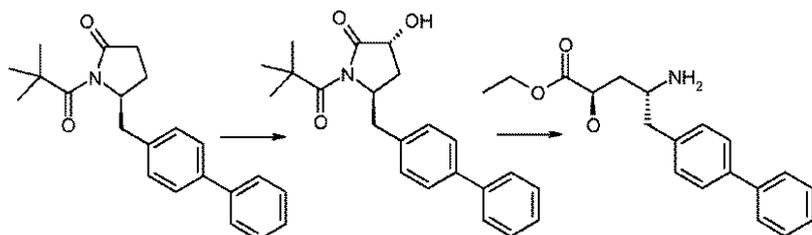
[(S) - 2 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - (2, 2 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - [1, 3] ジオキサン - 5 - イルメチル) エチル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (143 g、320 mmol) の無水トルエン (1 L) 溶液を、窒素下で一晩、加熱還流した。溶媒を減圧下で除去することによって、(S) - 2 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 5 - オキソピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを得た。これをさらなる精製なしでそのまま使用し、EtOAc (1.2 L) 中の 3N HCl の溶液に加えた。生成した混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残渣を EtOAc (300 mL) 中で再結晶化することによって、第1のバッチの脱保護された化合物を得た (56 g)。母液をクロマトグラフィーカラム (EtOAc およびヘキサン、1:1 ~ 100% EtOAc で溶出) にかけることによって、第2のバッチの脱保護した化合物を得た (8 g)。脱保護した化合物 (64 g、250 mmol) の無水 THF (500 mL) 中懸濁液に、BuLi (100 mL、ヘキサン中 2.5 M) を -78 で滴下添加した。0.5 時間攪拌後、塩化ピパロイル (34 g、0.28 mol) を滴下添加した。この混合物を -78 で1時間攪拌した。次いで反応を飽和水性 NH<sub>4</sub>Cl でクエンチし、この混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮することによって、白色の固体として、(S) - 5 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 1 - (2, 2 - ジメチルプロピオニル) ピロリジン - 2 - オンを得た (85 g)。

30

40

【0337】

## 【化 1 1 7】



(S)-5-ビフェニル-4-イルメチル-1-(2,2-ジメチルプロピオニル)ピロリジン-2-オン(40 g、120 mmol)を無水THF(400 mL)に溶解させ、窒素下、-78 で攪拌した。これに、1.5当量のナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの2.0 M THF溶液を5分間にわたり滴下添加した。淡黄色の混合物を、窒素下、-78 で20分間攪拌し、続いて、THF中の200 mL溶液としてオキサジリジン(53 g、180 mmol)をゆっくりと滴下添加した。この混合物を0.5時間攪拌した。反応を飽和水性NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、この混合物をEtOAc(1 L)で抽出した。抽出物を1 N HCl(1 L)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、500 mLの容量まで濃縮した。沈殿した白色の固体を濾過し、濾液を濃縮することによって、シリカゲル(200 g)の添加後、溶媒を除去した。事前にヘキサン中で詰めたシリカゲル(900 g)のカラム(8×80 cm)に残渣を入れた。溶出を最初にDCM:ヘキサン(1:1)で行った。オキサジリジンおよびイミンが完全に収集されたら、カラムをDCMで溶出することによって、黄色の油として、(3R,5R)-5-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-オンを得た(21 g、純度98%)。

10

20

## 【0338】

(3R,5R)-5-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(56 g、0.156 mol)をEtOH(700 mL)および12 N HCl(700 mL)に溶解させた。この混合物を20時間90~95 に加熱した。この混合物を減圧下、80 の水槽上で濃縮した。EtOH(100 mL)を残渣に加え、生成した混合物を濾過することによって、黄色の固体を得た。この固体を3 N HCl/EtOH(800 mL)中に懸濁した。この混合物を3時間還流させた。この溶液を、より少ない容量(約200 mL容量)に濃縮し、エーテル(200 mL)を加えた。生成したわずかに黄色の固体を濾過し、減圧下で乾燥させることによって、(2R,4R)-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を得た(43 g)。

30

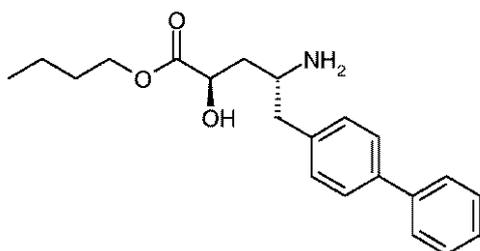
## 【0339】

## 調製4

(2R,4R)-4-アミノ-5-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

## 【0340】

## 【化 1 1 8】



40

1-ブタノール(40 mL、400 mmol)を氷浴内で冷却し、4 N HClの濃度を達成するまで、塩化アセチルを滴下添加した。この混合物を室温に温めた。(2R,4R)-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

50

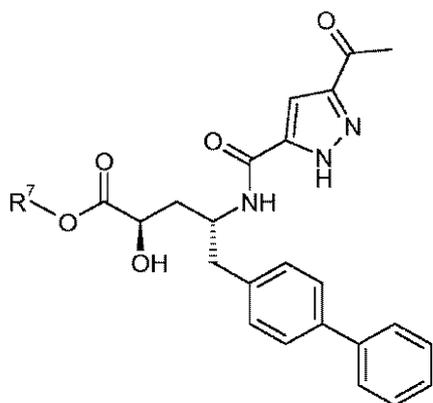
ル (HCl 塩; 250 mg、710  $\mu\text{mol}$ ) を酸性化したブタノール (15 mL) に加え、この混合物に蓋をし、3時間80 に加熱した。生成した生成物を真空下で乾燥させることによって、白色/オレンジ色のフレーク状の固体HCl 塩として、表題化合物を得た (220 mg)。

【0341】

(実施例1)

【0342】

【化119】



10

20

A. (2R, 4R) - 4 - [ (5 - アセチル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) 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 ( $R^7 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

(2R, 4R) - 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; 500 mg、1 mmol、1.0 当量)、5 - アセチル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (330.4 mg、2.1 mmol、1.5 当量)、および HATU (820 mg、2.1 mmol、1.5 当量) を DMF (5 mL) 中で混合し、生成した混合物を2分間攪拌した。DIPEA (750  $\mu\text{L}$ ) を加え、この混合物を1時間攪拌した。この混合物を真空下で乾燥させ、逆相クロマトグラフィー (10 ~ 70 % MeCN /  $\text{H}_2\text{O}$ ; 0.05 % TFA、70 分間にわたって) を使用して生成物を精製することによって、TFA 塩として表題化合物 (300 mg、純度 98 %) を得た。C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> に対する MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 計算値: 450.20; 測定値 450.2。

30

【0343】

B. (2R, 4R) - 4 - [ (5 - アセチル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ ] - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシペンタン酸 ( $R^7 = \text{H}$ )

精製されたエチルエステル (化合物 A) の一部 (200 mg) を EtOH (約 10 mL) に溶解させ、10 N NaOH を加えることによって、溶液を塩基性にした (約 200  $\mu\text{L}$ )。この混合物を、最終の脱保護が完了するまで1時間にわたりモニターした。この混合物を等量 (約 200  $\mu\text{L}$ ) の AcOH で酸性化し、真空下で乾燥させた。逆相クロマトグラフィーを使用して生成物を精製することによって、TFA 塩として表題化合物を得た (160 mg; 純度 100%)。C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> に対する MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 計算値: 422.16; 測定値: 422.2。

40

【0344】

C. (2R, 4R) - 4 - [ (5 - アセチル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ ] - 5 - 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 ( $R^7 = -(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ )

(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - 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 (HCl 塩; 500 mg、1 mmol、1.0 当量)、3 - アセチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (330.4 mg、2.1 mmol、1.5 当量)、お

50

よびHATU(820mg、2.1mmol、1.5当量)をDMF(5mL)中で混合し、生成した混合物を2分間攪拌した。DIPEA(750 $\mu$ L)を加え、この混合物を1時間攪拌した。この混合物を真空下で乾燥させ、逆相クロマトグラフィーを使用して生成物を精製することによって、TFA塩として表題化合物を得た(45mg;純度95%)。C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>に対するMS m/z [M+H]<sup>+</sup>計算値:478.23;測定値478.4。

## 【0345】

D.(2R,4R)-4-[(5-アセチル-2H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]-5-ピフェニル-4-イル-2-ヒドロキシペンタン酸2-メトキシエチルエステル(R<sup>7</sup>=-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)

10

10mLの無水アルコールに塩化アセチル(約400 $\mu$ L)を滴下添加することによって、2-メトキシエタノール中のHCl飽和溶液を調製した。この溶液に、(2R,4R)-4-[(5-アセチル-2H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]-5-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(21.3mg、47.4 $\mu$ mol)を加え、生成した混合物を1~2時間60℃に加熱した。この物質を真空下で乾燥させた。次いで逆相クロマトグラフィーを使用して、生成物を精製することによって、TFA塩として表題化合物を得た(10mg;純度100%)C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>に対するMS m/z [M+H]<sup>+</sup>計算値:480.21;測定値:480.4。

## 【0346】

E.(2R,4R)-4-[(5-アセチル-2H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]-5-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(R<sup>7</sup>=-CH<sub>2</sub>-5-メチル-[1,3]ジオキソール-2-オン)

20

(2R,4R)-4-[(5-アセチル-2H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]-5-ピフェニル-4-イル-2-ヒドロキシペンタン酸(20mg、50 $\mu$ mol)を乾燥DMF(2mL)に溶解させた。炭酸二セシウム(50mg、0.2mmol)を加え、生成した混合物を0℃で1時間攪拌した。4-クロロメチル-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン(20mg、0.1mmol)を加え、生成した混合物を室温で一晩攪拌した。EtOAc(20mL)を加え、この混合物を飽和水性NaCl(100mL)で洗浄し、次いで真空下で乾燥させた。逆相クロマトグラフィーを使用してこの物質を精製することによって、TFA塩として表題化合物を得た(5mg、純度100%)。C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>に対するMS m/z [M+H]<sup>+</sup>計算値:534.18;測定値:534.4。

30

## 【0347】

F.(2R,4R)-4-[(5-アセチル-2H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]-5-ピフェニル-4-イル-2-ヒドロキシペンタン酸2-モルホリン-4-イル-エチルエステル(R<sup>7</sup>=-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-モルホリン)

(2R,4R)-4-[(5-アセチル-2H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]-5-ピフェニル-4-イル-2-ヒドロキシペンタン酸(50mg、120 $\mu$ mol、1.1当量)およびHATU(42mg、110 $\mu$ mol、1.0当量)をDMF(5mL)中で混合し、生成した混合物を2分間攪拌した。4-モルホリンエタノール(73mg、560 $\mu$ mol、5.0当量)を加え、続いてDIPEAを添加した。生成した混合物を1時間攪拌し、次いでこの物質を真空下で乾燥させた。次いで逆相クロマトグラフィーを使用してこの生成物を精製することによって、TFA塩として表題化合物を得た(約4mg、純度95%)。C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>に対する、MS m/z [M+H]<sup>+</sup>計算値:535.25;測定値:535.4。

40

## 【0348】

G.(2R,4R)-4-[(5-アセチル-2H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]-5-ピフェニル-4-イル-2-ヒドロキシペンタン酸2-メタンシルホニルエチルエステル(R<sup>7</sup>=-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

50

2 - (メチルスルホニル)エタノール (690 mg、5.6 mmol) を 40 ℃ まで温め、0.5 当量の塩化アセチルを、5 分間攪拌しながら加えた。(2R, 4R) - 4 - [(5 - アセチル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル)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 (50 mg、110 μmol) を加え、反応容器に蓋をし、2 時間、70 ℃ に加熱した。次いで、逆相クロマトグラフィーを使用してこの生成物を精製することによって、TFA 塩として表題化合物を得た (約 28 mg、純度 95%)。C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S に対する MS m/z [M + H]<sup>+</sup> 計算値: 528.17; 測定値: 528.4。

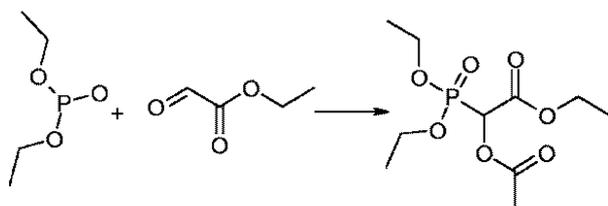
【0349】

調製 5

アセトキシ(ジエトキシホスホリル)酢酸エチルエステル

【0350】

【化120】



エチル 2 - オキソ酢酸 (50%) (74 g、724.8 mmol、1.0 当量) を、0 ℃ で攪拌しながら、窒素下で、亜リン酸水素ジエチル (50 g、362.1 mmol、1.0 当量) のトルエン (100 mL) 溶液に滴下添加した。0 ℃ で攪拌しながら、Et<sub>3</sub>N (110 g、1.1 mol、3.0 当量) を滴下添加した。生成した溶液を室温で 1 時間攪拌した。この混合物に、無水酢酸 (37 g、362.4 mmol、1.0 当量) を 0 ℃ で攪拌しながら滴下添加した。生成した溶液を一晩室温で攪拌した。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、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムに残渣を充填し、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)。

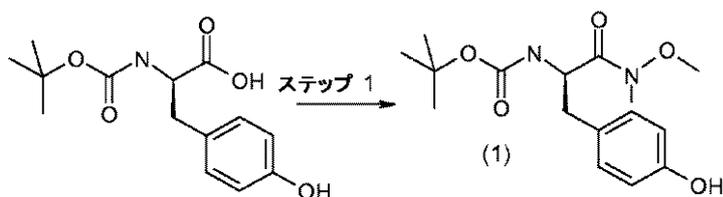
【0351】

調製 6

[(R) - 2 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - (メトキシメチルカルバモイル)エチル]カルバミン酸 t - ブチルエステル

【0352】

【化121】



ステップ 1 : N - t - Boc - D - チロシン (80.0 g、284.4 mmol、1.0 当量)、O,N - ジメチル - ヒドロキシルアミン塩酸塩 (33.3 g、341.4 mmol、1.2 当量)、1 - エチル - 3 - ((3 - ジメチルアミノ) - プロピル)カルボイミド塩酸塩 (81.8 g、426.7 mmol、1.5 当量)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (57.6 g、426.4 mmol、1.5 当量)、および DCM (乾燥) (800 mL) を、攪拌しながら窒素下で混合した。生成した混合物を 0 ℃ に冷却し、Et<sub>3</sub>N (44.0 g、434.8 mmol、1.53 当量) を攪拌しながら 40 分間にわたり滴下添加した。生成した溶液を室温で一晩攪拌し、次いで NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (2 ×

10

20

30

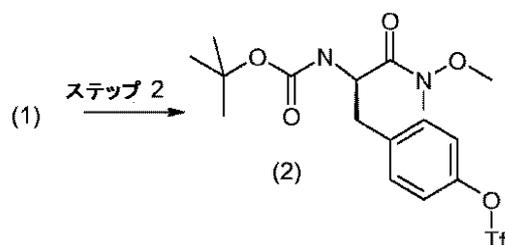
40

50

300 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水層を DCM (200 mL) で再抽出した。有機相を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空下で濃縮することによって、黄色の固体として粗製の化合物 1 (100 g) を得た。

【0353】

【化122】



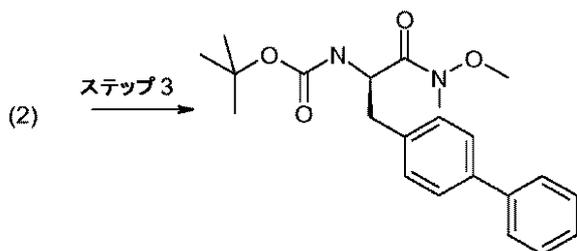
10

ステップ 2 : 化合物 1 (100.0 g、粗製、308.3 mmol、1.0 当量)、ピリジン (61.0 g、771.2 mmol、2.5 当量)、および DCM (乾燥) (1000 mL) を、攪拌しながら窒素下で混合した。生成した混合物を  $-20^\circ\text{C}$  に冷却し、次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (104.0 g、368.6 mmol、1.2 当量) を、攪拌しながら  $-20^\circ\text{C}$  で 30 分間にわたり滴下添加した。次いで生成した溶液を、 $-20^\circ\text{C}$  ~  $-15^\circ\text{C}$  で 30 分間攪拌した。次いで、水 (250 mL) の添加により反応をクエンチした。生成した混合物を、0.5 N NaOH 溶液 ( $2 \times 300$  mL) および 15% クエン酸溶液 ( $2 \times 300$  mL) で洗浄した。塩基性水層を DCM (200 mL) で再抽出し、有機相を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 (0 ~ 1 : 5) を用いて、薄黄色の油として化合物 2 (97.7 g) を得た。

20

【0354】

【化123】



30

ステップ 3 : フェニルボロン酸 (53.0 g、434.7 mmol、2.03 当量)、炭酸カリウム (45.0 g、325.6 mmol、1.52 当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (12.5 g、10.8 mmol、0.05 当量)、およびトルエン(蒸留) (800 mL) を、攪拌しながら窒素下で混合した。生成した懸濁液を脱気し、 $80^\circ\text{C}$  に加熱してから、化合物 2 (97.7 g、214.1 mmol、1.0 当量) のトルエン (200 mL) 溶液を加えた。高粘度の懸濁液を、 $80^\circ\text{C}$  で一晩攪拌した。反応進行を LCMS でモニターし、これが不完全反応を指摘した。粗生成物 / 出発物質混合物をクロマトグラフィーで回収した後、さらなるフェニルボロン酸 (21.2 g)、炭酸カリウム (18.0 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5.0 g) を加え、生成した混合物をトルエン(蒸留) (700 mL) 中に懸濁させた。生成した混合物を  $80^\circ\text{C}$  に加熱し、一晩攪拌した。完了時、水 (300 mL) の添加によりこの反応をクエンチした。この混合物を EtOAc ( $2 \times 300$  mL) で抽出し、有機層を合わせた。有機相を飽和水性 NaCl ( $1 \times 300$  mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 (0 ~ 1 : 3) を用いて、白色の固体として表題化合物を得た (50.0 g)。

40

【0355】

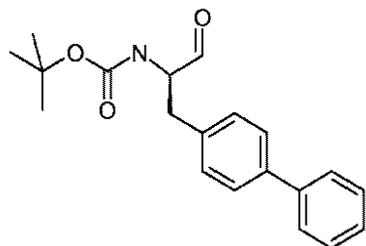
50

## 調製 7

( ( 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

【 0 3 5 6 】

【 化 1 2 4 】



10

[ ( R ) - 2 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - ( メトキシメチルカルバモイル ) エチル ] カルバミン酸 t - ブチルエステル ( 7 . 5 g 、 1 9 . 5 m m o l 、 1 . 0 当量 ) を、窒素下、THF ( 蒸留 ) ( 1 0 0 m L ) と混合した。水素化リチウムアルミニウム ( 7 5 0 m g 、 1 9 . 8 m m o l 、 1 . 0 当量 ) を、いくつかのバッチで、生成した攪拌溶液に - 5 ~ 0 で 3 0 分間にわたり加えた。生成した溶液を、- 5 ~ 0 で 3 0 分間攪拌した。次いで、K H S O <sub>4</sub> ( 6 . 6 g ) の水 ( 3 5 m L ) 溶液を添加することによって、この反応をクエンチした。生成した溶液を 1 N H C l ( 7 5 m L ) 溶液と混合し、5 分間攪拌した。E t O A c ( 1 0 0 m L ) を加え、生成した溶液を E t O A c ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出し、有機層を合わせることによって、黄色の油として表題化合物 ( 6 . 3 g ) を得た。

20

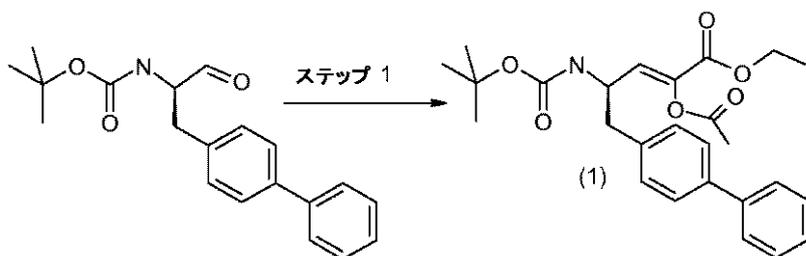
【 0 3 5 7 】

## 調製 8

( 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

【 0 3 5 8 】

【 化 1 2 5 】



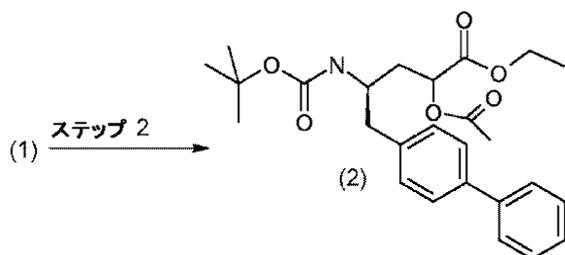
30

ステップ 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 ( 1 5 . 6 g 、 5 5 . 3 m m o l 、 1 . 2 当量 ) の THF ( 乾燥 ) ( 1 5 0 m L ) 溶液を、窒素下、- 7 8 に冷却した。L i H M D S ( THF 中 1 M ) ( 5 5 . 3 m L 、 1 . 2 当量 ) を、攪拌しながら - 7 8 で滴下添加した。その温度で 3 0 分間攪拌後、( ( 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 ( 1 5 . 0 g 、 粗製、1 . 0 当量 ) の THF ( 乾燥 ) ( 3 0 m L ) 溶液を 1 5 分間にわたり滴下添加した。攪拌を - 7 8 で 1 . 5 時間継続してから、この混合物を、水 ( 2 0 0 m L ) および E t O A c ( 2 0 0 m L ) の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 E t O A c ( 2 × 1 0 0 m L ) で再抽出した。合わせた有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン = 0 ~ 1 : 1 0 ) で精製することによって、白色の固体として化合物 1 ( 1 0 . 5 g ) を得た。

40

【 0 3 5 9 】

## 【化 1 2 6】

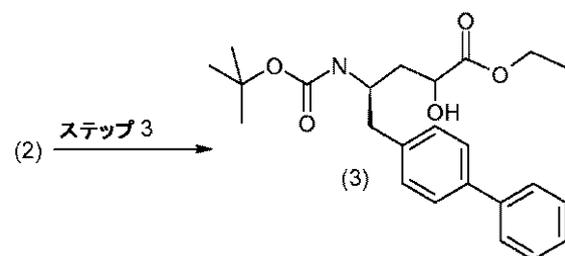


ステップ 2 : EtOH (無水) (100 mL) 中の化合物 1 (10.5 g、23.2 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液を窒素下でパラジウム炭素 (1.0 g) と混合した。この混合物を 4 回水素でパージし、次いで室温で 2 時間にわたり水素をバブリングした。パラジウム炭素を濾過して除き、濾液を真空下で濃縮することによって、薄黄色の油として、粗製の化合物 2 を得た (10.0 g)。これをさらなる精製なしで使用した。

10

## 【0360】

## 【化 1 2 7】



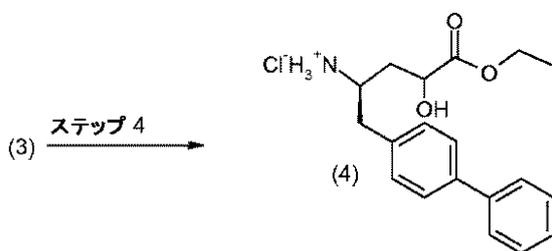
20

ステップ 3 : EtOH (無水) (100 mL) 中の化合物 2 (10.0 g、22.0 mmol、1.0 当量) を炭酸カリウム (6.1 g、44.1 mmol、2.0 当量) と混合し、生成した溶液を室温で 2 時間攪拌した。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に充填し (EtOAc / ヘキサン = 0 ~ 1 : 5)、白色の固体として化合物 3 (6.0 g) を得た。

## 【0361】

30

## 【化 1 2 8】



ステップ 4 : 化合物 3 (6.0 g、14.5 mmol、1.0 当量) を DCM (乾燥) (120 mL) に溶解させ、室温で 5 ~ 6 時間にわたり HCl をこの混合物中へバブリングした。固体の沈殿物が認められた。この混合物を半分の容量に濃縮し、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]<sup>+</sup>。

40

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) : (ppm) = 8.07 (s, 1.9H), 7.96 (s, 1.2H), 7.65 - 7.69 (m, 4.0H), 7.45 - 7.50 (m, 2.0H), 7.33 - 7.39 (m, 3.0H), 6.05 - 6.07 (m, 0.63H), 5.88 - 5.90 (m, 0.88H), 4.32 - 4.38 (m, 0.80H), 4.18 - 4

50

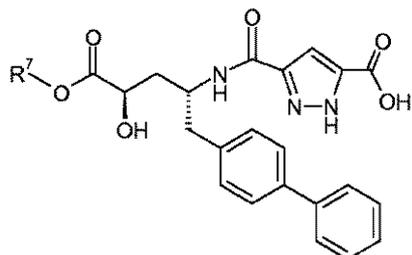
. 3 1 ( m , 0 . 5 1 H ) , 4 . 0 5 - 4 . 1 1 ( m , 2 H ) , 3 . 5 0 ( s , 1 H ) , 2 . 7 5 - 3 . 0 5 ( m , 2 . 8 H ) , 1 . 8 3 - 1 . 9 4 ( m , 1 H ) , 1 . 7 1 - 1 . 8 2 ( m , 1 H ) , 1 . 1 0 - 1 . 2 0 ( m , 3 . 3 H ) .

【 0 3 6 2 】

( 実施例 2 )

【 0 3 6 3 】

【 化 1 2 9 】



10

A . 5 - ( ( 1 R , 3 S ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( R <sup>7</sup> = - C H <sub>2</sub> C H <sub>3</sub> )

B . 5 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( R <sup>7</sup> = - C H <sub>2</sub> C H <sub>3</sub> )

20

C . 5 - ( ( 1 R , 3 S ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( R <sup>7</sup> = H )

D . 5 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( D ; R <sup>7</sup> = H )

( 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 ( 5 0 0 m g , 1 . 6 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 3 , 5 - ピラゾールジカルボン酸 ( 2 5 0 m g , 1 . 6 m m o l , 1 . 6 当量 ) 、 および H A T U ( 6 1 0 m g , 1 . 6 m m o l , 1 . 0 当量 ) を D M F ( 5 m L ) 中で混合し、生成した混合物を 2 分間攪拌した。 D I P E A ( 1 m L ) を加え、この混合物を 1 時間攪拌した。この混合物を真空下で乾燥させ、逆相クロマトグラフィー ( 1 0 ~ 7 0 % M e C N / H <sub>2</sub> O ; 0 . 0 5 % T F A 、 7 0 分間にわたって ) を使用してこの生成物を精製することによって、 T F A 塩として、 5 - ( ( R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を得た。

30

【 0 3 6 4 】

この物質を分取 H P L C で分離させ、逆相クロマトグラフィーを使用して精製し、真空下で乾燥させることによって、 T F A 塩として、化合物 A および B を得た。化合物 A および B をそれぞれ E t O H ( 約 1 0 0 m L ) に溶解させ、 1 0 N N a O H を加えることによって、溶液を塩基性にした ( 約 2 0 0 μ L ) 。各混合物を、最終の脱保護が完了するまで 1 時間にわたりモニターした。各混合物を等量 ( 約 2 0 0 μ L ) の A c O H で酸性化し、真空下で乾燥させた。逆相クロマトグラフィーを使用して、生成物を精製することによって、 T F A 塩として、化合物 C ( 5 2 m g ; 純度 1 0 0 % ; C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> に対する M S m / z [ M + H ] <sup>+</sup> 計算値 : 4 2 4 . 1 4 ; 測定値 4 2 4 . 2 ) および化合物 D ( 6 5 m g ; 純度 1 0 0 % ; C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> に対する M S m / z [ M + H ] <sup>+</sup> 計算値 : 4 2 4 . 1 4 ; 測定値 : 4 2 4 . 2 ) を得た。

40

【 0 3 6 5 】

E . 5 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - ブトキシカルボニル - 3 - ヒドロキシ - プロピルカルバモイル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( R

50



(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - 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 (HCl 塩; 108 mg, 286  $\mu$ mol, 1.0 当量)、3, 5 - ピラゾールジカルボン酸 (66.9 mg, 429  $\mu$ mol, 1.5 当量)、および HATU (160 mg, 430  $\mu$ mol, 1.5 当量) を DMF (5 mL) 中で混合し、生成した混合物を 2 分間攪拌した。DIPEA (150  $\mu$ L) を加え、この混合物を 1 時間攪拌した。この混合物を真空下で乾燥させ、逆相クロマトグラフィーを使用して、生成物を精製することによって、TFA 塩として表題化合物を得た (60 mg; 純度 98%)。C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> に対する MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 計算値: 480.21; 測定値 480.4)。

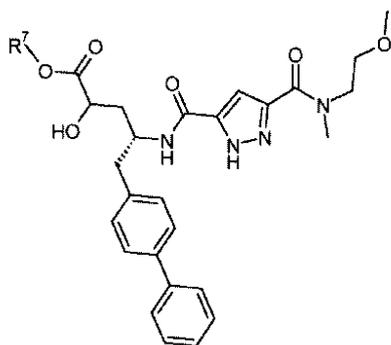
10

【0366】

(実施例 3)

【0367】

【化130】



20

A. (2S, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - ( { 5 - [ ( 2 - メトキシエチル ) メチルカルバモイル ] - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル } アミノ ) ペンタン酸エチルエステル ( R<sup>7</sup> = - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> )

B. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - ( { 5 - [ ( 2 - メトキシエチル ) メチルカルバモイル ] - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル } アミノ ) ペンタン酸エチルエステル ( R<sup>7</sup> = - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> )

30

C. (2S, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - ( { 5 - [ ( 2 - メトキシエチル ) メチルカルバモイル ] - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル } アミノ ) ペンタン酸 ( R<sup>7</sup> = H )

D. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - ( { 5 - [ ( 2 - メトキシエチル ) メチルカルバモイル ] - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル } アミノ ) ペンタン酸 ( R<sup>7</sup> = H )

(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 (900 mg, 3.0 mmol, 1.0 当量)、3, 5 - ピラゾールジカルボン酸 (448 mg, 2.9 mmol, 1.0 当量)、N - (2 - メトキシエチル)メチルアミン (256 mg, 2.9 mmol, 1.0 当量)、および HATU (1090 mg, 2.9 mmol, 1.0 当量) を DMF (5 mL) 中で混合し、生成した混合物を 2 分間攪拌した。DIPEA (1 mL) を加え、この混合物を 1 時間攪拌した。この混合物を真空下で乾燥させ、逆相クロマトグラフィー (10 ~ 70% MeCN / H<sub>2</sub>O; 0.05% TFA、70 分間にわたって) を使用して生成物を精製することによって、TFA 塩として、(R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - ( { 5 - [ ( 2 - メトキシエチル ) メチルカルバモイル ] - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル } アミノ ) - ペンタン酸エチルエステル (25 mg) を得た。

40

【0368】

この物質を分取 HPLC で分離し、逆相クロマトグラフィーを使用して精製し、真空下で乾燥させることによって、TFA 塩として、化合物 A および B を得た。化合物 A および

50

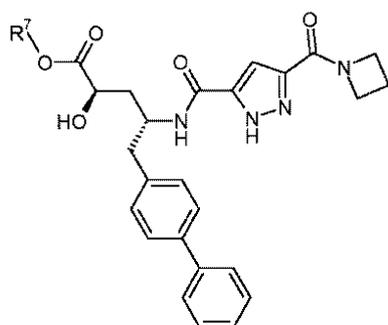
BをEtOH(約10mL)にそれぞれ溶解させ、10N NaOHを加えることによって、溶液を塩基性にした(約200 $\mu$ L)。各混合物を、最終の脱保護が完了するまで1時間にわたりモニターした。各混合物を等量(約200 $\mu$ L)のAcOHで酸性化し、真空下で乾燥させた。逆相クロマトグラフィーを使用して生成物を精製することによって、TFA塩として、化合物C(20.6mg;純度100%; $C_{26}H_{30}N_4O_6$ に対するMS m/z [M+H]<sup>+</sup>計算値:495.22;測定値:495.22)およびD(8.3mg;純度100%; $C_{26}H_{30}N_4O_6$ に対するMS m/z [M+H]<sup>+</sup>計算値:495.22;測定値:495.22)を得た。

【0369】

(実施例4)

【0370】

【化131】



A. (2R, 4R) - 4 - { [ 5 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] 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 (R<sup>7</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

(2R, 4R) - 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; 100mg、286 $\mu$ mol、1.0当量)、3, 5 - ピラゾールジカルボン酸 (66.9mg、429 $\mu$ mol、1.5当量)、およびHATU (160mg、430 $\mu$ mol、1.5当量)をDMF (5mL)中で混合し、生成した混合物を2分間攪拌した。DIPEA (150 $\mu$ L)を加え、この混合物を1時間攪拌した。アゼチジン塩酸塩 (40.0mg、429 $\mu$ mol、1.5当量)を、別の当量のHATUと共に加え、この混合物を短い間攪拌した。さらなるDIPEA (2.0当量)を加え、この混合物を攪拌した。この混合物を真空下で乾燥させ、次いで、逆相クロマトグラフィー (10 ~ 70% MeCN / H<sub>2</sub>O; 0.05% TFA、70分間にわたって)を使用して精製することによって、TFA塩として、表題化合物を得た (20mg; 純度95%)。 $C_{27}H_{30}N_4O_5$ に対するMS m/z [M+H]<sup>+</sup>計算値:491.22;計算値:491.4。

【0371】

B. (2R, 4R) - 4 - { [ 5 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] アミノ } - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 (R<sup>7</sup> = H)

(2R, 4R) - 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; 50mg、0.1mmol、1.0当量)、3, 5 - ピラゾールジカルボン酸一水和物 (29.9mg、173 $\mu$ mol、1.2当量)、およびHATU (82mg、210 $\mu$ mol、1.5当量)を、DMF (5mL)中で混合し、生成した混合物を2分間攪拌した。DIPEA (75 $\mu$ L)を加え、この混合物を1時間攪拌した。アゼチジン塩酸塩 (20.0mg、214 $\mu$ mol、1.5当量)を、別の当量のHATUと共に加え、この混合物を短い間攪拌した。この混合物を真空下で乾燥させることによって、粗製のエステルを得た。この粗製のエステルをEtOH (約10mL)に溶解させ、10N NaOHを加えることによって、溶液を塩基性にした (約200 $\mu$ L)

10

20

30

40

50

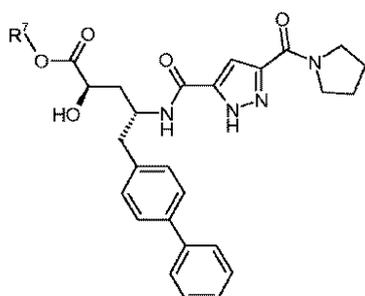
。この混合物を、最終の脱保護が完了するまで1時間にわたりモニターした。この混合物を等量(約200 $\mu$ L)のAcOHで酸性化し、真空下で乾燥させた。逆相クロマトグラフィーを使用して、生成物を精製することによって、TFA塩として、表題化合物を得た(17mg;純度95%)。C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>に対するMS m/z [M+H]<sup>+</sup>計算値:463.19;測定値:463.4。

【0372】

(実施例5)

【0373】

【化132】



10

A. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] アミノ } ペンタン酸エチルエステル (R<sup>7</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

20

(2R, 4R) - 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; 85mg, 240 $\mu$ mol, 1.0当量)、3, 5 - ピラゾールジカルボン酸一水和物 (40mg, 0.2mmol, 1.0当量)、およびHATU (90mg, 0.2mmol, 1.0当量)をDMF (5mL)中で混合し、生成した混合物を2分間撹拌した。DIPEA (150 $\mu$ L)を加え、この混合物を1時間撹拌した。別の当量のHATUを加え、続いてピロリジン (20.3 $\mu$ L, 243 $\mu$ mol, 1.0当量) (THF中1N)および別の当量のDIPEAを加えた。反応完了時に、この混合物を真空下で乾燥させ、次いで逆相クロマトグラフィー (10~70% MeCN/H<sub>2</sub>O; 0.05% TFA, 70分間にわたって)を使用して精製することによって、TFA塩として表題化合物を得た (65mg; 純度98%)。C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>に対するMS m/z [M+H]<sup>+</sup>計算値:505.24;測定値:505.4。

30

【0374】

B. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } ペンタン酸 (R<sup>7</sup> = H)

(2R, 4R) - 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; 50mg, 0.1mmol, 1.0当量)、3, 5 - ピラゾールジカルボン酸一水和物 (20.0mg, 0.1mmol, 1.0当量)、およびHATU (50mg, 0.1mmol, 1.0当量)をDMF (5mL)中で混合し、生成した混合物を2分間撹拌した。DIPEA (75 $\mu$ L)を加え、この混合物を1時間撹拌した。別の当量のHATUを加え、続いてピロリジン (20.0mg, 280 $\mu$ mol, 2.0当量)および別の当量のDIPEAを加えた。この混合物を真空下で乾燥させることによって、粗製のエステルを得た。粗製エステルをEtOH (約10mL)に溶解させ、10N NaOHを加えることによって、溶液を塩基性にした (約200 $\mu$ L)。この混合物を、最終の脱保護が完了するまで1時間にわたりモニターした。この混合物を、等量 (約200 $\mu$ L)のAcOHで酸性化し、真空下で乾燥させた。逆相クロマトグラフィーを使用して生成物を精製することによって、TFA塩として、表題化合物を得た (25mg; 純度95%)。C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>に対するMS m/z [M+H]<sup>+</sup>計算値:477.21;測定値:477.0。

40

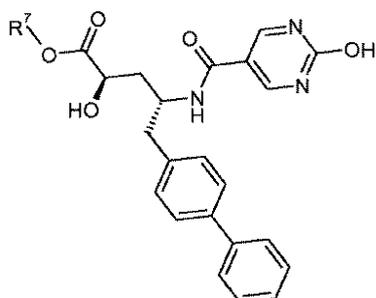
50

【 0 3 7 5 】

( 実 施 例 6 )

【 0 3 7 6 】

【 化 1 3 3 】



10

A . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 2 - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボニル ) アミノ ] ペンタン酸エチルエステル (  $R^7 = -CH_2CH_3$  )

B . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 2 - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボニル ) アミノ ] ペンタン酸 (  $R^7 = H$  )

( 2 R , 4 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 ; 200 mg、572  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量 ) および 2 - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 88.1 mg、629  $\mu\text{mol}$  ) を DMF ( 5.0 mL ) 中に懸濁させた。HATU ( 239 mg、629  $\mu\text{mol}$  ) を加え、続いて DIPEA ( 299  $\mu\text{L}$  ) を加え、反応が完了するまで ( 約 2 時間 )、生成した混合物を室温で攪拌した。この混合物を等しく 2 つに分割し、両方の溶液を濃縮した。一方を分取 HPLC ( 10 ~ 70 % MeCN /  $H_2O$  ) で精製することによって、TFA 塩として、化合物 A を得た ( 59.2 mg )。  $C_{24}H_{25}N_3O_5$  に対する MS  $m/z$  [  $M+H$  ]  $^+$  計算値 : 436.18 ; 測定値 436.4。残りを THF ( 2.0 mL ) に溶解させた。水 ( 2.0 mL ) 中の LiOH-水和物 ( 120 mg、2.9 mmol ) を加え、この混合物を、室温で約 1 時間攪拌した。AcOH の添加により反応をクエンチし、溶液を濃縮した。分取 HPLC ( 10 ~ 70 % MeCN /  $H_2O$  ) により粗生成物を精製することによって、TFA 塩として、化合物 B を得た ( 27.8 mg )。  $C_{22}H_{21}N_3O_5$  に対する MS  $m/z$  [  $M+H$  ]  $^+$  計算値 : 408.15 ; 測定値 408.4。

20

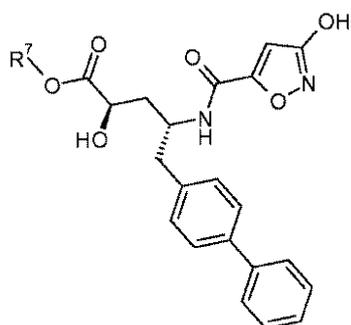
30

【 0 3 7 7 】

( 実 施 例 7 )

【 0 3 7 8 】

【 化 1 3 4 】



40

A . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - カルボニル ) アミノ ] ペンタン酸エチルエステル (  $R^7 = -CH_2CH_3$  )

3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - カルボン酸 ( 81.2 mg、629  $\mu\text{mol}$ 、

50

1.1当量)をDMF(5.0mL)に溶解させた。DIPEA(299 $\mu$ L)およびHOAt(85.6mg、629 $\mu$ mol、1.1当量)を加え、続いてEDCI(111 $\mu$ L、1.1当量)を加えた。この溶液を5分間攪拌した。次いで、(2R,4R)-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;200mg、572 $\mu$ mol、1.0当量)を加え、生成した混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、分取HPLC(10~70%MeCN/H<sub>2</sub>O)で粗生成物を精製することによって、TFA塩として表題化合物を得た(50.8mg、98%純度)。C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>に対するMS m/z [M+H]<sup>+</sup>計算値:425.16;測定値:425.4。

## 【0379】

B.(2R,4R)-5-ビフェニル-4-イル-2-ヒドロキシ-4-[(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボニル)アミノ]ペンタン酸(R<sup>7</sup>=H)

(2R,4R)-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;200mg、572 $\mu$ mol、1.0当量)および3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸(81.2mg、629 $\mu$ mol)をDMF(5.0mL)中に懸濁させた。HATU(239mg、629 $\mu$ mol)を加え、続いてDIPEA(299 $\mu$ L)を加え、生成した混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、粗製の化合物を精製なしで使用した。粗製物をTHF(3.0mL)に溶解させた。水(3.0mL)中にLiOH-水和物(240mg、5.7mmol)を加え、この混合物を室温で約1時間攪拌した。この混合物を濃縮し、粗生成物を分取HPLC(10~70%MeCN/H<sub>2</sub>O)で精製することによって、TFA塩として、表題化合物を得た(36.6mg、97%純度)。C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>に対するMS m/z [M+H]<sup>+</sup>計算値:397.13;測定値:397.2。

## 【0380】

C.(2R,4R)-5-ビフェニル-4-イル-2-ヒドロキシ-4-[(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボニル)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(R<sup>7</sup>=-CH<sub>2</sub>-5-メチル-[1,3]ジオキソール-2-オン)

(2R,4R)-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;塩酸塩(1.6g、4.6mmol、1.0当量)をDCM(100mL)に溶解させ、0℃に冷却した。二炭酸ジ-t-ブチル(1.2g、5.4mmol、1.2当量)を固体として加え、続いてDIPEA(1.6mL、9.1mmol)を加えた。生成した混合物を一晩室温で攪拌した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(0~75%EtOAc/ヘキサン)で精製し、次いでEtOH中に溶解させ、そして十分な当量の10N NaOHを加えることによって、溶液を塩基性にした(pH=14)。反応を、脱保護が完了するまでモニターした(約1時間)。EtOAc(200mL)を加え、この混合物を1N HCl(100mL)で洗浄し、続いて飽和水性NaCl(100mL)で洗浄した。有機層を保持し、無水MgSO<sub>4</sub>で10分間乾燥させてから、濾過し、排気乾燥することによって、(2R,4R)-5-ビフェニル-4-イル-4-t-プトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシペンタン酸を得た(1.2g)。

## 【0381】

(2R,4R)-5-ビフェニル-4-イル-4-t-プトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシペンタン酸(500mg、1.0mmol、1.0当量)を乾燥DMF(10.0mL)に溶解させた。この溶液を0℃に冷却し、炭酸二セシウム(465mg、1.4mmol、1.1当量)を加えた。この混合物を30分間攪拌し、4-クロロメチル-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン(212mg、1.4mmol、1.1当量)を加えた。生成した混合物をさらに1時間0℃で攪拌し、次いで攪拌しながら室温に温めた。この混合物をさらに一晩攪拌した。EtOAc(20mL)を加え、続いて飽和水性NaCl(100mL)で洗浄した。生成物を真空下で乾燥させ、逆相クロマトグラフィー(10~70%MeCN/H<sub>2</sub>O;0.05%TFA、70分間にわたって)を

10

20

30

40

50

使用して精製することによって、(2R, 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を得た。この物質をジオキサン中 4 N の H C L に溶解させ、室温で 2 時間攪拌した。物質を真空下で乾燥させ、次いでトルエンと共沸混合することによって、(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 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を得た。これを、次のステップでさらなる精製なしに使用した。

## 【 0 3 8 2 】

(2R, 4R) - 4 - アミノ - 5 - ビフェニル - 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 ( 1 0 0 m g 、 0 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量 ) および 3 - ヒドロキシイソオキサゾール - 5 - カルボン酸 ( 5 0 . 5 m g 、 3 9 1  $\mu$  m o l 、 1 . 5 当量 ) を D M F ( 5 m L ) 中で混合し、生成した混合物を 2 分間攪拌した。D I P E A を加え、生成した混合物を 1 時間攪拌した。物質を真空下で乾燥させ、次いで逆相クロマトグラフィーを使用して精製することによって、表題化合物を得た ( 4 0 m g 、 9 8 % 純度 ) 。 C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> に対する M S m / z [ M + H ] <sup>+</sup> 計算値 : 5 0 9 . 1 5 ; 測定値 : 5 0 9 . 4 。

10

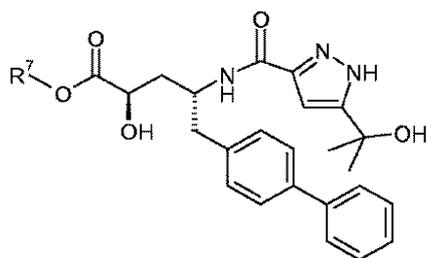
## 【 0 3 8 3 】

( 実施例 8 )

## 【 0 3 8 4 】

## 【 化 1 3 5 】

20



A . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] アミノ } ペンタン酸エチルエステル ( R <sup>7</sup> = - C H <sub>2</sub> C H <sub>3</sub> )

30

( 2 R , 4 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 ( H C l 塩 ; 1 0 0 m g 、 0 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 5 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 7 3 m g 、 4 2 9  $\mu$  m m o l 、 1 . 5 当量 ) 、 および H A T U ( 1 6 0 m g 、 4 3 0  $\mu$  m o l 、 1 . 5 当量 ) を D M F ( 5 m L ) 中で混合し、生成した混合物を 2 分間攪拌した。D I P E A ( 1 4 9  $\mu$  L ) を加え、この混合物を 1 時間攪拌した。反応完了時に、この混合物を真空下で乾燥させ、次いで逆相クロマトグラフィー ( 1 0 ~ 7 0 % M e C N / H <sub>2</sub> O ; 0 . 0 5 % T F A 、 7 0 分間にわたって ) を使用して精製することによって、T F A 塩として、表題化合物を得た ( 5 0 m g ) 。 C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> に対する M S m / z [ M + H ] <sup>+</sup> 計算値 : 4 6 6 . 2 3 ; 測定値 : 4 6 6 . 4 。

40

## 【 0 3 8 5 】

B . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] アミノ } ペンタン酸 ( R <sup>7</sup> = H )

( 2 R , 4 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 ( H C l 塩 ; 6 0 m g 、 0 . 2 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 5 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 4 3 . 8 m g 、 2 5 7  $\mu$  m o l 、 1 . 5 0 当量 ) 、 および H A T U ( 9 8 m g 、 2 6 0  $\mu$  m o l 、 1 . 5 当量 ) を D M F ( 5 m L ) 中で混合し、生成した混合物を 2 分間攪拌した。D I P E A ( 8 9 .

50

6  $\mu\text{L}$ ) を加え、この混合物を 1 時間攪拌した。この混合物を真空下で乾燥させることによって、粗製のエステルを得た。粗製のエステルを EtOH (約 10 mL) に溶解させ、10 N NaOH を加えることによって、溶液を塩基性にした (約 200  $\mu\text{L}$ )。この混合物を、最終の脱保護が完了するまで 1 時間にわたりモニターした。この混合物を等量 (約 200  $\mu\text{L}$ ) の AcOH で酸性化し、真空下で乾燥させた。逆相クロマトグラフィーを使用して、この生成物を精製することによって、TFA 塩として、表題化合物を得た (30 mg)。C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> に対する MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 計算値: 438.20; 測定値: 438.4。

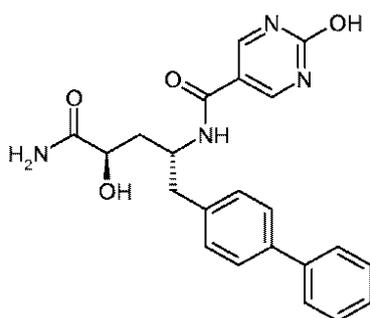
【0386】

(実施例 9)

2 - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボン酸 ((1R, 3R) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルバモイル - 3 - ヒドロキシプロピル) アミド

【0387】

【化136】



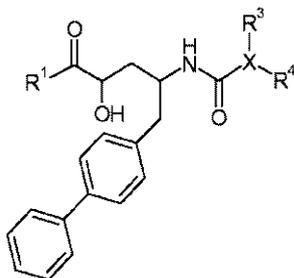
(2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(2 - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 (14.5 mg、35.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) および HATU (13.5 mg、35.6  $\mu\text{mol}$ 、1.0 当量) を DMF (5 mL) 中で混合し、生成した混合物を 2 分間攪拌した。ジオキサン中 0.5 M のアンモニアを加え、続いて DIPEA (12.4  $\mu\text{L}$ ) を加えた。生成した混合物を 1 時間攪拌し、次いで真空下で乾燥させた。逆相クロマトグラフィー (10 ~ 70% MeCN / H<sub>2</sub>O; 0.05% TFA、70 分間にわたって) 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 (2 mg)。C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> に対する MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 計算値: 407.16; 測定値: 407.4。

【0388】

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、以下の式を有する実施例 10 ~ 15 の化合物も調製した。

【0389】

【化137】



(実施例 10)

これらは、親化合物として、または TFA 塩として調製した。

【0390】

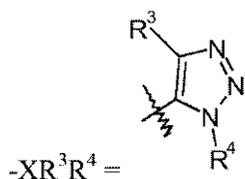
10

20

30

40

## 【化138】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
1	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	409.18	409.4
2	-OH	H	H	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	381.15	381.4

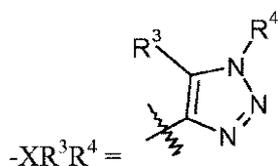
10

1. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] ペンタン酸エチルエステル ( T F A 塩 )

2. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] ペンタン酸 ( T F A 塩 )

【0391】

【化139】



20

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
3	-OH	-OH	H	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	397.14	397.0
4	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	H	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	425.17	425.2

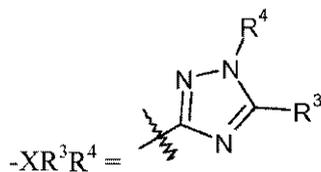
3. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸

4. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸エチルエステル ( T F A 塩 )

30

【0392】

【化140】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
5	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	409.18	409.4
6	-OH	H	H	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	381.15	381.4
7	-OH	-CH <sub>3</sub>	4-クロロフェニル	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	505.16	506.2
8	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	H	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	425.17	425.2
9	-OH	-OH	H	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	397.14	397.2

40

5. ( R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボニル ) アミノ ] ペンタン酸エチルエステル ( T F A 塩 )

6. ( R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボニル ) アミノ ] ペンタン酸 ( T F A 塩 )

7. ( R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 -

50

メチル - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボニル } - 2 - ヒドロキシペンタン酸 ( T F A 塩 )

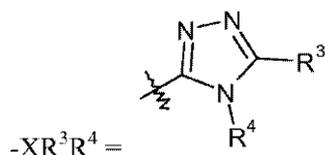
8 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボニル ) アミノ ] - ペンタン酸エチルエステル ( T F A 塩 )

9 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボニル ) アミノ ] - ペンタン酸 ( T F A 塩 )

【 0 3 9 3 】

【 化 1 4 1 】

10



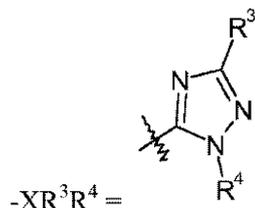
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
10	-OH	2-ピリジン	H	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	458.18	458.2

10 . ( R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボニル ) アミノ ] ペンタン酸 ( T F A 塩 )

20

【 0 3 9 4 】

【 化 1 4 2 】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
11	-OH	-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	395.16	395.2
12	-OH	-Cl	H	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	415.11	415.4

30

11 . ( R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - メチル - 2 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボニル ) アミノ ] ペンタン酸 ( T F A 塩 )

12 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [ ( 5 - クロロ - 2 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボニル ) アミノ ] - 2 - ヒドロキシペンタン酸。

【 0 3 9 5 】

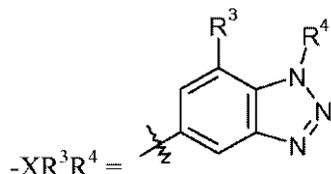
( 実施例 1 1 )

これらはすべて T F A 塩として調製した。

40

【 0 3 9 6 】

## 【化143】



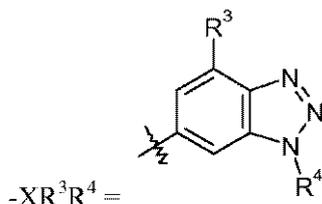
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
1	-OH	H	3-カルボキシベンジル	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	565.20	565.6
2	-OH	H	4-カルボキシベンジル	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	565.20	565.6
3	-OH	H	H	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	431.16	431.2
4	-OH	F	H	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	449.15	449.0
5	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	H	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	493.16	493.2

1. 3-[5-((R)-1-ピフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-3-ヒドロキシプロピルカルバモイル)-ベンゾトリアゾール-1-イルメチル]-安息香酸  
 2. 4-[5-((1R,3S)-1-ピフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-3-ヒドロキシプロピルカルバモイル)-ベンゾトリアゾール-1-イルメチル]-安息香酸

3. (R)-4-[(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)アミノ]-5-ピフェニル-4-イル-2-ヒドロキシペンタン酸  
 4. (R)-5-ピフェニル-4-イル-4-[(7-フルオロ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ-ペンタン酸  
 5. (R)-5-ピフェニル-4-イル-4-[(7-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ-ペンタン酸エチルエステル

【0397】

## 【化144】

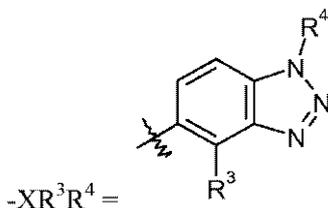


実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
6	-OH	-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	445.18	445.2

6. (R)-5-ピフェニル-4-イル-2-ヒドロキシ-4-[(7-メチル-3H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)アミノ]ペンタン酸

【0398】

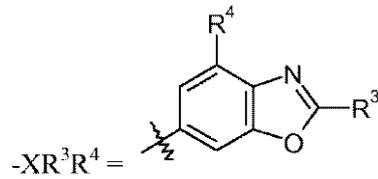
## 【化145】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
7	-OH	Cl	H	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	465.13	465.0

7. (R)-5-ピフェニル-4-イル-4-[(4-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)アミノ]ペンタン酸

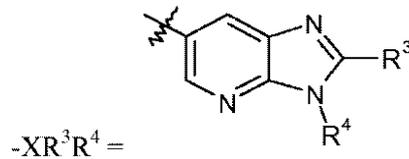
ール - 5 - カルボニル) アミノ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸  
 【 0 3 9 9 】  
 【 化 1 4 6 】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
8	-OH	-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	445.17	445.4

10

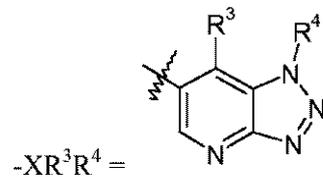
8 . ( R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 2 - メチル - ベン  
 ゾオキサゾール - 6 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸  
 【 0 4 0 0 】  
 【 化 1 4 7 】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
9	-OH	H	H	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	431.16	431.2

20

9 . ( R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 H - イミダゾ  
 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸  
 【 0 4 0 1 】  
 【 化 1 4 8 】



30

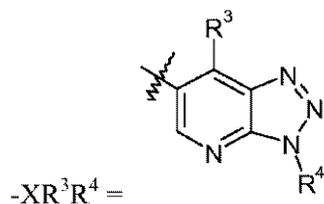
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
10	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	460.19	460.4
11	-OH	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	432.16	432.2

1 0 . ( R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 H - [ 1 , 2  
 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸エ  
 チルエステル

1 1 . ( R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 H - [ 1 , 2  
 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸  
 【 0 4 0 2 】

40

## 【化149】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
12	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	460.19	460.4
13	-OH	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	432.16	432.4
14	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	460.19	460.4
15	-OH	H	H	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	432.16	432.4

12. (2S, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸エチルエステル

13. (2S, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸

14. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸エチルエステル

15. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸。

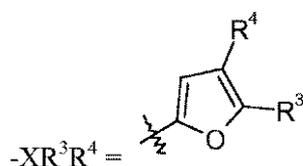
## 【0403】

(実施例12)

これらは、親化合物として、またはTFA塩として調製した。

## 【0404】

## 【化150】

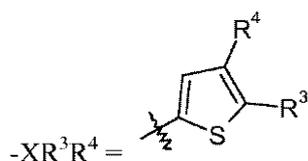


実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
1	-OH	-COOH	H	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>7</sub>	424.13	424.0

1. 5 - ( (R) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル) フラン - 2 - カルボン酸 (TFA塩)

## 【0405】

## 【化151】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
2	-OH	-COOH	H	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub> S	440.11	440.0

2. 5 - ( (R) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシ

10

20

30

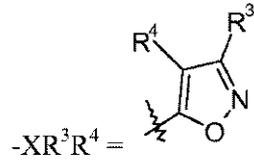
40

50

シプロピルカルバモイル)チオフェン - 2 - カルボン酸

【 0 4 0 6 】

【 化 1 5 2 - 1 】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
3	-OH	-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	411.15	411.2
4	-OH		H	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	491.13	491.2
5	-OH		H	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	530.19	530.4
6	-OH		H	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	491.13	491.4
7	-OH		H	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	463.22	463.4
8	-OH		H	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	475.16	475.0
9	-OH		H	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	475.16	475.0

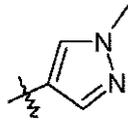
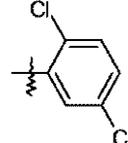
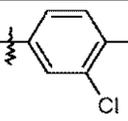
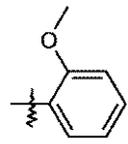
10

20

30

【 0 4 0 7 】

## 【化 1 5 2 - 2】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
10	-OH		H	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	461.17	461.2
11	-OH		H	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	525.09	525.4
12	-OH		H	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	525.09	525.4
13	-OH		H	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	487.18	487.2
14	-OH	-COOH	H	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	425.13	425.2

3. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (3 - メトキシイソキサゾール - 5 - カルボニル) アミノ ] - ペンタン酸

4. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 3 - (4 - クロロフェニル) - イソキサゾール - 5 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 (TFA 塩)

5. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 3 - (2 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - イソキサゾール - 5 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸 (TFA 塩)

6. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 3 - (2 - クロロフェニル) - イソキサゾール - 5 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 (TFA 塩)

7. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [ (3 - シクロヘキシル - イソキサゾール - 5 - カルボニル) - アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 (TFA 塩)

8. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 3 - (3 - フルオロフェニル) - イソキサゾール - 5 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

9. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 3 - (2 - フルオロフェニル) - イソキサゾール - 5 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

10. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - イソキサゾール - 5 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸 (TFA 塩)

11. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 3 - (2, 5 - ジクロロフェニル) - イソキサゾール - 5 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

12. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - イソキサゾール - 5 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

13. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 3 - (2 - メトキシ - フェニル) - イソキサゾール - 5 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸

14. 5 - ( (1R, 3R) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3

10

20

30

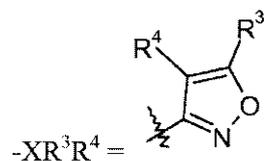
40

50

- ヒドロキシ - プロピルカルバモイル ) - イソオキサゾール - 3 - カルボン酸

【 0 4 0 8 】

【 化 1 5 3 】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
15	-OH		H	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	487.18	487.4
16	-OH		H	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	491.13	491.4
17	-OH		H	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	491.13	491.2
18	-OH		H	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	487.18	487.2
19	-OH		H	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	480.21	480.2
20	-OH		H	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	487.18	487.2
21	-OH		H	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	473.16	473.0
22	-OH		H	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	534.14	535.0

15 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸 ( T F A 塩 )

16 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 ( T F A 塩 )

17 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 ( T F A 塩 )

18 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - (

10

20

30

40

50

3 - メトキシ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ペンタン酸 ( T F A 塩)

19 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - モルホリン - 4 - イルメチル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸 ( T F A 塩)

20 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( 4 - メトキシ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ペンタン酸 ( T F A 塩)

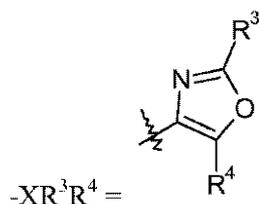
21 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( 2 - ヒドロキシ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ペンタン酸 ( T F A 塩)

10

22 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 5 - ( 2 - クロロベンゾイルアミノ) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 ( T F A 塩)

【 0 4 0 9 】

【 化 1 5 4 】



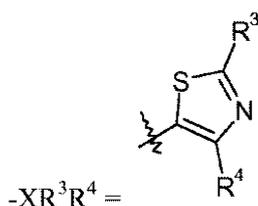
20

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
23	-OH	フェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	457.17	457.4

23 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 2 - フェニル - オキサゾール - 5 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸 ( T F A 塩)

【 0 4 1 0 】

【 化 1 5 5 】



30

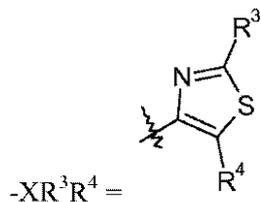
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
24	-OH	-NHC(O)CH <sub>3</sub>	H	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	454.14	454.2

24 . ( 2 R , 4 R ) - 4 - [ ( 2 - アセチルアミノ - チアゾール - 5 - カルボニル) - アミノ ] - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 ( T F A 塩)

【 0 4 1 1 】

40

## 【化156】



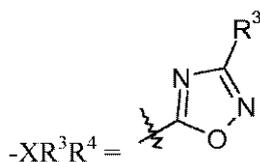
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
25	-OH		H	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	546.16	546.2

10

25. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 2 - ( 2 - メトキシ - ベンゾイルアミノ ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸 ( T F A 塩 )

## 【0412】

## 【化157】



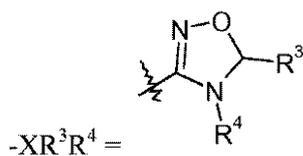
20

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
26	-OH	2-クロロフェニル	存在しない	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	492.12	492.4

26. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 3 - ( 2 - クロロフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

## 【0413】

## 【化158】



30

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
27	-OH	=O	H	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	398.13	398.2

40

27. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸。

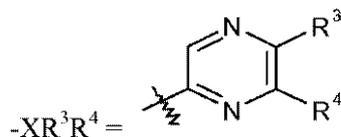
## 【0414】

( 実施例 13 )

これらは、親化合物として、または T F A 塩として調製した。

## 【0415】

【化159】

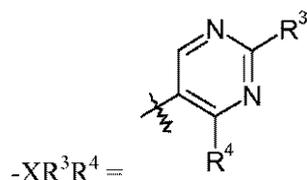


実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
1	-OH	-COOH	H	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	436.14	436.2

1. 5 - ( ( R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル ) - ピラジン - 2 - カルボン酸 ( T F A 塩 ) 10

【0416】

【化160】

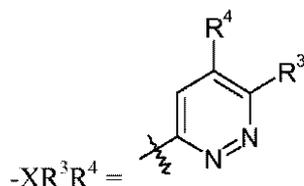


実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
2	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	420.18	420.4

2. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( ピリミジン - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸エチルエステル ( T F A 塩 ) 20

【0417】

【化161】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
3	-OH	-COOH	H	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	436.14	436.2
4	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	H	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	436.18	436.4
5	-OH	-OH	H	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	408.15	408.2

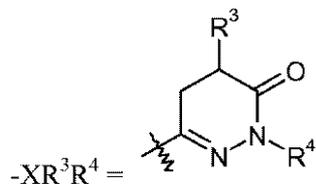
3. 6 - ( ( R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル ) - ピリダジン - 3 - カルボン酸 ( T F A 塩 )

4. ( R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 6 - ヒドロキシピリダジン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸エチルエステル

5. ( R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 6 - ヒドロキシピリダジン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸 ( T F A 塩 ) 40

【0418】

【化162】



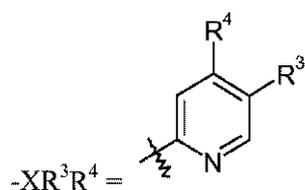
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
6	-OH	H	H	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	410.16	410.0

10

6. (R)-5-ピフェニル-4-イル-2-ヒドロキシ-4-[(6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジン-3-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸

【0419】

【化163】



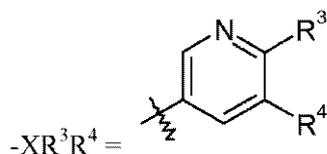
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
7	-OH	-COOH	H	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	435.15	435.2

20

7. 6-((R)-1-ピフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-3-ヒドロキシプロピルカルバモイル)ニコチン酸

【0420】

【化164】



30

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
8	-OH	-COOH	H	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	435.15	435.2

8. 5-((R)-1-ピフェニル-4-イルメチル-3-カルボキシ-3-ヒドロキシプロピルカルバモイル)-ピリジン-2-カルボン酸。

【0421】

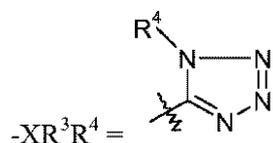
(実施例14)

これは親化合物として調製した。

40

【0422】

【化165】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
1	-OH	存在しない	H	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	382.14	382.2

50

1. (R)-5-ビフェニル-4-イル-2-ヒドロキシ-4-[ (1H-テトラゾール-5-カルボニル) アミノ ] ペンタン酸。

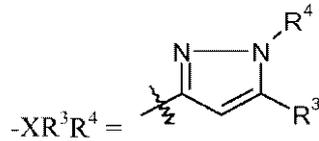
【 0 4 2 3 】

( 実施例 1 5 )

これらは T F A 塩として調製した。

【 0 4 2 4 】

【 化 1 6 6 - 1 】



10

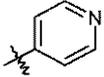
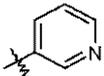
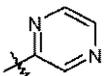
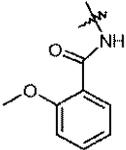
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
1	-OH	H	H	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	380.15	380.0
2	-OH	-CH <sub>2</sub> COOH	H	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	438.16	438.4
3	-OH	-CH <sub>2</sub> OH	H	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	410.16	410.4
4	-OH	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	424.18	424.4
5	-OH	-COOH	-CH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	438.16	438.4
6	-OH	-COOH	3-SCF <sub>3</sub> , 4-Cl- ベンジル	C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	648.11	648.0
7	-OH	-COOH	3-Cl- ベンジル	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	548.15	548.2
8	-OH	-COOH	2,6-ジF, 4-Cl- ベンジル	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	584.13	584.0
9	-OH	-COOH	2-Cl- ベンジル	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	548.15	548.2
10	-OH	-COOH	2-Cl, 5-F- ベンジル	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	566.14	566.0
11	-OH	-COOH	3-Cl, 5-F- ベンジル	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	566.14	566.0
12	-OH	-COOH	3-OCF <sub>3</sub> , 4-Cl- ベンジル	C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	632.13	632.0
13	-OH	-COOH	2-F, 4-Cl- ベンジル	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	566.14	566.2
14	-OH	-COOH	3-Cl, 4-F- ベンジル	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	566.14	566.2
15	-OH	-COOH	4-Cl- ベンジル	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	548.15	548.2

20

30

【 0 4 2 5 】

## 【化 1 6 6 - 2】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
16	-OH	-COOH	2,6-ジF, 3-Cl- ベンジル	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	584.13	584.0
17	-OH	-COOH	3- メトキシ- ベンジル	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	544.20	544.2
18	-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-C(O)O- CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	480.21	480.2
19	-OH	-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	394.17	394.2
20	-OH		H	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	457.18	457.4
21	-OH		H	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	457.18	457.2
22	-OH		H	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	458.18	458.2
23	-OH	1-メチル-1H- ピラゾール	H	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	460.19	460.2
24	-OH	2-Cl-フェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	490.15	490.0
25	-OH	3-Cl-フェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	490.15	490.4
26	-OH	2,4-ジCl- フェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	524.11	524.0
27	-OH	2,5-ジCl- フェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	524.11	524.0
28	-OH	2-ヒドロキシ- フェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	472.18	472.6
29	-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	2-ヒドロキシ- フェニル	H	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	500.21	500.4
30	-OH	2-ヒドロキシ- フェニル	-CH <sub>2</sub> - CHOH- CH <sub>2</sub> OH	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	546.22	546.4
31	-OH	3-NHC(O)- CH <sub>3</sub> -フェニル	H	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	513.21	513.2
32	-OH		H	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	529.20	530.4
33	-OH	フェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	456.18	456.2
34	-OH	フェニル	-CH <sub>3</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	470.20	470.2
35	-OH	フェニル	-CH <sub>2</sub> - COOH	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	514.19	514.6
36	-OH	フェニル	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - COOH	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	528.21	528.2
37	-OH	フラン	H	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	446.16	446.2
38	-OH	ナフチル (naphthyl)	H	C <sub>31</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	506.20	506.2
39	-OH	4-ピフェニル	H	C <sub>33</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	532.22	532.2
40	-OH	4-Cl-フェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	490.15	490.2

10

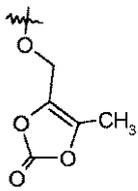
20

30

40

## 【 0 4 2 6 】

## 【化 1 6 6 - 3】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
41		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	H	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	550.21	550.4

1. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) アミノ ] ペンタン酸 10
2. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [ ( 5 - カルボキシメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸
3. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸
4. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - メトキシメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸
5. 5 - ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル ) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
6. 5 - ( ( R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル ) - 2 - ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルスルファニル - ベンジル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 20
7. 5 - ( ( R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシプロピルカルバモイル ) - 2 - ( 3 - クロロベンジル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
8. 5 - ( ( R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシ - プロピルカルバモイル ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロベンジル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
9. 5 - ( ( R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシ - プロピルカルバモイル ) - 2 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 30
10. 5 - ( ( R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシ - プロピルカルバモイル ) - 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロベンジル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
11. 5 - ( ( R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシ - プロピルカルバモイル ) - 2 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロベンジル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
12. 5 - ( ( R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシ - プロピルカルバモイル ) - 2 - ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメトキシベンジル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 40
13. 5 - ( ( R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシ - プロピルカルバモイル ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
14. 5 - ( ( R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシ - プロピルカルバモイル ) - 2 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
15. 5 - ( ( R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシ - プロピルカルバモイル ) - 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
16. 5 - ( ( R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロ 50

- キシ - プロピルカルバモイル) - 2 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 2  
H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
17. 5 - ((R) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルボキシ - 3 - ヒドロ  
キシ - プロピルカルバモイル) - 2 - (3 - メトキシ - ベンジル) - 2 H - ピラゾール -  
3 - カルボン酸
18. 5 - ((R) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 3  
- ヒドロキシ - プロピルカルバモイル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエス  
テル
19. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - メチル - 1  
H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] ペンタン酸 10
20. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ピ  
リジン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸
21. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ピ  
リジン - 3 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸
22. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ピラジン -  
2 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - ペンタン酸
23. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1' - メチル -  
2H, 1' H - [3, 4'] ビピラゾリル - 5 - カルボニル) アミノ] - ペンタン酸
24. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[5 - (2 - クロロフェニル) - 1  
H - ピラゾール - 3 - カルボニル] アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 20
25. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[5 - (3 - クロロフェニ  
ル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸
26. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[5 - (2, 4 - ジクロロ  
フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタ  
ン酸
27. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[5 - (2, 5 - ジクロロ  
フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタ  
ン酸
28. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - (2  
- ヒドロキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ペンタ  
ン酸 30
29. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - (2  
- ヒドロキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ペンタ  
ン酸エチルエステル
30. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[1 - (2, 3 - ジヒドロ  
キシ - プロピル) - 5 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボ  
ニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸
31. (R) - 4 - {[5 - (3 - アセチルアミノ - フェニル) - 1H - ピラゾール -  
3 - カルボニル] アミノ} - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシペンタン酸
32. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - (2  
- メトキシ - ベンゾイルアミノ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} -  
ペンタン酸 40
33. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - フェ  
ニル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸
34. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - メチル - 5  
- フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - ペンタン酸
35. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [(1 - カルボキシメチル -  
5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - ペン  
タン酸
36. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[1 - (2 - カルボキシ - 50

エチル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

37. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [(5 - フラン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

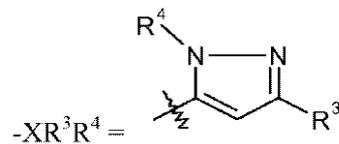
38. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - ペンタン酸

39. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [(5 - ビフェニル - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

40. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[5 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

41. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] 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  
【0427】

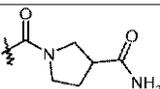
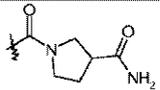
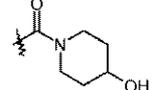
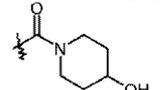
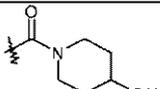
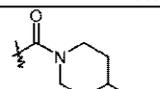
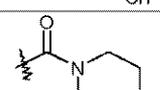
【化167-1】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
42	-OH		H	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	493.20	493.2
43	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>		H	C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	548.24	548.2
44	-OH		H	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	520.21	520.2

【0428】

## 【化 1 6 7 - 2】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
45	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>		H	C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	548.24	548.2
46	-OH		H	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	520.21	520.2
47	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>		H	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	535.25	535.2
48	-OH		H	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	507.22	507.2
49	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>		H	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	535.25	535.2
50	-OH		H	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	507.22	507.2
51	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>		H	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	521.23	521.4
52	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	-C(O)NH- シクロプロピル	H	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	491.22	491.2
53	-OH		H	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	493.20	493.2
54	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	-C(O)NH- シクロプロピル	H	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	491.22	491.2
55	-OH	-C(O)NH- シクロプロピル	H	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	463.19	463.2
56	-OH	-C(O)NH- CH <sub>2</sub> COOH	H	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	481.16	481.2
57	-OH	-C(O)NH- シクロプロピル	H	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	463.19	463.2
58	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>	H	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	451.19	451.2
59	-OH	-C(O)NH <sub>2</sub>	H	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	423.16	424.0
60	-OH	-C(O)-NHCH <sub>3</sub>	H	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	437.17	437.4
61	-OH	-C(O)NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	465.21	465.2
62	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	-C(O)-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	479.22	479.2
63	-OH	-C(O)-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	451.19	451.2
64	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	-C(O)-N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	521.27	521.2
65	-OH	-C(O)-N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	493.24	493.2

10

20

30

40

## 【 0 4 2 9 】

## 【化 1 6 7 - 3】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
66	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	-C(O)-N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	521.27	521.2
67	-OH	-C(O)-N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	493.24	493.4
68	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	-C(O)NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - イミダゾール	H	C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	545.24	545.2
69	-OH	-C(O)NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - イミダゾール	H	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	517.21	517.2
70	-OH	-C(O)-NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	H	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	467.19	467.2
71	-OH	-C(O)NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	494.23	494.2
72	-OH	シクロプロピル	H	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	420.18	420.2
73	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	422.20	422.2
74	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	422.20	422.2
75	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	436.22	436.2
76	-OH	フェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	456.18	456.2
77	-OH	フェニル	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - COOH	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	528.21	528.4
78	-OH	2-ヒドロキシ- フェニル	-CH <sub>2</sub> - CHOH- CH <sub>2</sub> OH	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	546.22	546.2
79	-OH	2-メトキシ- フェニル	H	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	486.20	486.6
80	-OH	2,5-ジメトキシ- フェニル	H	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	516.21	516.2
81	-OH	2-CF <sub>3</sub> -フェニル	H	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	524.17	524.2
82	-OH	4-F-フェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	474.18	474.2
83	-OH	4-Cl-フェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	490.15	490.4
84	-OH	2-Cl-フェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	490.15	490.4
85	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	2-Cl-フェニル	H	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	518.18	518.4
86	-OH	2-メトキシ,5- フルオロフェニル	H	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	504.19	504.2
87	-OCH- (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-メトキシ,5- フルオロフェニル	H	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	546.23	546.2
88	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	2-メトキシ,5- フルオロフェニル	H	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	532.22	532.4
89	-OH	2-メチル- チオフェン	H	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	476.16	476.0
90	-OH	2-クロロ- チオフェン	H	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	496.10	497.0
91	-OH	-NHC(O)- CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	451.19	451.2
92	-OH	-NHC(O)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	479.22	479.2
93	-OH	-NHC(O)-O- CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	467.19	467.2

10

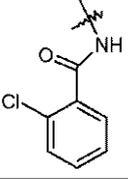
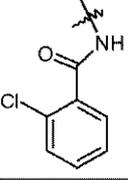
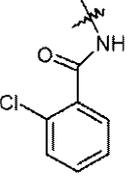
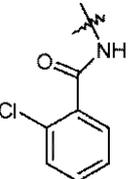
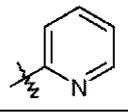
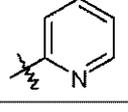
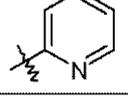
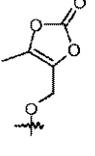
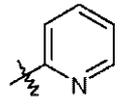
20

30

40

## 【 0 4 3 0 】

## 【化 1 6 7 - 4】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
94	-OH	-NHC(O)-CH <sub>2</sub> - OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	467.19	467.2
95	-OH	-NHC(O)-2- メトキシ -フェニル	H	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	529.20	529.2
96	-OH		H	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	533.15	533.2
97	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>		H	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	561.18	561.2
98	-OCH <sub>2</sub> - CH- (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		H	C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	589.21	589.2
99	-O-CH- (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		H	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	575.20	575.2
100	-OH	-NHC(O)-2- ピリジン	H	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	500.19	500.2
101	-OH	-NH <sub>2</sub>	H	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	395.16	395.0
102	-OH		H	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	457.18	457.6
103	-OCH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>		H	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	485.21	485.6
104	-OCH <sub>2</sub> - CH- (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		H	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	513.24	513.6
105			H	C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	569.20	569.4
106	-OH	ピラジン	H	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	458.18	458.2

10

20

30

40

## 【 0 4 3 1 】

## 【化 1 6 7 - 5】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
107	-O-CH-(CH <sub>3</sub> )O C(O)O- シクロ- ヘキシル	-C(O)CH <sub>3</sub>	H	C <sub>32</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	592.26	592.6
108	-NH <sub>2</sub>	-C(O)CH <sub>3</sub>	H	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	421.18	421.2
109	-OH	-CH(OH)-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	424.18	424.2
110	-OH	-CH(OH)-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	424.18	424.4
111	-OH	-C(CH <sub>3</sub> ) =N(OH)	H	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	437.17	437.4
112	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	H	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	436.22	436.4

42. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸

43. (2S, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 5 - ( 3 - カルバモイルピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸エチルエステル

44. (2S, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 5 - ( 3 - カルバモイルピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

45. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 5 - ( 3 - カルバモイルピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸エチルエステル

46. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 5 - ( 3 - カルバモイルピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

47. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸エチルエステル

48. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸

49. (2S, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸エチルエステル

50. (2S, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸

51. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸エチルエステル

52. (2S, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [ ( 5 - シクロプロピルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 2 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステル

53. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸

54. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [ ( 5 - シクロプロピルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 2 - ヒドロキシペンタン酸

10

20

30

40

50

## エチルエステル

55. (2S, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [ (5 - シクロプロピルカルバモイル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - 2 - ヒドロキシペンタン酸

56. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [5 - (カルボキシメチル - カルバモイル) - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

57. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [ (5 - シクロプロピルカルバモイル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - 2 - ヒドロキシペンタン酸

58. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [ (5 - カルバモイル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸エチルエステル

10

59. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [ (5 - カルバモイル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

60. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (5 - メチルカルバモイル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] ペンタン酸

61. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (5 - プロピルカルバモイル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] ペンタン酸

62. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [ (5 - ジメチルカルバモイル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸エチルエステル

63. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [ (5 - ジメチルカルバモイル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

20

64. (2S, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - (イソブチル - メチル - カルバモイル) - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ペンタン酸エチルエステル

65. (2S, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - (イソブチルメチル - カルバモイル) - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル] アミノ } - ペンタン酸

66. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - (イソブチルメチル - カルバモイル) - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル] アミノ } - ペンタン酸エチルエステル

30

67. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - (イソブチルメチル - カルバモイル) - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル] アミノ } - ペンタン酸

68. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - ( {5 - [2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルカルバモイル] - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル } アミノ ) ペンタン酸エチルエステル

69. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - ( {5 - [2 - (3H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルカルバモイル] - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル } アミノ ) ペンタン酸

70. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [5 - (2 - ヒドロキシ - エチルカルバモイル) - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ペンタン酸

40

71. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [5 - (2 - ジメチルアミノ - エチルカルバモイル) - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

72. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [ (5 - シクロプロピル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

73. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (5 - イソプロピル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ ] - ペンタン酸

74. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (5 - プロピル -

50

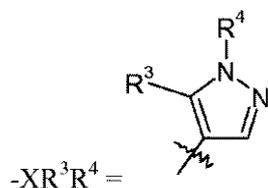
- 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) アミノ] - ペンタン酸
75. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [(5 - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸
76. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸
77. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[2 - (2 - カルボキシ - エチル) - 5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸
78. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[2 - (2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 5 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 10
79. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - (2 - メトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ペンタン酸
80. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[5 - (2, 5 - ジメトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸
81. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ペンタン酸 20
82. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸
83. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[5 - (4 - クロロフェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] -
84. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[5 - (2 - クロロフェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸
85. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[5 - (2 - クロロフェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸エチルエステル
86. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[5 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 30
87. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[5 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸イソプロピルエステル (HCL 塩)
88. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[5 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸エチルエステル
89. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - {[5 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ペンタン酸 40
90. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - {[5 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸
91. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - プロピオニルアミノ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸
92. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ペンタノイルアミノ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸
93. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [(5 - エトキシカルボニルアミノ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 50

94. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( 2 - メトキシ - アセチルアミノ ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸
95. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( 2 - メトキシ - ベンゾイルアミノ ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸
96. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 5 - ( 2 - クロロベンゾイルアミノ ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸
97. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 5 - ( 2 - クロロベンゾイルアミノ ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸エチルエステル 10
98. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 5 - ( 2 - クロロベンゾイルアミノ ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸イソブチルエステル
99. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - { [ 5 - ( 2 - クロロベンゾイルアミノ ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸イソプロピルエステル
100. (R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - ( { 5 - [ (ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル } - アミノ ) - ペンタン酸 20
101. (R) - 4 - [ ( 5 - アミノ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸
102. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸
103. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸エチルエステル
104. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸イソブチルエステル 30
105. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - 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
106. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - ピラジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] ペンタン酸
107. ( 2 R , 4 R ) - 4 - [ ( 5 - アセチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) アミノ ] - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルエステル
108. 5 - アセチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( ( 1 R , 3 R ) - 1 - ビフェニル - 4 - イルメチル - 3 - カルバモイル - 3 - ヒドロキシプロピル ) アミド 40
109. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] アミノ } ペンタン酸
110. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - ( ( R ) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] アミノ } ペンタン酸
111. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - { 1 - [ ( E ) - ヒドロキシイミノ ] - エチル } - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸
112. ( 2 R , 4 R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [ ( 5 - ブチル - 2 H - ピ 50

ラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

【 0 4 3 2 】

【 化 1 6 8 】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
113	-OH	H	H	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	380.15	380.2

10

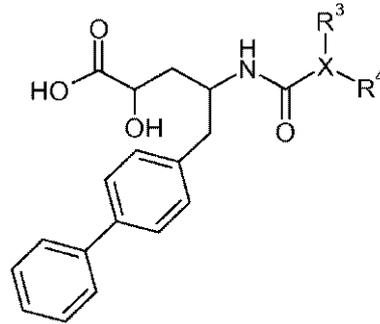
1 1 3 . ( R ) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] ペンタン酸

( 実施例 1 6 )

本明細書中の実施例に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、以下の式を有する化合物を T F A 塩として調製した。

【 0 4 3 3 】

【化 1 6 9】



10

実施例	-XR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
			計算値	測定値
1		C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	498.20	498.8
2		C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	498.20	498.6
3		C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	512.21	512.6
4		C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	528.21	528.4
5		C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	528.21	528.4
6		C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	484.18	484.6

20

30

40

1. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 4 - [ ( 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 , 3 a - ジアザ - ベンゾ [ e ] アズレン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

2. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 8 - オキサ - 11 , 14 - ジアザ - トリシクロ [ 9 . 2 . 1 . 0 2 , 7 ] テトラデカ - 1 ( 14 ) , 2 , 4 , 6 , 12 - ペンタエン - 12 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸

3. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 10 - オキサ - 5 , 6 - ジアザ - トリシクロ [ 9 . 4 . 0 . 0 2 , 6 ] ペンタデカ - 1 ( 15 ) , 2 , 4 , 11 , 13 - ペンタエン - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸

50

4. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( (S) - 8 - ヒドロキシ - 10 - オキサ - 5, 6 - ジアザ - トリシクロ [ 9 . 4 . 0 . 0 2 , 6 ] ペンタデカ - 1 ( 1 5 ) , 2 , 4 , 1 1 , 1 3 - ペンタエン - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸

5. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( (R) - 8 - ヒドロキシ - 10 - オキサ - 5, 6 - ジアザ - トリシクロ [ 9 . 4 . 0 . 0 2 , 6 ] ペンタデカ - 1 ( 1 5 ) , 2 , 4 , 1 1 , 1 3 - ペンタエン - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸

6. (2R, 4R) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - オキサ - 3 , 3 a - ジアザ - シクロペンタ [ a ] ナフタレン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸。

10

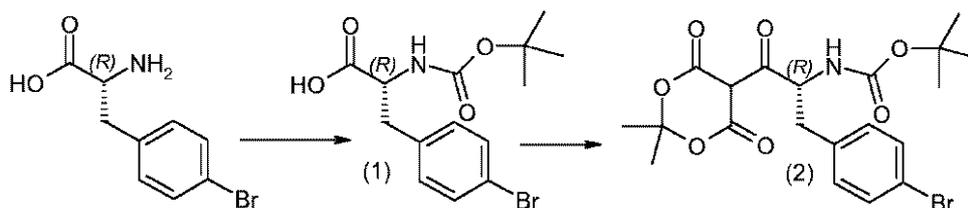
【 0 4 3 4 】

調製 9

(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

【 0 4 3 5 】

【 化 1 7 0 】



20

(R) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) プロピオン酸 ( 5 0 g 、 0 . 2 モル ) の MeCN ( 7 0 0 mL ) 溶液に、 NaOH ( 1 6 . 4 g 、 0 . 4 モル ) の水 ( 7 0 0 mL ) 溶液を - 5 で加えた。 1 0 分間攪拌後、 ( Boc )<sub>2</sub>O ( 4 4 . 7 g 、 0 . 2 モル ) の MeCN ( 1 0 0 mL ) 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 ( 8 0 0 mL ) で希釈し、 - 5 で、 1 M HCl で pH = 2 に酸性化した。この水性物質を DCM ( 3 × 2 0 0 mL ) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl ( 5 0 0 mL ) で洗浄し、 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 ( 6 6 . 5 g )。 LC - MS : 3 6 6 ( M + Na ) 、 7 0 9 ( 2 M + Na )。

30

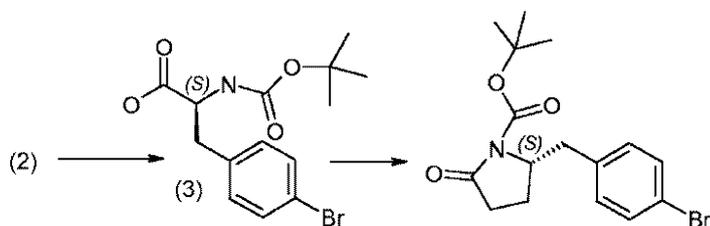
【 0 4 3 6 】

化合物 1 ( 6 6 . 5 g 、 1 9 3 μmol )、メルドラム酸 ( 3 3 . 4 g 、 2 3 2 mmol ) および DMA P ( 3 7 . 7 g 、 3 0 9 mmol ) の無水 DCM ( 6 0 0 mL ) 溶液に、 DCC ( 4 7 . 9 g 、 2 3 2 mmol ) の無水 DCM ( 2 0 0 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が認められた。この混合物を濾過し、 5 % KHSO<sub>4</sub> ( 5 × 2 0 0 mL )、飽和水性 NaCl ( 2 0 0 mL ) で洗浄し、冷蔵下で一晩、無水 MgSO<sub>4</sub> 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 ( 9 1 g ) を得た。 LC - MS : 4 9 2 ( M + Na ) 、 9 6 1 ( 2 M + Na )。

40

【 0 4 3 7 】

## 【化171】



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モル)を加えた。この混合物を - 5 で30分間  
 10 攪拌し、次いでNaBH<sub>4</sub> (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、MgSO<sub>4</sub>  
 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Et<sub>2</sub>O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)。

## 【0438】

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、淡黄色の油として、表題化合物を得た (38 g)。  
 20 LC-MS : 376 (M+Na)、729 (2M+Na)。

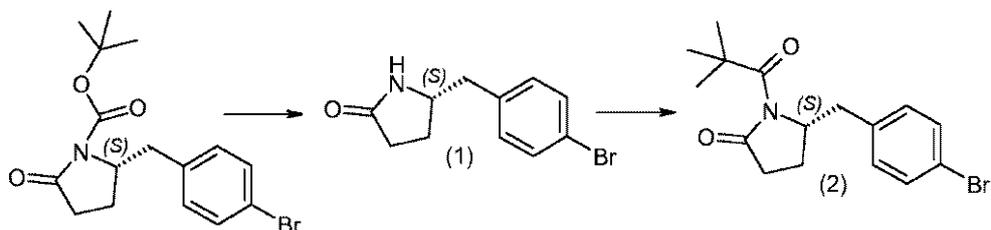
## 【0439】

## 調製10

(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

## 【0440】

## 【化172】



(S) - 2 - (4 - ブロモベンジル) - 5 - オキシピロリジン - 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モル)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NaHCO<sub>3</sub>  
 (3×200 mL)、水 (200 mL)で洗浄し、飽和水性NaCl (250 mL)で  
 40 洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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)。

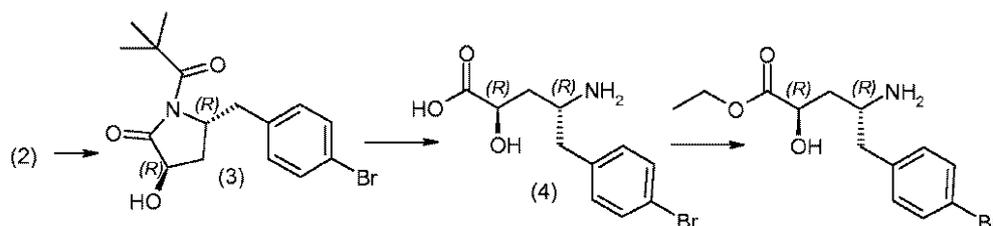
## 【0441】

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NH<sub>4</sub>Cl (300 mL)でクエンチし、Et  
 OAc (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、MgSO<sub>4</sub>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。  
 50 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 ( 18 g ) を得た。LC - MS : 360 ( M + Na )。

【 0442 】

【 化 173 】



10

化合物 2 ( 18 g、53 mmol ) の無水 THF ( 250 mL ) 溶液に、窒素下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 30 分間にわたり HMDS Na ( 47.7 mL、96 mmol ) を滴下添加した。 $-78^{\circ}\text{C}$  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 ( 31.6 g、106 mmol ) の溶液を 30 分間にわたり滴下添加した。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 2 時間攪拌後、この反応を飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 400 mL ) でクエンチし、EtOAc ( 3 x 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、 $\text{MgSO}_4$  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、淡黄色の固体として、化合物 3 ( 8.9 g ) を得た。LC - MS : 376 ( M + Na )。

20

【 0443 】

濃 HCl ( 81 mL、81 mmol ) 中の化合物 3 ( 8.9 g、25 mmol ) の溶液を、 $100^{\circ}\text{C}$  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、粗生成物を得た。これを  $\text{Et}_2\text{O}$  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 ( 7 g ) を得た。LC - MS : 323 ( M + H )。

【 0444 】

化合物 4 ( 7 g、22 mmol ) の EtOH ( 10 mL ) 溶液を、室温で EtOH ( 120 mL、960 mmol ) 中の 8 M HCl と混合した。この混合物を  $50^{\circ}\text{C}$  で 16 時間加熱し、次いで濃縮した。粗生成物を  $\text{Et}_2\text{O}$  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 )。

30

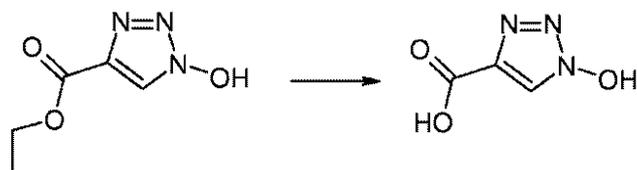
【 0445 】

調製 11

1 - ヒドロキシ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸

【 0446 】

【 化 174 】



40

1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 2.0 g、13 mmol ) および EtOH ( 25 mL ) を、水酸化リチウム一水和物 ( 1.6 g、38.2 mmol ) および水 ( 10 mL ) の予め溶解させた溶液と混合し、室温で 4 時間攪拌した。この混合物を部分的に濃縮し、HCl で酸性化することによって、沈殿を引き起こした。この固体を濾過し、真空下で乾燥させることによって、表題化合物を得た ( 1.3 g )。

【 0447 】

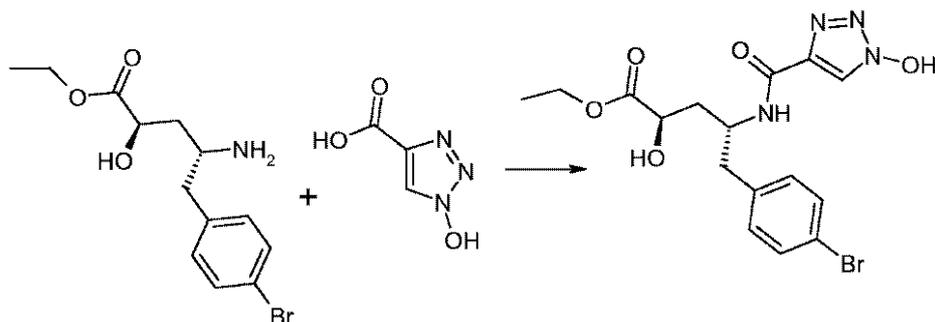
調製 12

50

(2R, 4R) - 5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸エチルエステル

【0448】

【化175】



10

1 - ヒドロキシ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (163 mg、1.3 mmol)、) 、HCTU (523 mg、1.3 mmol)、およびDMFを混合し、室温で5分間攪拌した。DIPEA (661 μL、3.8 mmol) および (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 (4 mg、1.3 mmol) を加え、生成した混合物を10分間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、精製する (C18カラム; 0.05% TFAを加えた、水中20~70% MeCN) ことによって、表題化合物を得た (330 mg)。

20

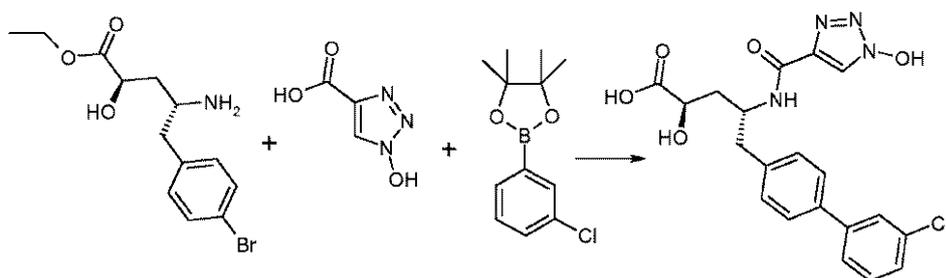
【0449】

(実施例17)

A. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] ペンタン酸

【0450】

【化176】



30

1 - ヒドロキシ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (17.6 mg、136 μmol) およびHCTU (56.4 mg、136 μmol) をDMF中で混合し、室温で5分間攪拌した。DIPEA (71.2 μL、409 μmol) および (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 (43 mg、140 μmol) を加え、生成した混合物を10分間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、精製した (C18逆相カラム)。精製した物質を3-クロロフェニルボロン酸、ピナコールエステル (48.1 mg、202 μmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41.8 mg、302 μmol)、EtOH (1 ml) および水 (0.3 ml) と混合した。酸素を除去し (高真空)、Silica Cat (登録商標) Pd(0) (0.09 mmol/g で充填; 112 mg、10.1 μmol) を窒素下で急速に加えた。この混合物を100 で20分間マイクロ波処理し、次いで濃縮した。この物質をAcOH中に再び溶解させ、分取HPLCで精製することによって、表題化合物を得た (12 mg)

40

50

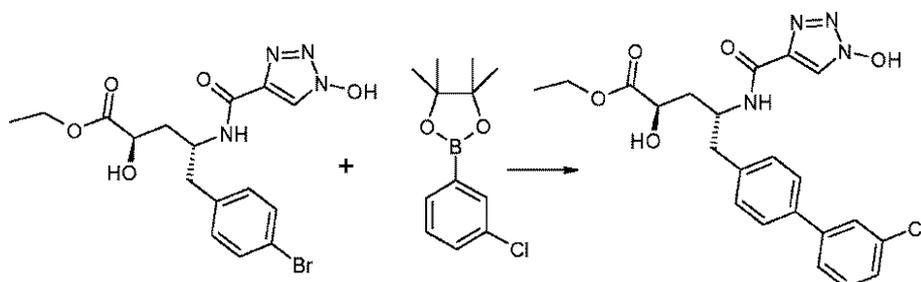
; 純度 95%)。C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> に対する MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 計算値 : 431.10 ; 測定値 : 431.4。

【0451】

B. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] ペンタン酸エチルエステル

【0452】

【化177】



10

(2R, 4R) - 5 - (4 - プロモ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸エチルエステル (120 mg、281 μmol) および 3 - クロロフェニルボロン酸、ピナコールエステル (120 mg、506 μmol) を、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (116 mg、842 μmol)、EtOH (3 mL)、および水 (0.8 mL) と混合した。次いで、Silica Cat (登録商標) DPP - Pd (280 μmol/g で充填 ; 1 mg、28 μmol) を加え、この混合物を 90 °C で加熱し、この反応を LC/MS でモニターした。2 時間後、反応が停止し、この混合物を濾過し、濃縮し、精製した (C18 逆相カラム ; 0.05% TFA を加えた、水中 30 ~ 70% MeCN)。EtOH (5.0 mL、86 mmol) およびジオキサン中 4 M の HCl (1.5 mL、6.0 mmol) を加え、生成した混合物を室温で 40 分間攪拌し、次いで濃縮し、精製することによって、表題化合物を得た (20 mg ; 純度 95%)。C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> に対する MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 計算値 : 459.14 ; 測定値 : 459.4。

20

30

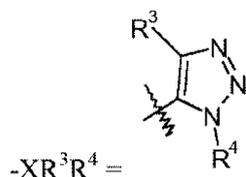
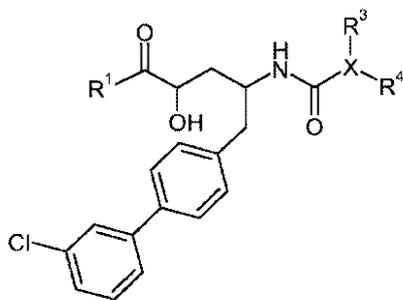
【0453】

(実施例 18)

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、以下の式を有する化合物を親化合物として、または TFA 塩として調製した。

【0454】

【化178】

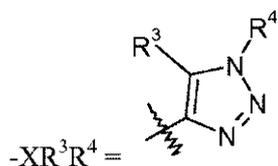


実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
1	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	443.14	443.4

1. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸エチルエステル (TFA 塩)

【0455】

【化179】

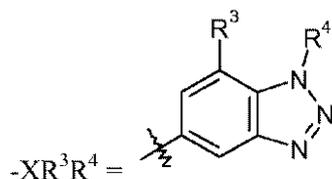


実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
2	-OH	H	H	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	415.11	415.4

2. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸 (TFA 塩)

【0456】

【化180】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
3	-OH	H	-OH	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	481.12	481.2
4	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	-OH	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	509.15	509.2

3. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸

4. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - ペ

10

20

30

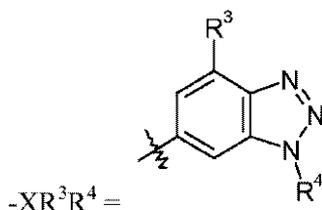
40

50

ンタン酸エチルエステル

【 0 4 5 7 】

【 化 1 8 1 】



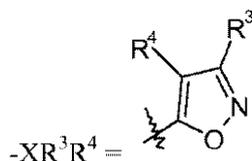
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
5	-OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-OH	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	537.18	537.2
6	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-OH	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	523.17	523.2

5 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロピフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸イソブチルエステル

6 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロピフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸イソプロピルエステル

【 0 4 5 8 】

【 化 1 8 2 】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
7	-OH	-C(O)CH <sub>3</sub>	H	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	457.11	457.2
8	-OH	-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	445.11	445.2
9	-OH	Cl	H	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	449.06	450.3
10	-OH	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	457.15	457.4
11	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	457.15	457.4
12	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	471.16	471.4
13	-OH	-C(OH)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	473.14	472.8
14	-OH	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	471.16	470.8

7 . ( 2 R , 4 R ) - 4 - [ ( 3 - アセチル - イソオキサゾール - 5 - 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

8 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロピフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸

9 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロ - ピフェニル - 4 - イル ) - 4 - [ ( 3 - クロロ - イソオキサゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

10 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロ - ピフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - イソプロピル - イソオキサゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸

11 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロ - ピフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - プロピル - イソオキサゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸

12 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロ - ピフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - イソブチル - イソオキサゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸

10

20

30

40

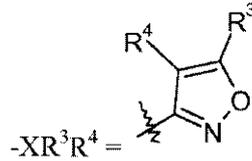
50

13. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - イソオキサゾール - 5 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸

14. (2R, 4R) - 4 - [ (3 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - 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

【0459】

【化183】



10

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
15	-OH	2-クロロフェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	525.09	525.4
16	-OH	2-ヒドロキシフェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	507.12	507.2

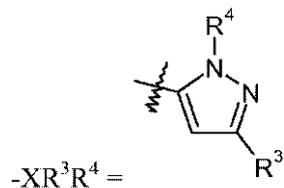
15. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - { [ 5 - (2 - クロロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

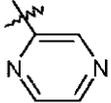
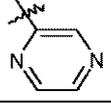
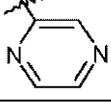
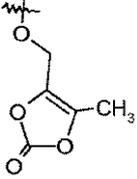
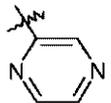
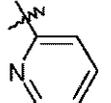
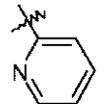
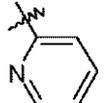
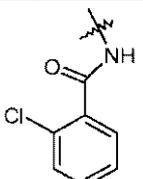
16. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - (2 - ヒドロキシフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸

【0460】

20

【化184-1】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
17	-OH	2-ヒドロキシフェニル	H	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	506.14	506.0
18	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-ヒドロキシフェニル	H	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	534.17	534.2
19	-OH		H	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	492.14	492.2
20	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	520.17	520.2
21	-OCH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )		H	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	548.20	548.2
22			H	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	604.15	604.1
23	-OH		H	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	491.14	491.2
24	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	519.17	519.2
25	-OCH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )		H	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	547.20	547.1
26	-OCH(CH <sub>3</sub> )		H	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	533.19	533.2
27	-OH		H	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	567.11	567.1

10

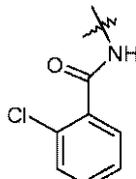
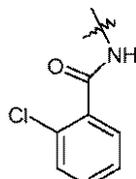
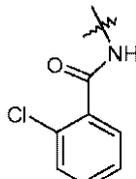
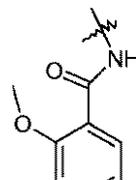
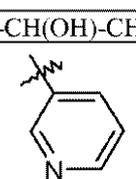
20

30

40

【0461】

## 【化 1 8 4 - 2】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS <i>m/z</i> : [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
28	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	595.14	595.1
29	-OCH <sub>2</sub> - CH(CH <sub>3</sub> )		H	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	623.18	623.2
30	-OCH(CH <sub>3</sub> )		H	C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	609.16	609.2
31	-OH		H	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	563.16	563.2
32	-OH	-CH(OH)-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	458.14	458.4
33	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	519.17	519.4

17. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸 (TFA塩)

18. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ 5 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸エチルエステル (TFA塩)

19. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (5 - ピラジン - 2 - イル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸 (TFA塩)

20. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (5 - ピラジン - 2 - イル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸エチルエステル

21. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (5 - ピラジン - 2 - イル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸イソブチルエステル

22. (2S, 4S) - 5 - (3' - クロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (5 - ピラジン - 2 - イル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 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 (TFA塩)

23. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ

10

20

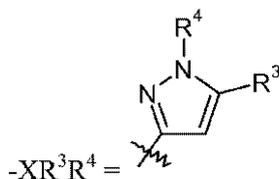
30

40

50

- 4 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] -  
 ペンタン酸 ( T F A 塩 )
- 24 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキ  
 シ - 4 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ]  
 - ペンタン酸エチルエステル
- 25 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキ  
 シ - 4 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ]  
 - ペンタン酸イソブチルエステル
- 26 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキ  
 シ - 4 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] 10  
 - ペンタン酸イソプロピルエステル
- 27 . ( 2 R , 4 R ) - 4 - { [ 5 - ( 2 - クロロベンゾイルアミノ ) - 2 H - ピラゾ  
 ール - 3 - カルボニル ] - 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 ( T F A 塩 )
- 28 . ( 2 R , 4 R ) - 4 - { [ 5 - ( 2 - クロロ - ベンゾイルアミノ ) - 2 H - ピラ  
 ザール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 5 - ( 3 ' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル ) -  
 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸エチルエステル ( T F A 塩 )
- 29 . ( 2 R , 4 R ) - 4 - { [ 5 - ( 2 - クロロ - ベンゾイルアミノ ) - 2 H - ピラ  
 ザール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 5 - ( 3 ' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル ) -  
 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸イソブチルエステル ( T F A 塩 ) 20
- 30 . ( 2 R , 4 R ) - 4 - { [ 5 - ( 2 - クロロ - ベンゾイルアミノ ) - 2 H - ピラ  
 ザール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 5 - ( 3 ' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル ) -  
 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸イソプロピルエステル ( T F A 塩 )
- 31 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキ  
 シ - 4 - { [ 5 - ( 2 - メトキシ - ベンゾイルアミノ ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボ  
 ニル ] - アミノ } - ペンタン酸
- 32 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキ  
 シ - 4 - { [ 5 - ( 1 - ヒドロキシ - エチル ) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ] -  
 アミノ } - ペンタン酸
- 33 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキ 30  
 シ - 4 - [ ( 5 - ピリジン - 3 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ]  
 - ペンタン酸エチルエステル ( T F A 塩 )
- 【 0 4 6 2 】

## 【化 1 8 5】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
34	-OH		H	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	491.14	491.2
35	-OH	-OH	-CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	444.12	444.4
36	-OCH <sub>2</sub> - CH(CH <sub>3</sub> )	-OH	-CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	500.19	500.0
37	-OH	-OH		C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	507.14	506.8
38	-OH	-OH	2-フルオロ- フェニル	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	524.13	523.8
39	-OH	-OH	3-クロロ- フェニル	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	540.10	539.6
40	-OH	-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	458.14	458.4

10

34. (2R, 4R) - 5 - (3'-クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ピリジン - 3 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸 (TFA 塩)

35. (2R, 4R) - 5 - (3'-クロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸

36. (2R, 4R) - 5 - (3'-クロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸イソブチルエステル

30

37. (2R, 4R) - 5 - (3'-クロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸 (TFA 塩)

38. (2R, 4R) - 5 - (3'-クロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 4 - {[1 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

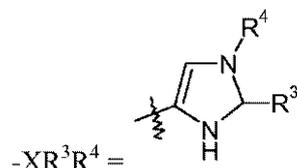
39. (2R, 4S) - 5 - (3'-クロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 4 - {[1 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

40

40. (2R, 4R) - 5 - (3'-クロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 4 - [(5 - エトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

## 【0463】

## 【化186】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
41	-OH	=O	フェニル	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	506.14	506.2
42	-OH	=O	3-クロロフェニル	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	541.10	540.6
43	-OH	=O	2-クロロフェニル	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	541.10	540.6
44	-OH	=O	4-フルオロフェニル	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	525.13	524.8

41. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸 (TFA塩)

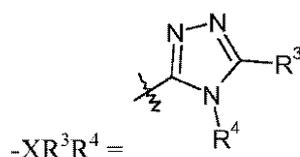
42. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 4 - {[1 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

43. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 4 - {[1 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

44. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 4 - {[1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

## 【0464】

## 【化187】

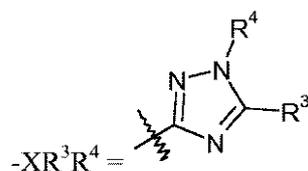


実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
45	-OH	-CF <sub>3</sub>	H	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	483.10	483.0

45. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - トリフルオロメチル - 4H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸 (TFA塩)

## 【0465】

## 【化188】

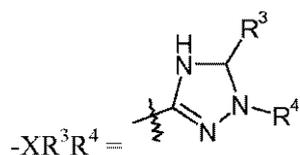


実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
46	-OH	Cl	H	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	449.07	449.0

46. (2R, 4R) - 5 - (3' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 4 - [(5 - クロロ - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 (TFA塩)

【 0 4 6 6 】

【 化 1 8 9 】

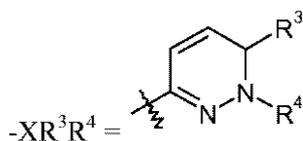


実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
47	-OH	=O	フェニル	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	507.14	507.2

47 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロピフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 5 - オキソ - 1 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸 ( T F A 塩 )

【 0 4 6 7 】

【 化 1 9 0 】



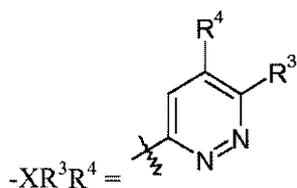
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
48	-OH	=O	ベンジル	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	532.16	532.2
49	-OH	=O	フェニル	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	518.14	518.2

48 . ( 2 R , 4 R ) - 4 - [ ( 1 - ベンジル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - 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 ( T F A 塩 )

49 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロピフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 6 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸 ( T F A 塩 )

【 0 4 6 8 】

【 化 1 9 1 】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
50	-OH	-OH	H	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	442.11	442.0

50 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 3 ' - クロロピフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 6 - ヒドロキシ - ピリダジン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸 ( T F A 塩 ) 。

【 0 4 6 9 】

( 実施例 1 9 )

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、以下の式を有する化合物を親化合物として調製した。

【 0 4 7 0 】

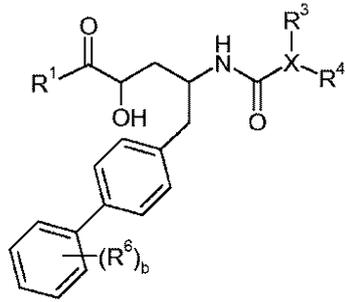
10

20

30

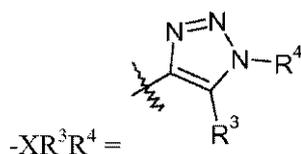
40

【化 1 9 2 - 1】



【 0 4 7 1】

【化 1 9 2 - 2】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	b	R <sup>6</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
							計算値	測定値
1	-OH	H	-OH	2	2',5'-ジCl	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	465.07	465.2
2	-OCH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-OH	2	2',5'-ジCl	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	521.13	521.2
3	-OCH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-OH	2	2',5'-ジCl	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	507.11	507.2
4	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	-OH	2	2',5'-ジCl	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	493.10	493.2
5	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>	H	-OH	2	2',5'-ジCl	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	563.18	563.2
6	-OH	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	449.10	449.2
7	-OCH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	505.16	505.2
8	-OCH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	491.14	491.4
9	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	477.13	477.0
10	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>	H	-OH	2	2'-F, 5'-Cl	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	547.20	547.2
11	-OCH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-O-CH <sub>2</sub> O-C(O)-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	2	2'-F, 5'-Cl	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> ClFN <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	620.22	620.0
12	-OH	H	-OH	2	2'-CH <sub>3</sub> , 5'-Cl	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	445.12	445.4
13	-OCH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-OH	2	2'-CH <sub>3</sub> , 5'-Cl	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	501.18	501.4
14	-OCH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-OH	2	2'-CH <sub>3</sub> , 5'-Cl	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	487.17	487.4
15	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	-OH	2	2'-CH <sub>3</sub> , 5'-Cl	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	473.15	473.2
16	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>3</sub>	H	-OH	2	2'-CH <sub>3</sub> , 5'-Cl	C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	543.23	543.4
17	-OH	H	-OH	1	2'-OCH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	427.15	427.2

1. (2R, 4R) - 5 - (2', 5' - ジクロロピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸

2. (2R, 4R) - 5 - (2', 5' - ジクロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸イソブチルエステル

3. (2R, 4R) - 5 - (2', 5' - ジクロロ - ピフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル

10

20

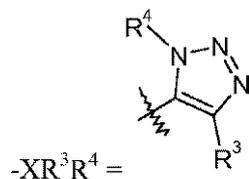
30

40

50

- ル) - アミノ] - ペンタン酸イソプロピルエステル
- 4 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 2 ' , 5 ' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ] - ペンタン酸エチルエステル
- 5 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 2 ' , 5 ' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ] - ペンタン酸ヘプチルエステル
- 6 . ( 2 R , 4 R ) - 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 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ] - ペンタン酸
- 7 . ( 2 R , 4 R ) - 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 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - 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 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ] - ペンタン酸イソプロピルエステル
- 9 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ] - ペンタン酸エチルエステル
- 10 . ( 2 R , 4 R ) - 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 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ] - ペンタン酸ヘプチルエステル
- 11 . ( 2 R , 4 R ) - 4 - { [ 1 - ( ( S ) - 2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルオキシメトキシ ) - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 5 - ( 5 ' - クロロ - 2 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸イソプロピルエステル
- 12 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 5 ' - クロロ - 2 ' - メチル - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ] - ペンタン酸
- 13 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 5 ' - クロロ - 2 ' - メチル - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ] - ペンタン酸イソブチルエステル
- 14 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 5 ' - クロロ - 2 ' - メチル - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ] - ペンタン酸イソプロピルエステル
- 15 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 5 ' - クロロ - 2 ' - メチル - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ] - ペンタン酸エチルエステル
- 16 . ( 2 R , 4 R ) - 5 - ( 5 ' - クロロ - 2 ' - メチル - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ] - ペンタン酸ヘプチルエステル
- 17 . ( 2 R , 4 R ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 1 - ヒドロキシ - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ] - 5 - ( 2 ' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル ) - ペンタン酸
- 【 0 4 7 2 】

【化193】



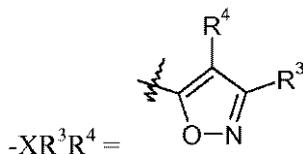
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	b	R <sup>6</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
							計算値	測定値
18	-OH	H	-OCH <sub>2</sub> O- C(O)-CH <sub>3</sub>	2	2'-F, 5'-Cl	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	521.12	521.1

10

18. (2R, 4R) - 4 - [ (3 - アセトキシメトキシ - 3H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ ] - 5 - (5' - クロロ - 2' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

【0473】

【化194】



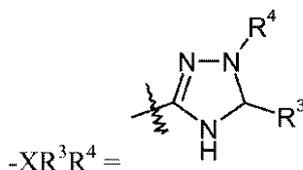
20

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	b	R <sup>6</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
							計算値	測定値
19	-OH	-OCH <sub>3</sub>	H	2	2'-F, 5'-Cl	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	463.10	463.2

19. (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 - [ (3 - メトキシ - イソキサゾール - 5 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸

【0474】

【化195】



30

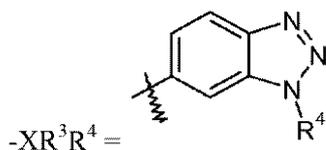
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	b	R <sup>6</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
							計算値	測定値
20	-OH	=O	フェニル	2	2'-F, 5'-Cl	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	525.13	525.2

20. (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 - [ (5 - オキソ - 1 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸

【0475】

40

【化 1 9 6】



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	b	R <sup>6</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
						計算値	測定値
21	-OH	-OCH <sub>2</sub> O-C(O)-CH <sub>3</sub>	2	2',5'-ジCl	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	587.10	587.1
22	-OCH <sub>2</sub> CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> O-C(O)CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	1	3'-Cl	C <sub>34</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	666.26	666.0

10

21. (2R, 4R) - 4 - [ (3 - アセトキシメトキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - アミノ ] - 5 - (2', 5' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

22. (2R, 4R) - 4 - { [3 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルオキシメトキシ) - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル] - アミノ } - 5 - (3' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸イソブチルエステル。

【0476】

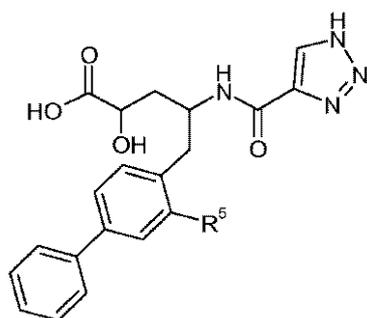
20

(実施例20)

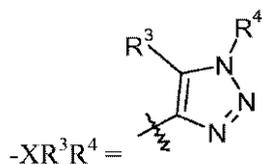
本明細書中の実施例において記載された手順に従い、適当な出発物質および試薬を代わりに使用して、以下の式を有する化合物を親化合物として、またはTFA塩として調製した。

【0477】

【化197】



30



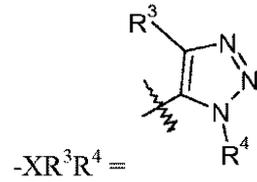
40

実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
1	H	H	Cl	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	415.11	415.4

1. (2R, 4R) - 5 - (3 - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸 (TFA塩)

【0478】

【化198】

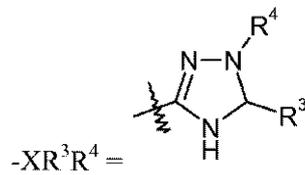


実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
1	H	H	Cl	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	415.11	415.2

2. (2R, 4R) - 5 - (3 - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸

【0479】

【化199】



実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
3	=O	3-クロロフェニル	Cl	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	541.10	541.2
4	=O	フェニル	Cl	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	507.14	507.2

3. (2R, 4R) - 5 - (3 - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 4 - { [1 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - [1, 2, 4]トリアゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

4. (2R, 4R) - 5 - (3 - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - オキソ - 1 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - [1, 2, 4]トリアゾール - 3 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸

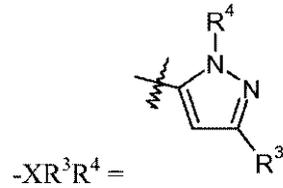
【0480】

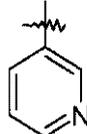
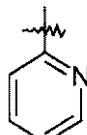
10

20

30

## 【化200】



実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
5	-C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	485.15	486.2
6	-C(O)N(CH <sub>3</sub> )- [(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ]	H	Cl	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	529.18	529.2
7	-C(O)-CH <sub>3</sub>	H	Cl	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	456.12	456.2
8		H	Cl	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	491.14	491.2
9		H	Cl	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	491.14	493.2

5. (2R, 4R) - 5 - (3 - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 4 - [ (5 - ジメチルカルバモイル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸

6. (2R, 4R) - 5 - (3 - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ( { 5 - [ (2 - メトキシ - エチル) - メチル - カルバモイル ] - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル } - アミノ ) - ペンタン酸

7. (2R, 4R) - 4 - [ (5 - アセチル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - 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

8. (2R, 4R) - 5 - (3 - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (5 - ピリジン - 3 - イル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸 (TFA塩)

9. (2R, 4R) - 5 - (3 - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (5 - ピリジン - 2 - イル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸 (TFA塩)。

## 【0481】

(実施例21)

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、以下の式を有する化合物を親化合物として調製した。

## 【0482】

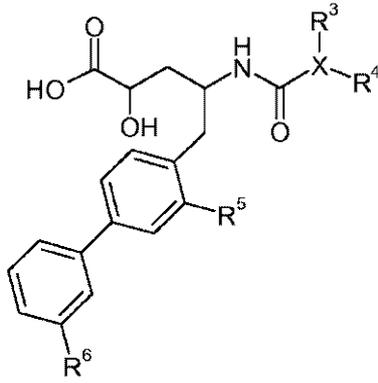
10

20

30

40

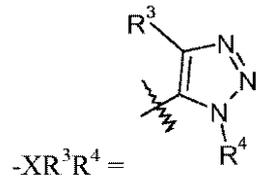
## 【化201】



10

## 【0483】

## 【化202】



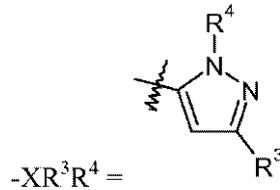
20

実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
						計算値	測定値
1	H	H	Cl	Cl	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	449.07	449.0

1. (2R, 4R) - 5 - (3, 3' - ジクロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (3H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸

## 【0484】

## 【化203】



30

実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
						計算値	測定値
2	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	492.10	492.2

2. (2R, 4R) - 5 - (3, 3' - ジクロロ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (5 - メトキシメチル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸。

40

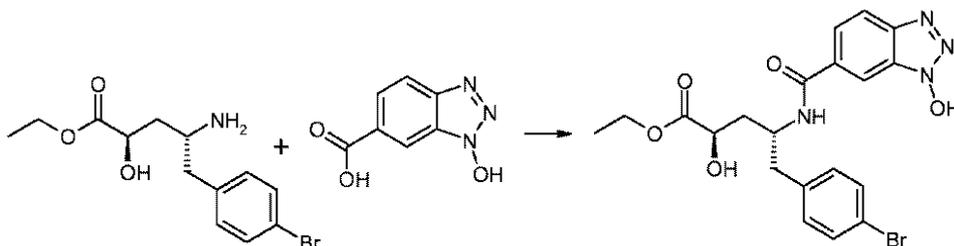
## 【0485】

## 調製13

(2R, 4R) - 5 - (4 - プロモフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ (3 - ヒドロキシ - 3H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - アミノ ] - ペンタン酸エチルエステル

## 【0486】

## 【化204】



HCTU (837 mg、2.0 mmol) を、1-ヒドロキシ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-6-カルボン酸 (362 mg、2.0 mmol) の溶液に加え、この混合物を室温で10分間攪拌した。次いで、DIPEA (529  $\mu$ L、3.0 mmol) および (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 (320 mg、1.0 mmol) を加え、生成した混合物を室温で15分間攪拌した。この混合物を真空中で濃縮し、生成した残渣を精製する (C18カラム、55 g、5% TFAを加えた、水中20~70% MeCN) ことによって、白色の固体として、表題化合物を得た (365 mg)。

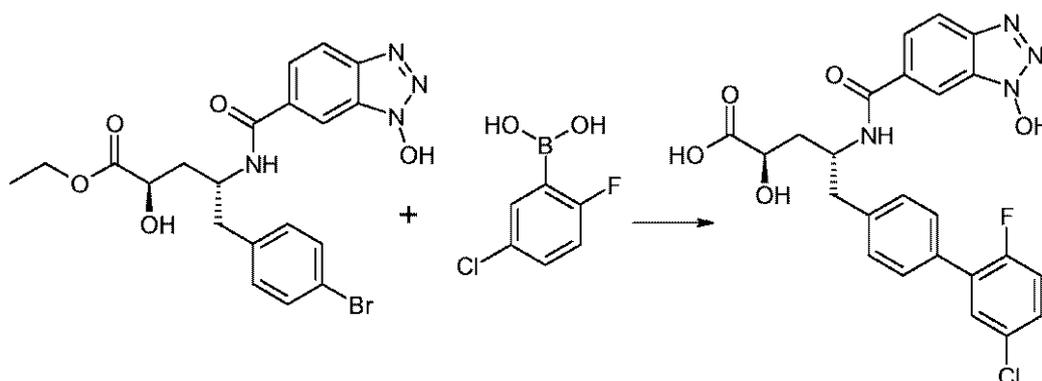
## 【0487】

(実施例22)

(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-[(3-ヒドロキシ-3H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸

## 【0488】

## 【化205】



Silica Cat (登録商標) DPP-Pd (0.3 mmol/g で充填; 37.4 mg、10  $\mu$ mol) を、EtOH (500  $\mu$ L) および水 (150  $\mu$ L) 中の (2R, 4R) - 5-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-4-[(3-ヒドロキシ-3H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸エチルエステル (50.0 mg、105  $\mu$ mol)、フェニルボロン酸 (157  $\mu$ mol、1.5 当量) および  $K_2CO_3$  (43.4 mg、314  $\mu$ mol) の溶液に加え、この反応混合物を100で10分間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、この後、水中1.0 MのLiOH (838  $\mu$ L、838  $\mu$ mol) を加え、この混合物を30分間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、分取HPLCで精製することによって、表題化合物を得た (17.9 mg; 純度98%)。  $C_{24}H_{20}ClFN_4O_5$  に対するMS m/z [M+H]<sup>+</sup> 計算値: 499.11; 測定値: 499.2。

## 【0489】

(実施例23)

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、以下の式を有する化合物を親化合物として、またはTFA塩として調製し

10

20

30

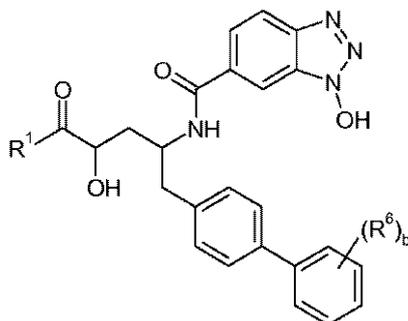
40

50

た。

【 0 4 9 0 】

【 化 2 0 6 】



実施例	R <sup>1</sup>	a	R <sup>6</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
					計算値	測定値
1	-OH	1	3'-CH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	461.17	461.2
2	-OH	2	2'-CH <sub>3</sub> , 5'-Cl	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	496.14	495.2
3	-OH	1	2'-OCH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	477.17	477.2
4	-OH	2	2',5'-ジCl	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	515.08	515.0
5	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	2',5'-ジCl	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	543.11	543.2
6	-OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	2',5'-ジCl	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	571.14	571.2
7	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	2',5'-ジCl	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	557.13	557.1
8	-OH	2	3'-Cl, 5'-OH	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	497.12	497.2

1. (2S, 4S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - 5 - ( 3' - メチル - ビフェニル - 4 - イル ) - ペンタン酸

2. (2S, 4S) - 5 - ( 5' - クロロ - 2' - メチル - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸

3. (2S, 4S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - 5 - ( 2' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル ) - ペンタン酸

4. (2S, 4S) - 5 - ( 2', 5' - ジクロロビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸

5. (2R, 4R) - 5 - ( 2', 5' - ジクロロビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸エチルエステル

6. (2R, 4R) - 5 - ( 2', 5' - ジクロロビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸イソブチルエステル

7. (2R, 4R) - 5 - ( 2', 5' - ジクロロビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸イソプロピルエステル ( T F A 塩 )

8. (2S, 4S) - 5 - ( 3' - クロロ - 5' - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [ ( 3 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - ペンタン酸。

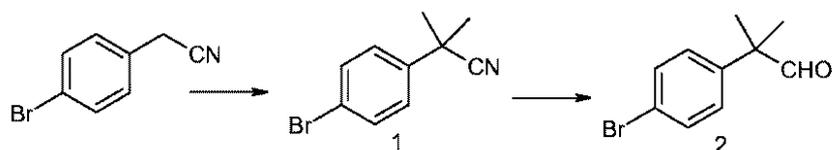
【 0 4 9 1 】

調製 1 4

( 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

【0492】

【化207】



2 - (4 - ブロモフェニル) アセトニトリル (130.0 g、0.7 モル) およびヨードメタン (103.9 mL、1.7 モル) の THF (1.0 L) 溶液に、10 で、NaH (鉱油中60%分散、66.7 g、1.7 モル) 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 (2.0 L) に注ぎ入れ、EtOAc (1.5 L) で抽出した。有機層を飽和水性NaClで洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮することによって、黄色の油として、化合物1を得た (175 g、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。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.72 (s, 6H)。

10

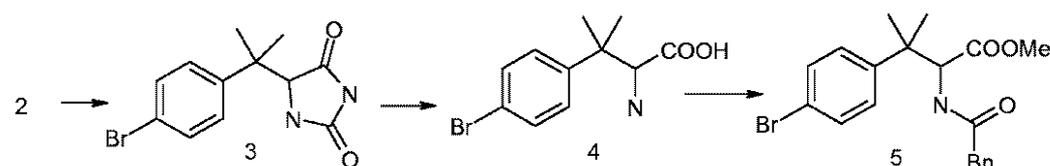
【0493】

化合物1 (175 g、鉱油を含有) の DCM (1.0 L) 溶液に -78 で、DIBAL (DCM中1.0 M溶液、700 mL、0.70 モル) 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3.0 N HCl (1.0 L) で慎重にクエンチした。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Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮することによって、黄色の油として、化合物2を得た (180 g)。これをさらなる精製なしでそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 9.48 (s, 1H), 7.53 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H)。

20

【0494】

【化208】



30

NaCNの水溶液 (1.0 LのH<sub>2</sub>O中に32.7 g、0.7 モル) に、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (380 g、4.0 モル) および化合物2 (180 g) 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 (350 mL) 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 (700 mL) および水 (250 mL) 中に懸濁させ、生成した混合物を室温で15分間攪拌した。沈殿物を濾過で収集し、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 (150 g)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

40

【0495】

6.0 N NaOH (400 mL) およびエタン - 1, 2 - ジオール (300 mL) 中の化合物3 (150 g、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。沈殿物を濾過で収集し、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 (250 g、NaCl塩を含有)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 300 MHz) 7.35 (d, J = 9.0

50

Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。

## 【0496】

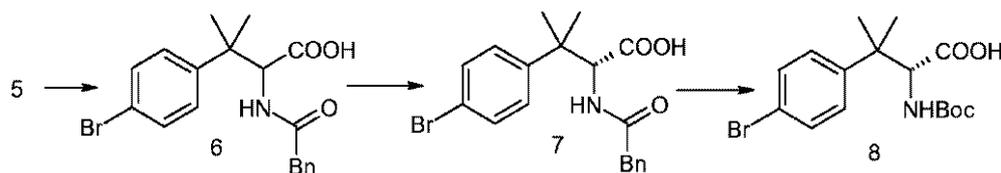
MeOH (1.0 L) 中の化合物 4 (250 g、NaCl 塩を含有) の懸濁液に、5 で塩化チオニル (72.0 mL、1.0 モル) を滴下添加した。この混合物を一晩還流させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を DCM (1.0 L) と、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (1.5 L) との間に分配した。有機層を飽和水性 NaCl で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮することによって、対応するメチルエステル (90.0 g) を得た。2-塩化フェニルアセチル (48.6 g、0.32 モル) を、エステル (90.0 g)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

10

## 【0497】

## 【化209】

20



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 × 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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化し、化合物 6 を得た (82.0 g)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 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)。

30

## 【0498】

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 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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)。

40

## 【0499】

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、その塩酸塩として対応するアミノ酸を得た。塩を水 (300 mL) に溶解させ、溶液を pH = 11 に調整した。(Boc)<sub>2</sub>O (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。

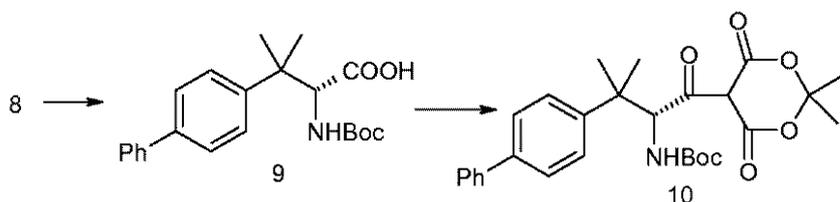
50

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 × 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 (37.0 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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)。

【0500】

【化210】

10



1.0 N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 mL) およびジオキサン (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(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.6 g、1.4 mmol) を加えた。この混合物を 75 °C 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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%)。

20

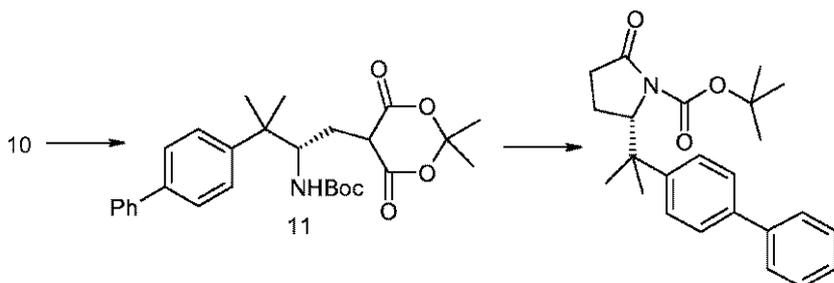
【0501】

化合物 9 (31.0 g、84 mmol)、メルドラム酸 (13.3 g、92 mmol) および DMA P (15.4 g、0.13 モル) の DCM (400 mL) 溶液を -5 °C 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 °C で一晩撹拌した。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 MgSO<sub>4</sub> 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。

30

【0502】

【化211】



40

化合物 10 の DCM (600 mL) 溶液を -5 °C に冷却し、AcOH (45.0 mL) を加えた。次いで NaBH<sub>4</sub> (7.0 g、0.2 モル) を 30 分間にわたり少量ずつ加え、この混合物を -5 °C で 3 時間撹拌した。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) で洗浄し、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (2 × 300 mL) で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> 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、キラリティーの点で純粋な化合物 11 を得た (13.0 g)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.61 (m, 10H)

50

, 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)。

【0503】

化合物11 (13.0g、27.0mmol)のトルエン(100.0mL)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)から再結晶化することによって、白色の固体として、表題化合物(8.0g)を得た。

【0504】

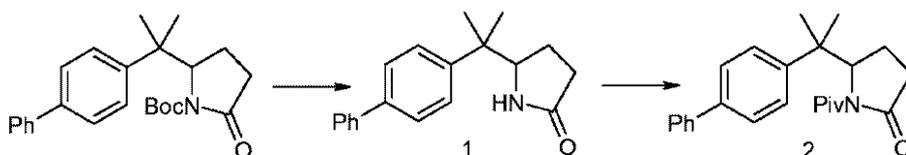
調製15

(2R, 4S)-4-アミノ-5-ピフェニル-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

10

【0505】

【化212】



3.0N HCl-EtOAc溶液(150mL)中の(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(14.0g、36.9mmol、ラセミ体)の混合物を、室温で3時間撹拌した。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(10.0g)を得た。

20

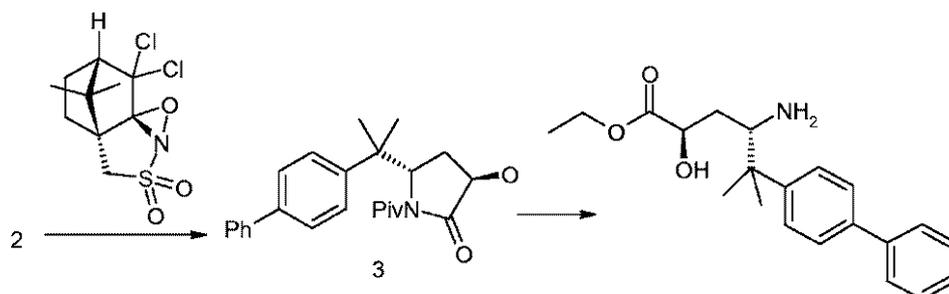
【0506】

化合物1(10.0g、35.8mmol)のTHF(80.0mL)溶液に、BuLi(ヘキサン中2.5M、15.0mL)を-78で滴下添加した。この混合物を30分間撹拌後、塩化ピバロイル(4.8mL、39.4mmol)を滴下添加した。この混合物を-78で1時間撹拌し、次いで飽和水性NH<sub>4</sub>Cl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MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。シリカゲル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(9.0g)。

30

【0507】

【化213】



40

化合物2(9.0g、24.7mmol)のTHF(50.0mL)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2.0M、18.5mL、37.0mmol)を滴下添加した。この混合物を20分間撹拌し、オキサジリジン誘導体(10.8g、37.0mmol)のTHF(30.0mL)溶液を滴下添加した。この混合物を-78で30分間撹拌し、次いで飽和水性NH<sub>4</sub>Clでクエンチした。生成した混合物をEtOAc(1.0L)で抽出し、抽出物を1.0N HClで洗浄し、飽和水性NaClで洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>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。シリカゲルフラッシュカラムクロマ

50

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(4.3g、ラセミ体)。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、キラリティーの点で純粋な化合物3を得た(1.4g)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 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]<sup>+</sup>。

## 【0508】

EtOH (15.0 mL) および 12.0 N HCl (15.0 mL) 中の化合物3 (1.7 g、160 mmol) の溶液を、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。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(0.6 g)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 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]<sup>+</sup>。

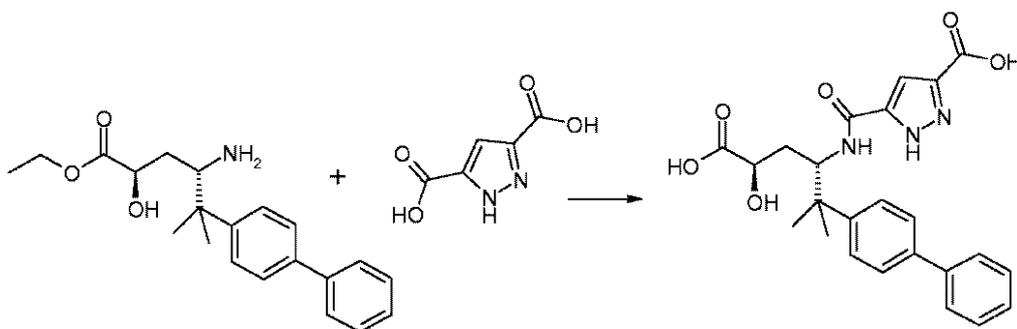
## 【0509】

(実施例24)

5-[ (S) - 2 - ビフェニル - 4 - イル - 1 - ( R ) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシ - エチル ] - 2 - メチル - プロピルカルバモイル ] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

## 【0510】

## 【化214】



(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)、3,5-ピラゾールジカルボン酸 (32 mg、0.2 mmol)、および HCTU (85 mg、0.2 mmol) を DMF (5 mL) 中で混合し、2分間攪拌した。DIPEA (79 mg、0.6 mmol) を加え、生成した混合物を50 で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させた。粗製物をEtOHに溶解させ、十分な当量の10 N NaOHを加えることによって、混合物を塩基性にした。最終の脱保護が完了するまで、反応を1時間にわたり密にモニターした。次いでこの混合物を等量の酢酸で再酸性化し、減圧下で蒸発させた。逆相クロマトグラフィー (10~70% MeCN 勾配) を使用して、生成物を精製することによって、TFA塩として、表題化合物を得た (14 mg; 純度90%)。C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> に対する MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 計算値: 452.17; 測定値: 452.2。

## 【0511】

(実施例25)

10

20

30

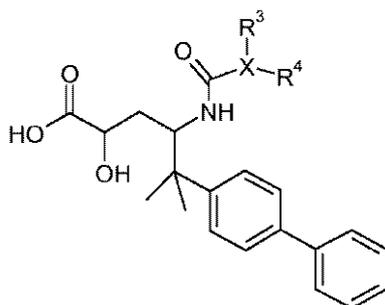
40

50

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、以下の式を有する化合物を親化合物として、またはTFA塩として調製した。

【0512】

【化215】



10

実施例	-XR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	式	MS m/z: [M+H] <sup>+</sup>	
			計算値	測定値
1		C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	409.18	409.4
2		C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	425.17	425.2
3		C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	425.16	425.2

20

1. (2R, 4S) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 4 - [(1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘキサノ酸 (TFA塩)

2. (2R, 4S) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(1 - ヒドロキシ - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - メチル - ヘキサノ酸 (TFA塩)

30

3. (2R, 4S) - 5 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - ヒドロキシ - 4 - [(3 - ヒドロキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - 5 - メチル - ヘキサノ酸。

【0513】

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 (IC<sub>50</sub>) 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。

【0514】

40

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、150mM NaCl、50mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (トリス) pH7.5; Bordier (1981年) J. Biol. Chem. 256巻: 1604~1607頁) の中に、腎臓1グラムあたり5mLの緩衝剤の比率で入れた。ポリト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分で5分間、1000×gでホモジネートを遠心分離した。ペレットを20mL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 (15~20mL) を、25mLの氷冷したクッション緩衝剤

50

(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。

## 【0515】

## 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

## 【0516】

このアッセイは、アッセイ緩衝剤(NEP: 50 mM HEPES、pH 7.5、100 mM 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)、10 μM ZnSO<sub>4</sub>; ACE: 50 mM HEPES、pH 7.5、100 mM NaCl、0.01% Tween-20、1 μM ZnSO<sub>4</sub>)中で、蛍光発生ペプチド基質を濃度10 μM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1 μM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

## 【0517】

10 μM ~ 20 pM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。

30

## 【0518】

プレートは、励起波長および発光波長をそれぞれ320 nmおよび405 nmに設定した蛍光光度計で読み取った。式(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA):

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

(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。

## 【0519】

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ため、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。

40

## 【0520】

## 【表1-1】

実施例	$pK_i$
1-A	n.d.
1-B	$\geq 9.0$

実施例	$pK_i$
15-64	n.d.
15-65	7.0-7.9

## 【0521】

【表 1 - 2】

実施例	pK <sub>i</sub>	実施例	pK <sub>i</sub>
1-C	n.d.	15-66	n.d.
1-D	n.d.	15-67	≥9.0
1-E	n.d.	15-68	n.d.
1-F	n.d.	15-69	7.0-7.9
1-G	n.d.	15-70	8.0-8.9
2-A	n.d.	15-71	8.0-8.9
2-B	n.d.	15-72	7.0-7.9
2-C	≥9.0	15-73	7.0-7.9
2-D	≥9.0	15-74	7.0-7.9
2-E	n.d.	15-75	8.0-8.9
3-A	n.d.	15-76	8.0-8.9
3-B	n.d.	15-77	7.0-7.9
3-C	8.0-8.9	15-77	8.0-8.9
3-D	≥9.0	15-79	≥9.0
4-A	n.d.	15-80	≥9.0
4-B	≥9.0	15-81	7.0-7.9
5-A	n.d.	15-82	8.0-8.9
5-B	≥9.0	15-83	≥9.0
6-A	n.d.	15-84	≥9.0
6-B	≥9.0	15-85	n.d.
7-A	n.d.	15-86	≥9.0
7-B	≥9.0	15-87	n.d.
7-C	n.d.	15-88	n.d.
8-A	n.d.	15-89	≥9.0
8-B	≥9.0	15-90	≥9.0
9	7.0-7.9	15-91	7.0-7.9
10-1	n.d.	15-92	7.0-7.9
10-2	8.0-8.9	15-93	7.0-7.9
10-3	≥9.0	15-94	7.0-7.9
10-4	n.d.	15-95	8.0-8.9
10-5	n.d.	15-96	≥9.0
10-6	7.0-7.9	15-97	n.d.
10-7	7.0-7.9	15-98	n.d.
10-8	n.d.	15-99	n.d.
10-9	8.0-8.9	15-100	8.0-8.9
10-10	8.0-8.9	15-101	7.0-7.9
10-11	7.0-7.9	15-102	≥9.0
10-12	8.0-8.9	15-103	n.d.
11-1	8.0-8.9	15-104	n.d.
11-2	7.0-7.9	15-105	n.d.
11-3	8.0-8.9	15-106	8.0-8.9
11-4	8.0-8.9	15-107	n.d.
11-5	n.d.	15-108	7.0-7.9
11-6	8.0-8.9	15-109	8.0-8.9
11-7	8.0-8.9	15-110	8.0-8.9
11-8	7.0-7.9	15-111	≥9.0

10

20

30

40

【 0 5 2 2 】

【表 1 - 3】

実施例	pK <sub>i</sub>
11-9	7.0-7.9
11-10	n.d.
11-11	8.0-8.9
11-12	n.d.
11-13	≥9.0
11-14	n.d.
11-15	7.0-7.9
12-1	8.0-8.9
12-2	8.0-8.9
12-3	8.0-8.9
12-4	≥9.0
12-5	≥9.0
12-6	≥9.0
12-7	≥9.0
12-8	≥9.0
12-9	≥9.0
12-10	8.0-8.9
12-11	≥9.0
12-12	8.0-8.9
12-13	≥9.0
12-14	7.0-7.9
12-15	8.0-8.9
12-16	≥9.0
12-17	8.0-8.9
12-18	8.0-8.9
12-19	7.0-7.9
12-20	8.0-8.9
12-21	≥9.0
12-22	≥9.0
12-23	8.0-8.9
12-24	7.0-7.9
12-25	7.0-7.9
12-26	8.0-8.9
12-27	≥9.0
13-1	8.0-8.9
13-2	n.d.
13-3	7.0-7.9
13-4	n.d.
13-5	7.0-7.9
13-6	7.0-7.9
13-7	7.0-7.9
13-8	7.0-7.9
14	8.0-8.9
15-1	7.0-7.9
15-2	8.0-8.9
15-3	8.0-8.9

実施例	pK <sub>i</sub>
15-112	8.0-8.9
15-113	7.0-7.9
16-1	≥9.0
16-2	7.0-7.9
16-3	8.0-8.9
16-4	8.0-8.9
16-5	7.0-7.9
16-6	8.0-8.9
17-A	≥9.0
17-B	n.d.
18-1	n.d.
18-2	≥9.0
18-3	≥9.0
18-4	n.d.
18-5	n.d.
18-6	n.d.
18-7	≥9.0
18-8	≥9.0
18-9	≥9.0
18-10	≥9.0
18-11	≥9.0
18-12	≥9.0
18-13	≥9.0
18-14	≥9.0
18-15	≥9.0
18-16	≥9.0
18-17	≥9.0
18-18	n.d.
18-19	≥9.0
18-20	n.d.
18-21	n.d.
18-22	n.d.
18-23	≥9.0
18-24	n.d.
18-25	n.d.
18-26	n.d.
18-27	≥9.0
18-28	n.d.
18-29	n.d.
18-30	n.d.
18-31	≥9.0
18-32	≥9.0
18-33	n.d.
18-34	≥9.0
18-35	≥9.0
18-36	n.d.

10

20

30

40

【 0 5 2 3 】

【表 1 - 4】

実施例	pK <sub>i</sub>	実施例	pK <sub>i</sub>
15-4	8.0-8.9	18-37	≥9.0
15-5	≥9.0	18-38	≥9.0
15-6	7.0-7.9	18-39	≥9.0
15-7	8.0-8.9	18-40	≥9.0
15-8	8.0-8.9	18-41	≥9.0
15-9	8.0-8.9	18-42	≥9.0
15-10	8.0-8.9	18-43	≥9.0
15-11	8.0-8.9	18-44	≥9.0
15-12	7.0-7.9	18-45	≥9.0
15-13	8.0-8.9	18-46	≥9.0
15-14	8.0-8.9	18-47	≥9.0
15-15	8.0-8.9	18-48	8.0-8.9
15-16	8.0-8.9	18-49	8.0-8.9
15-17	7.0-7.9	18-50	≥9.0
15-18	n.d.	19-1	≥9.0
15-19	7.0-7.9	19-2	n.d.
15-20	8.0-8.9	19-3	n.d.
15-21	≥9.0	19-4	n.d.
15-22	8.0-8.9	19-5	n.d.
15-23	7.0-7.9	19-6	≥9.0
15-24	8.0-8.9	19-7	n.d.
15-25	≥9.0	19-8	n.d.
15-26	≥9.0	19-9	n.d.
15-27	≥9.0	19-10	n.d.
15-28	≥9.0	19-11	n.d.
15-29	n.d.	19-12	≥9.0
15-30	≥9.0	19-13	n.d.
15-31	8.0-8.9	19-14	n.d.
15-32	8.0-8.9	19-15	n.d.
15-33	≥9.0	19-16	n.d.
15-34	8.0-8.9	19-17	≥9.0
15-35	≥9.0	19-18	≥9.0
15-36	8.0-8.9	19-19	≥9.0
15-37	8.0-8.9	19-20	≥9.0
15-38	8.0-8.9	19-21	≥9.0
15-39	7.0-7.9	19-22	n.d.
15-40	8.0-8.9	20-1	≥9.0
15-41	n.d.	20-2	≥9.0
15-42	≥9.0	20-3	≥9.0
15-43	n.d.	20-4	≥9.0
15-44	8.0-8.9	20-5	≥9.0
15-45	n.d.	20-6	≥9.0
15-46	≥9.0	20-7	≥9.0
15-47	n.d.	20-8	≥9.0
15-48	≥9.0	20-9	8.0-8.9
15-49	n.d.	21-1	≥9.0

10

20

30

40

【 0 5 2 4 】

【表 1 - 5】

実施例	pK <sub>i</sub>	実施例	pK <sub>i</sub>
15-50	7.0-7.9	21-2	≥9.0
15-51	n.d.	22	≥9.0
15-52	n.d.	23-1	≥9.0
15-53	8.0-8.9	23-2	≥9.0
15-54	n.d.	23-3	≥9.0
15-55	7.0-7.9	23-4	≥9.0
15-56	8.0-8.9	23-5	n.d.
15-57	≥9.0	23-6	n.d.
15-58	n.d.	23-7	n.d.
15-59	8.0-8.9	23-8	≥9.0
15-60	≥9.0	24	≥9.0
15-61	≥9.0	25-1	7.0-7.9
15-62	n.d.	25-2	8.0-8.9
15-63	≥9.0	25-3	≥9.0

n.d. = 決定せず

## アッセイ 2

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 120 mg / 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、5 mL / 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 (1.0 μg / 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; 30 μg / kg) のボラス 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。尿容量は、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。

## 【0525】

## 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

10

20

30

40

50

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。

【0526】

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。

【0527】

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。

【0528】

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、または等価物に置き換え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考として本明細書中に援用されているのと同程度まで、これら全体が参考として本明細書に援用されている。

## フロントページの続き

## (51)Int.Cl.

C 0 7 D 237/24 (2006.01)  
 C 0 7 D 239/28 (2006.01)  
 C 0 7 D 239/36 (2006.01)  
 C 0 7 D 241/24 (2006.01)  
 C 0 7 D 249/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 249/10 (2006.01)  
 C 0 7 D 249/12 (2006.01)  
 C 0 7 D 249/18 (2006.01)  
 C 0 7 D 257/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 261/18 (2006.01)  
 C 0 7 D 263/34 (2006.01)  
 C 0 7 D 263/56 (2006.01)  
 C 0 7 D 271/06 (2006.01)  
 C 0 7 D 277/56 (2006.01)  
 C 0 7 D 307/68 (2006.01)  
 C 0 7 D 333/40 (2006.01)  
 C 0 7 D 333/68 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/06 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)  
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 403/06 (2006.01)  
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)  
 C 0 7 D 405/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)  
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 409/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/423 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/341 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/421 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4965 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/50 (2006.01)

## F I

C 0 7 D 237/24  
 C 0 7 D 239/28  
 C 0 7 D 239/36  
 C 0 7 D 241/24  
 C 0 7 D 249/04 5 0 6  
 C 0 7 D 249/10  
 C 0 7 D 249/12 5 0 1  
 C 0 7 D 249/12 5 0 3  
 C 0 7 D 249/18 5 0 1  
 C 0 7 D 249/18 5 0 2  
 C 0 7 D 249/18 5 0 3  
 C 0 7 D 249/18 5 0 5  
 C 0 7 D 257/04 P  
 C 0 7 D 261/18  
 C 0 7 D 263/34  
 C 0 7 D 263/56  
 C 0 7 D 271/06  
 C 0 7 D 277/56  
 C 0 7 D 307/68  
 C 0 7 D 333/40  
 C 0 7 D 333/68  
 C 0 7 D 401/04  
 C 0 7 D 401/06  
 C 0 7 D 401/12  
 C 0 7 D 403/04  
 C 0 7 D 403/06  
 C 0 7 D 403/12  
 C 0 7 D 405/04  
 C 0 7 D 405/12  
 C 0 7 D 405/14  
 C 0 7 D 409/04  
 C 0 7 D 413/04  
 C 0 7 D 471/04 1 0 1  
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 E  
 C 0 7 D 498/04 1 1 6  
 C 0 7 D 498/04 1 1 2 Q  
 A 6 1 K 31/415  
 A 6 1 K 31/4155  
 A 6 1 K 31/505  
 A 6 1 K 31/42  
 A 6 1 K 31/4192  
 A 6 1 K 31/4196  
 A 6 1 K 31/423  
 A 6 1 K 31/437  
 A 6 1 K 31/341  
 A 6 1 K 31/381  
 A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/465 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/421
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/426
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/4965
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/50
A 6 1 K 31/5365 (2006.01)	A 6 1 K 31/465
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/41
A 6 1 K 31/4162 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4166 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/5365
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/553
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/4162
	A 6 1 K 31/4166
	A 6 1 K 45/00
	A 6 1 P 43/00 1 1 1
	A 6 1 P 9/12
	A 6 1 P 9/04
	A 6 1 P 13/12
	A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(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, フランコーニア ストリート 3 4 5

(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 ヒューズ, アダム ディー.

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

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 0 / 1 3 6 4 7 4 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 0 / 1 3 6 4 9 3 (WO, A 1)

特表 2 0 0 8 - 5 3 0 0 4 5 (JP, A)

特開平 0 5 - 3 1 0 6 6 4 (JP, A)

GARY M KSANDER, DICARBOXYLIC ACID DIPEPTIDE NEUTRAL ENDOPEPTIDASE INHIBITORS, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1 9 9 5 年 5 月 1 日, V38 N 10, P1689-1700

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 1 3 / 8 1

C 0 7 D 2 1 3 / 8 2

C 0 7 D 2 3 1 / 1 4

C 0 7 D 2 3 3 / 9 0

C07D 237/04  
C07D 237/24  
C07D 239/28  
C07D 239/36  
C07D 241/24  
C07D 249/04  
C07D 249/10  
C07D 249/12  
C07D 249/18  
C07D 257/04  
C07D 261/18  
C07D 263/34  
C07D 263/56  
C07D 271/06  
C07D 277/56  
C07D 307/68  
C07D 333/40  
C07D 333/68  
C07D 401/04  
C07D 401/06  
C07D 401/12  
C07D 403/04  
C07D 403/06  
C07D 403/12  
C07D 405/04  
C07D 405/12  
C07D 405/14  
C07D 409/04  
C07D 413/04  
C07D 471/04  
C07D 498/04  
CAplus/REGISTRY(STN)